

不良组织学特征对结直肠癌疗效的影响观察研究

**The Effect of Unfavorable Histological Features on the Oncological Outcomes of
Colorectal Cancer**

研究方案

主要研究单位：中国医学科学院 北京协和医学院 北京协和医院

负责人：北京协和医院外科 **教授

研究协调员：北京协和医院外科 ***

版本号：1.0

版本日期：2018-7-3

目录

1. 研究背景	3
2. 研究目的	4
3. 研究方法	4
3.1. 主要研究终点	4
3.2. 次要研究终点	4
3.3. 终点指标的定义	4
4. 统计方法及样本量	5
5. 患者入组及排除标准	5
6. 研究流程	6
7. 研究的质量控制	7
7.1. 手术质量	7
7.2. 术后病理	7
8. 术后辅助治疗	7
9. 随访	8
10. 参考文献	8

1. 研究背景

TNM 分期是影响结直肠癌根治术后患者预后最重要的因素，除此之外，不良组织学特征也是影响结直肠癌患者预后的重要指标。美国的 NCCN 指南、欧洲 ESMO 指南和中国结直肠癌诊疗规范都将下列不良组织学特征列为 II 期结直肠癌的高危因素，包括组织学分化差（III 或 IV 级）、T4 期、血管淋巴管浸润、周围神经侵犯、术前肠梗阻/肠穿孔、标本检出淋巴结不足（少于 12 枚）、切缘阳性^[1,2]。II 期结直肠癌有高危因素者，指南建议辅助化疗^[3]；而对于 I 期（T1-2N0M0）结直肠癌，无论是否合并高危因素，指南均不推荐行辅助化疗。

肿瘤 T 分期对结直肠癌预后的影响存在争议。较早期的文献报道，结肠癌的局部肿瘤穿透深度独立影响生存^[4]，而我们近期的研究发现结果无显著性差异^[5]。不同的病理科医师对 T 分期的评估可能会有差异，特别是有无浆膜侵犯这一特征，保守的解读可能导致低估疾病分期。文献报道在病理学判定为 pT₃ 的样本中，浆膜刮取物的细胞学检测显示多达 26% 的样本中存在恶性细胞^[4]。

低分化或未分化肿瘤是 NCCN 指南和 ESMO 指南界定“高危”II 期结直肠癌的病理学特征之一，本研究结果也证实低分化癌是影响预后的独立影响因素。另外，一些特殊的组织类型，如粘液腺癌、印戒细胞癌也是影响结直肠癌预后的因素。粘液腺癌和印戒细胞癌作为两种少见的腺癌亚型，其定义分别为肿瘤中大于 50% 以上的成分为细胞外粘液，和 50% 以上的癌细胞为含大量粘液的癌细胞（印戒细胞）^[6,7]。与其他不同分化程度的腺癌相比，粘液腺癌和印戒细胞癌预后更差^[8]。

脉管瘤栓（包括静脉、淋巴管）和神经侵犯与结直肠癌术后较差的预后有关^[9-12]，NCCN 指南和 ESMO 指南都将其列为 II 期结直肠癌的“高危”病理因素，建议术后接受辅助治疗^[1,13]。

肿瘤种植特指散在分布于远离原发肿瘤边缘的结直肠周脂肪组织内的不规则肿瘤实性结节，已经没有了残留淋巴结组织的证据，但分布与肿瘤的淋巴引流途径上。一般认为这是肿瘤周围的种植结节或卫星结节，不应列为淋巴结转移来计数。如果无区域淋巴结转移，则肿瘤种植归为 N_{1c} 期病变。近期的两篇 Meta 分析结果发现肿瘤种植是结直肠癌术后预后不良的独立影响因素^[14,15]。

结直肠癌根治术后的肿瘤残留是不利的预后因素，多数因为环周切缘（CRM）阳性导致肿瘤残留。CRM 对应手术切除标本的无腹膜覆盖表层。如果肿瘤侵入的最深点与 CRM

的距离小于等于 1mm，则局部复发和死亡的风险增加^[16]。

淋巴结数量较多可能反映了手术质量更好，肠系膜切除更完全。NCCN 指南和中国结直肠癌诊疗规范均推荐至少要对 12 个淋巴结进行组织学检查，以准确判断淋巴结状态^[2]。然而这一数目是经验性推断得出，缺乏循证医学证据，标准未结合相关的临床病理因素，包括 T 分期和肿瘤分级，以及直肠癌患者术前是否做放化疗等^[17, 18]。

结直肠癌的综合治疗模式相对规范，手术和围手术期治疗模式趋于标准化，因此结直肠癌的预后在稳步提升。但是对于具有不良组织学特征的患者，由于肿瘤 TNM 分期不同，术后的辅助治疗方案变化较大。对于这些患者，生存期的差异是源于不良组织学特征，还是不同治疗措施，目前没有统一认识。一些分子检测，包括错配修复基因表达、微卫星不稳定检测、KRAS、NRAS、BRAF 基因突变检测的结果都会影响患者的预后和辅助治疗的选择。在今后的研究中需要进一步观察这些分子检测结果与患者预后的相关度。准确评估肿瘤的分子和生物学特性，才能弥补单纯 TNM 分期对预后判断的不足，从而优化指南中辅助治疗方案的选择。

2. 研究目的

本研究旨在病理不良组织学特征对结直肠癌患者生存预后的影响，为结直肠癌手术、辅助治疗规范、指南的制定提供高级别的循证医学证据。

3. 研究方法

多中心、前瞻性、观察性研究。

3.1. 主要研究终点：合并不良组织学特征结直肠癌患者的 3 年无病存活率；

3.2. 次要研究终点：

- (1) 术后并发症发生率和术后 30 天内死亡率；
- (2) 术后 3 年总存活率；
- (3) 术后 3 年局部复发率和远处脏器转移率；
- (4) 不良组织学特征与生存之间的关系；
- (5) 辅助化疗对生存的影响。

3.3. 终点指标的定义：

- (1) 无病存活率 (Disease-free Survival, DFS)：从手术之时开始，至出现复发或任何原因

导致的死亡的时间，按月计算，以最近一次发现复发转移为止；

(2) 局部复发：在手术区域出现复发，伴或不伴肿瘤标志物的上升；吻合口发现肿物，需经病理活检证实；

(3) 远处转移：CT 或 MRI 或核素扫描等检查发现肝、肺、骨骼等部位发生转移，无需经病理证实。

4. 统计方法及样本量

本研究将用多因素回归分析对不良组织学特征对结直肠癌术后 3 年无病存活率的影响进行探讨，结局变量中各个类别的样本量都要达到在自变量个数的 10 倍以上时才能获得较好的拟合效果。本研究中纳入 10 项不良组织学特征，结合不同分期的影响，共 12 项因素，需要观察无病存活组和复发转移组至少 120 个终点事件。预计入组患者复发转移率为 25%，需要纳入 488 例患者。考虑 10% 的脱落病例，至少需纳入患者 542 例，可以满足对 12 个影响因素进行多因素分析的需要。

统计学软件采用 SPSS 18.0。计量资料正态分布者用 $\bar{x} \pm s$ 表示，组间比较采用 t 检验或秩和检验；计数资料用率和百分比表示，组间比较采用 χ^2 检验。采用 Kaplan-Meier 生存曲线分析 DFS 的分布情况，Log-rank 检验比较亚组之间生存率差异的显著性；多因素生存分析采用 Cox 回归分析；变量之间的相关性检验采用线性相关分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

5. 患者入组及排除标准

研究对象为位于从盲肠到直肠的结直肠癌。

5.1. 入组标准

当患者符合以下所有条件时，可以选择进入观察研究：

- a) 年龄：18-80 岁，或预期自然存活 3 年以上者；
- b) 定性诊断：术后病理证实为结直肠腺癌；
- c) 至少合并以下一种不良组织学特征：T4 期、血管或脉管侵犯、神经浸润、肿瘤种植、清扫淋巴结数目小于 12 枚、低分化或未分化腺癌、粘液腺癌、印戒细胞癌、环周切缘 (+)、局部穿孔；
- d) 定位诊断：肿瘤位于从盲肠到直肠；
- e) 胸腹盆平扫及增强 CT 除外远处脏器转移；
- f) ASA 评分 I-III 级；

g) 病人或家属能够理解研究方案并愿意参与本研究，提供书面知情同意。

5.2. 排除标准

当患者存在以下任何情况之一时，不能被选择进入临床研究：

- a) 同时性或异时性多原发结直肠癌；
- b) 术前影像学检查或术中探查发现远处脏器转移者；
- c) 既往恶性肿瘤病史（完全治愈的宫颈原位癌或基底细胞癌或鳞状上皮细胞皮肤癌除外）；
- d) 行局部切除手术；
- e) 行姑息切除手术（R2 切除）；
- f) 怀孕或哺乳期妇女；（育龄期妇女基线时妊娠试验阳性或未接受妊娠试验。绝经后妇女必须是至少绝经 12 个月者。）
- g) 患者或家属无法理解本研究的条件和目标。

5.3. 退出标准：

- a) 入选之后，患者因各种考虑要求退出研究者。

6. 研究流程

6.1. 术前评估方法

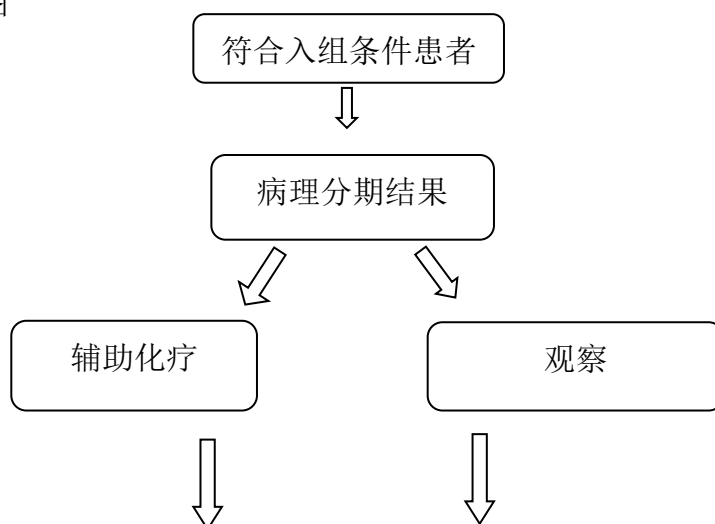
血肿瘤标志物：CEA, CA19-9。

胸腹盆腔的平扫及增强 CT 判断是否合并肝脏、肺部、腹腔等其它脏器的转移或种植。必要时可辅以腹部核磁、肝脏造影超声、全身骨扫描、PET-CT 等检查以明确远处转移情况。

6.2. 筛选受试者及入组

术后 1-4 周根据患者病理结果及临床资料筛选受试者，签署知情同意后入组。

6.3. 研究流程图



随访

7. 研究的质量控制

7.1. 手术质量

手术均需严格按照解剖层面解剖结肠系膜的脏层和壁层，这样才能保证完整切除其中的结肠系膜、血管、淋巴组织。术前评估肿瘤分期为 T1N0 期患者可以行 D2 根治术；术前评估为 T2-T4N0，TanyN+ 患者建议按照 CME/TME 原则行 D3 根治术。

7.2. 术后病理

术后病理报告单应包含的内容：

- a) 肿瘤性质（腺癌、粘液腺癌，等）
- b) 肿瘤分化程度（高、中、低分化）
- c) 浸润深度（T 分期）
- d) 肿瘤消退分级（tumor regression grade）（限接受术前新辅助治疗患者）
- e) 淋巴结状况（N 分期），记录上述离体标本所分拣的淋巴结数目和阳性淋巴结数目，对于淋巴结获取数目不足 12 枚时，应该由病理科再次查找；CME 手术需单独送检中央组淋巴结。
- f) 肿瘤周围侵犯情况（脉管浸润、神经浸润、肿瘤种植等）
- g) 环周切缘情况
- h) 包含微卫星不稳定性(microsatellite instability)和错配修复基因(mismatch repair gene)方面的免疫组化（MLH-1，MSH-2，MSH-6，PMS-2 等）
- i) 推荐行 KRAS、NRAS、BRAF 基因突变检测。

8. 术后辅助治疗

- a) 对于含临床高危因素的 III 期及 II 期患者：建议采用为期 6 个月的术后辅助化疗，采用 FOLFOX4 方案 12 周期，尽可能完成 10 个周期或 XELOX 方案 8 个周期，尽可能完成 6 个周期（其中的氟尿嘧啶制剂建议使用希罗达，奥沙利铂建议使用乐沙定）。
- b) 对于合并高危因素的 I 期患者给予卡培他滨单药化疗或观察。
- c) III期和 II 期直肠癌患者如未行术前放化疗，术后辅助同步放化疗。
- d) 在随访过程中出现复发转移者，提交 MDT 讨论，制定合理的治疗方案。

注明:

高危因素包括: T4 期、脉管浸润、神经浸润、肿瘤种植、清扫淋巴结数目小于 12 枚、低分化腺癌、粘液腺癌、印戒细胞癌、环周切缘 (+)、局部穿孔、术前存在肠梗阻等。

9. 随访

术后 2 年内每 4 个月复查胸部 X 光片、腹部 B 超、血 CEA 和 CA19-9; 每年一次复查结肠镜, 用胸腹盆平扫及增强 CT 替代 X 光和 B 超; 术后 2 年后每 6 月复查 1 次直至术后 5 年。复查项目中如有异常, 进一步行全身骨扫描、MRI、肝脏超声造影、PET-CT 等检查以明确复发、转移的定性和定位诊断。

10. 参考文献

1. Schmoll HJ, Van Cutsem E, Stein A, et al. ESMO Consensus Guidelines for management of patients with colon and rectal cancer. a personalized approach to clinical decision making[J]. *Ann Oncol*, 2012, 23(10): 2479-2516.
2. 中华人民共和国卫生和计划生育委员会医政医管局, 中华医学会肿瘤学分会. 中国结直肠癌诊疗规范(2017 版) [J]. *中华外科杂志*, 2018, 56(4): 241-258.
3. Benson AB 3rd, D Schrag D, Somerfield MR, et al. American Society of Clinical Oncology recommendations on adjuvant chemotherapy for stage II colon cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2004, 22(16): 3408-3419.
4. Shepherd NA, Baxter KJ, Love SB. The prognostic importance of peritoneal involvement in colonic cancer: a prospective evaluation[J]. *Gastroenterology*, 1997, 112(4): 1096-1102.
5. 肖毅, 邱辉忠, 吴斌, 等. 腹腔镜下根治性右半结肠切除术的手术效果和肿瘤学疗效[J]. *中华外科杂志*, 2014, 52(4): 249-253.
6. Vallam KC, Desouza A, Bal M, et al. Adenocarcinoma of the Rectum-A Composite of Three Different Subtypes With Varying Outcomes[J]? *Clin Colorectal Cancer*, 2016, 15(2): e47-52.
7. Chen JS, Hsieh PS, Hung SY, et al. Clinical significance of signet ring cell rectal carcinoma[J]. *Int J Colorectal Dis*, 2004, 19(2): p. 102-107.
8. Hyngstrom JR, Hu CY, Xing Y, et al. Clinicopathology and outcomes for mucinous and signet ring colorectal adenocarcinoma: analysis from the National Cancer Data Base[J]. *Ann Surg Oncol*, 2012, 19(9): 2814-2821.
9. Betge J, Pollheimer MJ, Lindtner RA, et al. Intramural and extramural vascular invasion in colorectal cancer: prognostic significance and quality of pathology reporting[J]. *Cancer*, 2012, 118(3): 628-638.
10. Hogan J, Chang KH, Duff G, et al. Lymphovascular invasion: a comprehensive appraisal in colon and rectal adenocarcinoma[J]. *Dis Colon Rectum*, 2015, 58(6): 547-555.
11. Cienfuegos JA, Martinez P, Baixauli J, et al. Perineural Invasion is a Major Prognostic and Predictive Factor of Response to Adjuvant Chemotherapy in Stage I-II Colon Cancer[J]. *Ann Surg Oncol*, 2017, 24(4): 1077-1084.

12. Alotaibi AM, Lee JL, Kim J, et al. Prognostic and Oncologic Significance of Perineural Invasion in Sporadic Colorectal Cancer[J]. *Ann Surg Oncol*, 2017, 24(6): 1626-1634.
13. Quah HM, Chou JF, Gonen M, et al. Identification of patients with high-risk stage II colon cancer for adjuvant therapy[J]. *Dis Colon Rectum*, 2008, 51(5): 503-507.
14. Nagtegaal ID, Knijn N, Hugen N, et al. Tumor Deposits in Colorectal Cancer: Improving the Value of Modern Staging-A Systematic Review and Meta-Analysis[J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35(10): 1119-1127.
15. Lord AC, D'Souza N, Pucher PH, et al. Significance of extranodal tumour deposits in colorectal cancer: A systematic review and meta-analysis[J]. *Eur J Cancer*, 2017, 82: 92-102.
16. Nagtegaal ID, Quirke P. What is the role for the circumferential margin in the modern treatment of rectal cancer[J]? *J Clin Oncol*, 2008, 26(2): 303-312.
17. Tepper JE, O'Connell MJ, Niedzwiecki D, et al. Impact of number of nodes retrieved on outcome in patients with rectal cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2001, 19(1): 157-163.
18. Chang GJ, Rodriguez-Bigas MA, Skibber JM, et al. Lymph node evaluation and survival after curative resection of colon cancer: systematic review[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2007, 99(6): 433-441.