

# 肿瘤的分型、分级和分期

杨 军<sup>1</sup>, 李宗芳<sup>2</sup>

- (1. 西安交通大学医学院第二附属医院病理科, 西安 710004;  
2. 西安交通大学医学院第二附属医院外科, 西安 710004)

**摘要:** 肿瘤的分型、分级和分期是评价恶性肿瘤生物学行为和临床进展的3项最重要指标。肿瘤的分型和分级是反映肿瘤来源及其生物学行为的内在参数, 不同类型和分级的恶性肿瘤有其特有的生物学行为和侵袭转移能力。肿瘤的分期是反映肿瘤侵袭转移能力和病程进展程度的外部参数, 不仅取决于肿瘤的组织学类型、分级、病程进展程度, 也明显受制于患者就诊时间, 反映的是肿瘤病程进展程度和患者到达预期生命终点的时间点。传统肿瘤分型、分级和分期已不能满足肿瘤个体化治疗的需要。因此, 精简肿瘤分级标准、增强可量化参数检测、提升肿瘤分子分型诊断水平, 无疑将是恶性肿瘤分型、分级和分期的发展方向和目标。

**关键词:** 肿瘤学; 肿瘤; 综述; 分型; 分级; 分期

中图分类号: R730 文献标识码: A 文章编号: 1674-2850(2015)05-0407-06

## Histologic classification, grading and staging of tumor

YANG Jun<sup>1</sup>, LI Zongfang<sup>2</sup>

- (1. Department of Pathology, The Second Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710004, China;  
2. Department of Surgical, The Second Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710004, China)

**Abstract:** The histologic classification, grading and staging are the most important three parameters for evaluating the biological behavior, the ability of invasion and metastasis, and the clinical progression of tumor. The histologic classification and grade are intrinsic parameters of tumor, they are used to reveal the source and biological behavior and the ability of invasion and metastasis of tumor. Every malignant tumor has its unique biological behavior and the ability of invasion and metastasis dependent on its classification and grade. The stage is a visible important external parameter for revealing the ability of invasion and metastasis and the degree of tumor progression, which depends not only on the histologic classification and grade and the degree of invasion and metastasis, but also obviously limited by the point-in-time for the patient going to a doctor. Tumor staging is used to mean the progression phase and the expected survival time for patients with malignant tumor. However, in the coming era of tumor individualized treatment, the traditional tumor classification, grading and staging already cannot satisfy the needs of it. So it is important for simplifying the tumor classification standard, adding the quantifiable parameters, increasing the level of tumor molecular diagnosis, which should provide more accurate molecular biology information for individualized treatment of tumor, and guide to make the therapeutic schedule and supervise the curative effect. This will undoubtedly become the development direction and goal of malignant tumor classification, grading and staging.

**Key words:** oncology; tumor; review; classification; grading; staging

**基金项目:** 国家自然科学基金(30872403); 教育部新世纪优秀人才计划(NCET-10-0647); 教育部“长江学者和创新团队发展计划”创新团队(IRT1171)

**作者简介:** 杨军(1972—), 男, 教授, 主要研究方向: 肿瘤病理与分子诊断. E-mail: yangjundr@163.com

## 0 引言

由于诸多因素的影响,全球恶性肿瘤发病率呈现持续升高态势。据推测,到2020年前,全球恶性肿瘤发病率将增加50%,不仅如此,全球恶性肿瘤的死亡人数也在迅猛上升<sup>[1]</sup>。而在我国等发展中国家,这一趋势将更为明显,并具有显著的年轻化趋势。因此,加强恶性肿瘤的防治研究,准确、客观评价肿瘤生物学行为和预后、制定治疗方案显得更为迫切。肿瘤的分型(classification)、分级(grading, G)和分期(staging)是目前评价肿瘤生物学行为和诊断最重要的3项指标,其中分级和分期主要用于恶性肿瘤生物学行为和预后的评估。数十年来,得益于生命科学和医学技术的突破性进展,肿瘤个体化治疗相关靶标的检测及包括靶向治疗在内的个体化治疗药物的临床应用,不仅很大程度地提高了早期肿瘤的检出率,也明显改善了许多肿瘤的预后。传统肿瘤分型、分级和分期的临床价值和意义也随之产生不同程度的变化。综述拟深入分析肿瘤的分型、分级和分期的生物学依据及临床价值,以期为肿瘤个体化治疗提供更为精确的分子生物学信息,指导个体化治疗方案的制定和疗效监测。

## 1 肿瘤的病理分类(分型)

尽管关于肿瘤起源的干细胞理论和去分化理论的争论仍在持续,但是机体各器官和组织、细胞均可发生肿瘤的事实却不可否认。肿瘤细胞与其来源组织的相似度或接近于正常组织的程度是肿瘤病理学分类(分型)的重要诊断依据。例如,角化型鳞癌出现不成程度的角化,腺癌具有分泌功能,黑色素瘤能够合成黑色素,滑膜肉瘤具有双向分化特征等。因此,肿瘤的病理学分型是最能反映肿瘤来源组织细胞的生物学行为和形态学特征的重要参数。不同组织类型的肿瘤具有不同的生物学行为和侵袭转移能力,例如,来源于消化道的黏液性癌(印戒细胞癌或黏液癌)较管状腺癌更易发生淋巴结转移,预后更差,而乳腺黏液癌预后良好。而从肿瘤细胞分化层面,低分化肿瘤较高分化肿瘤具有更强的侵袭转移能力,恶性程度更高。

目前,世界卫生组织(World Health Organization, WHO)肿瘤分型标准是公认的肿瘤分型方案,通常按照优势成份分型原则进行恶性肿瘤的分型,即以肿瘤主要组织学类型(>50%的组织结构)进行分型诊断。然而,异质性(heterogeneity)是恶性肿瘤的重要组织结构特点之一,许多恶性肿瘤(如结直肠癌和胃癌等)均存在不同程度的多方向分化或不同组织学类型并存的现象,肿瘤的异质性也决定了恶性肿瘤复杂的临床生物学行为和预后。显然,按照优势成份分型原则进行的WHO肿瘤分型方法无疑会在某种程度上忽视恶性肿瘤高度异质性的组织学特征,也掩盖了次要组织学类型对肿瘤生物学行为和预后的影响;同时,病理组织学诊断也易受恶性肿瘤千差万别的显微镜下形态学表现以及病理医师主观因素判断的影响,不可避免存在一定的分型不一致性。此外,即使相同分型、分级和分期的肿瘤,由于其分子表型的差异,显示出完全不同的治疗反应和预后。

可见,按照优势原则进行的恶性肿瘤分型方案在反映肿瘤组织学特征、生物学行为和预后方面均存在一定的局限性,并不能满足肿瘤个体化治疗中对于肿瘤诊断精细化的要求。因此,在传统肿瘤病理学分类的基础上,大力推进以肿瘤分子表型检测为核心的肿瘤分子分型诊断迫在眉睫<sup>[2~8]</sup>。

## 2 肿瘤分级

细胞分化(cell differentiation)是指从胚胎时的幼稚细胞逐步向成熟的正常细胞发育的过程。肿瘤细胞分化是指肿瘤细胞逐渐演化成熟的过程。异型性(atypia)<sup>[9]</sup>是恶性肿瘤的重要组织学特征,其实质是

肿瘤分化程度的形态学表现, 反映肿瘤组织在组织结构和细胞形态上与其来源的正常组织细胞间不同程度的形态差异。这种肿瘤组织异型性的大小可用肿瘤的分级表示。

目前, 简明 3 级方案最为常用: I 级 (G1), 即分化良好者 (称为“高分化”), 肿瘤细胞接近相应的正常发源组织, 恶性程度低; II 级 (G2), 组织异型性介于 I 级和 III 级之间者, 恶性程度居中。III 级 (G3), 分化较低的细胞 (称为“低分化”), 肿瘤细胞与相应的正常发源组织区别大, 分化差, 为高度恶性。简明 3 级分级方案多用于分化性恶性肿瘤, 如腺癌、鳞癌等的异型性分级。

在实际操作中, 肿瘤的分级主要是根据显微镜下 HE 染色切片中肿瘤组织结构和细胞异型性的大小、核分裂像或增殖指数的多少、坏死范围、侵袭状况等<sup>[9-12]</sup>参数确定, 以分化最好的区域确定肿瘤的组织学来源 (分型), 而以分化最差区域确定肿瘤的级别。可见, 恶性肿瘤的分级反映的是肿瘤内部特征, 对于客观评估肿瘤的分化程度和生物学行为、预测预后具有很大参考价值。一般说来, 肿瘤分级越高, 预后越差, 但并非完全一致<sup>[13]</sup>。

然而, 由于肿瘤组织结构的复杂性和异质性特征, 不同类型肿瘤 (例如腺癌、鳞癌、肾细胞癌、乳腺癌等) 均有不同的结构特征和分级标准, 且缺乏定量指标。此外, 由于受取材充分程度和对诊断标准、异型性判读的主观性差异的干扰, 均不同程度地影响到肿瘤分级的客观性、精确性和可重复性。

因此, 精简分级参数、减少分级级别、简化分级标准、增强可量化参数和临床可操作性及可重复性, 是肿瘤分级的必然趋势。

在过去的几十年, 得益于不同领域专家学者的卓越贡献, 此方面取得显著进展。例如, 在上皮内瘤变分级中将 3 级简化为高低 2 个级别的分级理念无疑为肿瘤组织学分级提供了值得借鉴的成功经验。而核分裂、增殖指数 (如 Ki-67) 等<sup>[14]</sup>的检测为恶性肿瘤的诊断和分级提供了可靠的可量化参数, 其中 Ki-67 作为评价肿瘤细胞增殖活性的可量化参数, 在肿瘤分级中的价值已被接受并广泛应用。

此外, GLEASON<sup>[15]</sup>及 EPSTEIN 等<sup>[16]</sup>按腺体结构异型性提出的前列腺癌 Gleason 评分系统为前列腺癌的分级也提供了一种较为合理的可量化分级方案, 并被广泛使用。本课题组也结合胃癌和结直肠癌 WHO 分型原则及其分化程度、生物学行为、侵袭转移能力, 提出了一种新的胃癌和结直肠癌组织学分级-评分方案<sup>[17-18]</sup>。免疫学评分进行的肿瘤分类也为量化分型与分级提供了新的方法<sup>[19]</sup>。

### 3 肿瘤分期

肿瘤的分期是根据原发肿瘤的大小、浸润的深度、范围以及是否累及邻近器官、有无局部和远处淋巴结的转移、有无血源性或其他远处转移等参数确定, 其实质是反映肿瘤的侵袭转移程度, 是评价恶性肿瘤侵袭转移范围、病程进展程度、转归和预后的重要指标。

精确的肿瘤分期不仅是准确预测恶性肿瘤生物学行为及预后的可靠指标, 也能为临床医师提供准确的患者分层管理依据, 还是选择辅助治疗方案、提高治疗效果的基本前提。

在众多肿瘤分期方案中, 由美国癌症联合会 (The International American Joint Committee on Cancer, AJCC) 提出的 TNM 分期系统 (TNM staging system) 是目前被广泛接受和公认的能够反映恶性肿瘤进展、判断预后的最可靠的独立指标。2010 年, 第 7 版 TNM staging (AJCC-7)<sup>[20]</sup>也已出版。

肉眼及显微镜下对原发肿瘤的大小及浸润范围 (T), 局部淋巴结 (N) 受累情况及远隔脏器、组织中肿瘤转移情况 (M) 的判读是进行肿瘤 TNM 分期的 3 项直接可评价参数。其中, 淋巴结检测对于恶性肿瘤分期的精确性具有直接影响<sup>[19-20]</sup>, 获得足够淋巴结是保证分期精确的前提。因此, 在 AJCC 第 7 版 TNM 分期中对不同肿瘤推荐了进行可靠分期所需的最少淋巴结数量<sup>[21-23]</sup>, 例如, 对于结直肠癌推荐至

少 10~14 个淋巴结才能进行可靠的淋巴结分期。虽然不同肿瘤 TNM 分期中 T, N, M 判读界值不尽相同, 但一般而言, 数字越大, 病情越晚, 预后越差。

众所周知, 恶性肿瘤的生物学行为和侵袭转移能力取决于其特定的组织学类型(或免疫表型)和分化程度, 即肿瘤的组织学类型(或免疫表型)和分化程度是真正影响 TNM 分期的决定性因素。因此, 深入探讨恶性肿瘤的组织学分型(或免疫表型)和分级、全面检测肿瘤侵袭转移范围才是精确进行 TNM 分期的根本。

与肿瘤组织学分型和分级是肿瘤内在的特征参数不同, 肿瘤的分期是描述肿瘤特征的外部参数, 不仅取决于肿瘤的组织学类型和分级, 还明显受到肿瘤所引发的临床症状出现的早晚、患者的临床耐受性、患者经济状况、医疗保障水平和患者就诊时间等主观和社会因素的影响。可见, 患者就诊时间在相当大程度上也决定了肿瘤的 TNM 分期。

#### 4 肿瘤分型、分级与分期之间的关系

既往认为, TNM 分期是反映恶性肿瘤进展、判断预后的独立指标, 亦是决定手术切除范围、手术方式和合理辅助治疗方案的主要依据, 而肿瘤的组织学分型和分级的临床价值并不明确<sup>[13, 24]</sup>。然而, 实际情况并非如此, 恶性肿瘤组织学分型和分级对其侵袭转移能力和肿瘤预后的影响正被逐步认识。

如前所述, 肿瘤的分型和分级是肿瘤的内在本质特征: 肿瘤的分型依赖于肿瘤组织细胞与正常组织细胞的形态相似性, 肿瘤的分级取决于肿瘤来源组织的分化程度, 均是反映肿瘤来源组织细胞的分化程度、结构特征和生物学行为等内在特征的重要参数。肿瘤的分期以原发肿瘤的大小及浸润范围、局部淋巴结及远隔脏器、组织受累范围为判读依据, 是反映肿瘤侵袭转移能力的临床可观察参数。肿瘤的 TNM 分期不仅取决于特定的肿瘤组织学类型(或分子表型)和分化程度, 同时受到患者就诊时间的显著影响。

简而言之, 肿瘤的分型描述的是肿瘤的来源, 肿瘤的分级描述的是肿瘤的分化程度, 而肿瘤的分型和分级决定了不同类型肿瘤特有的生物学行为和侵袭转移能力, 进而决定了肿瘤的 TNM 分期。TNM 分期反映恶性肿瘤的进展程度、预示患者到达预期生命终点的时间点。因此, 加强恶性肿瘤组织学分型、分级和免疫表型的研究是准确判断肿瘤进展程度、预后、制定临床治疗方案的关键。

然而, 随着分子生物学技术的发展, 基因测序、荧光原位杂交、免疫组化、RT-PCR 等技术的广泛应用和后基因组学时代(post-genomic era)的来临, 对于肿瘤的认识已经深入到分子水平。基因突变、缺失或过表达以及染色体不稳定性(chromosomal instability, CIN)、微卫星不稳定(microsatellite instability, MSI)等遗传学机制和 CpG 岛甲基化(the CpG island methylator phenotype, CIMP)、蛋白磷酸化等表观遗传学机制得以阐明<sup>[24~32]</sup>, 一系列肿瘤个性化治疗相关分子靶标被先后发现, 大量特异性肿瘤靶向治疗药物也陆续上市, 不仅为恶性肿瘤的预后预测和指导治疗提供了新的指标, 也在一定程度上为恶性肿瘤的治疗提供了新的方案<sup>[33]</sup>, 还在不同层面上改变着传统肿瘤病理分型、分级、分期的临床意义和患者的预后。例如, 高度恶性的低分化或未分化结直肠癌由于出现 MSI-H 而显示良好的临床经过, 表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)高表达及 KRAS, BRAF 等基因突变的结直肠癌患者由于采用靶向治疗药物和新辅助治疗方案, 预后也较前明显改善。Her-2 基因的检测和赫赛丁的使用完全改变了 Her-2 阳性乳腺癌患者的预后。

可见, 肿瘤个性化治疗时代已来临<sup>[34~35]</sup>, 传统肿瘤分型、分级和分期已经不能满足肿瘤个性化治疗的需要。因此, 在此基础上, 提升肿瘤分子分型诊断水平, 为肿瘤的个性化治疗提供更为精确的分子生物学信息, 指导个性化治疗方案的制定和疗效监测, 无疑将是恶性肿瘤分型、分级和分期的发展方向和目标<sup>[36~38]</sup>。



## 5 结论与展望

肿瘤的分型、分级和分期是评价恶性肿瘤生物学行为和侵袭转移能力及临床进展程度的重要参数, 其中, 肿瘤的分型和分级是反映肿瘤来源及其生物学行为和侵袭转移能力的内在参数, 肿瘤的分期是反映肿瘤侵袭转移能力和临床进展程度的可检测指标, 不仅取决于肿瘤的组织学分型和分级, 同时明显受制于患者临床症状和就诊时间。在传统肿瘤分型、分级和分期的基础上, 积极开展以肿瘤特异性分子靶标的检测为核心的分子分型诊断是精确、客观预测肿瘤预后、指导治疗方案的制定和疗效监测的前提和基础, 对于肿瘤个体化治疗的实施具有重要意义。

### [参考文献] (References)

- [1] SIEGEL R, WARD E, BRAWLEY O, et al. Cancer statistics, 2011: the impact of eliminating socioeconomic and racial disparities on premature cancer deaths[J]. *CA Cancer J. Clin.*, 2011, 61(4): 212-236.
- [2] 来茂德. 肿瘤的分子分型(类)和诊治[J]. *浙江大学学报: 医学版*, 2006, 35(4): 349-353.  
LAI M D. The molecular classification and diagnosis and treatment of tumor[J]. *Journal of Zhejiang University: Medical Sciences*, 2006, 35(4): 349-353. (in Chinese)
- [3] MARZOUK O, SCHOFIELD J. Review of histopathological and molecular prognostic features in colorectal cancer[J]. *Cancers (Basel)*, 2011, 3(2): 2767-2810.
- [4] 陈海泉. 分子分型时代的肺癌治疗个体化趋势[J]. *中国癌症杂志*, 2012, 22(12): 956-960.  
CHEN H Q. The individualized treatment of lung cancer in molecular classification era[J]. *China Oncology*, 2012, 22(12): 956-960. (in Chinese)
- [5] 张英军, 吴君心, 侯如蓉. 乳腺癌的分子分型[J]. *实用癌症杂志*, 2012, 27(1): 98-100.  
ZHANG Y J, WU J X, HOU R R. The molecular classification of breast cancer[J]. *The Practical Journal of Cancer*, 2012, 27(1): 98-100. (in Chinese)
- [6] GOYAL R, GERSBACH E, YANG X J, et al. Differential diagnosis of renal tumors with clear cytoplasm: clinical relevance of renal tumorsubclassification in the era of targeted therapies and personalized medicine[J]. *Arch. Pathol. Lab. Med.*, 2013, 137(4): 467-480.
- [7] WITTEKIND C. New developments in the classification of malign tumors[J]. *Dtsch. Med. Wochenschr.*, 2013, 138(20): 1054-1058.
- [8] KIM S, KON M, DELISI C. Pathway-based classification of cancer subtypes[J]. *Biol. Direct*, 2012, 7: 21.
- [9] NAKASHIMA Y, YAO T, HIRAHASHI M, et al. Nuclear atypia grading score is a useful prognostic factor in papillary gastric adenocarcinoma[J]. *Histopathology*, 2011, 59(5): 841-849.
- [10] KADOTA K, SUZUKI K, KACHALA S S, et al. A grading system combining architectural features and mitotic count predicts recurrence in stage I lung adenocarcinoma[J]. *Mod. Pathol.*, 2012, 25(8): 1117-1127.
- [11] ESPINOSA A M, ALFARO A, ROMAN-BASAURE E, et al. Mitosis is a source of potential markers for screening and survival and therapeutic targets in cervical cancer[J]. *PLoS One*, 2013, 8(2): e55975.
- [12] GIORDANO T J. The argument for mitotic rate-based grading for the prognostication of adrenocortical carcinoma[J]. *Am. J. Surg. Pathol.*, 2011, 35(4): 471-473.
- [13] VOLANTE M, DANIELE L, ASIOLI S, et al. Tumor staging but not grading is associated with adverse clinical outcome in neuroendocrine tumors of the appendix: a retrospective clinical pathologic analysis of 138 cases[J]. *Am. J. Surg. Pathol.*, 2013, 37(4): 606-612.
- [14] TOMASINO R M, MORELLO V, GULLO A, et al. Assessment of "grading" with Ki-67 and c-kit immunohistochemical expressions may be a helpful tool in management of patients with flat epithelial atypia (FEA) and columnar cell lesions (CCLs) on core breast biopsy[J]. *J. Cell Physiol.*, 2009, 221(2): 34334-34339.
- [15] GLEASON D F. Histologic grading of prostate cancer: a perspective[J]. *Hum. Pathol.*, 1992, 23(3): 273-279.

- [16] EPSTEIN J I, ALLSBROOK W C Jr, AMIN M B, et al. Update on the Gleason grading system for prostate cancer: results of an international consensus conference of urologic pathologists[J]. *Adv. Anat. Pathol.*, 2006, 13(1): 57-59.
- [17] 杨军, 刘妮, 康安静, 等. 一种新型胃癌组织学分型、分级-评分系统[J]. *临床与实验病理学杂志*, 2013, 29(2): 159-162.  
YANG J, LIU N, KANG A J, et al. A new histological classification and grading-score system of gastric cancer[J]. *J. Clin. Exp. Pathol.*, 2013, 29(2): 159-162. (in Chinese)
- [18] 杨军, 郭睿, 康安静, 等. 一种新的结直肠癌组织学分型、分级-评分方案[J]. *南方医科大学学报*, 2014, 34(2): 169-173.  
YANG J, GUO R, KANG A J, et al. A novel histological typing and grading-scale system of colorectal cancer[J]. *J. South Med. Univ.*, 2014, 34(2): 169-173. (in Chinese)
- [19] GALON J, PAGÈS F, MARINCOLA F M, et al. Cancer classification using the immunoscore: a worldwide task force[J]. *J. Transl. Med.*, 2012, 10: 205.
- [20] EDGE S B. American Joint Committee on Cancer: AJCC cancer staging manual[M]. 7th ed. New York: Springer, 2010.
- [21] PHEBY D F, LEVINE D F, PITCHER R W, et al. Lymph node harvests directly influence the staging of colorectal cancer: evidence from a regional audit[J]. *J. Clin. Pathol.*, 2004, 57(1): 43-47.
- [22] HYSLOP T, WEINBERG D S, SCHULZ S, et al. Analytic lymph node number establishes staging accuracy by occult tumor burden in colorectal cancer[J]. *J. Surg. Oncol.*, 2012, 106(1): 24-30.
- [23] SOBIN L H, GOSPODROWICZ M K, WITTEKIND C. TNM classification of malignant tumors (UICC International Union Colorectal Carcinoma: pathologic aspects against cancer)[M]. 7th ed. New York: Wiley-Blackwell, 2009.
- [24] EDGE S B, COMPTON C C. The American Joint Committee on Cancer: the 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM[J]. *Ann. Surg. Oncol.*, 2010, 17(6): 1471-1474.
- [25] LAO V V, GRADY W M. Epigenetics and colorectal cancer[J]. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.*, 2011, 8(12): 686-700.
- [26] SUEHIRO Y, HINODA Y. Genetic and epigenetic changes in colorectal cancer and genetic testing for personalized medicine[J]. *Rinsho. Byori.*, 2012, 60(10): 976-981.
- [27] HILE S E, SHABASHEV S, ECKERT K A. Tumor-specific microsatellite instability: do distinct mechanisms underlie the MSI-L and EMAS phenotypes?[J]. *Mutat. Res.*, 2013, 743-744: 67-77.
- [28] BHATTACHARJEE P, BANERJEE M, GIRI A K. Role of genomic instability in arsenic-induced carcinogenicity. A review[J]. *Environ. Int.*, 2013, 53: 29-40.
- [29] HUGHES L A, KHALID-DE BAKKER C A, SMITS K M, et al. The CpG island methylator phenotype in colorectal cancer: progress and problems[J]. *Biochim. Biophys. Acta*, 2012, 1825(1): 77-85.
- [30] BAE J M, KIM J H, KANG G H. Epigenetic alterations in colorectal cancer: the CpG island methylator phenotype[J]. *Histol. Histopathol.*, 2013, 28(5): 585-595.
- [31] MIGLIORE L, MIGHELI F, SPISNI R, et al. Genetics, cytogenetics, and epigenetics of colorectal cancer[J]. *J. Biomed. Biotechnol.*, 2011, 2011: 792362.
- [32] SINICROPE F A, SARGENT D J. Molecular pathways: microsatellite instability in colorectal cancer: prognostic, predictive, and therapeutic implications[J]. *Clin. Cancer Res.*, 2012, 18(6): 1506-1512.
- [33] DUVAL A, COLLURA A, BERTHENET K, et al. Microsatellite instability in colorectal cancer: time to stop hiding![J]. *Oncotarget*, 2011, 2(11): 826-827.
- [34] LEGOLVAN M P, TALIANO R J, RESNICK M B. Application of molecular techniques in the diagnosis, prognosis and management of patients with colorectal cancer: a practical approach[J]. *Hum. Pathol.*, 2012, 43(8): 1157-1168.
- [35] MEJIA A, SCHULZ S, HYSLOP T, et al. Molecular staging individualizing cancer management[J]. *J. Surg. Oncol.*, 2012, 105(5): 468-474.
- [36] PEREA J, LOMAS M, HIDALGO M. Molecular basis of colorectal cancer: towards an individualized management?[J]. *Rev. Esp. Enferm. Dig.*, 2011, 103(1): 29-35.
- [37] GURZU S, SZENTIRMAY Z, JUNG I. Molecular classification of colorectal cancer: a dream that can become a reality[J]. *Rom. J. Morphol. Embryol.*, 2013, 54(2): 241-245.
- [38] MEJIA A, SCHULZ S, HYSLOP T, et al. Molecular staging individualizing cancer management[J]. *J. Surg. Oncol.*, 2012, 105(5): 468-474.