

肿瘤防治研究

Cancer Research on Prevention and Treatment

错配修复基因联合中性粒细胞/淋巴细胞比值预测结肠癌术后复发的价值

陈平, 林建光, 黄艳, 戴炆斌, 许天文

引用本文:

陈平, 林建光, 黄艳, 等. 错配修复基因联合中性粒细胞/淋巴细胞比值预测结肠癌术后复发的价值[J]. 肿瘤防治研究, 2021, 48(4): 370–374.

CHEN Ping, LIN Jianguang, HUANG Yan, et al. Value of Mismatch Repair Genes Combined with Neutrophil–Lymphocyte Ratio in Predicting Postoperative Recurrence of Colon Cancer[J]. *Zhong Liu Fang Zhi Yan Jiu*, 2021, 48(4): 370–374.

在线阅读 View online: <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2021.20.0870>

您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

术前血液学炎症反应标志物在胶质瘤患者预后中的价值

Predictive Value of Preoperative Hematologic Inflammatory Markers in Prognostic of Glioma Patients

肿瘤防治研究. 2019, 46(08): 714–719 <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2019.19.0163>

外周血NLR、PLR对胃肠胰神经内分泌肿瘤的诊断价值

Diagnostic Value of Peripheral Blood NLR and PLR in Gastrointestinal Pancreatic Neuroendocrine Neoplasm

肿瘤防治研究. 2019, 46(08): 724–728 <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2019.19.0009>

腹膜后脂肪肉瘤中性粒细胞与淋巴细胞比值及其他预后相关因素分析

Neutrophil to Lymphocyte Ratio in Retroperitoneal Liposarcoma and Other Prognostic Factors

肿瘤防治研究. 2019, 46(02): 127–130 <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2019.18.1096>

不同原发部位结肠癌的临床病理及预后分析

Clinicopathologic Characteristics and Prognosis of Colon Cancer Patients with Different Primary Locations

肿瘤防治研究. 2018, 45(09): 672–675 <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2018.18.0017>

乙肝病毒感染状态及表面抗原/抗体水平与结肠癌分期和预后的关联

Correlation Between States of Hepatitis B Virus Infection, Levels of Hepatitis B Surface Antigens/Antibodies and Staging, Prognosis of Colon Cancer

肿瘤防治研究. 2018, 45(02): 82–85 <https://doi.org/10.3971/j.issn.1000-8578.2018.17.0683>



杂志官网



微信公众号

错配修复基因联合中性粒细胞/淋巴细胞比值预测结肠癌术后复发的价值

陈平¹, 林建光¹, 黄艳², 戴煊斌¹, 许天文¹

Value of Mismatch Repair Genes Combined with Neutrophil-Lymphocyte Ratio in Predicting Postoperative Recurrence of Colon Cancer

CHEN Ping¹, LIN Jianguang¹, HUANG Yan², DAI Yangbin¹, XU Tianwen¹

1. Department of Medical Oncology, The Second Affiliated Hospital of Fujian Medical University, Quanzhou 362000, China; 2. Department of Pathology, The First Affiliated Hospital of Xiamen University, Xiamen 361001, China

Corresponding Author: XU Tianwen, E-mail: xutianwen53@163.com

Abstract: Objective To investigate the clinicopathological characteristics of colon cancer patients with different mismatch repair gene (MMR) status and evaluate the value of MMR status combined with preoperative blood neutrophil-lymphocyte ratio (NLR) in predicting postoperative recurrence of colon cancer.

Methods We retrospectively analyzed the pathological MMR immunohistochemistry results of 125 colon cancer patients after radical resection. Patients were divided into deficient mismatch repair (dMMR) group ($n=55$) and proficient mismatch repair (pMMR) group ($n=70$), and further divided into four groups according to MMR status and NLR level. **Results** Compared with the pMMR group, the patients in the dMMR group had younger onset age, larger tumor size, lower differentiation and more nerve invasion, and were more likely to occur in the right hemicolon ($P<0.05$). According to the ROC curve, the NLR threshold was determined as 3. The proportion of low NLR in dMMR group was significantly higher than that in pMMR group ($P<0.05$). The 3-year recurrence-free survival rate of the dMMR with low NLR group was 85.0%, significantly higher than those of the other three groups ($P<0.05$); Survival analysis showed a significant advantage of the dMMR with low NLR group comparing with the pMMR with high NLR group. **Conclusion** dMMR colon cancer has unique clinicopathological characteristics. MMR status combined with NLR value can be used to evaluate the postoperative recurrence risk of colon cancer patients.

Key words: Colon cancer; Deficient mismatch repair; Neutrophil-lymphocyte ratio; Recurrence

Funding: Quanzhou Science and Technology Project(No. 2018Z099); High-level Talent Scientific Research Funding of Quanzhou Science and Technology Project(No. 2018C051R)

Competing interests: The authors declare that they have no competing interests.

摘要: 目的 探讨不同错配修复基因 (MMR) 状态结肠癌临床病理特征, 进一步评估MMR联合术前血中性粒细胞/淋巴细胞比值 (NLR) 用于预测结肠癌术后复发的价值。**方法** 回顾性分析125例结肠癌根治术后MMR免疫组织化学结果, 分为错配修复缺陷组 (dMMR) (55例), 错配修复基因正常组 (pMMR) (70例), 并按MMR状态和NLR高低分为四组。**结果** 相比pMMR组, dMMR组结肠癌患者发病年龄较低, 肿瘤体积大, 分化程度低, 多发于右半结肠, 更多见神经侵犯 ($P<0.05$); ROC曲线确定NLR界值为3, dMMR组中低NLR值比例明显高于pMMR组 ($P<0.05$); 按MMR状态和NLR高低分为四组后, dMMR并低NLR组3年无复发生存率为85.0%, 明显高于其他三组 ($P<0.05$); 生存分析显示与pMMR并高NLR组比较, dMMR并低NLR组存在显著的术后生存优势。**结论** dMMR结肠癌具有独特的临床病理特征, MMR状态联合NLR值可用于评估结肠癌患者术后复发风险。

关键词: 结肠癌; 错配修复缺陷; 中性粒细胞与淋巴细胞比值; 复发

中图分类号: R735.3⁺5

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



收稿日期: 2020-07-22; 修回日期: 2020-10-10

基金项目: 泉州市科技项目 (2018Z099); 泉州市科技局高层次人才科研经费项目 (2018C051R)

作者单位: 1. 362000 泉州, 福建医科大学附属第二医院肿瘤内科; 2. 361001 厦门, 厦门大学附属第一医院病理科

通信作者: 许天文 (1973-), 男, 博士, 主任医师, 主要从事消化道肿瘤、肿瘤姑息治疗与人文关怀相关的研究, E-mail: xutianwen53@163.com

作者简介: 陈平 (1994-), 男, 硕士在读, 主要从事消化道肿瘤的研究

0 引言

结肠癌是全球最常见的恶性肿瘤之一, 手术切除是目前治疗结肠癌的首选方法, 但仍有50%~60%的根治性术后患者会出现复发或远处转移^[1], 预后差, 复发率高是结肠癌恶性度高的主要原因。因此寻找结肠癌远期预后的特异性指标显得尤为重要。近年来, 错配修复基因 (mis-

match repair gene, MMR) 成为肿瘤研究热点, 由于DNA错配修复基因种系突变可导致区域内体细胞突变高累积, 故又称为高度微卫星不稳定 (MSI-H), 目前公认两者等同 (下文统称deficient mismatch repair, dMMR) [2]。dMMR在Ⅱ/Ⅲ期结肠癌中被证明具有明显的预后优势, 是结肠癌治疗中重要的生物标志物及预后因子[3]。另外中性粒细胞/淋巴细胞比率 (neutrophil lymphocyte ratio, NLR) 作为全身炎症反应状态的有用指标, 被认为可反映促肿瘤炎症反应和抗肿瘤免疫功能之间的平衡, 其预后意义已在结肠癌等多种实体瘤中得到广泛证实[4]。研究表明dMMR结肠癌表现出更高水平的肿瘤浸润淋巴细胞 (tumor infiltrating lymphocyte, TIL) 及良好的肿瘤微环境, 这可能是其预后良好的主要机制[5]。但是鲜有研究在MMR的背景下研究机体全身炎症反应状态, dMMR状态下的局部炎症反应浸润与全身的炎症反应状态的联系尚无确切的定论。因此通过挖掘MMR与NLR的相关性, 或许可以进一步阐述dMMR结肠癌的预后机制。

1 资料与方法

1.1 临床资料

回顾性收集2015年4月1日—2017年4月1日期间在福建医科大学附属第二医院和厦门大学附属第一医院接受左/右半结肠癌根治术、术后病理确诊为结肠癌的125名患者资料, 其中优先纳入免疫组织化学证实为dMMR状态结肠癌55例, 并按标准随机纳入70例错配修复基因正常 (proficient mismatch repair, pMMR) 状态结肠癌用作对比。纳入标准: (1) 结肠癌得到病理证实, 术后病理进行错配修复蛋白免疫组织化学分析; (2) 术前均完善了血常规、生化、肿瘤标志物检查; (3) 术前未接受新辅助放化疗及其他辅助治疗。排除标准: (1) 伴有第2种原发性恶性肿瘤; (2) 术前明确合并急性、慢性感染或自身免疫性疾病等; (3) 随访期间因其他疾病或事件死亡。临床资料包括年龄、性别、肿瘤病理特征 (大小、部位、大体类型、组织学类型、分化程度、浸润深度、淋巴结转移、分期)、CEA、乳酸脱氢酶、术前NLR、术后接受化疗情况。本研究均经所有患者知情同意并获得授权签字 (伦理号: [2019]福医附二伦理审字第 (116号))。

1.2 免疫组织化学结果判定

免疫组织化学法检测肿瘤组织中错配修复基因

表达情况。术后病理报告经高年资病理科医师审核确认。错配修复蛋白MLH1、PMS2、MSH2、MSH6中出现1个及以上表达缺失即判定为dMMR状态, 未出现错配修复蛋白缺失即判定为pMMR状态。

1.3 NLR值

结肠癌根治术前3天内所有患者静脉采血进行血常规检查。NLR为中性粒细胞绝对值和淋巴细胞绝对值的比值。确保所有患者术前无明显的感染症状。

1.4 观察指标

复发标准为: 本院或外院影像学检查 (B型超声、CT、MRI、胸片、肠镜等) 发现病灶或者直接确诊的病理证据。主要研究指标是无复发生存期 (recurrence-free survival, RFS)。

1.5 随访情况

所有患者均通过门诊、电话、微信方式进行随访, 随访终点为患者结肠癌复发。数据收集截至2020年4月1日, 过程中失访及未复发患者作为结尾数据处理。

1.6 统计学方法

采用SPSS23.0软件作统计学数据分析。ROC曲线确定NLR最佳阈值。计数资料采用卡方检验。Kaplan-Meier法计算不同MMR状态及NLR组别术后无病生存率和累计生存率, Log rank检验比较各组别生存时间的差异。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 结肠癌患者的一般资料

共125例患者纳入研究, 其中男性65例, 女性60例。中位年龄 63岁 (33~90岁)。按患者MMR状态分为dMMR组 (55例), pMMR组 (70例)。

2.2 不同MMR状态组临床病理特征分析

相比pMMR组, dMMR组结肠癌发病年龄较低, 肿瘤体积更大, 分化程度更低, 多发于右半结肠, 更多见神经侵犯 (均 $P < 0.05$)。在性别、大体类型、组织类型、浸润深度、淋巴结转移、病理分期、CEA、乳酸脱氢酶上两组间差异无统计学意义 (均 $P > 0.05$), 见表1。

2.3 MMR状态与术前NLR相关性及其预后价值分析

2.3.1 根据术前NLR值和患者肿瘤复发情况建立ROC曲线, 患者NLR值ROC曲线下面积为0.644。根据兼顾敏感度和特异性的原则, 最终确定NLR=3作为截断值, 见图1。将NLR<3定义为低NLR值, NLR≥3定义为高NLR值。最终结果显

表1 结肠癌患者临床资料 (n(%))

Table 1 Clinical data of colon cancer patients (n(%))

Characteristics	dMMR (n=55)	pMMR (n=70)	P
Gender			
Male	27(49.1)	38(54.3)	0.564
Female	28(50.9)	32(45.7)	
Age(years)			
≥ 60	22(40)	49(70)	0.001
< 60	33(60)	21(30)	
Tumor location			
Right hemicolon	35(63.6)	30(42.9)	0.021
Left hemicolon	20(36.4)	40(57.1)	
Tumor size (cm)			
≥ 5	37(67.3)	31(42.3)	0.010
< 5	18(32.7)	39(55.7)	
Gross type			
Ulcerative	34(61.8)	51(72.9)	0.326
Protrude	20(36.4)	17(24.3)	
Infiltrating	1(1.8)	2(2.8)	
Histological type			
Adenocarcinoma	49(89.1)	66(94.3)	0.465
Carcinoma mucinous+ Signet-ring cell carcinoma	6(10.9)	4(5.7)	
Differentiated degree			
Well and moderate	33(60)	61(87.1)	0.001
Poor	22(40)	9(12.9)	
Serosal layer			
Infringe	48(87.3)	58(82.9)	0.495
Not infringe	7(12.7)	12(17.1)	
Lymphatic metastasis			
Yes	24(43.6)	31(44.3)	0.942
No	31(56.4)	39(55.7)	
Nerve invasion			
Yes	25(45.5)	18(25.7)	0.021
No	30(54.5)	52(74.3)	
Pathological stage			
I + II	24(43.6)	31(44.3)	0.942
III	31(56.4)	39(55.7)	
CEA(g/L)			
≥ 5	16(29.1)	25(35.7)	0.434
< 5	39(70.9)	45(64.3)	
LDH(u/L)			
≥ 250	4(7.3)	6(8.6)	1.000
< 250	51(92.7)	64(91.4)	
NLR level			
Low	40(72.7)	30(42.9)	0.001
High	15(27.3)	40(57.1)	
Postoperative chemotherapy			
Yes	36(65.5)	41(58.6)	0.432
No	19(34.5)	29(41.4)	

Notes: dMMR: deficient mismatch repair; pMMR: proficient mismatch repair; CEA: carcinoembryonic antigen; LDH: lactate dehydrogenase; NLR: neutrophil-lymphocyte ratio.

示, dMMR组($n=55$)中低NLR值40例,高NLR值15例(72.7% vs. 27.3%); pMMR组($n=70$)中低NLR值30例,高NLR值40例(42.9% vs. 57.1%)。两组差异有统计学意义($P<0.05$)。

2.3.2 125例患者随访36月。术后根据NCCN

指南,共77例患者接受术后辅助化疗,dMMR组36例,pMMR组41例(65.5% vs. 58.6%)($P>0.05$)。随访过程中9例患者未能获得完整的随访资料,将其纳入结尾数据分析。结果3年总复发率31.2%。按MMR状态和NLR高低,将患者分为四组(分别为dMMR并低NLR组,dMMR并高NLR组,pMMR并低NLR组,pMMR并高NLR组),四组患者数量,3年无复发生存率比较,见表2。组间进行卡方检验,结果显示,四组中,dMMR并低NLR组3年无复发生存率明显较高($P<0.05$)。Kaplan-Meier生存分析,结果见图2,组间采用Log rank 检验,结果见表3。对比pMMR并高NLR组,dMMR并低NLR组存在明显的生存优势($P<0.05$);而dMMR并高NLR组、pMMR并低NLR组两组接近($P>0.05$)。

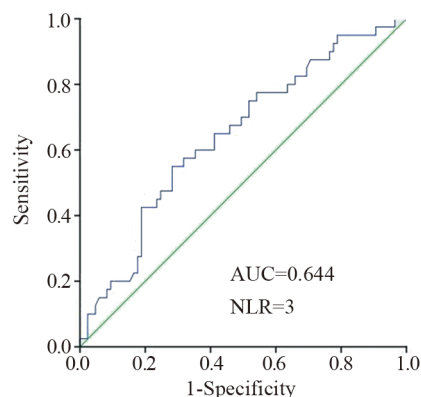


图1 结肠癌患者NLR值ROC曲线

Figure 1 ROC curve of NLR value of colon cancer patients

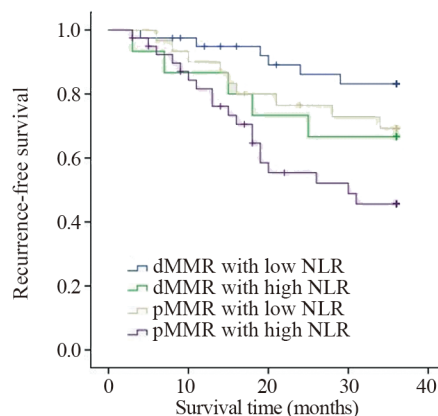


图2 不同MMR状态和NLR水平组的生存分析曲线

Figure 2 Survival curves of different MMR status and NLR level groups

3 讨论

DNA错配修复基因系统主要包括4个蛋白(MLH1, PMS2, MSH2, MSH6),出

表2 不同MMR状态和NLR水平组的3年无复发生存率情况比较 (n(%))

Table 2 Comparison of 3-year relapse-free survival rates among groups with different MMR status and NLR level (n(%))

Groups	n	Relapse in 3 years		P
		Yes	No	
dMMR with low NLR	40	6(15.0)	34(85.0)	0.019
dMMR with high NLR	15	5(33.3)	10(66.7)	
pMMR with low NLR	30	9(30.0)	21(70.0)	
pMMR with high NLR	40	19(47.8)	21(52.2)	

现1个及以上表达缺失即判定为dMMR。在亚洲人群中，dMMR结肠癌占全部结直肠癌的5.5%~7.3%^[2,6]。近年来，许多的研究皆证实了dMMR结肠癌独特的预后优势，一项Meta分析评估了1 277例I~IV期dMMR结肠癌患者，发现无论早期还是进展期疾病，dMMR复发率明显低于pMMR肿瘤，减少死亡风险35%^[7]。在对其机制的探索中，研究发现了dMMR结肠癌独特的病理学特征。例如对比pMMR结肠癌，dMMR患者年龄偏低，肿瘤好发于右半结肠，癌灶病理分化程度差，多见黏液分泌^[8]。这本应决定较差的预后结果，逆转的关键在于dMMR结肠癌在宿主-肿瘤相互作用上有更明显的肿瘤浸润特征，如淋巴反应，克罗恩样淋巴结，包括更多的生发中心和上皮内淋巴细胞浸润^[9]，这决定了良好的肿瘤浸润微环境，患者表现更长的总生存期（overall survival, OS）、无复发生存期（recurrence-free survival, RFS）^[10]。中性粒细胞/淋巴细胞比值（NLR）作为一种反映机体炎性反应程度和免疫状态的有用指标，被发现与结直肠癌等肿瘤的复发和预后关系密切^[3]。但据我们所知，很少有研究同时考虑肿瘤的局部和全身炎性反应，进一步评估其预后价值。有一项胃癌研究表明肿瘤基质中高密度的CD4+T细胞与低NLR相关，但遗憾的是该研究并没有表明MMR状态^[11]。

本研究结果显示，MMR状态与患病年龄、肿瘤发生部位、肿瘤大小、肿瘤分化程度、癌灶神经侵犯相关。相比pMMR组，dMMR组患者患病年龄低，肿瘤多发生于右半结肠，且体积大，

肿瘤分化程度低，伴随神经侵犯，这与国内赵喜连等^[12]研究结果相同，区别在于本研究未能显示淋巴结转移、肿瘤浸润深度方面的相关性。但不管如何，两者均体现出dMMR结肠癌具有区别于pMMR的临床病理特征，表明对具有该病理特征的结肠癌更应进行MMR检测，以便提高dMMR筛查的敏感度和特异性，对指导患者的治疗具有重要意义。在对不同状态的术前NLR值分析后发现，dMMR与术前NLR明显相关，dMMR组低NLR的患者（72.7%）比例明显高于pMMR组（42.9%）。既往研究发现中性粒细胞衍生的细胞因子和趋化因子有利于肿瘤增殖，局部浸润和血管形成，中性粒细胞增加可加速局部肿瘤的侵袭和远处转移的形成，增加的肿瘤内淋巴细胞浓度可放大至宿主全身性炎性反应，可能与积极的临床结果相关，低NLR明显更有利于肿瘤预后^[4,13]。在本研究中，对MMR和NLR状态分组后进行复发率的随访，我们发现dMMR并低NLR组3年无复发生存率明显高于其他三组，生存分析显示相比pMMR高NLR组具有明显的术后生存优势。这提示dMMR低NLR是结肠癌的良好预后因素。关于dMMR状态和NLR的联系，我们猜测有以下两点：一是低NLR可能是良好肿瘤浸润微环境的全身性体现，两者互为因果，共同提示结肠癌的预后；二是可能存在更复杂的机制同时调控两者状态。这需要未来更多的研究来证实。

MMR状态和NLR对结肠癌的发生、发展具有重要意义，但数据中仍存在许多不足之处需加以解决。首先，目前关于NLR的界值尚没有明确定论，代表全身炎性反应状态的程度没有确切说法，既往研究也都是经验性的指标。根据最近的评论^[14]，该临界值介于2到5之间，其在不同的研究、不同的种族都可能有所不同，因此关于NLR的临床应用，这可能是一个关键限制。另外，本研究为回顾性研究，术前缺少NLR的基线值，研究群体样本量不足，多数为适合接受手术的非进展期患者，缺乏代表性，且术后随访复查视患者依从性而定，部分患者真实复发时间可能延后于

表3 不同MMR状态和NLR水平组的Log rank检验结果

Table 3 Log rank statistics result of different MMR status and NLR level groups

Groups	dMMR with low NLR		dMMR with high NLR		pMMR with low NLR		pMMR with high NLR	
	χ^2	P	χ^2	P	χ^2	P	χ^2	P
dMMR with low NLR			2.054	0.152	1.906	0.167	11.683	0.001
dMMR with high NLR	2.054	0.152			0.056	0.813	1.412	0.235
pMMR with low NLR	1.906	0.167	0.056	0.813			3.500	0.061
pMMR with high NLR	11.683	0.001	1.412	0.235	3.500	0.061		

随访所得时间, 这些均是造成研究结果偏倚的重要因素; 其次, 关于全身炎症反应状态的指标有很多, 包括C-反应蛋白(CRP)、IL家族细胞因子、预后营养指数(PNI), 均有相关的文献支持其在肿瘤中的应用^[15], 但因为并不作为常规检测, 因此并没有被纳入本研究, 期待未来开展大型的前瞻性研究进一步弥补这些短板; 最后, 重要的一点是我们应认识到随着放化疗、靶向治疗、免疫治疗等多种新兴治疗手段的出现, 结肠癌的预后模型构建也变得更加的复杂和困难, 未来还有很长的路要走, 需要我们共同努力。

综上, dMMR结肠癌具有独特的临床病理特征, 联合NLR值可用于评估患者术后复发风险。根据其影响, 应注意督促患者复查随访, 及时采取干预手段, 降低结肠癌死亡率, 提高患者生存质量。

参考文献:

- [1] 鲁飞, 姜丹乾. 大肠癌复发转移的影响因素[J]. 中国老年学杂志, 2019, 39(18): 4459-4461. [Lu F, Jiang DQ. Influencing factors of colon cancer recurrence and metastasis[J]. Zhongguo Lao Nian Xue Za Zhi, 2019, 39(18): 4459-4461.]
- [2] Temraz S, Nassar F, Nasr R, *et al.* Gut Microbiome: A Promising Biomarker for Immunotherapy in Colorectal Cancer[J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(17): 4155.
- [3] Venderbosch S, Nagtegaal ID, Maughan TS, *et al.* Mismatch repair status and BRAF mutation status in metastatic colorectal cancer patients: a pooled analysis of the CAIRO, CAIRO2, COIN, and FOCUS studies[J]. Clin Cancer Res, 2014, 20(20): 5322-5330.
- [4] Dimitriou N, Felekouras E, Karavokyros I, *et al.* Neutrophils to lymphocytes ratio as a useful prognosticator for stage II colorectal cancer patients[J]. BMC Cancer, 2018, 18(1): 1202.
- [5] Kang BW, Seo AN, Yoon S, *et al.* Prognostic value of tumor-infiltrating lymphocytes in Epstein Barr virus-associated gastric cancer[J]. Ann Oncol, 2016, 27(3): 494-501.
- [6] Oh JR, Kim DW, Lee HS, *et al.* Microsatellite instability testing in Korean patients with colorectal cancer[J]. Fam Cancer, 2012, 11(3): 459-466.
- [7] Gelsomino F, Barbolini M, Spallanzani A, *et al.* The evolving role of microsatellite instability in colorectal cancer: A review[J]. Cancer Treat Rev, 2016, 51: 19-26.
- [8] Karahan B, Argon A, Vardar E, *et al.* Relationship between MLH-1, MSH-2, PMS-2, MSH-6 expression and clinicopathological features in colorectal cancer[J]. Int J Clin Exp Pathol, 2015, 8(4): 4044-4053.
- [9] Gatalica Z, Vranic S, Xiu J, *et al.* High microsatellite instability(MSI-H) colorectal carcinoma: a brief review of predictive biomarkers in the era of personalized medicine[J]. Fam Cancer, 2016, 15(3): 405-412.
- [10] Yoon YS, Kim J, Hong SM, *et al.* Clinical implications of mucinous components correlated with microsatellite instability in patients with colorectal cancer[J]. Colorectal Dis, 2015, 17(8): o161-o167.
- [11] Choi Y, Kim JW, Nam KH, *et al.* Systemic inflammation is associated with the density of immune cells in the tumor microenvironment of gastric cancer[J]. Gastric Cancer, 2017, 20(4): 602-611.
- [12] 赵喜连, 郝彦凤, 白文启, 等. 错配修复蛋白和p53蛋白表达与结直肠癌的临床病理关系及其相关性[J]. 临床与实验病理学杂志, 2016, 32(4): 370-374, 379. [Zhao XL, Xi YF, Bai WQ, *et al.* The relationship and correlation between the expression of mismatch repair protein and p53 protein and the clinicopathology of colorectal cancer[J]. Lin Chuang Yu Shi Yan Bing Li Xue Za Zhi, 2016, 32(4): 370-374, 379.]
- [13] Kennelly RP, Murphy B, Larkin JO, *et al.* Activated systemic inflammatory response at diagnosis reduces lymph node count in colonic carcinoma[J]. World J Gastrointest Oncol, 2016, 8(8): 623-628.
- [14] Haram A, Boland MR, Kelly ME, *et al.* The prognostic value of neutrophil-to-lymphocyte ratio in colorectal cancer: A systematic review[J]. J Surg Oncol, 2017, 115: 470-479.
- [15] Shin SJ, Kim SY, Choi YY, *et al.* Mismatch Repair Status of Gastric Cancer and Its Association with the Local and Systemic Immune Response[J]. Oncologist, 2019, 24: e835-e844.

[编辑: 周永红; 校对: 黄园玲]

作者贡献:

陈平: 选题设计, 收集数据, 文章撰写和修改
林建光、戴炆斌: 收集数据, 协助文章撰写和修改
黄艳: 收集病例
许天文: 指导论文选题设计与修改