

# 直肠癌淋巴结被膜外侵犯与临床病理特征及预后关系的研究

刘裔莎<sup>a</sup>, 肖 杨<sup>a</sup>, 李 杭<sup>b</sup>, 孙华君<sup>a</sup>

四川省医学科学院·四川省人民医院(电子科技大学附属医院) a. 病理科, b. 放射科 四川 成都 610072

**【摘要】 目的** 观察有淋巴结转移的直肠癌患者中淋巴结被膜外侵犯(ENE)状态与临床病理特征及预后的关系。**方法** 回顾性分析 2019 年 1 月至 2021 年 12 月于四川省人民医院行根治性手术切除的区域淋巴结转移的直肠癌患者 132 例,收集整理患者临床病理资料及随访信息,病理学评估 ENE 状态,分析 ENE 与临床病理特征及预后的相关性。**结果** 132 例患者中,发现 ENE 63 例(47.7%)。与 ENE 阴性组相比,ENE 阳性组神经侵犯更多见,肿瘤出芽级别、T 分期和 N 分期均更高,无病生存(DFS)率更低,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。ENE 阳性与阴性组间患者性别、年龄、肿瘤部位、肿瘤组织学级别、P53 表达模式、Ki-67 增殖指数和肿瘤分期比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。**结论** 直肠癌中 ENE 阳性状态提示肿瘤更具侵袭性,是一个负向的预后因素,与不良的生存结果相关。

**【关键词】** 直肠癌;淋巴结被膜外侵犯;临床病理特征;预后

**【中图分类号】** R735.3

**【文献标志码】** A

**【文章编号】** 1672-6170(2024)03-0050-05

**Study on the correlation between extranodal extension of lymph nodes and clinicopathological characteristics as well as prognosis of patients with rectal cancer** LIU Yi-sha<sup>a</sup>, XIAO Yang<sup>a</sup>, LI Hang<sup>b</sup>, SUN Hua-jun<sup>a</sup> a. Department of Pathology, b. Department of Radiology, Sichuan Academy of Medical Sciences · Sichuan Provincial People's Hospital(Affiliated Hospital of University of Electronic Science and Technology of China), Chengdu 610072, China

**【Corresponding author】** SUN Hua-jun

**【Abstract】 Objective** To observe the correlation between extranodal extension (ENE) of lymph nodes and clinicopathological characteristics as well as prognosis of rectal cancer patients. **Methods** A retrospective study was conducted on 132 rectal cancer patients with regional lymph node metastasis. The patients underwent radical surgery in our hospital between January 2019 and December 2021. Their clinicopathological data and follow-up information were collected. The ENE status was pathologically evaluated. The correlation between ENE and the clinicopathological characteristics as well as prognosis of the patients were analyzed. **Results** Among the 132 patients, ENE was found in 63 cases (47.7%). Nerve invasion was more frequent and tumor budding grade, T staging, and N staging were higher in the ENE-positive group compared to the ENE-negative group ( $P<0.05$ ). The disease-free survival (DFS) rate was lower in the ENE-positive group ( $P<0.05$ ). However, there were no significant differences in gender, age, tumor location, histological grade, expression pattern of P53 protein, proliferation index of Ki-67 protein, and TNM staging between the two groups ( $P>0.05$ ). **Conclusions** The ENE positive status in rectal cancer indicates a more aggressive tumor. It is a negative prognostic factor and associated with poor survival outcomes.

**【Key words】** Rectal cancer; Extranodal extension (ENE); Clinicopathological characteristics; Prognosis

结直肠癌是消化道最常见的恶性肿瘤,而直肠癌和结肠癌有着不同的胚胎起源,且转移模式、治疗方法和预后亦不相同<sup>[1]</sup>。直肠癌的预后受到多种因素的影响,诊断时的病理分期是最佳的预后指标,经典的分期系统是 TNM 分期系统。多项研究表明,淋巴结被膜外侵犯(extranodal extension, ENE)是多种恶性肿瘤的不良预后因素<sup>[2~8]</sup>。然而,尽管有多项研究关注到直肠癌中 ENE 的预后价值<sup>[9]</sup>,但 ENE 尚未被结直肠癌 TNM 分期系统作为预后参数。深入探讨 ENE 对于有淋巴结转移的直肠癌患者是有必要的。本研究观察有淋巴结转移的直肠

癌患者中,ENE 状态与临床病理特征及预后的相关性。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 收集 2019 年 1 月至 2021 年 12 月于四川省人民医院确诊为直肠癌并行根治性手术切除的患者 132 例。纳入有区域淋巴结转移的患者,排除有远处转移即 IV 期的患者及非直肠原发肿瘤患者。132 例患者中,男 88 例(66.7%),女 44 例(33.3%);年龄 29~88 岁,中位年龄 63.5 岁;肿瘤位于上段直肠 47 例(35.6%),中段直肠 62 例(47.0%),下段直肠 23 例(17.4%)。本研究经本院医学伦理委员会批准。

**1.2 方法** 从病历资料中获取患者性别、年龄、肿瘤部位等基本资料。提取患者病理切片,由病理医师对肿瘤组织学级别、神经侵犯、肿瘤出芽、肿瘤浸

**【基金项目】** 四川省科技厅重点研发项目(编号:2022YFS0249)

**【通讯作者】** 孙华君

润深度、淋巴结转移数目、P53 蛋白表达模式、Ki-67 增殖指数及 ENE 状态等指标分别进行评估,有争议的病例由高级职称医师进行复核。参照 2019 年《WHO 消化系统肿瘤分类》第五版<sup>[10]</sup>,将肿瘤组织学级别分为低级别(高/中分化)和高级别(低分化)。根据 2016 年国际肿瘤出芽共识指导委员会(ITBCC)关于报告结直肠癌肿瘤出芽的建议<sup>[11]</sup>,将肿瘤出芽分为低、中、高级别出芽。P53 蛋白免疫组

织化学表达情况分为野生型模式和突变型模式,其中突变型模式包括过表达和缺失表达。根据 AJCC 第 8 版分期系统对肿瘤进行 TNM 分期。ENE 定义为淋巴结内的转移性肿瘤细胞突破淋巴结被膜并侵入周围结缔组织<sup>[12]</sup>。ENE 病理组织学表现为转移至淋巴结的肿瘤细胞突破淋巴结被膜并延伸进入到周围结缔组织中(图 1a);局限于淋巴结被膜范围内的肿瘤细胞被认为是 ENE 阴性(图 1b)。

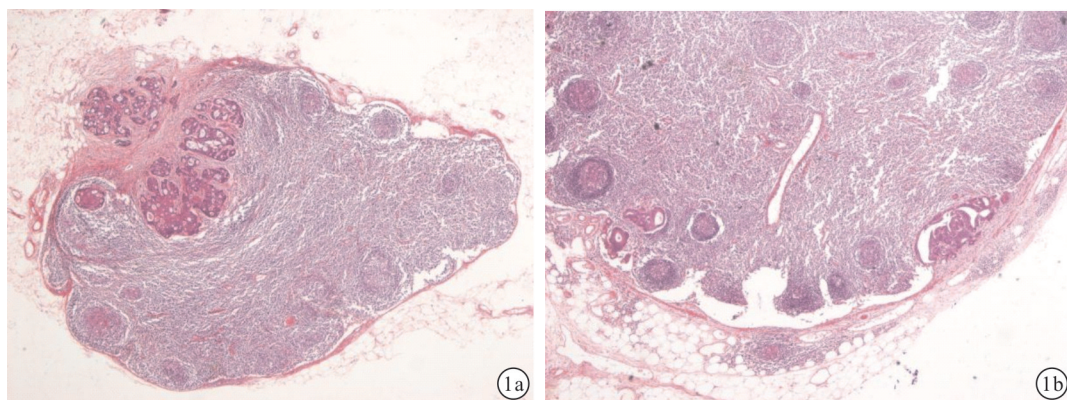


图1 直肠癌淋巴结转移 a;ENE 阳性;b;ENE 阴性(HE ×40)

**1.3 随访** 均采用门诊随访和/或电话回访了解患者复发及生存情况,随访截止时间为 2023 年 10 月。肿瘤复发包括原手术部位附近的复发(局部区域复发)、全身性淋巴结复发(淋巴结复发)、远处器官的复发(血行复发)和腹膜种植(腹膜种植复发)。无病生存期(DFS)定义为自手术当日起至第一次发现复发或死亡之间的时间间隔。

**1.4 统计学方法** 采用 SPSS 25.0 进行数据处理, GraphPad Prism 8.0 进行作图。分类变量用例数和百分比表示;使用卡方检验比较计数资料组间差异性。采用 Kaplan-Meier 生存曲线、Log-rank 检验进行生存分析。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 病理特征** 132 例直肠癌中,肿瘤组织学级别为低级别 117 例(88.6%),高级别 15 例(11.4%)。59 例(44.7%) 查见神经侵犯,73 例(55.3%) 未见神经侵犯。肿瘤低级别出芽 34 例(25.8%),中级别出芽 54 例(40.9%),高级别出芽 44 例(33.3%)。P53 蛋白免疫组织化学表达结果显示,26 例(19.7%) 呈野生型模式;106 例(80.3%) 呈突

变型模式,其中 84 例(63.6%) 呈过表达模式,22 例(16.7%) 呈缺失表达模式。Ki-67 增殖指数为 5%~95%,中位数为 80%, $\geq 80\%$  78 例(59.1%), $< 80\%$  54 例(40.9%)。Ki-67 增殖指数以 50% 分组, $\geq 50\%$  121 例(91.7%), $< 50\%$  11 例(8.3%)。T 分期:T2 期 10 例(7.6%),T3 期 75 例(56.8%),T4 期 47 例(35.6%)。N 分期:N1a 期 25 例(18.9%),N1b 期 26 例(19.7%),N1c 期 46 例(34.8%),N2a 期 26 例(19.7%),N2b 期 9 例(6.8%)。肿瘤分期:ⅢA 期 9 例(6.8%),ⅢB 期 102 例(77.3%),ⅢC 期 21 例(15.9%)。

### 2.2 ENE 阴性与阳性组间临床病理特征比较

132 例患者中 63 例(47.7%) 显微镜下发现淋巴结被膜外侵犯(ENE 阳性),69 例(52.3%) 未发现淋巴结被膜外侵犯(ENE 阴性)。ENE 阳性与阴性组患者性别、年龄、肿瘤部位、组织学级别、P53 表达模式、Ki-67 增殖指数和肿瘤分期比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。与 ENE 阴性组比较,ENE 阳性组神经侵犯更多见,肿瘤出芽级别、T 分期和 N 分期均更高( $P < 0.05$ )。见表 1、表 2。

表1 ENE 阴性与阳性组间临床特征比较 [n(%)]

临床特征	例数	阴性组 (n=69)	阳性组 (n=63)	$\chi^2$	P
性别					
男	88	43 (62.32)	45 (71.43)	0.230	0.267
女	44	26 (37.68)	18 (28.57)		
年龄					
$\leq 63.5$ 岁	66	33 (47.83)	33 (52.38)	0.273	0.6011
$> 63.5$ 岁	66	36 (52.17)	30 (47.62)		
肿瘤部位					
上段直肠	47	24 (34.78)	23 (36.51)	0.205	0.903

临床特征	例数	阴性组 (n=69)	阳性组 (n=63)	$\chi^2$	P
中段直肠	62	32 (46.38)	30 (47.62)		
下段直肠	23	13 (18.84)	10 (15.87)		

表 2 ENE 阴性与阳性组间病理特征比较 [n(%)]

病理特征	例数	阴性组 (n=69)	阳性组 (n=63)	$\chi^2$	P
组织学级别	低级别	117	62 (89.86)	0.213	0.644
	高级别	15	7 (10.14)		
神经侵犯	阴性	73	52 (75.36)	23.53	<0.001
	阳性	59	17 (24.64)		
肿瘤出芽	低级别	34	18 (26.09)	8.347	0.015
	中级别	54	21 (30.43)		
	高级别	44	30 (43.48)		
P53 表达模式	野生型	26	15 (21.74)	0.381	0.537
	突变型	106	54 (78.26)		
P53 表达模式	野生型	26	15 (21.74)	0.526	0.769
	过表达	84	42 (60.87)		
	缺失表达	22	10 (15.87)		
Ki-67 增殖指数	<80%	54	27 (39.13)	0.189	0.663
	≥80%	78	42 (60.87)		
Ki-67 增殖指数	<50%	11	5 (7.25)	0.224	0.636
	≥50%	121	64 (92.75)		
T 分期	pT2	10	8 (11.59)	28.62	<0.001
	pT3	75	51 (73.91)		
	pT4	47	10 (14.49)		
N 分期	pN1a	25	20 (28.99)	17.17	0.002
	pN1b	26	14 (20.29)		
	pN1c	46	25 (36.23)		
	pN2a	26	9 (13.04)		
	pN2b	9	1 (1.45)		
肿瘤分期	Ⅲ A 期	9	5 (7.25)	0.043	0.979
	Ⅲ B 期	102	53 (76.81)		
	Ⅲ C 期	21	11 (15.94)		

2.3 ENE 状态与预后的关系 随访 1 ~ 56 个月，中位随访时间 22.5 个月。43 例出现肿瘤复发或死亡。ENE 阳性组 DFS 率更低，差异有统计学意义 ( $P<0.05$ )。见图 2。

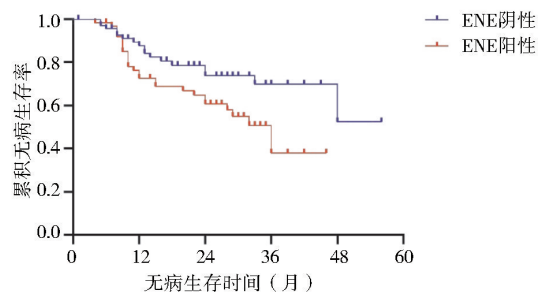


图 2 ENE 阳性与阴性组间 DFS 的比较

3 讨论

结直肠癌是消化道最常见的恶性肿瘤,2020 年全球癌症统计显示,其发病率位居第三,死亡率位居第二<sup>[13]</sup>。我国 2020 年新发结直肠癌病例 55.5 万例,死亡病例 28.6 万例,且仍呈上升趋势<sup>[14]</sup>。直肠癌和结肠癌不仅解剖部位不同,且在危险因素、胚胎起源、转移模式、药物靶点组成及预后等方面均存在差异,因此原发性直肠癌和结肠癌的治疗方法也有所不同<sup>[1]</sup>。术前新辅助放疗或放化疗降低了直肠癌局部复发率,术后的全身辅助化疗可提高有淋巴结转移(Ⅲ期)患者的生存率,但直肠癌的 5 年疾病特异性总生存率仍仅为 61%。因此,进一步



了解与直肠癌预后相关的影响因素尤为重要。

ENE 指转移至淋巴结的肿瘤细胞突破淋巴结被膜,进入到周围结缔组织中。Kim 等总结了 ENE 的发生机制和肿瘤生物学特征<sup>[15]</sup>:肿瘤细胞通过淋巴管进入淋巴结;肿瘤和被膜下窦内皮细胞表达趋化因子,可使肿瘤迁移至淋巴结皮质,并在被膜下窦聚集;进而肿瘤细胞可能会突破淋巴结的被膜延伸至周围组织。转移性淋巴结中 ENE 的存在是多种恶性肿瘤的不良预后因素,包括甲状腺乳头状癌<sup>[3]</sup>、口咽鳞状细胞癌<sup>[2]</sup>、乳腺癌<sup>[7]</sup>、膀胱癌<sup>[4]</sup>、黑色素瘤<sup>[6]</sup>、胃癌<sup>[8]</sup>和食管癌<sup>[5]</sup>等。AJCC 第 7 版阴茎癌<sup>[16]</sup>和外阴癌<sup>[17]</sup> TNM 分期系统已将 ENE 分别划归 pN3 期和 pN2c 期。亦有学者建议将 ENE 纳入食管癌 TNM 分期系统中<sup>[18, 19]</sup>。同为消化系统恶性肿瘤,结直肠癌的经典 TNM 分期系统,在 N 分期中已经考虑到脂肪组织中癌结节的重要预后预测作用并将其划定为 pN1c 期,但并未关注到转移淋巴结的 NEN 状态,尚未将其纳入分期因素。

本研究纳入的 132 例直肠癌患者中,ENE 的发生率为 47.7%;且 ENE 阳性与神经侵犯、更高级别的肿瘤出芽、更高的 T 和 N 分期相关;同时 ENE 阳性患者的无病生存率更低。在 Veronese 等对 13 项研究,涉及 1336 例患者的 Meta 分析和综述中显示<sup>[9]</sup>,淋巴结阳性的结直肠癌的 ENE 发生率为 45.7%,且 ENE 与较高的 T 分期和肿瘤分级相关,并显著增加了结直肠癌的全因死亡率和复发风险。Kim 等针对Ⅲ期结直肠癌的研究中显示<sup>[20]</sup>,ENE 的发生率为 43.8%,其中直肠癌患者的 ENE 阳性率为 47.7%,ENE 的存在与年轻患者、直肠癌、更高的 T 和 N 分期以及脉管和神经侵犯相关,同时 ENE 阳性状态是Ⅲ期结直肠癌术后 DFS 和 OS 较差的独立预后因素。Kim 等的后续研究对不同部位结直肠癌中 ENE 的预后意义进一步评估<sup>[21]</sup>,发现右半结肠(36.9%)、左半结肠(42.6%)和直肠(48.7%)患者的 ENE 发生率存在显著差异,提示 ENE 可能与远端结肠癌和直肠癌更相关;多变量分析表明 ENE 分别是结肠癌和直肠癌患者 DFS 降低的独立预后因素。在另一项针对术前放化疗后行根治性切除的直肠癌患者 ENE 的研究中,ENE 的发生率仅为 25.2%<sup>[15]</sup>,这可能与术前放化疗导致术后检出淋巴结数量减少和淋巴结萎缩、间质纤维化等因素相关;但该研究同样显示 ENE 在肿瘤分期晚、脉管侵犯、神经侵犯的直肠癌患者中更常见,且 ENE 阳性患者的 5 年 DFS 低于 ENE 阴性者。本研究主要关注直肠癌,结果显示直肠癌 ENE 的发生率与以往研究结果相近,且 ENE 阳性具有更高的神经侵犯、T

和 N 分期,ENE 阳性患者的 DFS 率更低,这与既往研究结果一致,提示 ENE 与肿瘤侵袭性和不良预后密切相关。

另外,本研究分析了不同 ENE 状态下的肿瘤出芽、P53 蛋白表达模式及 Ki-67 增殖指数。结果显示 ENE 阳性患者有着更高的肿瘤出芽级别。结直肠癌肿瘤出芽是肿瘤浸润最前端的单个或小簇细胞,是上皮-间质转化的形态学表现;出芽细胞被认为通过细胞外基质迁移,进而侵入淋巴管结构并在淋巴结和远处部位形成转移性肿瘤集落,因此,肿瘤出芽被认为是癌症转移的第一步<sup>[22]</sup>。肿瘤出芽体现了肿瘤的侵袭能力,大量研究表明其与较高的 TNM 分期、高肿瘤级别、淋巴血管侵犯的存在、以及淋巴结和远处转移有关,是 pT1 期结直肠癌淋巴结转移的独立预测因子,是Ⅱ期结直肠癌生存的独立预测因子,是结直肠癌的独立不良预后因素<sup>[11]</sup>。本研究结果显示 ENE 阳性组具有更高的肿瘤出芽级别,反映了 ENE 阳性的肿瘤有着更强的侵袭性和更恶劣的生物学行为。P53 基因突变是肿瘤发生发展过程中的常见事件,一般认为其与肿瘤的转移、复发及不良预后相关。本研究中,80.3% 的病例 P53 蛋白表达呈突变型模式,但 ENE 阳性与阴性组间 P53 突变率的差异无统计学意义。进一步将突变型模式细分为过表达和缺失表达模式进行分析,结果显示 ENE 阳性与阴性组间的 P53 过表达率的差异仍无统计学意义。这可能与本研究纳入的病例量不够充分有关,如后续进一步扩大样本量,可能会有更多发现。Ki-67 蛋白为核抗原,表达于细胞周期的所有活跃阶段(G1、S、G2、M 期),但在静息(G0)期中不表达,其半衰期短,可较为准确地反应肿瘤细胞的增殖活性,结直肠癌中 Ki-67 增殖指数通常较高。本研究中 132 例直肠癌 Ki-67 增殖指数的中位数为 80%,分别以 80% 和 50% 为截断值分组,进行比较,结果均显示 ENE 阳性与阴性组间 Ki-67 增殖指数的差异无统计学意义。

本研究为单中心回顾性研究,样本量较小,后续应扩大样本量。由于随访时间较短,本研究仅重点观察了 ENE 状态与 DFS 之间的相关性,后续可延长随访时间,获得更多生存预后指标,进一步分析 ENE 状态与直肠癌患者预后的相关性。

总之,本研究关注直肠癌 ENE 状态对临床病理特征和预后的影响,分析了不同 ENE 状态下的肿瘤出芽、P53 蛋白表达模式及 Ki-67 增殖指数,并指出 ENE 阳性患者有着更高的肿瘤出芽级别;进一步提示 ENE 阳性直肠癌更具侵袭性,患者无病生存期更短。ENE 阳性状态是直肠癌的一个负向的预后因

素,与不良的生存结果相关,应在病理报告中予以体现。我们的研究为直肠癌肿瘤病理分期系统的进一步完善提供了有力数据支持。

#### 【参考文献】

- [1] Tamas K, Walenkamp AME, Vries EGE, et al. Rectal and colon cancer: Not just a different anatomic site [J]. *Cancer Treatment Reviews*, 2015, 41(8): 671-679.
- [2] An Y, Park HS, Kelly JR, et al. The prognostic value of extranodal extension in human papillomavirus-associated oropharyngeal squamous cell carcinoma [J]. *Cancer*, 2017, 123(14): 2762-2772.
- [3] Lang BH, Shek TW, Wan KY. Impact of microscopic extra-nodal extension (ENE) on locoregional recurrence following curative surgery for papillary thyroid carcinoma [J]. *Journal of Surgical Oncology*, 2016, 113(5): 526-531.
- [4] Liao YA, Chiang CJ, Lee WC, et al. Extranodal Extension Predicts Poor Survival Outcomes among Patients with Bladder Cancer [J]. *Cancers*, 2021, 13(16): 4108.
- [5] Luchini C, Wood LD, Cheng L, et al. Extranodal extension of lymph node metastasis is a marker of poor prognosis in oesophageal cancer: a systematic review with meta-analysis [J]. *Journal of Clinical Pathology*, 2016, 69(11): 956-961.
- [6] Maurichi A, Barretta F, Patuzzo R, et al. Survival in Patients With Sentinel Node-Positive Melanoma With Extranodal Extension [J]. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, 2021, 19(10): 1165-1173.
- [7] Nottegar A, Veronese N, Senthil M, et al. Extra-nodal extension of sentinel lymph node metastasis is a marker of poor prognosis in breast cancer patients: A systematic review and an exploratory meta-analysis [J]. *European Journal of Surgical Oncology (EJSO)*, 2016, 42(7): 919-925.
- [8] Veronese N, Fassan M, Wood LD, et al. Extranodal Extension of Nodal Metastases Is a Poor Prognostic Indicator in Gastric Cancer: a Systematic Review and Meta-analysis [J]. *Journal of Gastrointestinal Surgery*, 2016, 20(10): 1692-1698.
- [9] Veronese N, Nottegar A, Pea A, et al. Prognostic impact and implications of extracapsular lymph node involvement in colorectal cancer: a systematic review with meta-analysis [J]. *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology*, 2016, 27(1): 42-48.
- [10] Nagtegaal ID, Odze RD, Klimstra D, et al. The 2019 WHO classification of tumours of the digestive system [J]. *Histopathology*, 2020, 76(2): 182-188.
- [11] Lugli A, Kirsch R, Ajioka Y, et al. Recommendations for reporting tumor budding in colorectal cancer based on the International Tumor Budding Consensus Conference (ITBCC) 2016 [J]. *Modern Pathology*, 2017, 30(9): 1299-1311.
- [12] Abdel-Halim CN, Rosenberg T, Larsen SR, et al. Histopathological Definitions of Extranodal Extension: A Systematic Review [J]. *Head and Neck Pathology*, 2020, 15(2): 599-607.
- [13] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries [J]. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 2021, 71(3): 209-249.
- [14] 国家卫生健康委员会医政司,中华医学会肿瘤学分会. 中国结直肠癌诊疗规范(2023版) [J] *消化肿瘤杂志(电子版)*, 2023, 15(3): 177-206.
- [15] Kim YI, Cho H, Kim CW, et al. Prognostic Impact of Extranodal Extension in Rectal Cancer Patients Undergoing Radical Resection After Preoperative Chemoradiotherapy [J]. *Clinical Colorectal Cancer*, 2021, 20(1): e35-e42.
- [16] Zhang ZL, Yu CP, Liu ZW, et al. The importance of extranodal extension in penile cancer: a meta-analysis [J]. *BMC Cancer*, 2015, 15(1): 815.
- [17] Luchini C, Nottegar A, Solmi M, et al. Prognostic implications of extranodal extension in node-positive squamous cell carcinoma of the vulva: A systematic review and meta-analysis [J]. *Surgical Oncology*, 2016, 25(1): 60-65.
- [18] Mylonas KS, Schizas D. Extranodal Extension in Esophageal Cancer: Does It Belong in the TNM System? [J]. *Journal of Investigative Surgery*, 2021, 35(3): 707-708.
- [19] Hayashi M, Abe M, Fujita T, et al. Assessing the Prognostic Value of Extranodal Extension in Esophageal Cancer from the Pathological Staging Perspective [J]. *Journal of Investigative Surgery*, 2021, 35(3): 698-706.
- [20] Kim CW, Kim J, Yeom SS, et al. Extranodal extension status is a powerful prognostic factor in stage III colorectal cancer [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(37): 61393-61403.
- [21] Kim CW, Kim J, Park Y, et al. Prognostic Implications of Extranodal Extension in Relation to Colorectal Cancer Location [J]. *Cancer Research and Treatment*, 2019, 51(3): 1135-1143.
- [22] Smedt LD, Palmans S, Andel D, et al. Expression profiling of budding cells in colorectal cancer reveals an EMT-like phenotype and molecular subtype switching [J]. *British Journal of Cancer*, 2016, 116(1): 58-65.

(收稿日期:2024-02-23;修回日期:2024-03-20)

(本文编辑:侯晓林)