

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.08.003

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2020.08.003>

不同组织学类型结直肠腺癌的临床病理和免疫组织化学特征

裴笑月, 胡波, 吕玲, 李晓慧

(大连大学附属新华医院病理科, 辽宁 大连 116021)

[摘要] **目的:** 探讨不同组织学类型结直肠腺癌的临床病理及免疫组织化学特征。**方法:** 收集临床资料完善的结直肠腺癌292例, 免疫组织化学SP法检测所有肿瘤组织中突变型p53、错配修复蛋白及EGFR蛋白的表达, 统计分析所有病例的临床病理参数及3种蛋白质的表达意义。**结果:** 292例结直肠腺癌中, 伴微乳头状结构的腺癌11例, 黏液腺癌19例, 管状腺癌262例。临床病理特征上, 伴微乳头状结构腺癌的脉管侵犯程度显著高于管状腺癌和黏液腺癌($P<0.05$)。伴微乳头状结构腺癌的神经过度侵犯程度及淋巴结转移率均显著高于管状腺癌($P<0.05$)。伴微乳头状结构腺癌的III期比例显著多于管状腺癌($P<0.05$)。伴微乳头状结构腺癌和管状腺癌在直肠部位的比例显著多于黏液腺癌($P<0.05$)。管状腺癌的发生年龄显著高于黏液腺癌($P<0.05$)。免疫组织化学特征上, 突变型p53在伴微乳头状结构腺癌及管状腺癌表达的阳性率均显著高于黏液腺癌($P<0.05$)。EGFR蛋白在管状腺癌表达的阳性率显著高于黏液腺癌($P<0.05$)。错配修复蛋白的阳性表达与3种结直肠癌类型均无明显相关性($P>0.05$)。**结论:** 不同亚型结直肠腺癌中存在肿瘤的异质性, 正确识别结直肠腺癌的组织学类型有助于肿瘤个体化治疗及预后的评估。

[关键词] 结直肠腺癌; 伴微乳头状结构的腺癌; 管状腺癌; 黏液腺癌

Clinicopathological and immunohistochemical features in different histological types of colorectal carcinoma

PEI Xiaoyue, HU Bo, LÜ Ling, LI Xiaohui

(Department of Pathology, Xinhua Hospital Affiliated to Dalian University, Dalian Liaoning 116021, China)

Abstract **Objective:** To investigate the clinicopathological and immunohistochemical characteristics of different histological types of colorectal carcinoma. **Methods:** A total of 292 cases of colorectal carcinoma with complete clinical data were collected. The protein expression of p53, mismatch repair protein and EGFR in all tumor tissues was detected by immunohistochemical method and their clinicopathological and immunohistochemical features was analyzed. **Results:** Among the 292 cases of colorectal adenocarcinoma, 11 cases were adenocarcinoma with micropapillary structure, 19 cases were mucinous adenocarcinoma, and 262 cases were tubular adenocarcinoma. The degree of vascular invasion with micropapillary adenocarcinoma was significantly higher than that of tubular adenocarcinoma and mucinous adenocarcinoma ($P<0.05$). The degree of nerve invasion and lymph

收稿日期 (Date of reception): 2019-08-13

通信作者 (Corresponding author): 胡波, Email: hubo478@126.com

node metastasis of adenocarcinoma with micropapillary structure were significantly higher than those of tubular adenocarcinoma ($P<0.05$). The III period ratio of adenocarcinoma with micropapillary structure was significantly more than that of the tubular adenocarcinoma ($P<0.05$). The proportion of micropapillary adenocarcinoma and tubular adenocarcinoma in the rectum was significantly more than that of mucinous adenocarcinoma ($P<0.05$). The age of tubular adenocarcinoma was significantly higher than that of mucinous adenocarcinoma ($P<0.05$). Immunohistochemical characteristics showed that the positive rates of p53 expression in adenocarcinoma with micropapillary structure and tubular adenocarcinoma were significantly higher than those in mucinous adenocarcinoma ($P<0.05$). The expression of EGFR protein in tubular adenocarcinoma was significantly higher than that in mucinous adenocarcinoma ($P<0.05$). The expression of mismatch repair protein had no relationship with the three types of colorectal cancer ($P>0.05$). **Conclusion:** There is tumor heterogeneity in different subtypes of colorectal carcinoma. Correctly identifying the histological type of colorectal adenocarcinoma is helpful to the individualized treatment and prognosis evaluation of the tumor.

Keywords colorectal carcinoma; micropapillary adenocarcinoma; tubular adenocarcinoma; mucinous adenocarcinoma

作为全球发病率、病死率第三高的恶性肿瘤^[1], 结直肠癌一直受到了密切的关注。目前的研究虽然取得了一些进展, 但结直肠癌的疗效及预后一直存在很大差异, 因此探讨结直肠癌的个体差异尤为重要。孙燕滨等^[2]认为不同部位的结直肠癌是不同分子异质性的疾病, 但关于结直肠癌组织学类型的临床病理分析较少。实际上, 不同类型结直肠癌具有不同的临床病理意义, 已有研究^[3-5]发现: 微乳头状腺癌具有较高的脉管侵犯能力和淋巴结转移率, 表现高侵袭能力。在分子水平上, 突变型p53、错配修复蛋白及EGFR蛋白^[6-8]是已知的与结直肠癌发生、发展及耐药机制相关的分子蛋白质, 这些蛋白质的异常表达会影响结直肠癌预后及疗效的判断。在个体化治疗的背景下, 正确检测这3种蛋白质在不同组织类型结直肠癌中的表达是否存在差异是现今研究的热点。本研究通过分析不同组织学类型结直肠癌的临床病理意义及和突变性p53、错配修复蛋白及EGFR蛋白表达的相关性, 旨在探讨结直肠癌的肿瘤间差异, 为精准治疗提供依据。

1 材料与方法

1.1 材料

收集大连大学附属新华医院 2017 至 2018 年间临床及病理资料完整的结直肠癌手术标本 292 例, 患者术前均未行放、化疗及其他治疗。按照病理标本检查及取材规范对肿物进行固定、取材, 然后脱水、浸蜡制备成蜡块。本研究经大连大学附属新华医院医学伦理委员会审核批准。

1.2 方法

石蜡组织连续切片, 分别做HE染色及突变型p53、错配修复蛋白及EGFR蛋白免疫组织化学染色。光学显微镜观察肿瘤组织学形态和各蛋白质表达情况。组织学形态判断标准: 1)管状腺癌。肿瘤组织呈腺管样结构浸润生长, 腺样结构超过肿瘤的95%定为高分化, 存在50%~95%腺体的为中分化, 低于50%腺体的为低分化^[9](图1); 2)黏液腺癌(肿瘤>50%成分由黏液组成^[9])。具有细胞外黏液池中存在腺样、条索状或单个恶性上皮细胞(图2); 3)伴微乳头状结构的腺癌(微乳头结构成分占肿瘤的10%)。肿瘤组织微乳头状结构似乳腺或膀胱的微乳头状癌, 肿瘤细胞呈小簇状, 于周围间质有腔隙, EMA染色显示肿瘤细胞“内向外”阳性模式(图3, 4)。

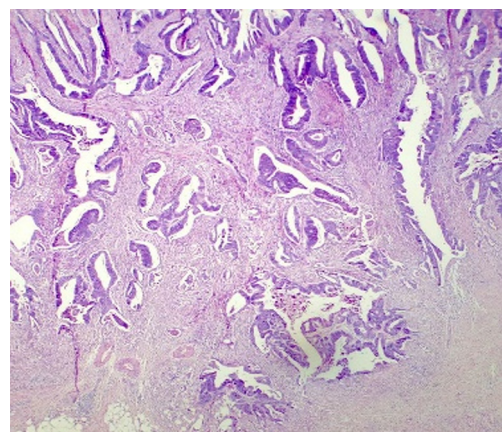


图1 中分化管状腺癌(HE, ×40)

Figure 1 Medium differentiation of tubular adenocarcinoma (HE, ×40)

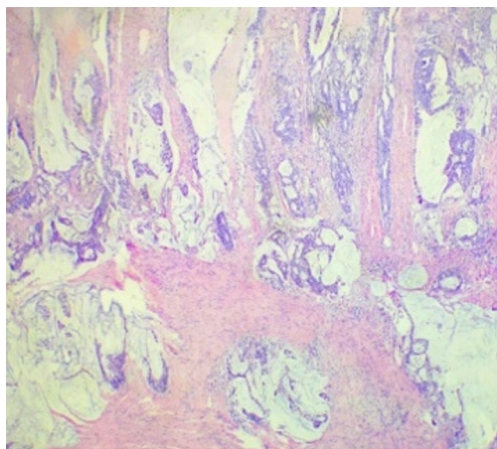


图2 黏液腺癌(HE, ×40)

Figure 2 Mucinous adenocarcinoma (HE, ×40)

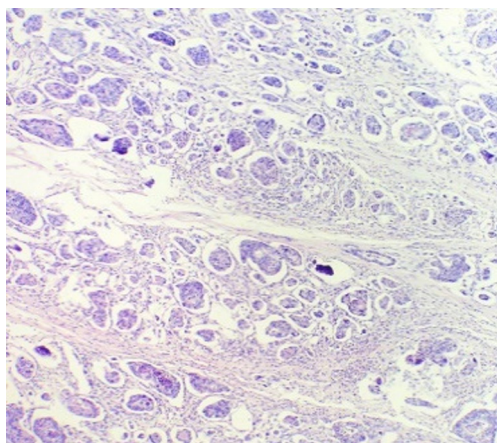


图3 伴微乳头状结构的腺癌(HE, ×40)

Figure 3 Adenocarcinoma with micropapillary structure (HE, ×40)

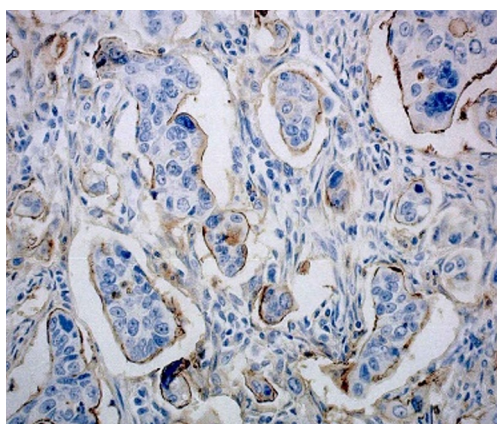


图4 EMA显示伴微乳头状结构腺癌肿瘤细胞“内向外”阳性模式(IHC, ×200)

Figure 4 EMA shows micro structure of papillary adenocarcinoma cells “inside-out” (IHC, ×200)

1.3 免疫组织化学

应用Dako全自动免疫组织化学仪(AutostainerLink 48)对292例肠癌进行突变型p53、错配修复蛋白及EGFR蛋白表达检测。抗体均购自福州迈新生物技术开发有限公司。染色后组织切片均经DAB显色, 苏木精复染, 脱水封片。

1.4 结果判定

突变型p53定位于细胞核, 肿瘤细胞任意染色强度, $\geq 25\%$ 为(+); 错配修复蛋白定位于细胞核, 肿瘤细胞任意染色强度, $\geq 1\%$ 为(+); EGFR定位于细胞膜和/或细胞质, 膜完全或部分着色, 任意染色强度, $\geq 10\%$ 为(+).

1.5 统计学处理

采用SPSS 17.0统计软件进行数据分析, 计数资料用例(%)表示, 不同组织学类型结直肠癌临床病理参数关系采用 χ^2 检验, 相关性分析使用Pearson列联系数描述, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床资料

292例肠癌患者中, 男182例, 女110例, 男女比为1.65:1, 年龄31~92(平均61.5)岁。肿瘤直径 ≥ 5 cm者123例, < 5 cm者169例。肿瘤位于结肠101例, 位于直肠191例。TNM分期I~II期共163例, III期共129例。侵犯神经者131例, 未侵犯神经者161例。有脉管癌栓者121例(图5), 无脉管癌栓者171例。浸润浆膜层以内241例, 浸润浆膜层以外51例。有淋巴结转移者129例(图6), 无淋巴结转移者163例。

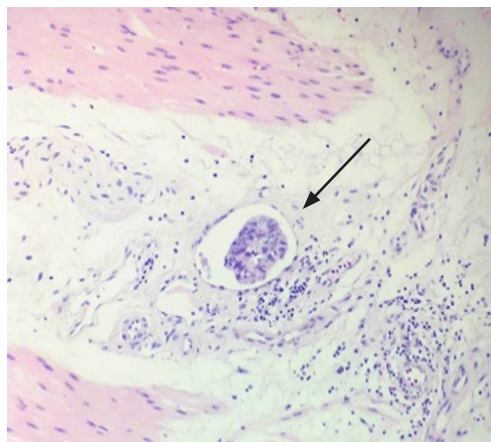


图5 脉管内癌栓(HE, ×200)

Figure 5 Intravascular thrombus of carcinoma (HE, ×200)

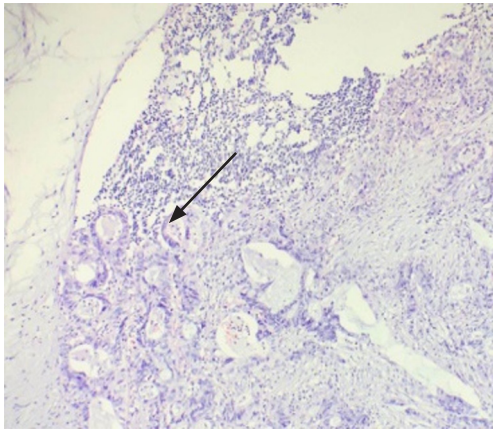


图6 淋巴结转移癌(HE, ×100)

Figure 6 Lymph node metastasis (HE, ×100)

2.2 伴微乳头状结构腺癌与管状腺癌的临床病理关系

伴微乳头状结构腺癌的神经过侵犯、脉管侵犯及淋巴结转移阳性率均为72.7%，管状腺癌的神经过侵犯、脉管侵犯及淋巴结转移阳性率分别为42.7%，41.6%及42.4%，两组各个分类之间差异有统计学意义($P<0.05$)。在TNM分期上，伴微乳

头状结构腺癌有3例(27.3%)为I~II期，8例(72.7%)为III期，管状腺癌有151例(57.6%)为I~II期，111例(42.4%)为III期，两者比较差异有统计学意义($P<0.05$ ，表1)。

2.3 伴微乳头状结构腺癌与黏液腺癌的临床病理关系

伴微乳头状结构腺癌位于结肠有2例(18.2%)，直肠有9例(81.8%)；黏液腺癌位于结肠有12例(63.2%)，直肠有7例(36.8%)，两者比较差异有统计学意义($P<0.05$)。两组脉管侵犯的阳性率分别为72.7%和21.1%，两者比较差异有统计学意义($P<0.05$ ，表1)。

2.4 管状腺癌与黏液腺癌的临床病理关系：

管状腺癌<60岁患者有68例(26%)，≥60岁患者有194例(74%)；黏液腺癌<60岁患者有11例(57.9%)，≥60岁患者有8例(42.1%)，两者比较差异有统计学意义($P<0.05$)。管状腺癌位于结肠有87(33.2%)例，直肠有175例(66.8%)；黏液腺癌位于结肠有12例(63.2%)，直肠有7例(36.8%)，两者比较差异有统计学意义($P<0.05$ ，表1)。

表1 3组组织学类型结直肠癌的临床病理参数及免疫组织化学特征分析

Table 1 Analysis of clinicopathological and immunohistochemical features in 3 histological types of colorectal carcinoma

临床病理参数	分类	n	伴微乳头状结构腺癌		管状腺癌		黏液腺癌	
			例数(%)	P*	例数(%)	P [†]	例数(%)	P [‡]
年龄/岁	<60	82	3 (27.3)	0.922	68 (26.0)	0.003	11 (57.9)	0.105
	≥60	210	8 (72.7)		194 (74.0)		8 (42.1)	
性别	男	182	6 (54.5)	0.571	165 (63.0)	0.658	11 (57.9)	0.858
	女	110	5 (45.5)		97 (37.0)		8 (42.1)	
部位	结肠	101	2 (18.2)	0.298	87 (33.2)	0.008	12 (63.2)	0.017
	直肠	191	9 (81.8)		175 (66.8)		7 (36.8)	
大小	<5 cm	169	7 (63.6)	0.767	155 (59.2)	0.057	7 (36.8)	0.156
	≥5 cm	123	4 (36.4)		107 (40.8)		12 (63.2)	
TNM分期	I~II期	163	3 (27.3)	0.047	151 (57.6)	0.383	9 (47.4)	0.279
	III期	129	8 (72.7)		111 (42.4)		10 (52.6)	
神经侵犯	有	131	8 (72.7)	0.050	112 (42.7)	0.199	11 (57.9)	0.417
	无	161	3 (27.3)		150 (57.3)		8 (42.1)	
脉管侵犯	有	121	8 (72.7)	0.041	109 (41.6)	0.078	4 (21.1)	0.005
	无	171	3 (27.3)		153 (58.4)		15 (78.9)	

续表1

临床病理参数	分类	n	伴微乳头状结构腺癌		管状腺癌		黏液腺癌	
			例数(%)	P*	例数(%)	P [#]	例数(%)	P ^{&}
浸润深度	浸润浆膜层以内	241	9 (81.8)	0.984	215 (82.1)	0.411	17 (89.5)	0.552
	浸润浆膜层以外	51	2 (18.2)		47 (17.9)		2 (10.5)	
淋巴结转移	有	129	8 (72.7)	0.047	111 (42.4)	0.383	10 (52.6)	0.279
	无	163	3 (27.3)		151 (57.6)		9 (47.4)	
免疫组织化学特征								
突变型p53	阳性	146	7 (63.6)	0.417	134 (51.1)	0.037	5 (26.3)	0.044
	阴性	146	4 (36.4)		128 (48.9)		14 (73.7)	
错配修复蛋白	阳性	262	10 (91.0)	0.837	233 (88.9)	0.126	19 (100.0)	0.181
	阴性	30	1 (9.0)		29 (11.1)		0 (0.0)	
EGFR	阳性	231	8 (72.7)	0.478	213 (81.3)	0.003	10 (52.6)	0.279
	阴性	61	3 (27.3)		49 (18.7)		9 (47.4)	

错配修复蛋白指hMSH2, hMSH6, hMLH1及PMS2四型蛋白质, 其中任意一个表达阴性即为错配修复蛋白阴性表达。*伴微乳头状结构腺癌与管状腺癌两两比较P值; #管状腺癌与黏液腺癌两两比较P值; &伴微乳头状结构腺癌与黏液腺癌两两比较P值。

Mismatched repair protein refers to hMSH2, hMSH6, hMLH1 and PMS2 type iv proteins, and negative expression of any one of them is negative expression of mismatched repair protein. *P value between adenocarcinoma with micropapillary structure and tubular adenocarcinoma; #P value between tubular adenocarcinoma and mucinous adenocarcinoma; &P values between adenocarcinoma with micropapillary structure and mucinous adenocarcinoma.

2.5 3 组组织学类型结直肠腺癌免疫组织化学特征

突变型p53在伴微乳头状结构腺癌、管状腺癌及黏液腺癌中的阳性率分别为63.6%, 51.1%及26.3%(图7), 其中伴微乳头状结构腺癌和管状腺癌的阳性率均显著高于黏液腺癌($P<0.05$)。错配修复蛋白在伴微乳头状结构腺癌、管状腺癌及黏液腺癌中的阳性率分别为91%, 88.9%及100%(图8), 差异均无统计学意义($P>0.05$)。EGFR在伴微乳头状结构腺癌、管状腺癌及黏液腺癌中的阳性率分别为72.7%, 81.3%及52.6%(图9), 其中管状腺癌的阳性率显著高于黏液腺癌($P>0.05$, 表1)。

2.6 治疗与预后

所有患者根据肿瘤部位行相应肠管切除术加区域淋巴结清扫。129例III期患者及58例II期伴高危因素(组织学分化差、T4、血管淋巴管浸润、术前肠梗阻/肠穿孔、标本检出淋巴结不足少于12枚)患者辅助放疗或化疗。292例结直肠癌患者有281例获得随访资料, 中位随访期29个月。

192例患者在术后2年内发生局部复发, 平均复发时间12个月。术后发生远处转移31例, 主要为肝脏和肺, 其中5例发生肺转移并经病理证实。194例存活, 84例死于癌症复发或扩散(28例死于手术后1年内), 3例死于其他疾病。

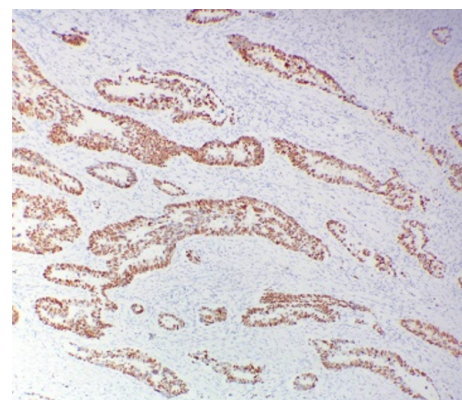


图7 p53肿瘤细胞核阳性(IHC, ×100)

Figure 7 p53 tumor nuclei are positive (IHC, ×100)

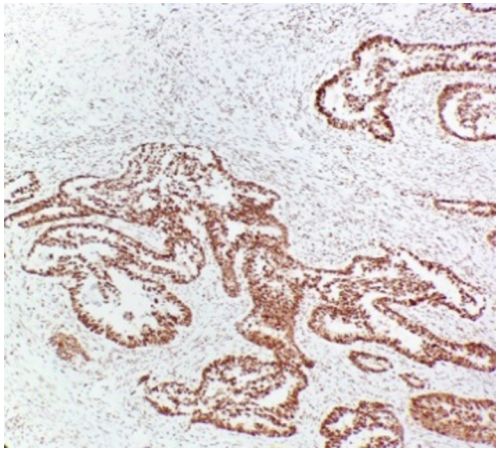


图8 错配修复蛋白hMSH2肿瘤细胞核阳性, 间质淋巴细胞作阳性对照(IHC, × 100)

Figure 8 Tumor nucleus were positive and the interstitial lymphocytes as positive control (IHC, × 100)

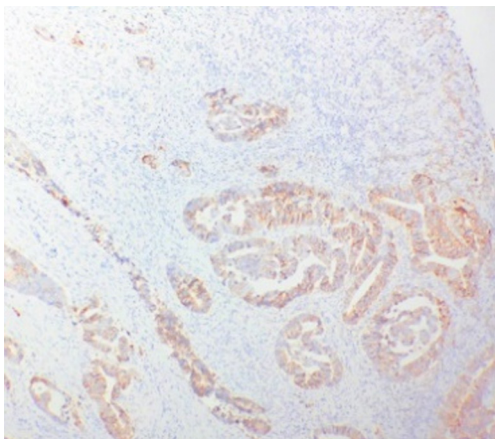


图9 EGFR肿瘤细胞膜阳性(IHC, × 100)

Figure 9 EGFR tumor cell membrane positive(IHC, × 100)

3 讨论

2010年版《消化系统肿瘤WHO分类》^[10]中对结直肠癌的组织学分类进行了修正, 新增了微乳头状腺癌变型, 黏液腺癌不再作为一个单独组织学亚型, 归类到腺癌亚型中。管状腺癌是结直肠癌最常见的组织学类型, 其次为黏液腺癌亚型和微乳头状腺癌亚型。由于肿瘤间的异质性, 不同亚型结直肠癌在侵袭能力和恶性程度上有不同表现, 预后也有很大的差异。

微乳头状腺癌是一种具有高侵袭能力的腺癌亚型, 特征表现为小团簇状肿瘤细胞浸润间质形成腔隙样生长方式, 肿瘤细胞与间质分离的结构类似脉管形态, 常与脉管中癌栓相混淆。微乳

头状腺癌具有较高的淋巴结转移率和脉管侵犯能力, 表现为一个侵袭性的肿瘤行为和不良预后的临床过程^[11]。这类腺癌以往多见于乳腺或膀胱肿瘤, 现认为也可为结直肠癌成分, 但胃肠道纯微乳头状腺癌罕见, 多数都是管状腺癌伴微乳头腺癌成分。文献^[12]并未明确指出微乳头状腺癌中微乳头结构所占比例, 正确识别微乳头状结构具有重要意义。这种微乳头是一种特征性倒置, 即所谓的“内向外”模式^[13]。这种模式可以通过EMA进行标记识别, 表现为外围肿瘤细胞顶端膜染色。临床可以联合应用EMA和脉管标记CD31, D2-40来区别真假微乳头。

黏液腺癌以往是作为一个独立的组织学类型存在, 现归类到腺癌亚型中。这类腺癌最大的特点是肿瘤细胞分泌大量黏液, 包括细胞内黏液和细胞外黏液。细胞内黏液形成印戒样癌细胞, 细胞外黏液形成黏液湖, 肿瘤细胞漂浮其中。黏液具有极强的游走性和转移性, 可形成黏液假瘤, 这一特征极大增加了该类肿瘤的侵袭及转移能力。管状腺癌占据80%的大肠腺癌, 多数分化较好, 以腺管样结构浸润生长, 少数低分化者可出现筛样结构或实性区。目前研究^[14]已发现多个肿瘤相关基因都参与到管状腺癌的发生发展中。

本研究发现: 在脉管侵犯能力上, 伴微乳头状结构腺癌最高, 其次为管状腺癌, 最差为黏液腺癌, 三者比较差异有统计学意义; 在神经侵犯能力和淋巴结转移率上, 伴微乳头状结构腺癌明显高于管状腺癌。这与Pettinato等^[15]的结论相同, 说明微乳头状结构的癌细胞的确具有较强的侵袭能力和转移能力, 与其组织来源无关。微乳头状结构的癌细胞黏附性下降, 有研究^[16]指出微乳头状结构中癌细胞E-cadherin表达下调, 这或许是微乳头状结构癌细胞高脉管侵犯率和淋巴结转移率的原因之一。同时, 在TNM分期上, 伴微乳头状结构腺癌更多见于III期, 而管状腺癌和黏液腺癌多见于I~II期, 说明伴微乳头状结构腺癌的确具有不良预后的临床过程, 临床正确识别微乳头状结构是十分有必要的。其他临床病理特征上, 伴微乳头状腺癌及管状腺癌多见于直肠, 黏液腺癌多见于结肠; <60岁的患者易发生黏液腺癌, ≥60岁的患者易发生管状腺癌, 这或者与不同的分子机制有关, 说明不同类型的结直肠癌或许有不同的分子背景参与到肿瘤的发生、发展及分化中。部位、年龄与大肠癌组织类型的分化具有一定的相关性, 发生于直肠的老年患者更易形成管状腺

癌或伴微乳头状分化的腺癌, 而发生结肠的青壮年患者易形成黏液腺癌, 这一结果也侧面论证了结肠腺癌和直肠腺癌是不同类型的疾病, 部位和年龄会影响大肠癌组织的分化, 从而对肠癌的预后评估也有一定的价值。因此推测老年患者、直肠、伴微乳头状结构的腺癌是可独立评估大肠癌不良预后及恶性行为的3个指标。

在免疫组织化学特征方面, 本研究分析了突变型p53、错配修复蛋白和EGFR蛋白的表达。突变型p53是一个已知的肿瘤抑癌基因, 它通常参与到腺瘤转变成癌的过程中。在本研究中, 突变型p53蛋白在管状腺癌及伴微乳头状结构腺癌的阳性表达率显著高于黏液腺癌, 说明突变型p53蛋白参与到伴微乳头状结构的腺癌和管状腺癌的发生、发展中, 这2种类型的腺癌具有相同的腺瘤癌变通路, 进而会有相似的恶性行为及不良的预后。错配修复蛋白被发现与遗传性非息肉病性结直肠癌的发生有关, 其基因缺失提示肠癌的发生中存在另一个分子通道, 特别是hMLH1及PMS2蛋白的缺失更多见于右半结肠、低分化的肠癌患者^[17]。本研究未发现错配修复蛋白和任何结直肠腺癌组织类型相关, 但hMLH1及PMS2在黏液腺癌的阳性表达强度及百分比要低于管状腺癌, 分析这一结果受错配修复蛋白阳性判定标准、分组差异及标本大小的影响。错配修复蛋白应该与黏液腺癌的形成有关, 黏液腺癌应该有与管状腺癌不同的癌变机制。EGFR单抗是目前临床上治疗结直肠腺癌有效的一线至二线分子靶向药, 左半结肠患者能从中得到更有效的获益。对于EGFR治疗失败的患者, 研究^[18]推荐使用VEGF受体抑制剂或PD-1免疫检查点抑制剂进行治疗。本研究发现EGFR蛋白在管状腺癌的阳性表达率显著高于黏液腺癌, 但与伴微乳状结构的腺癌比较并无差异, 说明靶向EGFR家族的抗肿瘤药物对管状腺癌具有更好的疗效。我们认为管状腺癌或许能从一线抗肿瘤靶向药获益, 而黏液腺癌及伴微乳头状结构的腺癌因为具有更差的恶性生物行为则可能需要三线的抗肿瘤靶向药。因此, 检测不同组织类型中EGFR基因状态及其蛋白质表达水平对结直肠腺癌的靶向治疗及耐药评估具有重要作用^[19]。

综上所述, 伴微乳头状结构的腺癌具有极强的侵袭能力和针对不良预后的分子蛋白质, 不同组织学类型的结直肠腺癌可能是不同类型的疾病, 有着各自的分子特点及临床病理特征。在精准治疗的背景下, 正确识别结直肠腺癌的组织类型对大肠癌治疗的选择及预后评估具有一定的意义。

参考文献

1. Torre LA, Bray F, Siegel RL, et al. Global cancer statistics, 2012[J]. CA Cancer J Clin, 2015, 65(2): 87-108.
2. 孙燕滨, 董俊成, 夏会, 等. 左右半结直肠癌差异的研究进展[J]. 世界华人消化杂志, 2018, 26(22): 1360-1363.
SUN Yanbin, DONG Juncheng, XIA Hui, et al. Research progress on the difference between left and right colorectal cancer[J]. World Chinese Journal of Digestology, 2018, 26(22): 1360-1363.
3. Taga M, Hoshino H, Low S, et al. A potential role for 6-sulfo sialyl Lewis X in metastasis of bladder urothelial carcinoma[J]. Urol Oncol, 2015, 33(11): 496.e1-9.
4. Barresi V, Branca G, Ieni A, et al. Phagocytosis (cannibalism) of apoptotic neutrophils by tumor cells in gastric micropapillary carcinomas[J]. World J Gastroenterol, 2015, 21(18): 5548-5554.
5. Ikeda H, Kukitsu T, Johmen W, et al. Gastric invasive micropapillary carcinoma with intestinal phenotypes harboring a TP53 R175H mutation[J]. Case Rep Oncol, 2014, 7(3): 611-620.
6. Ghavam-Nasiri MR, Rezaei E, Ghafarzadegan K, et al. Expression of P53 in colorectal carcinoma: correlation with clinicopathologic features[J]. Arch Iran Med, 2007, 10: 38-42.
7. Gao XH, Yu GY, Gong HF, et al. Differences of protein expression profiles, KRAS and BRAF mutation, and prognosis in right-sided colon, left-sided colon and rectal cancer[J]. Sci Rep, 2017, 7: 7882.
8. Petrelli F, Borgonovo K, Cabiddu M, et al. Efficacy of EGFR tyrosin kinase inhibitors in patients with EGFR-mutated non-small-cell lung cancer. A meta-analysis of 13 randomized trials[J]. Clin Lung Cancer, 2012, 13: 107-114.
9. Stanley R, Lauri A. WHO消化系统肿瘤病理学和遗传学[M]. 虞积耀, 崔全才译. 北京: 人民卫生出版社, 2006: 128-131.
Stanley R, Lauri A. WHO pathology and genetics of digestive system tumors[M]. Translation by YU Jiyao, CUI Quancai. Beijing: People's Medical Publishing House, 2006: 128-131.
10. 腾晓东, 来茂德. 结直肠肿瘤病理新进展: 2010年版消化系统肿瘤WHO分类解读[J]. 中华病理学杂志, 2011, 40(5): 348-350.
TENG Xiaodong, LAI Maode. New progress in colorectal neoplasms: WHO classification and interpretation of digestive system tumors, 2010 edition[J]. Chinese Journal of Pathology, 2011, 40(5): 348-350.
11. Tanaka H, Baba Y, Sase T, et al. Gastric intramucosal adenocarcinoma with an invasive micropapillary carcinoma component[J]. Clin J Gastroenterol, 2015, 8(1): 14-17.
12. Ohtsuki Y, Kuroda N, Shigeru Y et al. Immunohistochemical analysis of invasive micropapillary carcinoma pattern in four cases of gastric cancer[J]. Med Mol Morphol, 2013, 46: 114-121.
13. Fujita T, Gotohda N, Kato Y, et al. Clinicopathological features of stomach cancer with invasive micropapillary component[J]. Gastric

- Cancer, 2012, 15(2): 179-187.
14. Rambau PF, Odida M, Wabinga H. P53 expression in colorectal carcinoma in relation to histopathological features in Ugandan patients[J]. Afr Health Sci, 2008, 8(4): 234-238.
 15. Pettinato G, Manivel CJ, Panico L, et al. Invasive micropapillary carcinoma of the breast: clinicopathologic study of 62 cases of a poorly recognized variant with highly aggressive behavior[J]. Am J Clin Pathol, 2004, 121(6): 857-866.
 16. Roger L, Jullien L, Gire V, et al. Gain of oncogenic function of P53 mutant regulates E-cadherin expression uncoupled from cell invasion in colon cancer cells[J]. J Cell Sci, 2010, 123: 1295-305.
 17. Lee HJ, Eom DW, Kang GH, et al. Colorectal micropapillary carcinomas are associated with poor prognosis and enriched in markers of stem cells[J]. Mod Pathol, 2013, 26(8): 1123-1131.
 18. Sehdev A, Cramer HM, Ibrahim AA, et al. Pathological complete response with anti-PD-1 therapy in a patient with microsatellite instable high, BRAF mutant metastatic colon cancer: a case report and review of literature[J]. Discov Med, 2016, 21(117): 341-347.
 19. Prahallad A, Sun C, Huang S, et al. Unresponsiveness of colon cancer to BRAF(V600E) inhibition through feedback activation of EGFR[J]. Nature, 2012, 483(7387): 100-103.

本文引用: 裴笑月, 胡波, 吕玲, 李晓慧. 不同组织学类型结直肠癌的临床病理和免疫组织化学特征[J]. 临床与病理杂志, 2020, 40(8): 1941-1948. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.08.003

Cite this article as: PEI Xiaoyue, HU Bo, LÜ Ling, LI Xiaohui. Clinicopathological and immunohistochemical features in different histological types of colorectal carcinoma[J]. Journal of Clinical and Pathological Research, 2020, 40(8): 1941-1948. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.08.003