



2万余例食管鳞癌和结直肠腺癌临床病理特征和328种蛋白表达及其对生存的影响

王立东^{1*}, 丁倩倩^{1,2}, 钟侃¹, 孙慧^{1,2}, 范宗民¹, 黄金¹, 蒋宁宁¹, 朱佳仪^{1,2}, 周福有³, 周胜理⁴, 钟加滕⁵, 陈培楠⁶, 赵若华^{1,2}, 李媛媛⁷, 徐全晓⁷, 马磊⁷, 郭威⁸, 杨海军⁹, 李爱丽¹⁰, 秦富强¹⁰, 韩文莉¹, 陈莉莎¹¹, 李惠翔¹², 任景丽¹³, 肖凡凯¹, 雷玲玲¹, 徐瑞华¹, 魏梦霞¹, 赵学科¹, 宋昕¹, 袁瑛¹⁴, 郑树¹⁴

1. 郑州大学第一附属医院省部共建食管癌防治国家重点实验室, 郑州 450052

2. 郑州大学医学科学院, 郑州 450052

3. 安阳市肿瘤医院胸外科, 安阳 455000

4. 河南省人民医院病理科, 郑州 450003

5. 新乡医学院病理学系, 新乡 453000

6. 河南省肿瘤医院胸外科, 郑州 450003

7. 南阳市第一人民医院肿瘤实验室, 南阳 473000

8. 林州市人民医院病理科, 林州 456550

9. 安阳市肿瘤医院病理科, 安阳 455000

10. 林州市肿瘤医院肿瘤科, 林州 456550

11. 郑州大学附属郑州中心医院病理科, 郑州 450007

12. 郑州大学第一附属医院病理科, 郑州 450052

13. 郑州大学第二附属医院病理科, 郑州 450014

14. 浙江大学第二附属医院恶性肿瘤预警与干预教育部重点实验室, 杭州 310009

* 联系人, E-mail: ldwang2007@126.com

2024-03-17 收稿, 2024-04-22 修回, 2024-06-25 接受, 2024-07-12 网络版发表

国家自然科学基金(U1804262)资助

摘要 食管鳞癌和结直肠腺癌均是中国最常见的消化道肿瘤, 两者在遗传易感性、主要致病危险因素和分子机制等方面具有一定的相似性, 然而, 目前关于两者大样本量的对比研究还十分缺乏. 为了分析两者临床病理特征和肿瘤相关蛋白表达间的差异及其对生存的影响, 为高危人群预警和早期发现及靶向治疗等候选分子标志物提供依据, 本研究选取20097名食管鳞癌和结直肠腺癌患者, 应用 χ^2 检验比较两种肿瘤患者在临床病理特征及蛋白表达方面的异同, 采用Kaplan-Meier生存分析及Cox回归分析比较临床病理特征及蛋白表达与患者生存的关系. 发现食管鳞癌患者与结直肠腺癌患者在性别、年龄、分化程度、切缘、淋巴结转移、T分期、TNM分期、脉管癌栓、神经侵犯和家族史等临床病理特征方面存在显著差异. 在检测例数较多(≥ 100 人)的26个蛋白中, 有19个蛋白在两种肿瘤中表达有差异, 在食管鳞癌中, CK ($P=0.005$)和EGFR ($P=0.002$)、Syn ($P=0.002$)阳性患者较阴性患者预后差, CK8/18 ($P=0.039$)和Her-2 ($P=0.002$)阳性患者较阴性患者预后好. 在结直肠腺癌中, Syn ($P=0.002$)和CK7 ($P<0.001$)阳性患者较阴性患者预后差, VEGF阳性患者较VEGF阴性患者预后好($P=0.003$), 其中Syn是两种肿瘤共有的独立预后危险因素. 此外, 年龄、淋巴结转移、TNM分期和分化程度对两种肿瘤患者预后的影响作用相似, 性别对两种肿瘤患者预后的影响作用相反. 可见, 虽然两种肿瘤在临床病理特征等方面存在巨大的差异, 但是, 两者间也存在着一

引用格式: 王立东, 丁倩倩, 钟侃, 等. 2万余例食管鳞癌和结直肠腺癌临床病理特征和328种蛋白表达及其对生存的影响. 科学通报, 2025, 70: 5354–5366

Wang L D, Ding Q Q, Zhong K, et al. Clinical pathological characteristics and expression of 328 proteins and their impact on survival in over 20,000 cases of esophageal squamous cell carcinoma and colorectal adenocarcinoma (in Chinese). Chin Sci Bull, 2025, 70: 5354–5366, doi: [10.1360/TB-2024-0291](https://doi.org/10.1360/TB-2024-0291)

些表达水平相近的蛋白和相同的预后影响因素。

关键词 食管鳞癌, 结直肠腺癌, 肿瘤相关蛋白, 表达变化, 预后, 对比研究

食管鳞癌(esophageal squamous cell carcinoma, ESCC)和结直肠腺癌(colorectal adenocarcinoma, CRA)是中国最常见的两种消化道恶性肿瘤, 占中国所有消化道肿瘤的一半以上, 其死亡率分别位居中国恶性肿瘤的第4和第5位^[1]。近年研究提示, 食管鳞癌和结直肠腺癌在遗传易感性^[2]、主要致病危险因素^[3,4]和分子机制^[5]等方面具有一定的相似性。特别需要指出的是, 近年研究提示, 中国食管癌高发区居民发生结直肠腺癌并非罕见, 并有升高的趋势^[6]。90%以上的食管癌患者发生在农村和山区, 并与因膳食结构单一、新鲜蔬菜和水果摄入不足造成许多微量元素和维生素缺乏有关, 并因此认为食管癌是一种“穷病”^[7]。而结直肠腺癌与此相反, 主要发生在城市和经济条件好的地区。随着改革开放, 中国农村经济和生活水平明显提高, 膳食结构和生活环境也发生显著改变。这些变化可能导致人群肿瘤发生谱的改变, 河南林州食管癌高发区居民近年结直肠腺癌的发生率升高就是生活水平和环境改变导致肿瘤发生谱改变的典型例子。尽早研究这些变化, 对应对这些变化制定精准防控措施具有重要意义。

环境和遗传致病危险因素诱导相关基因突变和mRNA表达异常, 进而调控肿瘤相关蛋白异常表达, 后者是导致细胞的增殖、分化和侵袭异常, 进而影响消化道上皮癌变发生、发展、转归和结局的重要分子机制^[8]。目前认为环境-遗传-基因互作是诱导消化道肿瘤发生的重要模式^[9]。随着对食管鳞癌和结直肠腺癌多组学研究的深入, 发现越来越多的肿瘤相关蛋白与食管鳞癌和结直肠腺癌的预后相关^[10,11]。目前, 临床上已将这些蛋白用于肿瘤的鉴别诊断、靶向药物筛选、疗效监控和预后判断。但是, 这些蛋白临床应用价值尚缺乏大规模人群数据的评价, 特别是这些不同肿瘤相关蛋白在食管鳞癌和结直肠腺癌分子病理应用方面, 缺乏对比研究。

因此, 本研究利用已建立的28万例不同肿瘤临床分子病理肿瘤相关蛋白免疫组化检测结果大数据库, 重点分析2万余例食管鳞癌和结直肠腺癌328种肿瘤相关蛋白表达变化特征及其与临床病理关系和对生存的影响, 为食管鳞癌和结直肠腺癌高危人群预警和早期

发现及靶向治疗等候选分子标志物提供重要依据。

1 材料与方法

1.1 研究对象

本研究纳入的14793万例食管鳞癌患者(男性10179例, 平均年龄 63.25 ± 8.39 岁; 女性4614例, 平均年龄 65.28 ± 7.96 岁)和5304例结直肠腺癌患者(男性2981例, 平均年龄 61.13 ± 12.17 岁; 女性2323例, 平均年龄 61.9 ± 12.4 岁)来自包括郑州大学第一附属医院和浙江大学第二附属医院等26家医院, 详见图1。食管鳞癌患者确诊主要范围2001~2023年, 结直肠腺癌患者确诊主要范围2017~2023年。所有患者临床信息均来自郑州大学第一附属医院省部共建食管癌防治国家重点实验室已建立的80万例食管鳞癌、贲门腺癌和结直肠腺癌等临床诊疗和随访信息数据库和样本库。食管鳞癌和结直肠腺癌患者纳入标准为: (1) 经病理确诊为原发性恶性肿瘤; (2) 行肿瘤根治术治疗; (3) 术前未接受任何放化疗; (4) 主要临床病理信息完整。所有患者术前均签署相关研究知情同意书, 该研究获郑州大学伦理委员会批准(伦理号: 2018-01057), 详见图1。

1.2 食管鳞癌和结直肠腺癌的样本收集和处理

食管鳞癌和结直肠腺癌手术切除标本经10%中性福尔马林固定后, 在肉眼可见的肿瘤组织和切缘(口侧)各取2~3块 $1\text{ cm} \times 1\text{ cm} \times 1\text{ cm}$ 组织, 常规石蜡包埋, $5\text{ }\mu\text{m}$ 连续切片, 分别做HE染色用于病理诊断和免疫组化染色。

1.3 肿瘤相关蛋白免疫组化ABC法检测和质控

328种肿瘤相关蛋白均采用免疫ABC法检测, ABC试剂盒和DAB底物试剂盒及肿瘤相关蛋白抗体主要购自美国Vector公司, 并按照试剂盒说明书进行操作。

因为本研究所涉及的328种肿瘤相关蛋白检测是由26家医院多中心完成, 为了保证这些蛋白检测的方法和结果评判的标准一致, 该研究组联合26家医院成立免疫组化复核评定小组, 制定统一方法和阳性结果

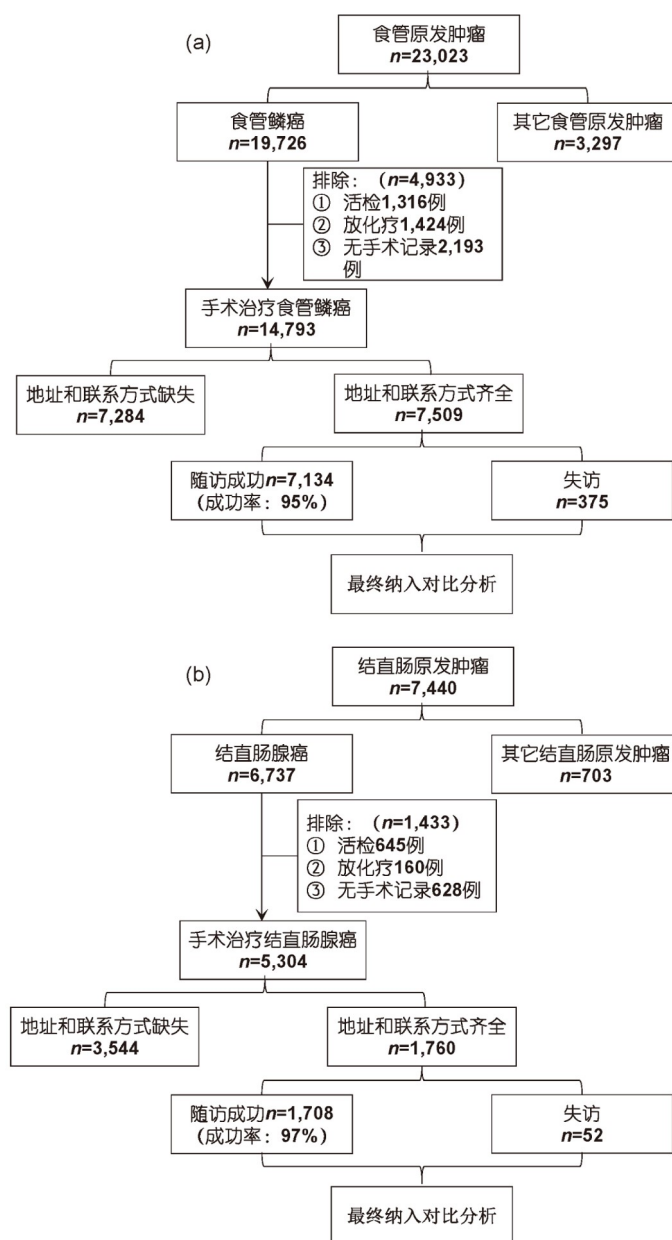


图 1 食管鳞癌和结直肠腺癌病例纳入流程图. (a) 食管鳞癌病例纳入流程图; (b) 结直肠腺癌病例纳入流程图

Figure 1 Flowchart of the inclusion of esophageal squamous cell carcinoma and colorectal adenocarcinoma cases. (a) Flowchart for the inclusion of esophageal squamous cell carcinoma cases; (b) Flowchart for the inclusion of colorectal adenocarcinoma cases

评判标准. 对于不符合这一方法和标准的病例, 首先根据实际检测效果进行复核, 达到一致意见, 否则这些不一致的病例不被纳入最终分析.

1.4 TNM分期

食管鳞癌和结直肠腺癌病理诊断与TNM分期标准参照美国癌症联合会与国际抗癌联盟(AJCC-UICC)第

八版^[12,13].

1.5 患者随访

本研究通过电话、家访或联系村医等方法与患者或患者家属直接联系, 或者通过新合作医疗数据库、医疗保障局数据库和公民死亡信息登记管理系统查询联系方式进行随访, 记录死亡时间和主要死因

等. 本研究随访时间从确诊时间开始, 食管鳞癌患者截至2023年08月, 结直肠腺癌患者截至2023年12月. 对14793例食管鳞癌中地址明确的7509例患者进行随访, 共随访成功7134例(成功率95%); 对5304例结直肠腺癌中, 地址明确的1760例患者进行随访, 随访成功1708例(成功率97%).

1.6 统计学分析

采用SPSS 26.0统计软件, 率的比较采用 χ^2 检验, 计数资料采用 t 检验, 生存概率采用Kaplan-Meier法和Log-rank检验, 采用Cox回归分析食管鳞癌和结直肠腺癌患者预后的影响因素, 检验标准 $\alpha=0.05$.

2 结果

2.1 食管鳞癌患者的临床病理特征

本研究纳入的14793例单纯手术治疗的食管鳞癌患者中男性10179例, 女性4614例(男女比例为2.2:1), 并且男、女性患者在年龄、肿瘤部位、分化程度、切缘、淋巴结转移、T分期、TNM分期、脉管癌栓、神经侵犯和家族史等临床病理特征方面存在显著差异. 其中男女性年龄均集中在60岁以上(男性69.3%, 女性79.3%); 好发肿瘤部位均集中在胸中段(男性62.0%, 女性71.0%); 分化程度均集中在中分化(男性55.1%, 女性58.1%); TNM分期均集中在II期(男性58.2%, 女性59.9%), 详见表1.

2.2 结直肠腺癌患者的临床病理特征

本研究纳入的5304例单纯手术治疗的结直肠腺癌患者中男性2981例, 女性2323例(男女比例为1.3:1). 经分析男女性患者在肿瘤部位和TNM分期有统计学差异($P<0.05$). 横结肠男性67例(2.5%), 女性33例(1.6%); 升结肠男性41例(1.6%), 女性40例(1.9%); 降结肠男性40例(1.5%), 女性36例(1.7%); 乙状结肠男性400例(15.2%), 女性273例(13.1%); 直肠男性1475例(55.9%), 女性1145例(54.8%); 男女性都以直肠为好发部位. 对于肿瘤分期, 男性以II期(42.7%)为主, 女性则主要以III、IV期(43.8%)为主, 详见表2.

2.3 食管鳞癌与结直肠腺癌患者临床病理特征的对比分析

食管鳞癌患者与结直肠腺癌患者在性别、年龄、

分化程度、切缘、淋巴结转移、T分期、TNM分期、脉管癌栓、神经侵犯和家族史等临床病理特征方面存在显著差异. 与结直肠腺癌患者相比, 食管鳞癌患者中的男性的占比更高(68.8% VS 56.2%, $P<0.001$), 年龄 ≥ 60 岁的占比更高(72.4% VS 58.5%, $P<0.001$), 高分化的占比更高(23.0% VS 3.6%, $P<0.001$), 切缘不净的占比更高(2.3% VS 0.3%, $P<0.001$), 淋巴结转移阳性的占比更高(44.8% VS 39.8%, $P<0.001$), TNM分期为0期和II期的占比更高(0.5% VS 0.1%和58.7% VS 37.4%, $P<0.001$), 家族史阳性率更高(34.9% VS 18.5%, $P<0.001$), 脉管癌栓的占比更低(24.0% VS 55.2%, $P<0.001$), 神经侵犯的占比也更低(19.5% VS 37.5%, $P<0.001$), 详见表3.

2.4 食管鳞癌与结直肠腺癌蛋白表达水平的对比分析

本研究中, 仅在食管鳞癌中检测例数较多(≥ 100 例)的蛋白指标共53种; 仅在结直肠腺癌中检测例数较多(≥ 100 例)的蛋白指标共44种, 详见图2. 在食管鳞癌和结直肠腺癌中检测例数均较多的蛋白指标共26种, 其中, P40、Her-2、CK7、CK、S-100、CK8/18、CEA、CK20、MSH6、PMS2、MSH2、villin、EGFR、CD34、PDL-1、P53、Syn、CD56、CK(AE1/AE3)这19种蛋白在食管鳞癌和结直肠腺癌组织中表达有显著差异($P<0.05$), TOP II、MLH1、VEGF、D2-40、AE1/AE3、CK/D2-40、CgA这7种蛋白在两种肿瘤中的表达无显著差异($P>0.05$), 详见图3.

2.5 食管鳞癌和结直肠腺癌患者预后的影响因素

进一步对食管鳞癌和结直肠腺癌中检测例数均较多的26种蛋白进行Kaplan-Meier生存分析, 结果显示, 在食管鳞癌中, CK阳性患者较CK阴性患者预后差($P=0.005$), CK8/18阳性患者较CK8/18阴性患者预后好($P=0.039$), EGFR阳性患者较EGFR阴性患者预后差($P=0.002$), Her-2阳性患者较Her-2阴性患者预后好($P=0.002$), Syn阳性患者较Syn阴性患者预后差($P=0.002$); 在结直肠腺癌中, Syn阳性患者较Syn阴性患者预后差($P=0.002$), CK7阳性患者较CK7阴性患者预后差($P<0.001$), VEGF阳性患者较VEGF阴性患者预后好($P=0.003$), 详见图4.

我们应用单变量Cox回归分析评估了不同临床表型与食管鳞癌及结直肠腺癌患者预后的关系, 结果显示: 年龄 ≥ 60 岁、淋巴结转移阳性和TNM分期偏晚是

表 1 食管鳞癌14793例患者病理特征(例, %)^{a)}

Table 1 Pathological characteristics of 14793 patients with esophageal squamous cell carcinoma (n, %)

临床病理表型	男(n=10179)	女(n=4614)	χ^2 值	P值
年龄			158.013	<0.001
≥60岁	7038(69.3)	3650(79.3)		
<60岁	3121(30.7)	955(20.7)		
肿瘤部位			254.025	<0.001
颈段	50(0.6)	11(0.3)		
胸上段	759(9.7)	487(14.3)		
胸中段	4841(62.0)	2411(71.0)		
胸下段	2152(27.6)	488(14.4)		
分化程度			11.617	0.003
低分化	1976(21.6)	789(19.5)		
中分化	5038(55.1)	2,356(58.1)		
高分化	2125(23.3)	908(22.4)		
切缘			6.462	0.011
净	9129(97.5)	4155(98.2)		
不净	234(2.5)	76(1.8)		
淋巴结转移			80.504	<0.001
阳性	4558(47.3)	1697(39.2)		
阴性	5073(52.7)	2636(60.8)		
T分期			113.434	<0.001
T1	1520(16.2)	961(22.9)		
T2	3301(35.2)	1535(36.6)		
T3+T4	4545(48.5)	1696(40.5)		
TNM分期			121.974	<0.001
0期	44(0.5)	24(0.6)		
I期	1153(12.4)	740(17.9)		
II期	5416(58.2)	2475(59.9)		
III期+IV期	2696(29.0)	893(21.6)		
脉管癌栓			79.170	<0.001
是	1261(27.2)	414(17.6)		
否	3377(72.8)	1941(82.4)		
神经侵犯			15.182	0.002
是	626(21.3)	286(16.6)		
否	2318(78.7)	1439(83.4)		
家族史			5.603	0.018
阳性	3171(34.2)	1506(36.3)		
阴性	6101(65.8)	2642(63.7)		
生存期			2.620	0.106
生存期≥5年	635(12.9)	253(11.5)		
生存期<5年	4299(87.1)	1947(88.5)		

a) 一些纳入的研究没有为患者提供完整的临床病理学数据

食管鳞癌和结直肠腺癌患者预后的共同危险因素，分化程度偏高是两种肿瘤患者共同的保护因素，男性是

食管癌患者预后的危险因素，却是结直肠腺癌患者的保护因素，此外，家族史阳性是食管鳞癌患者预后的保

表 2 结直肠腺癌5304例患者病理特征(例, %)^{a)}

Table 2 Pathological characteristics of 5304 patients with colorectal adenocarcinoma (n, %)

临床病理表型	男(n=2981)	女(n=2323)	χ^2 值	P值
年龄			0.003	0.960
≥60岁	1746(58.6)	1359(58.5)		
<60岁	1235(41.1)	964(41.5)		
肿瘤部位			16.289	0.006
横结肠	67(2.5)	33(1.6)		
升结肠	41(1.6)	40(1.9)		
降结肠	40(1.5)	36(1.7)		
乙状结肠	400(15.2)	273(13.1)		
直肠	1475(55.9)	1145(54.8)		
复合部位	614(23.3)	562(26.9)		
部位不清	344	234		
分化程度			2.752	0.253
低分化	564(20.0)	457(21.3)		
中分化	2157(76.7)	1605(74.8)		
高分化	93(3.3)	84(3.9)		
切缘			0.067	0.795
净	2599(99.7)	1987(99.7)		
不净	9(0.3)	6(0.3)		
淋巴结转移			0.007	0.932
阳性	1149(39.8)	899(39.9)		
阴性	1739(60.2)	1354(60.1)		
T分期			0.849	0.654
T1	84(2.9)	74(3.3)		
T2	966(33.0)	759(33.4)		
T3+T4	1881(64.2)	1440(63.4)		
TNM分期			145.854	<0.001
0期	3(0.1)	2(0.1)		
I期	676(30.6)	534(24.0)		
II期	942(42.7)	712(32.0)		
III期+IV期	585(26.5)	974(43.8)		
脉管癌栓			0.002	0.968
是	1353(55.2)	1031(55.2)		
否	1097(44.8)	838(44.8)		
神经侵犯			0.875	0.350
是	758(36.9)	600(38.4)		
否	1298(63.1)	963(61.6)		
家族史			2.118	0.146
阳性	174(19.7)	104(16.7)		
阴性	709(80.3)	517(83.3)		
生存期			0.115	0.735
生存期≥5年	244(24.6)	180(25.3)		
生存期<5年	748(75.4)	531(74.7)		

表 3 食管鳞癌患者与结直肠腺癌患者临床病理特征(例, %)^{a)}

Table 3 Clinical and pathological characteristics of patients with ESCC and CRA(*n*, %)

		ESCC	CRA	χ^2 值	<i>P</i> 值
性别	男	10179(68.8)	2981(56.2)	274.515	<0.001
	女	4614(31.2)	2323(43.8)		
年龄	≥60岁	10688(72.4)	3105(58.5)	348.368	<0.001
	<60岁	4076(27.6)	2199(41.5)		
分化程度	低分化	2765(21.0)	1021(20.6)	999.09	<0.001
	中分化	7394(56.0)	3762(75.8)		
	高分化	3033(23.0)	177(3.6)		
切缘	净	13284(97.7)	4586(99.7)	74.457	<0.001
	不净	310(2.3)	15(0.3)		
淋巴结转移	阳性	6255(44.8)	2048(39.8)	37.454	<0.001
	阴性	7709(55.2)	3092(60.2)		
T分期	T1	2481(18.3)	158(3.0)	863.055	<0.001
	T2	4836(35.7)	1725(33.1)		
	T3+T4	6241(46.0)	3321(63.8)		
	0期	68(0.5)	5(0.1)		
TNM分期	I期	1893(14.1)	1210(27.3)	716.945	<0.001
	II期	7891(58.7)	1654(37.4)		
	III期+IV期	3589(26.7)	1559(35.2)		
脉管癌栓	是	1675(24.0)	2384(55.2)	1132.981	<0.001
	否	5318(76.0)	1935(44.8)		
神经侵犯	是	912(19.5)	1358(37.5)	331.817	<0.001
	否	3757(80.5)	2261(62.5)		
家族史	阳性	4677(34.9)	278(18.5)	163.352	<0.001
	阴性	8743(65.1)	1226(81.5)		
生存期	生存期>5年	888(12.4)	424(24.9)	168.553	<0.001
	生存期<5年	6246(87.6)	1279(75.1)		

a) 一些患者的部分临床病理信息不完整

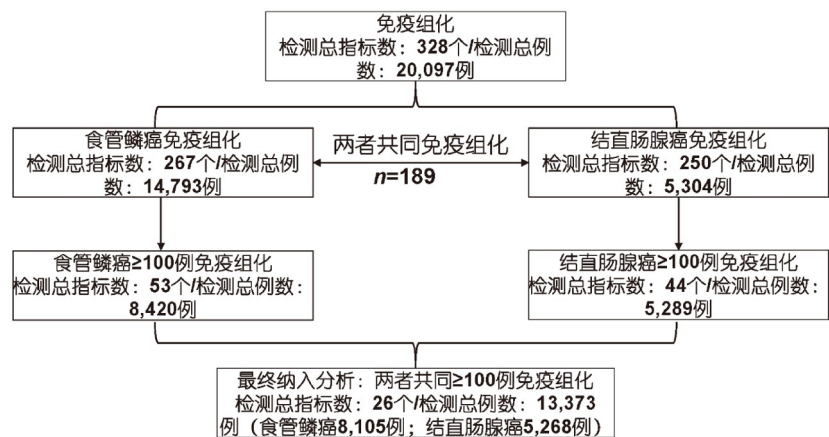


图 2 食管鳞癌和结直肠腺癌免疫组化纳入流程图

Figure 2 Flowchart of immunohistochemical enrollment process for esophageal squamous cell carcinoma and colorectal adenocarcinoma

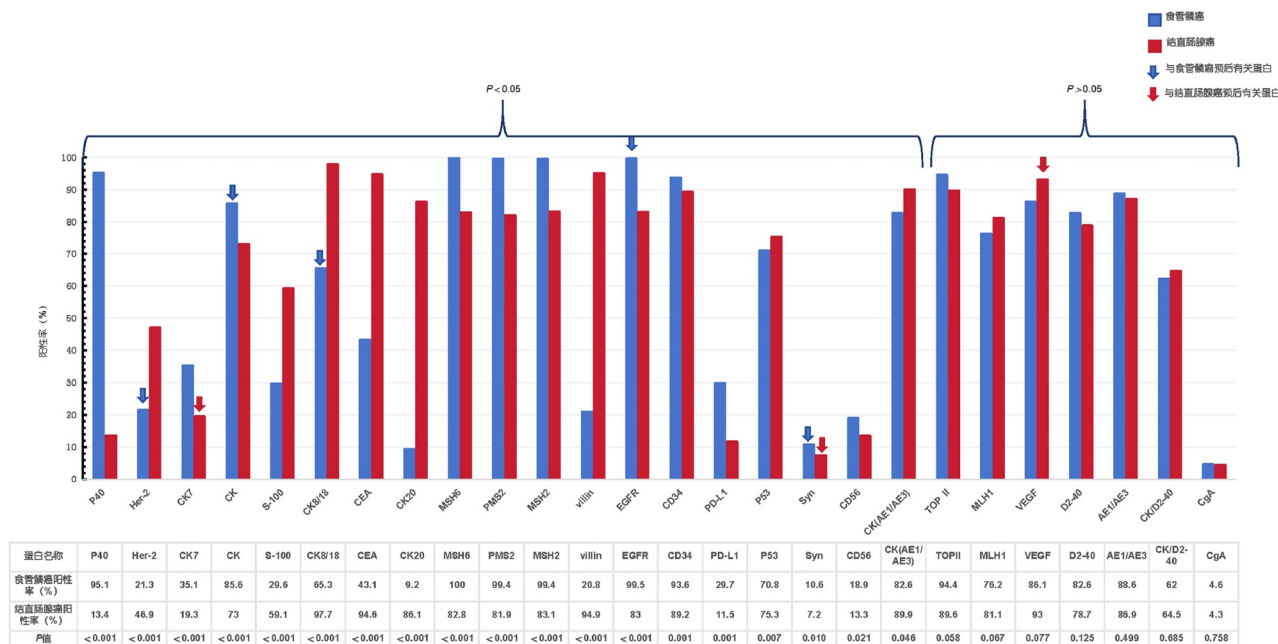


图 3 食管鳞癌与结直肠癌中26个蛋白表达阳性率的对比。图左侧部分为19个在两种肿瘤组织中表达有差异蛋白($P<0.05$), 图右侧部分为7个在两种肿瘤组织中表达无差异蛋白($P>0.05$), 直方图下方的表格展示了各蛋白在食管鳞癌和结直肠癌中的阳性率及两者间比较的 P 值。蓝色箭头标注了与食管鳞癌患者预后相关的5个蛋白(Her-2、CK、CK8/18、EGFR和Syn), 红色箭头标注了与结直肠癌患者预后相关的3个蛋白(CK7、Syn和VEGF)

Figure 3 Comparison of positive expression rates of 26 proteins in esophageal squamous cell carcinoma and colorectal adenocarcinoma. The left part of the figure shows 19 proteins with differential expression in two types of tumor tissues ($P<0.05$), while the right part shows 7 proteins with no differential expression in two types of tumor tissues ($P>0.05$). The table below the bar plot shows the positive rates of each protein in esophageal squamous cell carcinoma and colorectal adenocarcinoma, as well as the P values for comparison between the two. The blue arrows indicate 5 proteins (Her-2, CK, CK8/18, EGFR, and Syn) associated with prognosis in esophageal squamous cell carcinoma patients, while the red arrows indicate 3 proteins (CK7, Syn, and VEGF) associated with prognosis in colorectal adenocarcinoma patients

护因素, 切缘阳性是食管鳞癌患者预后的危险因素, P 值、 HR 值及95%置信区间见表4。

我们进一步应用多变量Cox回归分析评估了与生存相关蛋白对食管鳞癌或结直肠癌患者预后的影响, 结果显示: 在食管鳞癌中, 当 HR 根据性别、年龄、家族史、分化程度、切缘和TNM分期调整时, 仅Syn蛋白仍然保持统计学差异的显著性, 即Syn阳性是食管鳞癌患者预后的独立危险因素; 在结直肠癌中, 当 HR 根据性别、年龄、分化程度和TNM分期调整时, 3个蛋白均保持统计学差异的显著性, 即CK7阳性和Syn阳性是结直肠癌预后的独立危险因素, VEGF阳性是结直肠癌患者预后的独立保护因素, P 值、 HR 值及95%置信区间见表5。

3 讨论

据我们所知, 本研究是目前样本量最大、时间跨度最长的食管鳞癌和结直肠癌对比研究: (1) 比较了

食管鳞癌和结直肠癌在临床病理特征间的异同; (2) 系统比较了两种肿瘤间蛋白表达的异同; (3) 阐明了这些蛋白对两种肿瘤患者生存的影响。传统肿瘤筛查只针对单一肿瘤进行筛查, 但针对无症状人群不只做单一肿瘤的筛查, 而是针对多种肿瘤。鉴于此, 需要了解多种肿瘤分子变化的共性和个性特征。本研究通过对比食管鳞癌和结直肠癌328种蛋白表达的异同, 寻找两种肿瘤共性和个性特征, 共性指标用于两种肿瘤的筛选, 个性指标用于鉴别诊断, 一次性筛查多种肿瘤, 避免重复检查的同时也提高了精准度。这些重要发现, 为两种肿瘤的临床个性化诊治提供了重要参考依据, 也找到了两种肿瘤内在联系的客观证据, 加深了我们对两种肿瘤间内在关联的理解。

本研究的结果显示食管鳞癌患者与结直肠癌患者在多种临床病理特征方面存在显著差异, 虽然目前尚无类似的对比研究数据, 但是, 本研究的结果与既往食管鳞癌或结直肠癌单一肿瘤研究中报道的临床病

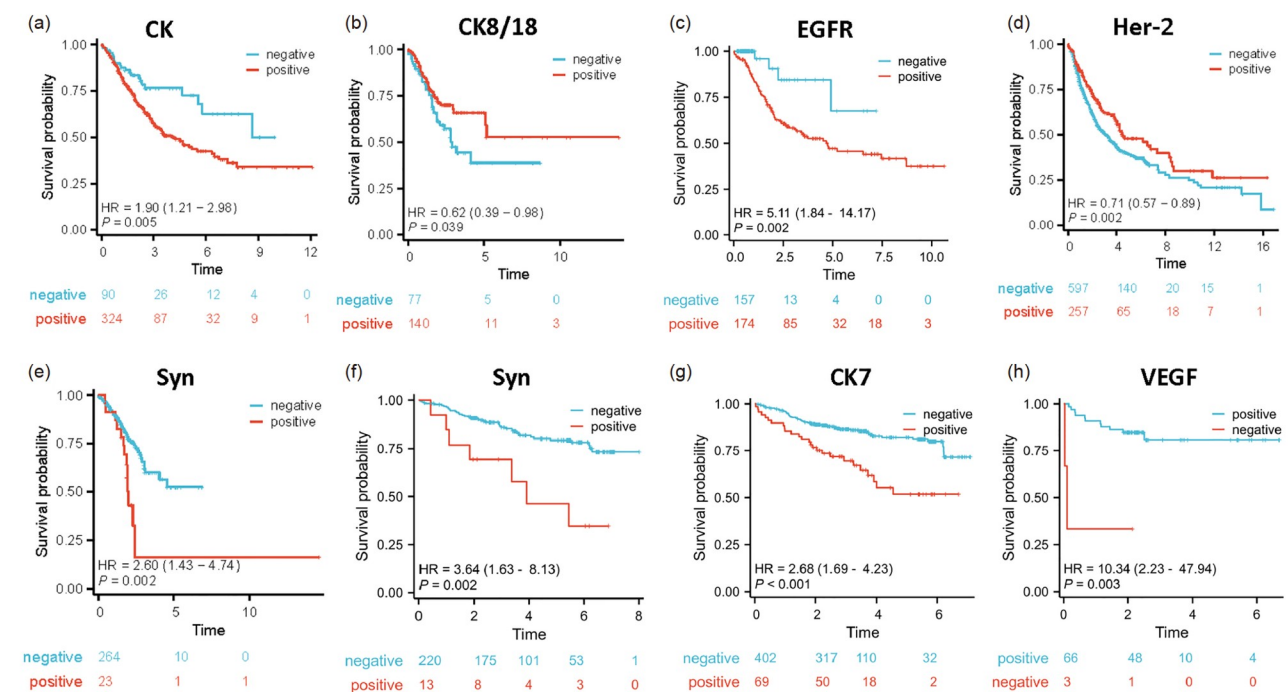


图 4 对食管鳞癌和结直肠腺癌患者预后有影响蛋白的生存曲线。(a) 免疫组化指标CK在ESCC中的生存曲线；(b) 免疫组化指标CK8/18在ESCC中的生存曲线；(c) 免疫组化指标EGFR在ESCC中的生存曲线；(d) 免疫组化指标Her-2在ESCC中的生存曲线；(e) 免疫组化指标Syn在ESCC中的生存曲线；(f) 免疫组化指标Syn在CRA中的生存曲线；(g)免疫组化指标CK7在CRA中的生存曲线；(h) 免疫组化指标VEGF在CRA中的生存曲线

Figure 4 Survival curves of proteins affecting the prognosis in patients with esophageal squamous cell carcinoma (ESCC) and colorectal adenocarcinoma (CRA). (a) Survival curve of the immunohistochemical marker CK in ESCC; (b) survival curve of the immunohistochemical marker CK8/18 in ESCC; (c) survival curve of the immunohistochemical marker EGFR in ESCC; (d) survival curve of the immunohistochemical marker Her-2 in ESCC; (e) survival curve of the immunohistochemical marker Syn in ESCC; (f) survival curve of the immunohistochemical marker Syn in CRA; (g) survival curve of the immunohistochemical marker CK7 in CRA; (h) survival curve of the immunohistochemical marker VEGF in CRA

表 4 不同临床病理特征在食管鳞癌或结直肠腺癌中的单变量Cox回归分析^{a)}

Table 4 Univariate Cox regression analysis of different clinical pathological features in ESCC or CRA

临床表型	食管鳞癌单变量cox回归		结直肠腺癌单变量cox回归	
	HR(95% CI)	P值	HR(95% CI)	P值
性别(男, 女)	1.321(1.213, 1.440)	<0.001	0.595(0.476, 0.745)	<0.001
年龄(≥60岁, <60岁)	1.118(1.029, 1.215)	<0.001	2.555(1.983, 3.292)	<0.001
家族史(阳性, 阴性)	0.856(0.789, 0.930)	<0.001	—	0.072
分化程度(中, 低)	0.850(0.780, 0.925)	<0.001	0.559(0.435, 0.718)	<0.001
分化程度(高, 低)	—	0.052	—	0.444
切缘	1.584(1.269, 1.976)	<0.001	—	0.500
淋巴结转移(阳性, 阴性)	2.310(2.140, 2.494)	<0.001	2.439(1.954, 3.044)	<0.001
TNM分期(II期, 0+I期)	2.743(2.365, 3.183)	<0.001	—	0.061
TNM分期(III+IV期, 0+I期)	5.054(4.345, 5.879)	<0.001	3.010(2.198, 4.123)	<0.001

a) 当 $P>0.05$ 时, 未计算95%置信区间和风险比

理特征分布情况相比, 基本相近^[14-17], 这证明了本研究数据的可靠性。此外, 由于本研究中两种肿瘤患者均来自同一数据库, 在就诊时间、地域分布等方面的情况

相近, 可比性较强, 对比后得出的结果也更加可靠, 这也是本研究的重要创新点之一。

本研究对比了26种蛋白(检测人数≥100例)在食管

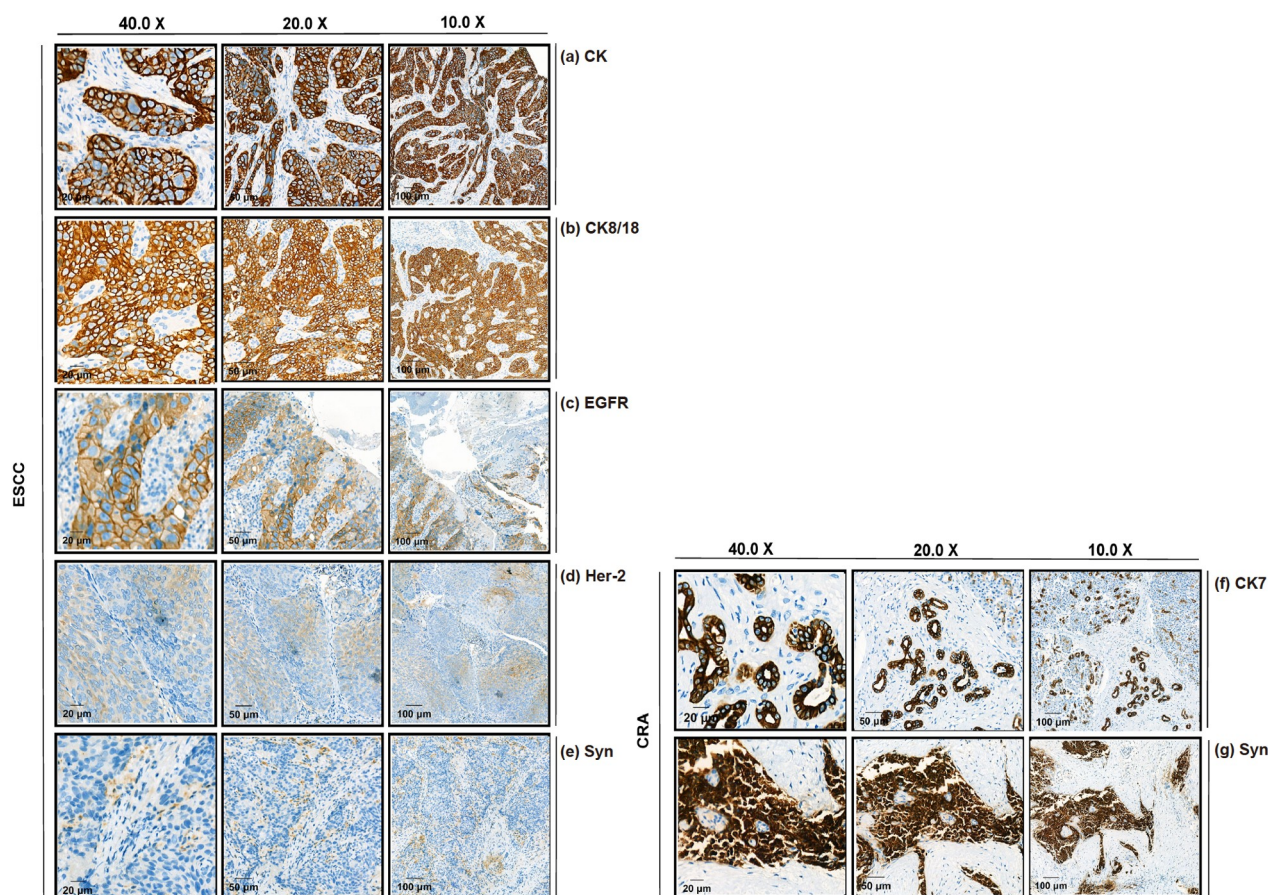


图 5 食管鳞癌和结直肠癌与生存有关蛋白免疫组化结果. (a) ESCC中免疫组化指标CK的阳性染色结果; (b) ESCC中免疫组化指标CK8/18的阳性染色结果; (c) ESCC中免疫组化指标EGFR的阳性染色结果; (d) ESCC中免疫组化指标Her-2的阳性染色结果; (e) ESCC中免疫组化指标Syn的阳性染色结果; (f) CRA中免疫组化指标CK7的阳性染色结果; (g) CRA中免疫组化指标Syn的阳性染色结果

Figure 5 Immunohistochemical results of proteins related to survival in esophageal squamous cell carcinoma (ESCC) and colorectal adenocarcinoma (CRA). (a) Positive staining results of the immunohistochemical marker CK in ESCC; (b) positive staining results of the immunohistochemical marker CK8/18 in ESCC; (c) positive staining results of the immunohistochemical marker EGFR in ESCC; (d) positive staining results of the immunohistochemical marker Her-2 in ESCC; (e) positive staining results of the immunohistochemical marker Syn in ESCC; (f) positive staining results of the immunohistochemical marker CK7 in CRA; (g) positive staining results of the immunohistochemical marker Syn in CRA

表 5 生存相关蛋白在食管鳞癌或结直肠癌中的单变量和多变量Cox回归分析^{a)}

Table 5 Univariate and multivariate Cox regression analysis of survival-related proteins in ESCC or CRA

肿瘤类型	蛋白	多变量cox回归	
		HR(95% CI)	P值
食管鳞癌	CK 阳性/阴性	—	0.973
	CK8/18 阳性/阴性	—	0.551
	EGFR 阳性/阴性	—	0.532
	Her-2 阳性/阴性	—	0.105
	Syn 阳性/阴性	3.860(1.337,11.144)	0.013
结直肠癌	VEGF阳性/阴性	0.007(0.001,0.337)	0.007
	CK7阳性/阴性	2.446(1.427,4.193)	0.001
	Syn 阳性/阴性	3.492(1.377,8.854)	0.008

a) $P>0.05$ 时, 未计算95%置信区间和风险比

鳞癌和结直肠腺癌中的表达情况,共发现7种蛋白在两种肿瘤中的阳性率无差异,占比26.9%,这说明即使两种肿瘤在临床病理特征方面存在巨大差异,两者间仍然存在一定的内在联系。在这7个蛋白中,MLH1为DNA错配修复蛋白,DNA错配修复蛋白遗传缺陷在结直肠癌的发生发展中发挥着重要的作用^[18],本研究的结果提示,DNA错配修复蛋白遗传缺陷可能在食管癌中也发挥着重要的作用,这提示两种肿瘤存在相似的遗传致病危险因素;D2-40是淋巴管的标记物^[19],AE1/AE3有助于检测淋巴结微小转移癌^[20],这两个指标在两种肿瘤中的表达无差异,说明两种肿瘤淋巴管侵犯发生的情况相当,提示结直肠腺癌脉管侵犯率高于食管鳞癌的原因可能是其更容易发生早期血管侵犯,因此,我们应当重视结直肠腺癌的血行转移风险;VEGF和TOP II蛋白则与治疗相关^[21,22],这提示两种肿瘤存在着相同的治疗靶点;值得注意的是,有研究显示VEGF的表达水平与HPV感染密切相关^[23],而两种肿瘤的VEGF表达水平相似,提示两种肿瘤可能存在相同的环境致病危险因素。本研究还发现了19个蛋白在两种肿瘤中的表达阳性率存在显著差异,这些指标可以为两种肿瘤的鉴别诊断和个性化治疗提供了重要参考。

重要的是,本研究结果显示Syn蛋白在两种肿瘤中对患者生存的影响一致,即高表达的患者预后差,既往研究已报道Syn高表达与结直肠腺癌患者预后差有

关^[24],Syn与食管癌鳞癌患者预后的关系尚不明确,但是,有研究报道Syn阳性与食管鳞癌患者淋巴结转移相关,而淋巴结转移阳性的食管鳞癌患者预后较差,这也支持了本研究的结果^[25]。Syn是神经内分泌细胞表达良好的标记^[26],此结果提示,神经内分泌分化在两种肿瘤中可能起到了相同的作用,针对神经内分泌分化的治疗可能为两种肿瘤的治疗提供新思路,这在将来值得被进一步研究。此外,本研究还发现6个蛋白的表达水平与食管鳞癌或结直肠腺癌患者的生存相关,其中,食管鳞癌CK阳性患者预后差和Her-2阳性患者预后好相关报道较少,EGFR的结果与相关报道一致^[27],这提示EGFR可能作为食管鳞癌和结直肠腺癌的治疗靶点;然而VEGF、CK8/18及CK7等的结果与既往报道不一致^[28-30],这可能与免疫组化结果判断标准不一致或样本例数太少有关,在未来需要进行更大样本量的研究。

值得注意的是,本研究也存在一定的局限性,由于本研究总结的蛋白指标来自临床上已经广泛使用的肿瘤相关蛋白,因此无法纳入某些较新的蛋白指标,此外,由于不同患者所检测的指标存在较大差异,因此,蛋白指标不同,做了相关检测的患者群体可能也不同,这限制了多因素分析和不同蛋白指标表达间的关联分析。当然,这也是回顾性分析不可避免的不足。因此,在将来的研究中,通过高通量蛋白质组学方法对比分析两种肿瘤蛋白改变的异同,是很有意义的。

参考文献

- Chen W, Zheng R, Baade P D, et al. Cancer statistics in China, 2015. *CA Canc J Clin*, 2016, 66: 115–132
- Wang L D, Li L Y, Zhao X K, et al. Research progress on the relationship between esophageal squamous cell carcinoma and colorectal adenocarcinoma (in Chinese). *J Pract Oncol*, 2020, 35: 387–395 [王立东, 李留玉, 赵学科, 等. 食管鳞癌与结直肠腺癌关系研究进展. 实用肿瘤杂志, 2020, 35: 387–395]
- Liu Y Y, Wei J L, Jiang R, et al. Advances in epidemiology and screening of esophageal cancer (in Chinese). *Chin J Dis Contr Prevent*, 2022, 26: 839–844 [刘宇英, 魏君丽, 江柔, 等. 食管癌的流行病学及筛查研究进展. 中华疾病控制杂志, 2022, 26: 839–844]
- Wang X H, Lei T H, Ma X Y, et al. Study on risk factors of colon cancer among residents in areas with high incidence of colorectal cancer (in Chinese). *Chin J Oncol*, 2001, 6: 44–46 [汪祥辉, 雷通海, 马新源, 等. 大肠癌高发区居民结肠癌危险因素研究. 中华肿瘤杂志, 2001, 6: 44–46]
- Song X, Han W L, Wang P P, et al. Comparison of high frequency mutation gene profiles among esophageal squamous cell carcinoma, cardiac adenocarcinoma and colon adenocarcinoma (in Chinese). *J Pract Oncol*, 2020, 35: 401–407 [宋昕, 韩文莉, 王盼盼, 等. 食管鳞癌、贲门腺癌和结肠腺癌高频突变基因谱比较. 实用肿瘤杂志, 2020, 35: 401–407]
- Keskin H, Wang S M, Etemadi A, et al. Colorectal cancer in the Linxian China Nutrition Intervention Trial: Risk factors and intervention results. *PLoS One*, 2021, 16: e0255322
- Hu S J, Song X, Zhao X K, et al. Comparative analysis of influencing factors for survival of patients with esophageal squamous cell carcinoma in rural and urban areas (in Chinese). *Chin J Clin Oncol*, 2017, 44: 773–777 [胡守佳, 宋昕, 赵学科, 等. 农村和城市食管鳞癌患者生存影响因素对比分析. 中国肿瘤临床, 2017, 44: 773–777]
- Chen Z, Finnell R H, Lei Y, et al. Progress and clinical prospect of genomic structural variants investigation. *Sci Bull*, 2024, 69: 705–708
- Wang L D, Chen Y, Xu R H, et al. Effect of phospholipase Cε1 on susceptibility to esophageal cancer in environment-genetic-gene interaction

- model (in Chinese). *J Zhengzhou Univ (Med Sci)*, 2022, 57: 1–5 [王立东, 陈瑶, 徐瑞华, 等. “环境-遗传-基因互作”模式中磷脂酶Cε1对食管癌易感性的影响. *郑州大学学报(医学版)*, 2022, 57: 1–5]
- 10 Liu J, Wang M T. Research progress of cyclin D1 in breast cancer, colorectal cancer and esophageal cancer (in Chinese). *Med Innov China*, 2023, 20: 165–169 [刘健, 王沐廷. 细胞周期蛋白D1在乳腺癌、结直肠癌及食管癌中的研究进展. *中国医学创新*, 2023, 20: 165–169]
- 11 Wang Y P, Wu J C. Early diagnosis and endoscopic minimally invasive treatment of digestive tract tumors (in Chinese). *J Sichuan Univ (Med Sci)*, 2015, 46: 890–895 [王一平, 吴俊超. 消化道肿瘤的早期诊断与内镜下微创治疗. *四川大学学报(医学版)*, 2015, 46: 890–895+800]
- 12 Amin M B, Edge S, Greene F L, et al. *AJCC Cancers Staging Manual*, 8th Ed. New York: Springer, 2017. 185–202
- 13 Gress D M, Edge S B, Greene F L, et al. Principles of cancer staging. *Am Joint Comm Cancer*, 2017, 1: 3–30
- 14 Zhong K, Song X, Zhao X K, et al. The prognostic value of keratin pearls in patients with esophageal squamous cell carcinoma. *Am J Transl Res*, 2022, 15, 14: 8947–8958
- 15 Huang C G, Liu Q, Zheng S T, et al. Clinical analysis of 893 cases of esophageal squamous cell carcinoma resection specimens (in Chinese). *Chin Med J*, 2022, 57: 1318–1320 [黄丛改, 刘清, 郑树涛, 等. 893例食管鳞癌切除标本临床分析. *中国医刊*, 2022, 57: 1318–1320]
- 16 Wu Z, Cheng Y, Wang H, et al. Distinct clinicopathological features and prognostic values of high-, low-, or non-expressing HER2 status in colorectal cancer. *Cancers*, 2023, 15: 554
- 17 Fan H, Wen R, Zhou L, et al. Clinicopathological features and prognosis of synchronous and metachronous colorectal cancer: A retrospective cohort study. *Int J Surg*, 2023, 109: 4073–4090
- 18 Gong Q. Expression and prognosis study of mismatch repair system and microsatellite status in sporadic colorectal cancer (in Chinese). Doctor Dissertation. Jinan: Shandong University, 2019 [宫庆. 错配修复系统与微卫星状态在散发性大肠癌中的表达及预后研究. 博士学位论文. 济南: 山东大学, 2019]
- 19 Sun Z M. Diagnostic significance analysis of D2-40 in early squamous cell carcinoma of the esophagus (in Chinese). *Liaoning Med J*, 2023, 37: 27–29 [孙志明. D2-40在食管早期鳞状细胞癌的诊断意义分析. *辽宁医学杂志*, 2023, 37: 27–29]
- 20 Xu M M, Chen Y P, Yang J S, et al. Differential diagnosis and clinical significance of cytokeratin AE1/AE3 expression in micrometastases of lymph nodes in esophageal squamous cell carcinoma (in Chinese). *Carcinogenesis Teratogenesis Mutagenesis*, 2004, 05: 282–285+321 [许慕明, 陈于平, 杨捷生, 等. 角蛋白AE1/AE3表达在食管鳞癌淋巴结微小转移灶的鉴别及临床意义. *癌变 畸变 突变*, 2004, 05: 282–285+321]
- 21 Yang Y M, Hong P, Xu W W, et al. Advances in targeted therapy for esophageal cancer. *Sig Transduct Target Ther*, 2020, 5: 229
- 22 Uusküla-Reimand L, Wilson M D. Untangling the roles of TOP2A and TOP2B in transcription and cancer. *Sci Adv*, 2022, 8: eadd4920
- 23 Zhuang Z H. Expression and regulation of COX-2 in esophageal epithelial cells, cell immortalization and mitomycin C resistance (in Chinese). Doctor Dissertation. Zhengzhou: Zhengzhou University, 2004 [庄则豪. 食管上皮细胞的COX-2表达、调控与细胞永生生化及丝裂霉素C抗性. 博士学位论文. 郑州: 郑州大学, 2004]
- 24 Xu F Y, Liu Q, Han F Y, et al. Analysis of clinical significance of colorectal cancer with neuroendocrine differentiation (in Chinese). In: *Pathology Branch of Zhejiang Medical Association. Compilation of papers at the 2015 Annual meeting of Pathology of Zhejiang Medical Association*, 2015. 1 [徐芳英, 刘琴, 韩丰艳, 等. 结直肠癌伴神经内分泌分化现象临床意义分析. 见: 浙江省医学会病理学学术分会. 2015年浙江省医学会病理学学术年会论文汇编, 2015. 1]
- 25 Liu Y. Comparative analysis of clinical characteristics of primary esophageal adenocarcinoma and esophageal squamous cell carcinoma in 1973–2012 inpatients with high and low incidence area of esophageal cancer in Henan (in Chinese). Master Dissertation. Zhengzhou: Zhengzhou University, 2015 [刘玉. 河南食管癌高低发区1973–2012住院患者原发性食管腺癌与食管鳞癌临床特征对比分析. 硕士学位论文. 郑州: 郑州大学, 2015]
- 26 Wang X, Wu Q, Hu Y M, et al. Clinicopathological features and prognosis of well-differentiated rectal neuroendocrine tumors (in Chinese). *China Journal of Endoscopy*, 2023, 29: 59–64 [王鑫, 吴琼, 胡益民等. 高分化直肠神经内分泌肿瘤的临床病理特征及预后分析. *中国内镜杂志*, 2023, 29: 59–64]
- 27 Wang Q, Zhu H, Xiao Z, et al. Expression of epidermal growth factor receptor is an independent prognostic factor for esophageal squamous cell carcinoma. *World J Surg Onc*, 2013, 11: 278
- 28 Wu H M. Expression of EGFR, Her-2 and VEGF in colorectal cancer and its clinical significance (in Chinese). Master Dissertation. Jinan: Shandong First Medical University, 2022 [吴红梅. EGFR、Her-2、VEGF在大肠癌中的表达及相关临床意义. 硕士学位论文. 济南: 山东第一医科大学, 2022]
- 29 Yang Z Y. Expression and significance of CK7, CK8/18 and CK19 in esophageal squamous cell carcinoma (in Chinese). Master Dissertation. Zhengzhou: Zhengzhou University, 2019 [杨召阳. CK7、CK8/18和CK19在食管鳞癌中的表达及意义. 硕士学位论文. 郑州: 郑州大学, 2019]
- 30 Hrudka J, Fišerová H, Jelinková K, et al. Cytokeratin 7 expression as a predictor of an unfavorable prognosis in colorectal carcinoma. *Sci Rep*, 2021, 11: 17863

Summary for “2万余例食管鳞癌和结直肠腺癌临床病理特征和328种蛋白表达及其对生存的影响”

Clinical pathological characteristics and expression of 328 proteins and their impact on survival in over 20,000 cases of esophageal squamous cell carcinoma and colorectal adenocarcinoma

Lidong Wang^{1*}, Qianqian Ding^{1,2}, Kan Zhong¹, Hui Sun^{1,2}, Zongmin Fan¹, Jin Huang¹, Ningning Jiang¹, Jiayi Zhu^{1,2}, Fuyou Zhou³, Shengli Zhou⁴, Jiateng Zhong⁵, Peinan Chen⁶, Ruohua Zhao^{1,2}, Yuanyuan Li⁷, Quanxiao Xu⁷, Lei Ma⁷, Wei Guo⁸, Haijun Yang⁹, Aili Li¹⁰, Fuqiang Qin¹⁰, Wenli Han¹, Lisha Chen¹¹, Huixiang Li¹², Jingli Ren¹³, Fankai Xiao¹, Lingling Lei¹, Ruihua Xu¹, Mengxia Wei¹, Xueke Zhao¹, Xin Song¹, Ying Yuan¹⁴ & Shu Zheng¹⁴

¹ State Key Laboratory of Esophageal Cancer Prevention and Treatment, The First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, China

² Zhengzhou University School of Medical Sciences, Zhengzhou 450052, China

³ Department of Thoracic Surgery, Anyang Tumor Hospital, Anyang 455000, China

⁴ Department of Pathology, Henan Provincial People's Hospital, Zhengzhou 450003, China

⁵ Department of Pathology, Xinxiang Medical University, Xinxiang 453000, China

⁶ Department of Thoracic Surgery, Henan Cancer Hospital, Zhengzhou 450003, China

⁷ Tumor Laboratory, the First People's Hospital of Nanyang City, Nanyang 473000, China

⁸ Department of Pathology, Linzhou People's Hospital, Linzhou 456550, China

⁹ Department of Pathology, Anyang Tumor Hospital, Anyang 455000, China

¹⁰ Department of Oncology, Linzhou Tumor Hospital, Linzhou 456550, China;

¹¹ Department of Pathology, Zhengzhou Central Hospital affiliated to Zhengzhou University, Zhengzhou 450007, China

¹² Department of Pathology, The First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, China

¹³ Department of Pathology, The Second Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450014, China

¹⁴ Key Laboratory of Malignant Tumor Early Warning and Intervention, Ministry of Education, The Second Affiliated Hospital of Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310009, China

* Corresponding author, E-mail: ldwang2007@126.com

Esophageal squamous carcinoma and colorectal adenocarcinoma are both the most common digestive tract tumors in China, and they share certain similarities in genetic susceptibility, major risk factors and molecular mechanisms. However, comparative studies on these two tumors with large sample sizes are still lacking. This study was conducted to analyze the differences between the two tumors in clinicopathological features and tumor-associated protein expression, their impact on survival, and to provide a basis for the identification of molecular markers of early detection and targeted therapy. In this study, 26 tumor-associated proteins were selected from 20,097 patients with esophageal squamous carcinoma and colorectal adenocarcinoma. The χ^2 test was applied to compare the differences between the two tumors in terms of clinicopathological features and protein expression. The Kaplan-Meier survival analysis and Cox regression analysis were used to compare the relationship between the clinicopathological features and protein expression and the survival of patients. Significant differences were found between patients with esophageal squamous carcinoma and those with colorectal adenocarcinoma in gender, age, degree of differentiation, margins, TNM stage, vascular embolism, neurological invasion and family history. In addition, age, lymph node metastasis, TNM stage and degree of differentiation had similar effects on the prognosis of patients with both tumors, and gender had opposite effects on the prognosis of patients with both tumors. Of the 26 tumor-associated proteins examined in 100 and more cases, 19 proteins were differentially expressed in the two tumors. Further Kaplan-Meier survival analysis of these 26 proteins showed that in esophageal squamous carcinoma, CK ($P=0.005$) and EGFR ($P=0.002$) and Syn ($P=0.002$)-positive patients had a poorer prognosis than negative patients, and CK8/18 ($P=0.039$) and Her-2 ($P=0.002$) positive patients had a better prognosis than negative patients. In colorectal cancer, Syn ($P=0.002$) and CK7 ($P<0.001$) positive patients had poorer prognosis than negative patients, and VEGF positive patients had better prognosis than VEGF negative patients ($P=0.003$). We further applied multivariate Cox regression analysis to evaluate the effect of survival-related proteins on the prognosis of patients with esophageal squamous carcinoma or colorectal adenocarcinoma, and found that Syn positivity ($HR=3.860$, 95%CI (1.377–11.144), $P=0.013$) was an independent risk factor for the prognosis of patients with esophageal squamous carcinoma; in colorectal adenocarcinoma, CK7 positivity ($HR=2.446$, 95%CI (1.427–4.193), $P=0.001$) and Syn positivity ($HR=3.492$, 95%CI (1.377–8.854), $P=0.008$) were independent risk factors for the prognosis of colorectal adenocarcinoma patients, and VEGF positivity ($HR=0.007$, 95%CI (0.001–0.337), $P=0.013$) was an independent protective factor for the prognosis of colorectal adenocarcinoma patients. Syn protein was found to be an independent prognostic factor in both tumors. These important findings provide an important reference for the clinical personalized diagnosis and treatment of the two types of tumors, as well as objective evidence of the intrinsic connection of the two types of tumors, which deepens our understanding of the intrinsic connection between the two types of tumors.

esophageal squamous cell carcinoma, colorectal adenocarcinoma, tumor-related proteins, expression changes, prognosis, comparative study

doi: [10.1360/TB-2024-0291](https://doi.org/10.1360/TB-2024-0291)