

MLH1、MSH2 基因在散发性左、右半结肠癌中的表达差异及对临床特征的影响

武 凌¹, 余秀国¹, 杭 晨², 夏洪兵¹, 贺侠峰¹, 施益九^{3*}

(1.宁波市第九医院, 浙江 宁波 315020; 2.宁波大学 医学院, 浙江 宁波 315211; 3.宁波市第一医院, 浙江 宁波 315010)

摘要: 探讨错配修复基因 *MLH1*、*MSH2* 在散发性左、右半结肠患者中的表达差异, 并分析这种差异与结直肠癌临床病理特征的相关性。收集 2015 年 12 月至 2018 年 12 月期间, 在宁波市第一医院就诊的 133 例结直肠癌患者的病例资料, 分析左、右半结肠癌中 *MLH1*、*MSH2* 基因的表达差异, 以及这种差异与结直肠癌临床病理特征的相关性。结果表明, 在结直肠癌病例中, *MLH1*、*MSH2* 的表达缺失率与肿瘤的发病部位和分化程度有关($P < 0.05$), 右半结肠癌的病例与总体样本表现更相近。在散发性结直肠癌中, *MLH1*、*MSH2* 的表达缺失率方面, 右半结肠癌高于左半结肠。在右半结肠癌病例中, *MLH1*、*MSH2* 的表达缺失患者相对发病年龄早, 分化程度低, 不容易发生神经浸润; 而在左半结肠癌 *MLH1*、*MSH2* 的表达缺失病例中, 无明显相关表现。

关键词: 结直肠癌; *MLH1*; *MSH2*; 错配修复基因; 免疫组织化学; 病理

中图分类号: R735.3+5

文献标志码: A

文章编号: 1001-5132 (2020) 04-0103-06

结直肠癌(Colorectal Cancer, CRC)是世界上第三大最常见的恶性肿瘤, 也是第四大癌症死亡原因, 截止 2012 年, 全球约有 140 万新发病例和近 70 万死亡病例, 严重威胁人类健康^[1]。根据时间和人口预测, 到 2030 年, CRC 的全球负担预计将增加 60%, 超过 220 万新病例和 110 万死亡病例^[2]。我国结直肠癌的发病率和死亡率均保持上升趋势。2015 年中国癌症统计数据显示: 我国结直肠癌发病率、死亡率在全部恶性肿瘤中均位居第 5 位, 其中新发病例 37.6 万, 死亡病例 19.1 万。其中, 城市地区远高于农村, 且结直肠癌的发病率上升显著, 多数患者发现时已属于中晚期^[3]。鉴于如此严峻的形势, 寻找合适的肿瘤特异性分子标记用以结直肠肿瘤的临床、病理学特征预测, 从而提高诊治效果、改善预后就显得极其重要。

近年来, 关于大肠癌应以结肠脾曲为界, 分为右半结肠癌与左半结肠癌两种不同疾病的相关研究逐渐深入, 关于左、右半结肠癌的基因表达差异

的研究也逐渐兴起, 其中错配修复基因(Mismatch Repair, MMR)是一组重要的分子标记。MMR 是由多个特异性修复 DNA 碱基错配蛋白基因组成, 起到保持维持基因组的保真度和稳定性作用, 避免或减少基因编码过程中出现突变^[4]。MMR 系统包括 *MLH1*、*MSH2*、*MSH3*、*MSH6*、*PMS1* 和 *PMS2* 这 6 种错配修复基因^[5], 其中 *MLH1* 和 *MSH2* 为 MMR 系统中最重要 2 种基因, 占 MMR 缺失的 90% 以上^[6-7]。本次研究是通过分析在宁波市第一医院经手术治疗的 133 例散发性结直肠癌病例的 *MLH1* 和 *MSH2* 表达情况, 进一步探讨 *MLH1*、*MSH2* 在左、右半结肠中的表达差异, 并分析这种差异分别对左、右半结肠癌的临床病理表现的影响及意义。

1 资料与方法

1.1 临床资料

收集 2015 年 12 月~2018 年 12 月在宁波市第

收稿日期: 2020-04-04.

宁波大学学报(理工版)网址: <http://journalg.nbu.edu.cn/>

基金项目: 宁波市医学科技计划项目 (2017A55)。

第一作者: 武凌 (1985-), 男, 浙江淳安人, 主治医师, 主要研究方向: 胃肠外科。E-mail: wuling198544@163.com

*通信作者: 施益九 (1975-), 男, 浙江慈溪人, 主任医师, 主要研究方向: 胃肠肿瘤。E-mail: surgeonsshi@163.com

一医院接受手术治疗,且各项临床病理资料完整的结直肠癌病例共 133 例。其中,男性 70 例,女性 63 例;年龄 36~89 岁,中位年龄 65 岁;右半结肠肿瘤 71 例,左半结肠肿瘤 62 例,其中高分化腺癌 3 例,低分化腺癌 28 例,中分化腺癌 95 例,黏液腺癌 7 例。

1.2 入组标准

(1)病变原发于结直肠的肿瘤,行根治手术治疗;(2)手术标本病理明确诊断为结直肠癌;(3)入组患者有完整的临床资料及病理资料;(4)入组患者术前未接受放化疗及其他抗肿瘤治疗。

1.3 排除标准

(1)根据随访资料考虑 Lynch 综合征(遗传性非息肉性大肠癌 HNPCC)以及家族性腺瘤性息肉病(FAP);(2)术前临床诊断为结直肠癌,但未行手术治疗或无法完成根治性手术的患者;(3)术前已接受放、化疗及其他抗肿瘤治疗的患者;(4)术后病理证实为非结直肠恶性肿瘤者;(5)家族及遗传病史难以调查者,随访信息不完整的患者。

1.4 观测指标

(1)患者一般资料:性别、年龄、肿瘤发病部位(以结肠脾曲为界,分成左、右半结肠);(2)肿瘤免疫组织化学检测结果 *MLH1*、*MSH2* 表达情况;(3)患者手术组织病理资料:组织病理学分型及分化程度、神经浸润、脉管浸润、淋巴结转移情况。

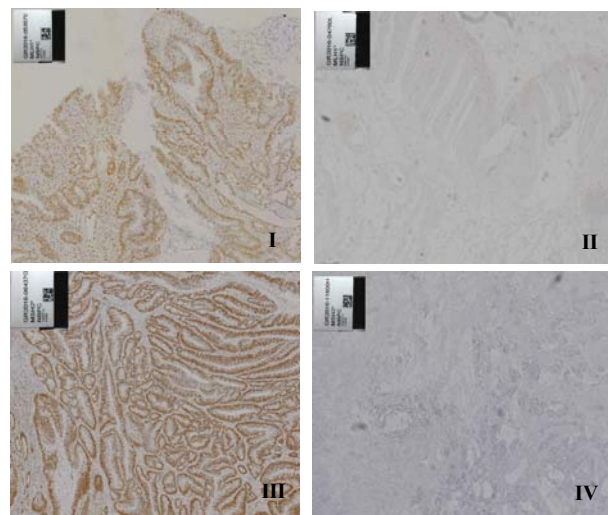
1.5 免疫组织化学法检测结直肠癌中 *MLH1* 和 *MSH2* 的表达

结直肠癌肿瘤标本经过福尔马林固定,脱水,石蜡包埋,厚度 3~5 μm 切片,烤片,脱蜡和水化后,加入 EDTA (pH 9.0)抗原修复液进行抗原修复检测,其中, *MLH1* 的检测采用福州迈新公司抗体, *MSH2* 的检测采用北京中杉公司抗体,并用 PBS 替代第一抗体作阴性对照。病理标本免疫组织化学检查镜图像如图 1 所示。

1.6 检测结果判定

所有病理切片在放大 100 倍的光学显微镜下观察 10 个视野,每个视野观察细胞数 > 100 个,阳性染色定位于细胞核,呈棕黄色。若观察肿瘤细胞核 > 10% 出现棕黄色,则判定为阳性,如无着色或 < 10% 核着色,则判定为阴性。评判过程由 2 名高年资病理科医生双盲法独立完成,对于有异议病

例可进一步提交上级医师来判读。*MLH1* 和 *MSH2* 均为阴性(-)或二者之一为阴性(-),则判定为 MMR 表达缺失,若 *MLH1* 和 *MSH2* 均为阳性,则可判定为 MMR 表达正常^[8]。



I 为 *MLH1* 表达阳性,II 为 *MLH1* 表达阴性,III 为 *MSH2* 表达阳性,IV 为 *MSH2* 表达阴性;图中所见阳性表达者细胞核染色加深,阴性表达者细胞核不加深。

图 1 经免疫组化检测后 *MLH1*、*MSH2* 的镜下($\times 100$)图像

1.7 统计学分析

所有数据采用 SPSS 18.0 软件进行统计学分析。MMR 表达情况与结直肠癌患者临床病理特征关系比较用皮尔逊 χ^2 检验或费希尔精确检验进行显著性检验。 $P < 0.05$ 表示为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 *MLH1*、*MSH2* 在结直肠癌中的表达情况

在全部 133 例结直肠癌患者经免疫组织化学法检测后,结果 *MLH1* 表达缺失者 14 例(11.8%), *MLH1* 表达阳性者 119 例(88.2%), *MSH2* 表达缺失者 6 例(4.7%), *MSH2* 表达阳性者 127 例(95.3%), MMR 表达缺失 20 例(15%), MMR 表达阳性者 113 例(85%)。

2.2 *MLH1*、*MSH2* 表达与结直肠癌的临床、病理特征的关系

经过对比分析结直肠癌 MMR 表达与临床及病理的关系: *MLH1*、*MSH2* 缺失与患者肿瘤部位相关($P < 0.001$), *MLH1*、*MSH2* 缺失的情况病例中,右半结肠 18 例,占 90%,左半结肠 2 例,占 10%。*MLH1*、*MSH2* 表达情况与患者肿瘤的分化程度有

关($P=0.005$), 在基因表达缺失患者中, 有 50% 表现为肿瘤组织病理低分化, 远超基因表达正常患者 (15.9%), 而黏液腺癌 7 例患者全部表现在基因表达正常患者中. *MLH1*、*MSH2* 表达缺失者相对更年

轻, 年龄 <50 岁的患者中, *MLH1*、*MSH2* 表达缺失者约 25%, 而在基因表达正常者中约占 13.2%, 但 $P=0.066$, 没有统计学意义. *MLH1*、*MSH2* 表达缺失的结直肠癌患者不容易发生神经浸润, 仅有 5% 的

表 1 *MLH1*、*MSH2* 表达情况对结直肠癌患者临床及病理特征的影响

患者及临床病理表现		病例数/例	<i>MLH1</i> 、 <i>MSH2</i> 表达情况		χ^2	<i>P</i> 值
			缺失(例/%)	表达(例/%)		
性别	男	70	10(14.3%)	60(85.7%)	0.065	0.813
	女	63	10(15.9%)	53(84.1%)		
年龄(岁)	>50	112	14(12.5%)	98(87.5%)	3.575	0.090
	≤ 50	21	6(28.6%)	15(71.4%)		
肿瘤发病部位	左半结肠	62	2(3.2%)	60(96.7%)	12.683	<0.010
	右半结肠	71	18(25.4%)	53(74.6%)		
肿瘤分化程度	低分化	28	10(35.7%)	18(64.3%)	12.653	0.005
	中分化	95	10(10.5%)	85(89.4%)		
	高分化	3	0(0%)	3(100%)		
	黏液腺癌	7	0(0%)	7(100%)		
神经浸润	未浸润	110	19(17.3%)	91(82.7%)	2.487	0.196
	浸润	23	1(4.3%)	22(95.7%)		
脉管浸润	未浸润	82	14(17.1%)	68(82.9%)	0.694	0.463
	浸润	51	6(11.8%)	45(88.2%)		
淋巴及转移	未转移	86	14(16.3%)	72(83.7%)	0.790	0.674
	转移 ≤ 3	30	3(10%)	27(90%)		
	转移 >3	17	3(17.6%)	14(82.4%)		

表 2 右半结肠癌中 *MLH1*、*MSH2* 表达情况与结、直肠癌患者临床及病理特征的关系

患者及临床病理表现		病例数/例	<i>MLH1</i> 、 <i>MSH2</i> 表达情况		χ^2	<i>P</i> 值
			缺失(例/%)	表达(例/%)		
性别	男	34	8(23.5%)	26(76.4%)	0.115	0.790
	女	37	10(27.0%)	27(73.0%)		
年龄(岁)	>50	59	12(20.3%)	47(79.7%)	4.636	0.031
	≤ 50	12	6(50%)	6(50%)		
肿瘤分化程度	低分化	20	9(45%)	11(55%)	6.592	0.086
	中分化	46	9(19.6%)	37(80.4%)		
	高分化	2	0(0%)	2(100%)		
	黏液腺癌	3	0(0%)	3(100%)		
神经浸润	未浸润	61	17(27.9%)	44(72.1%)	1.450	0.434
	浸润	10	1(10%)	9(90%)		
脉管浸润	未浸润	46	13(28.2%)	33(71.7%)	0.584	0.445
	浸润	25	5(20%)	20(80%)		
淋巴及转移	未转移	44	12(27.3%)	32(72.7%)	0.314	0.855
	转移 ≤ 3	15	3(20%)	12(80%)		
	转移 >3	12	3(25%)	9(75%)		

基因表达缺失者出现神经浸润,而基因表达正常者约有 19.4%表现出神经浸润,但 $P=0.097$,没有统计学意义。同时本次研究结果显示 *MLH1*、*MSH2* 的表达与患者的性别、脉管浸润、淋巴结转移没有明显相关性。具体相关数据见表 1。

2.3 分别取右半以及左半结肠癌病例,观察 *MLH1*、*MSH2* 表达与临床、病理特征间关系

由表 2 数据分析可见,在右半结肠癌患者中,*MLH1*、*MSH2* 的表达与年龄相关 $P=0.042$,50 岁以下的占比更高,为 30%,而表达阳性者占比仅为 11.3%。右半结肠癌中,*MLH1*、*MSH2* 的表达缺失同样表现出在低分化腺癌的比例较高(50%),及发生神经浸润比例低(5.6%),与总体样本表现相近。

而在左半结肠癌患者中,*MLH1*、*MSH2* 的表达与患者性别、年龄、肿瘤分化程度、神经浸润,脉管浸润均未表现出相关性,具体相关数据见表 3。

3 讨论

现在研究表明,结直肠癌的发生是多基因参与、多步骤复杂的病理演变过程。主要的分子生物学路径包括染色体不稳定(CIN)路径、CpG 岛甲基化表型(CIMP)路径和微卫星不稳定(Microsatellite Instability, MSI)路径^[9]。20 世纪 90 年代, Ionow 和

Aaltonen 等发现遗传性非息肉性大肠癌(Hereditary Non-polyposis Colorectal Cancer, HNPCC)和约 12%~15%的散发性结直肠癌中存在着微卫星上的突变,并将其称作微卫星不稳定性(MSI)。MSI 由错配修复基因 MMR 的突变引起,而在整个 DNA 合成过程中,MMR 所编码的蛋白修复被错配的核苷酸以及异源双链环,从而保持维持基因组的保真度和稳定性。MMR 也被称作“门卫基因”;如果其发生突变,将导致 DNA 复杂过程中出现错误 DNA 堆积,发生微卫星不稳定,可使端粒、原癌基因和抑癌基因的突变不断累积,从而启动肿瘤发生^[10]。Slomka 等^[11]在研究过程中分离克隆出 *MSH2* 基因,此基因位于人类染色体 2p21~p22,基因组 DNA 全长约 73 kb,含 16 个外显子,属 mutS 家族,成为人类首个克隆出的 MMR 基因。其后,王朝夫等^[12]经基因测序研究报道,*MLH1* 基因的突变位点发生在外显子 8、12、16、19 上,而 *MSH2* 基因的突变位点发生在外显子 1、2 上。

早在 1982 年,就有美国学者在研究中观察到左半结肠癌出现染色体拷贝数异常,且结构重排的概率明显高于右半结肠癌。至 20 世纪 90 年代,芬兰学者 Bufill 就提出,根据胚胎起源、解剖结构、内环境差异等的不同,应将左、右结肠癌分成 2 种

表 3 左半结肠癌中 *MLH1*、*MSH2* 表达情况与结、直肠癌患者临床及病理特征的关系

患者及临床病理表现	病例数/例	<i>MLH1</i> 、 <i>MSH2</i> 表达情况		χ^2	<i>P</i> 值
		缺失(例/%)	表达(例/%)		
性别	男	36	2(5.6%)	1.493	0.505
	女	26	0(0%)		
年龄(岁)	>50	53	2(3.8%)	0.351	1.000
	≤50	9	0(0%)		
肿瘤分化程度	低分化	8	1(12.5%)	2.591	0.459
	中分化	49	1(2%)		
	高分化	1	0(0%)		
	黏液腺癌	4	0(0%)		
神经浸润	未浸润	49	2(4.1%)	0.548	1.000
	浸润	13	0(0%)		
脉管浸润	未浸润	36	1(2.8%)	0.550	1.000
	浸润	26	1(3.8%)		
淋巴及转移	未转移	42	2(4.8%)	0.984	0.611
	转移≤3	15	0(0%)		
	转移>3	5	0(0%)		

不同的疾病^[13]。有研究指出, 散发性大肠癌中右半结肠癌出现 MSI 表型的概率是左半结肠癌的 10 倍, 并认为不同部位的结、直肠癌发病的主导原因有所不同。比如不同肠段寄宿的菌群不同, 而保持的内环境也有所不同, 例如对肠道上皮细胞有保护作用的短链脂肪酸(SCFA)右半结肠较左半结肠高 8 倍^[14], 而致癌物如 N-亚硝基化合物(NOC)在代谢过程中逐渐累积升高, 左半结肠要明显高于右半结肠^[15], 所以左半结肠癌的发病主导原因更多的是受到外部环境的刺激, 而右半结肠癌的发生更容易受遗传因素的影响。本次研究发现, *MLH1* 表达缺失率为 11.8%, *MSH2* 表达缺失率 4.7%, 与其他研究者所发表的结果基本相符; 并发现 *MLH1*、*MSH2* 表达缺失更容易出现在年轻患者中, 肿瘤病理更容易表现低分化, 但不容易出现神经浸润, 与国外大多数研究报道是一致的。但也有研究提出 MMR 的缺失患者更易发生淋巴结转移^[16], 但笔者认为, 肿瘤组织大小、肿瘤病例发生淋巴结转移、肿瘤浸润深度等情况固然与患者的遗传因素有关, 但同时应该考虑到患者的发病时长等因素, 不能简单地将不同发病时长患者的病理表现与基因表达进行对比研究, 而要清楚分析每例肿瘤患者的发病时长是相当困难的, 所以 MMR 表达缺失与患者的淋巴结转移、肿瘤大小、肿瘤浸润深度的研究还尚无明确的结论。本次研究还专门将左、右半结肠区分开进行分析, 其中发现 *MLH1*、*MSH2* 表达缺失的患者右半结肠癌的临床病理表现基本与总体统计相同, 而左半结肠癌则未能表现出相同的病理特征表现。现已有大量关于 MMR 缺失与结肠肿瘤治疗的相关研究, 其中有研究发现 MMR 缺失可能对化疗药物 5-氟尿嘧啶有抵抗作用, 并发现 5-氮胞苷会逆转 *MLH1* 的缺失^[17]。还有研究提出关于 IFL(伊立替康、5-氟尿嘧啶和亚叶酸钙)化疗相比方案中提示伊立替康可以提高 MMR 缺失患者 5 年的无病生存期(DFS)^[18]。

4 结语

综上所述, *MLH1*、*MSH2* 基因相联合可以成为一种生物学标志对结、直肠肿瘤的临床、病理学特征进行预测, 尤其是发生位于右半结肠患者。但受限于本次研究中左半结肠癌患者 *MLH1*、*MSH2* 基

因表达缺失病例数过少, 还无法准确地分析左半结肠癌病例中的 *MLH1*、*MSH2* 基因表达缺失者与其病理特征之间的关系。但笔者相信, 随着更大样本病例研究的开展, 将更好地分析出以下问题: (1)在左半结肠癌患者中, *MLH1*、*MSH2* 基因表达缺失是否对肿瘤的病理特征产生影响; (2)引起 *MLH1*、*MSH2* 基因在左、右半结肠癌中突变的原因是否相同; (3)用个体化的化疗方案对 *MLH1*、*MSH2* 基因缺失患者进行治疗是否更加有效。

参考文献:

- [1] Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, et al. Globocan 2012 v1.0, cancer incidence and mortality worldwide: IARC cancer base no.11[C]. International Agency for Research on Cancer, Lyon, France, 2013.
- [2] Arnold M, Sierra M S, Laversanne M, et al. Global patterns and trends in colorectal cancer incidence and mortality[J]. Gut, 2017, 66(4):683-691.
- [3] 顾晋, 汪建平. 中国结直肠癌诊疗规范(2017 年版)[J]. 中华临床医师杂志(电子版), 2018, 12(1):3-23.
- [4] Mirkin S M. Expandable DNA repeats and human disease [J]. Nature, 2007, 447(7147):932-940.
- [5] Iyer R R, Pluciennik A, Burdett V, et al. DNA mismatch repair: Functions and mechanisms[J]. Chemical Reviews, 2006, 106(2):302-320.
- [6] Nyström-Lahti M, Parsons R, Sistonen P, et al. Mismatch repair genes on chromosomes 2p and 3p account for a major share of hereditary nonpolyposis colorectal cancer families evaluable by linkage[J]. American Journal of Human Genetics, 1994, 55(4):659-665.
- [7] Peltomäki P. Deficient DNA mismatch repair: A common etiologic factor for colon cancer[J]. Human Molecular Genetics, 2001, 10(7):735-740.
- [8] 王玉, 王水明, 方明治, 等. *MLH1*/*MSH2* 在散发性结直肠癌中的表达及其与预后的关系[J]. 肿瘤, 2018, 38(5):437-445.
- [9] Sieber O M, Heinemann K, Tomlinson I P M. Genomic instability - the engine of tumorigenesis?[J]. Nature Reviews Cancer, 2003, 3(9):701-708.
- [10] Pancione M, Remo A, Colantuoni V. Genetic and epigenetic events generate multiple pathways in colorectal cancer progression[J]. Pathology Research International, 2012, 2012:1-11.
- [11] Slomka M, Stasikowska O, Wagrowska-Danilewicz M, et al. Diagnostic and prognostic values of repair protein *hMLH1*, *hMSH2* and protein CD34 immunoexpression in

- sporadic colorectal cancer[J]. *Polski Merkuriusz Lekarski*, 2010, 29(174):351-356.
- [12] 王朝夫, 周晓燕, 张太明, 等. MLH1、MSH2 基因 mRNA 突变分析与遗传性非息肉性结直肠癌的基因诊断[J]. *中华医学遗传学杂志*, 2006, 23(1):32-36.
- [13] Bufill J A. Colorectal cancer: Evidence for distinct genetic categories based on proximal or distal tumor location[J]. *Annals of Internal Medicine*, 1990, 113(10): 779-788.
- [14] Macfarlane G T, Gibson G R, Cummings J H. Comparison of fermentation reactions in different regions of the human colon[J]. *Journal of Applied Bacteriology*, 1992, 72(1):57-64.
- [15] Povey A C, Hall C N, Badawi A F, et al. Elevated levels of the pro-carcinogenic adduct, O₆-methylguanine, in normal DNA from the cancer prone regions of the large bowel[J]. *Gut*, 2000, 47(3):362-365.
- [16] 徐晋珩, 胡月明, 崔永兴, 等. 淋巴结转移性结直肠癌中 MLH1 与 MSH2 基因的表达水平及其临床意义[J]. *中国临床研究*, 2018, 31(1):22-27.
- [17] Carethers J M, Chauhan D P, Fink D, et al. Mismatch repair proficiency and *in vitro* response to 5-fluorouracil [J]. *Gastroenterology*, 1999, 117(1):123-131.
- [18] Bertagnolli M M, Niedzwiecki D, Compton C C, et al. Microsatellite instability predicts improved response to adjuvant therapy with irinotecan, fluorouracil, and leucovorin instage III colon cancer: Cancer and leukemia group B protocol 89803[J]. *Journal of Clinical Oncology*, 2009, 27(11):1814-1821.

Expression difference of *MLH1* and *MSH2* genes in sporadic left and right colon cancer and their relationship with clinical characteristics

WU Ling¹, YU Xiuguo¹, HANG Chen², XIA Hongbing¹, HE Xiafeng¹, SHI Yijiu^{3*}

(1.Ningbo No.9 Hospital, Ningbo 315020, China; 2.School of Medicine, Ningbo University, Ningbo 315211, China;

3.Ningbo No.1 Hospital, Ningbo 315010, China)

Abstract: The current study was aimed to investigate the expression differences of mismatch repair genes *MLH1* and *MSH2* in the left and right hemispheres of the colon in patients with sporadic colorectal cancer, followed by the analysis of the relationship between these differences and the clinic pathological characteristics of colorectal cancer. From December 2015 to December 2018, 133 patients with colorectal cancer treated in the Ningbo No.1 hospital were collected for medical records. The differences of *MLH1* and *MSH2* gene expressions in left and right colon cancer were statistically analyzed, and the relationship between *MLH1* and *MSH2* expression loss and clinic opathological characteristics of colorectal cancer was also analyzed. The results demonstrated that, in the cases of colorectal cancer, the loss of *MLH1* and *MSH2* expression is related to the tumor location, the degree of differentiation of tumor tissue ($P<0.05$). The cases of right colon cancer were more similar to the general sample. It is concluded that the expression loss of *MLH1* and *MSH2* in the right colon cancer was significantly higher than that in the left colon cancer. In the case of right colon cancer, the patients with *MLH1* and *MSH2* expression deficiency were relatively early in onset age, low in differentiation degree, and not prone to nerve infiltration. However, there was no significant correlation between *MLH1* and *MSH2* expression in the left colon cancer.

Key words: colorectal cancer; *MLH1*; *MSH2*; mismatched repair genes; immuno histochemistry; pathology

(责任编辑 章踐立)