

and MR imaging—a meta-analysis [J]. *Radiology*, 2004, 232(3): 773-783.

[9] Beets-Tan RG, Beets GL. Local staging of rectal cancer: a review of imaging [J]. *J Magn Reson Imaging*, 2011, 33 (5): 1012-1019.

[10] Koh DM, George C, Temple L, et al. Diagnostic accuracy of nodal enhancement pattern of rectal cancer at MRI enhanced with ultrasmall superparamagnetic iron oxide: findings in pathologically matched mesorectal lymph nodes [J]. *Am J Roentgenol*, 2010, 194(6): 505-513.

[11] Lahaye MJ, Engelen SM, Kessels AG, et al. USPIO-enhanced MR imaging for nodal staging in patients with primary rectal cancer: predictive criteria [J]. *Radiology*, 2008, 246(3): 804-811.

(2014-06-29收稿)

文章编号: 1005-2208(2014)09-0820-04
DOI: 10.7504/CJPS.ISSN1005-2208.2014.09.08

中低位直肠癌病理学评价标准

姚宏伟¹, 李文迪¹, 田茂霖¹, 石雪迎², 刘荫华³

【摘要】 规范化的病理学检查在直肠癌的多学科诊治过程中起到了“承前启后”的核心作用,它既能评判新辅助治疗及手术切除的效果,又能指导术后辅助治疗,甚至能够预测复发以及预后的风险程度。解剖学和TNM分期是中低位直肠癌病理评估的基础,规范的常规病理学评估包括手术切除范围、肿瘤部位、肿瘤大小、大体类型、切除肠管两端距肿瘤远近端的长度、肿瘤分化程度、浸润深度(T分期)、检出以及转移淋巴结数目(N分期)、远近端切缘、直肠系膜的完整性以及环周切缘、新辅助治疗反应、脉管浸润、神经周围浸润、淋巴结外肿瘤沉积。分子病理诊断结果对于选择药物治疗和评估预后的价值越来越凸显。

【关键词】 中低位直肠癌;病理学

中图分类号: R6 文献标志码: A

Standard of pathological evaluation for mid-low rectal cancer

YAO Hong-wei*, LI Wen-di, TIAN Mao-lin, et al.
*Department of General Surgery, Peking University Third Hospital, Beijing 100191, China

Corresponding author: SHI Xue-ying, E-mail: zhsh6812@aliyun.com; LIU Yin-hua, E-mail:

基金项目: 国家临床重点建设专科项目基金[卫办医政函(2012)650号]

作者单位: 1 北京大学第三医院普通外科, 北京 100191; 2 北京大学(医学部)病理学系, 北京 100191; 3 北京大学第一医院普通外科, 北京 100034

通讯作者: 石雪迎, E-mail: zhsh6812@aliyun.com; 刘荫华, E-mail: liuyinhua@medmail.com.cn

liuyinhua@medmail.com.cn

Abstract Pathological examination plays a core role in the multi-disciplinary diagnosis and treatment of rectal cancer. It can evaluate the effect of neoadjuvant therapy and operation, can assist postoperative adjuvant therapy, and can even predict cancer recurrence and risk degree of patient's prognosis. Anatomy and TNM staging are the basis of pathological assessment of mid-low rectal cancer. Standardized evaluation of routine pathology includes resection range, tumor site, tumor size, gross type, distance between tumor and bowel margin, grade of cancer, depth of invasion (T staging), number of lymph nodes evaluated and number positive (N staging), status of proximal and distal margin, circumferential resection margin, response of neoadjuvant therapy, lymphovascular invasion, perineural invasion, and tumor deposition. Molecular pathological diagnosis plays more and more prominent role in the choice of drug and prognosis assessment.

Keywords mid-low rectal cancer; pathology

全直肠系膜切除(total mesorectal excision, TME)理念的提出开启了直肠癌规范化诊治的时代^[1]。近30年来在国内外一流的医疗中心,直肠癌临床实践的各个环节(基线评估、新辅助治疗、手术治疗、病理学评估、术后辅助治疗等)都进入标准化流程,其中多学科团队(MDT)诊治模式贯穿始终。以影像学检查为基础的临床分期诊断是科学制定初始治疗决策的关键,以手术标本组织学检查为基础的术后病理分期诊断则成为评价疗效、完善辅助治疗甚至判断预后的依据。外科医生应该经常保持和病理科医生的沟通,了解病理学的最新概念,手术标本的处理要符合病理学规范^[2]。笔者复习文献并结合临床实践,从外科医生的角度审视病理学评价标准,谨供外科同道参考。

1 解剖学和TNM分期是中低位直肠癌病理评估的基础

从解剖学角度,中下段直肠属于腹膜间位-外位器官。中下段直肠“系膜”也并非经典意义的肠系膜,而是包绕肠管侧壁和后壁、横断面为“C”形的柱状结构,由盆筋膜脏层所覆盖;下段直肠远侧位于肛管内,并无直肠系膜及盆筋膜脏层覆盖,直肠固有肌层演化而成的内括约肌之外由外括约肌和坐骨直肠窝脂肪包绕。

TNM肿瘤分期系统是开展直肠癌诊治临床实践的基石。2010年美国癌症联合委员会(American Joint Committee on Cancer, AJCC)第7版结直肠癌TNM分期有较大程度变更,主要体现在T3~4期定义的修订、N分期的细化以及环周切缘(CRM)评估的引入^[3]。以下3点尤其应引起重视:(1)T3被简化为“侵透肌层达结直肠周围组织”,T4细化为T4a(肿瘤穿透肠壁表面的腹膜)和T4b(肿瘤直接侵犯或者粘连于其他器官或结构)。(2)根据转移淋巴结个数以及

是否有“肿瘤沉积”,N分期细化分为N1a、N1b、N1c、N2a、N2b。(3)CRM需要通过术前影像学方法以及术后病理检查给予准确评估。

更新的结直肠TNM分期标准并无针对直肠癌分期的专门定义。上段直肠癌T分期方法与结肠癌无异,而中下段直肠癌的则因其特殊的腹膜被覆、系膜结构以及与骨盆腔、肛周肌肉等解剖结构间的复杂关系,T2~4期中低位直肠癌定义被单独细化:(1)肛管内的下段直肠癌,T2期为侵犯但未侵透内括约肌,而其他部位的中下段T2期直肠癌则为侵犯但未侵透固有肌层。(2)肛管内的下段直肠癌,T3期为侵犯但未侵透外括约肌,而其他部位的中下段T3期直肠癌则为侵犯直肠系膜但并未侵犯盆筋膜脏层,或侵犯但未侵透浆膜(仅限于中段直肠前壁、腹膜反折及其以上部位的肿瘤)。(3)在中下段直肠癌,T4a期仅见于侵透中段直肠前壁、腹膜反折及其以上部位的肿瘤,而其他部位的中下段直肠癌因无浆膜被覆则根本不能划归T4a期;T4b期则为侵透直肠系膜或者浆膜(侵犯骨盆腔、盆腔内器官)的中段直肠癌,以及侵犯肛提肌或侵透外括约肌达坐骨直肠窝脂肪的下段直肠癌。

2 规范的常规病理学评估所涵盖的内容及热点问题

AJCC及美国病理学会(College of American Pathologists, CAP)基于高质量“循证医学证据”发布的指南是结直肠癌病理学评估标准的基础依据^[4-5]。规范化的直肠癌病理学评估内容,除了提供包括肿瘤的浸润深度、检出及转移淋巴结数目、标本切缘情况等传统的“解剖学”评价指标,还包括“预后和预测”评价指标^[6]。根据文献^[7]CAP指南,报告应兼具原发肿瘤大体所见及镜下所见。

2.1 “解剖学”病理评价指标核心内容在于T、N分期 “解剖学”病理评价指标包括:(1)手术切除范围。(2)肿瘤部位。(3)肿瘤大小。(4)大体类型。(5)切除肠管两端距肿瘤远近端的长度^[4,7]。

如前所述,不同部位的直肠癌T分期标准存在明显差异,但T分期的评价均有标准可依。因此,判断中低位直肠癌的T分期关键在于准确定位肿瘤在肠段中的位置以及在肠管环周中的位置。但在临床实践中根据病理报告有时仍然无法准确界定T分期。例如,“肿瘤侵犯全层”是直肠癌病理报告中的常见用语,外科医生对此如何正确认识并确定T分期?首先,外科医生应该咨询病理科医生明确肿瘤侵犯“直肠壁全层”抑或“直肠系膜全层”;若侵犯但未侵透浆膜面的“直肠壁全层”应该判定为T3,而侵犯但未侵透系膜侧的肠壁全层应该判定为T2。其次,如侵犯“直肠系膜全层”则意味着肿瘤侵犯盆筋膜脏层(T4b)的可能,外科医生应该会同病理科医生多点复检大体病理标本,确认肿瘤的具体浸润深度;此外,侵犯“直肠系膜全层”还意味着CRM阳性。

关于检查淋巴结数目,目前包括美国国家综合癌症网络(NCCN)、AJCC与CAP等在内的各种权威规范与指南均

建议至少需检出12枚淋巴结。尤其是II期直肠癌(T3~4N0),如果初始检出淋巴结数目不足12枚,推荐病理医生复检大体标本,重新送检更多疑似的淋巴结。如果最终检出仍然不足12枚淋巴结,应在病理报告注明确系已反复检查。否则,会导致临床医生无法准确评估N分期,而直接影响病人是否需要接受术后辅助治疗。

2.2 与病人的预后评估和生存预测相关的信息 “预后和预测”病理评价指标包括^[4-7]:(1)肿瘤分化程度。(2)浸润深度(T分期)。(3)检出以及转移淋巴结数目(N分期)。(4)远近端切缘。(5)直肠系膜的完整性以及环周切缘。(6)新辅助治疗反应。(7)脉管浸润。(8)神经周围浸润。(9)淋巴结外肿瘤沉积。

“预后评价和疗效预测”指标可以作为术后判断肿瘤复发可能及预测治疗效果和预后的依据。其中脉管浸润、神经周围浸润以及淋巴结外的肿瘤沉积可以看作是预后差的指标,而CRM阳性、新辅助治疗的反应效果不佳则是高复发率信息,提示术后需要更为积极且全面的辅助治疗措施。

笔者建议外科医生应该参与病理标本大体评估过程。对于中低位直肠癌,外科医生结合手术操作过程,与病理医生共同评价直肠系膜切除的完整性及检查CRM。福尔马林固定后的手术标本通常较难辨别浆膜覆盖区和非浆膜覆盖区之间的边界,外科医生术后在标本上标记CRM的范围,可以使用丝线或者金属夹,抑或使用墨汁染色,以方便病理医生的准确评估。

3 新辅助治疗后病理学评估的要点和价值

高级别循证医学证据的临床研究已经表明,针对具有适应证(cT3~4或cN1~2分期)的中低位直肠癌,术前新辅助放疗能够有效地降低肿瘤分期,并达到降低CRM阳性率、提高局部R0切除率的目的。由于直肠癌对新辅助治疗后可以发生明显的肿瘤退变反应和降期,因此术前化疗引起的病理学变化应该被准确记录。NCCN、AJCC、CAP指南中对关于直肠癌标本病理评估均要求对新辅助治疗后的反应进行评价。NCCN推荐最低要求是报告“有治疗反应”还是“没有明显的治疗反应”。尽管有多个版本的新辅助治疗反应分级系统曾经被发布,但NCCN、AJCC、CAP推荐的还是最为常用的、根据Ryan等报道改良的“0~3级”肿瘤退变分级(Tumor Regression Grade)方法^[3,5,8]:(1)0级(完全反应)为无可见的癌细胞。(2)1级(中等反应)为仅可见单个癌细胞或癌细胞簇。(3)2级(轻微反应)为残余肿瘤细胞超过坏死纤维化。(4)3级(无反应)为几乎无纤维化,可见大片癌残留。

诸多研究结果均表明^[9-10],接受新辅助治疗者淋巴结检出数会少于未接受新辅助治疗而直接手术者,且一般不足12枚。目前,接受新辅助治疗直肠癌病人准确分期所需检出的淋巴结数目同样适用现有的“12枚”标准,但需要在TNM分期前冠以y(yielding)以表明为新辅助治疗后的分

期。

文献[11-12]的研究表明,新辅助治疗后肿瘤残留越少者的预后越好,反之,新辅助治疗反应差则是预后差的指标之一。肿瘤完全退变者预后非常好,Gavioli等^[12]对25例新辅助放化疗后手术治疗的直肠癌病人(分期为ypTON0)平均随访30个月,无一例发生局部复发和远处转移。

因此,凡是接受过新辅助治疗的病人都必须对手术标本进行全面的检查——原发肿瘤、区域淋巴结、肿瘤沉积,以评判新辅助治疗反应的程度,因为其与病人的预后具有明显的相关性。

4 分子病理诊断的临床意义不容忽视

直肠癌的发生发展是多分子、多通路间错综复杂相互作用的结果,不同的发展途径具有各自相应的分子特征、临床表型、预后和治疗反应。分子病理诊断能够提供常规病理检测无法提供的“微观”信息,并直接为选择药物治疗和评估预后提供证据。目前常用的分子检测指标的临床意义主要包括几个方面:(1)筛选对靶向治疗药物——表皮生长因子受体(epithelial growth factor receptor, EGFR)抑制剂不敏感的病人。(2)评判病人的预后。(3)筛选高频度微卫星不稳定(high frequency of microsatellite instability, MSI-H)肿瘤病人,指导化疗方案的选择。

4.1 KRAS/NRAS 基因状态检测 虽然西妥昔单抗和帕尼单抗的治疗靶点是EGFR,且在大多数结直肠癌中均可检出EGFR高表达,但研究显示EGFR状态并不能预测EGFR单抗的治疗效果,EGFR的蛋白表达水平并不能作为抗EGFR靶向治疗病人选择的标准,即便是EGFR表达阴性的病人仍可能从抗EGFR靶向治疗中获益^[13-14]。NCCN指南不推荐EGFR的常规检测,也不建议根据EGFR的检测结果确定或排除抗EGFR靶向药物治疗。文献[15-16]研究表明,西妥昔单抗仅对携带野生型KRAS基因的肿瘤病人有效。NCCN指南推荐检测KRAS基因状态(尤其是对于晚期直肠癌病人),使用抗EGFR靶向药物的指征被严格限定在KRAS基因状态为野生型。

2014年最新版的NCCN结直肠癌诊疗指南建议^[4],对所有转移性结直肠癌进行RAS突变检测,至少应检测KRAS第2外显子,可能的情况下应该进一步检测KRAS基因的非第2外显子和NRAS基因突变状态,有突变者不宜采用西妥昔单抗或帕尼单抗进行抗EGFR靶向治疗。

4.2 BRAF 基因状态检测 BRAF在结直肠癌中的突变率为5%~15%,在MSI-H肿瘤中突变率明显高于微卫星稳定(microsatellite stable, MSS)肿瘤。绝大多数BRAF突变发生在第15外显子的第600位密码子(V600E)。除极个别病例报道外,BRAFV600E突变与KRAS基因突变通常为排他性。NCCN指南建议对KRAS/NRAS野生型的IV期病人可

选择进行BRAF突变检测。尽管BRAF基因状态对EGFR单抗靶向治疗的预测作用尚存在争议^[17-18],但多数研究认为BRAF突变提示预后不良^[17]。

4.3 错配修复(mismatch repair, MMR)状态检测 基因组中常存在一些短的串联重复序列称微卫星体(microsatellite, MS),MMR基因(主要包括MLH1、MSH2、MSH6和PMS2等基因)可修正DNA复制过程中出现的错误以保证DNA复制的准确性,MMR基因功能缺陷常导致MS的长度发生变化,称微卫星体不稳定(MSI)。约15%的结直肠癌的发生与MMR基因功能缺陷有关,肿瘤DNA可检出高频度的微卫星体不稳定(MSI-H),MSI-H肿瘤对以5-FU为主的化疗不敏感,预后好于MSS肿瘤,因此,NCCN指南建议,对所有TNM-II期肿瘤病人应进行MMR状态检测,以指导治疗和提示预后。

不难看出,规范化的病理学检查在直肠癌的多学科诊治过程中起到了“承前启后”的核心作用,它既能评判新辅助治疗及手术切除的效果,又能指导术后辅助治疗,甚至能够预测复发以及预后的风险程度。病理学评价虽然日趋规范化,但直肠癌病理标本中蕴含的海量信息仍然亟待进一步发掘和利用。直肠癌已经进入“分子病理”时代,RAS基因、BRAF基因、MMR状态、MSI等分子检测手段已经从实验研究进入了广泛的临床应用,PI3KCA基因、PTEN基因、UGT1A1基因的多态性等分子病理检测项目的临床意义也越来越受到关注。外科医生作为直肠癌诊治临床实践的最重要参与者,正确认识组织病理诊断规范,在规范化的前提下贯彻个体化综合诊治理念是改善病人预后的关键。对于外科医生而言,病理诊断学等当属非传统教学科目,但在临床肿瘤诊治如此信息化和规范化的今天,仅仅精于手术而对病理诊断、影像诊断、围手术期辅助治疗等均一知半解的外科医生显然是过时了。因此,不断更新诊治理念既是外科医生自身专业发展的需要,更是保证经治直肠癌病人最大获益的根本所在。对此,外科医生应该勤学之、慎行之,以期对直肠癌病人的“个体化”诊治和判断预后提供进一步的支持。

参 考 文 献

- [1] Heald RJ, Husband EM, Ryall RD. The mesorectum in rectal cancer surgery—the clue to pelvic recurrence? [J]. Br J Surg, 1982, 69(10): 613-616.
- [2] 顾晋. 直肠癌规范病理诊断的现状和难点[J]. 中国实用外科杂志, 2012, 32(9): 714-719.
- [3] Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al. AJCC Cancer Staging Manual 7th Edition [C]. Springer: 2010.
- [4] 卫生部医政司, 结直肠癌诊疗规范专家工作组. 结直肠癌诊疗规范(2010年版)[J]. 中国医学前沿杂志(电子版), 2011, 3(6): 130-146.
- [5] NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: rectal cancer

- V.3.2014 [C/OL]. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/rectal.pdf.
- [6] 姚宏伟, 石雪迎, 刘荫华. 重视规范化的常规病理报告解读, 提高结直肠癌的综合诊治水平[J]. 中华外科杂志, 2011, 49(9): 774-778.
- [7] Washington MK, Berlin J, Branton P, et al. Protocol for the Examination of Specimens From Patients With Primary Carcinomas of the Colon and Rectum [J]. Arch Pathol Lab Med, 2009, 133(10): 1539-1551.
- [8] Ryan R, Gibbons D, Hyland JMP, et al. Pathological response following long-course neoadjuvant chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer [J]. Histopathology, 2005, 47(2): 141-146.
- [9] Wichmann MW, Muller C, Meyer G, et al. Effect of preoperative radiochemotherapy on lymph node retrieval after resection of rectal cancer [J]. Arch Surg, 2002, 137(2): 206-210.
- [10] Baxter NN, Morris AM, Rothenberger DA, et al. Impact of preoperative radiation for rectal cancer on subsequent lymph node evaluation: a population-based analysis [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2005, 61(2): 426-431.
- [11] Rödel C, Martus P, Papadopoulos T, et al. Prognostic significance of tumor regression after preoperative chemoradiotherapy for rectal cancer [J]. J Clin Oncol, 2005, 23(34): 8688-8696.
- [12] Gavioli M, Luppi G, Losi L, et al. Incidence and clinical impact of sterilized disease and minimal residual disease after preoperative radiochemotherapy for rectal cancer [J]. Dis Colon Rectum, 2005, 48(10): 1851-1857.
- [13] Cunningham D, Humblet Y, Siena S, et al. Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer [J]. N Engl J Med, 2004, 351(4): 337-345.
- [14] Chung KY, Shia J, Kemeng NE, et al. Cetuximab shows activity in colorectal cancer patients with tumors that do not express the epidermal growth factor receptor by immunohistochemistry [J]. J Clin Oncol, 2005, 23(9): 1803-1810.
- [15] Lièvre A, Bachet JB, Boige V, et al. KRAS mutations as an independent prognostic factor in patients with advanced colorectal cancer treated with cetuximab [J]. J Clin Oncol, 2008, 26(3): 374-379.
- [16] Karapetis CS, Khambata FS, Jonker DJ, et al. K-ras mutations and benefit from cetuximab in advanced colorectal cancer [J]. N Engl J Med, 2008, 359(17): 1757-1765.
- [17] Douillard JY, Oliner KS, Siena S, et al. Panitumumab-FOLF-FOX4 treatment and RAS mutations in colorectal cancer [J]. N Engl J Med, 2013, 369(11): 1023-1034.
- [18] Maughan TS, Adams RA, Smith CG, et al. Addition of cetuximab to oxaliplatin-based first-line combination chemotherapy for treatment of advanced colorectal cancer: results of the randomised phase 3 MRC COIN trial [J]. Lancet, 2011, 377(9783): 2103-2114.

(2014-06-25收稿)

文章编号: 1005-2208(2014)09-0823-05

DOI: 10.7504/CJPS.ISSN1005-2208.2014.09.09

超声内镜诊断中低位直肠癌TN分期的临床意义

任 重, 钟芸诗

【摘要】 近年来, 随着中低位直肠癌发病率的上升, 对其进行准确的TN分期对于随后的治疗方案的制定起着及其重要的作用。与CT、MRI等其他影像学技术相比, 超声内镜(EUS)在中低位直肠癌术前分期, 术后随访以及放化疗后效果的评估等方面具有独特的优势。

【关键词】 超声内镜; 中低位直肠癌; TN分期

中图分类号: R6 文献标志码: A

The function and the technical standard of endoscopic ultrasonography for evaluating the TN staging of mid-low rectal cancer REN Zhong, ZHONG Yun-shi. Endoscopy Center and Endoscopy Research Institute, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200032, China

Corresponding author: ZHONG Yun-shi, E-mail: zhongamy2002@126.com

Abstract Recently with the increasement of the incidence of mid-low rectal cancer, the accurate TN staging becomes more important for making the treatment plan. Compared with CT, MRI and other radiological technology, endoscopic ultrasonography (EUS) has the advantages in the respects of staging before operation, follow-up after operation and evaluation of the effects of radiotherapy and chemotherapy.

Keywords endoscopic ultrasonography (EUS); mid-low rectal cancer; TN staging

直肠癌, 尤其是中低位直肠癌的治疗方法主要有两大类: 一类为经腹手术, 包括不保留肛门的经腹会阴联合切除和保留肛门的低位前切除术; 另一类为单纯经肛门的局部切除手术, 包括直视下经肛门的局部切除和近年来迅速

基金项目: 上海市科委重大课题 (No.11411950500, 11411950501, 13411951600); 国家自然科学基金项目 (No.81101566); 上海市卫生局人才基金 (No.XYQ2011017); 上海市科委启明星计划 (No.12QA1400600); 上海市卫计委适宜技术推广项目 (No.2013SY045, 2013SY054), 上海市人才基金 (No.201305), 教育部博士点基金 (No.20120071110061)

作者单位: 复旦大学附属中山医院内镜中心 复旦大学内镜诊疗研究所, 上海 200032

通讯作者: 钟芸诗, E-mail: zhongamy2002@126.com