

# 结直肠癌外科手术的切缘

顾晋<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup>北京大学肿瘤医院胃肠肿瘤中心三病区,北京 100142; <sup>2</sup>北京大学首钢医院胃肠外科,北京 100142; <sup>3</sup>北大-清华生命科学联合中心,北京 100142

通信作者:顾晋,Email:zlguj@bjmu.edu.cn

**【摘要】** 判断结直肠癌外科手术的切缘,是影响肿瘤局部复发及远处转移的重要因素,对患者预后至关重要。如何选择规范的、理想的手术切缘,对结直肠癌外科医生提出了挑战。结直肠癌手术切缘包括纵向切缘及环周切缘,不同指南中安全切缘的距离有所不同。手术切缘的判断,术前主要依靠影像学检查;术中结合术者的经验、手术方式、超光谱显像和荧光血管造影等进行;术后需要病理检查确定。重视结直肠癌手术中的安全切缘,以减少肿瘤局部复发及远处转移,是结直肠癌外科医生不变的追求。

**【关键词】** 结直肠肿瘤; 环周切缘; 纵向切缘; 外科手术

**基金项目:** 科技部重大慢性非传染病疾病防控研究专项(2016YFC1302605);北京市科委首特项目(Z171100001017087)

## Resection margin of colorectal cancer surgery

Gu Jin<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup>Department of Gastrointestinal Surgery III, Peking University Cancer Hospital & Institute, Beijing 100142, China; <sup>2</sup>Department of Gastrointestinal Surgery, Peking University Shougang Hospital, Beijing 100144, China; <sup>3</sup>Peking-Tsinghua Center for Life Science, Beijing 100142, China

Email: zlguj@bjmu.edu.cn

**【Abstract】** The judgment of surgical resection margins is an important factor affecting local recurrence and distant metastasis of colorectal cancer, which is crucial to the prognosis of patients. How to select a standard and ideal surgical resection margin is a challenge for colorectal cancer surgeons. Surgical resection margins for colorectal cancer include longitudinal resection margin (LRM) and circumferential resection margin (CRM), and the distance of safe resection margins varies according to different guidelines. Surgical resection margins are mainly evaluated by preoperative imaging, operative experience, operative type, hyperspectral imaging (HPI) and fluorescence angiography (FA), and postoperative pathology. It is the constant pursuit of colorectal cancer surgeons to pay attention to the safe resection margins in colorectal cancer surgery to reduce local recurrence and distant metastasis.

**【Key words】** Colorectal cancer; Circumferential resection margin; Longitudinal resection margin; Surgical procedures

**Fund programs:** National Key Research and Development Program of China (2016YFC1302605); Beijing Municipal Science & Technology Commission, Clinical Application and Development of Capital Characteristic (Z171100001017087)

DOI: 10.3760/cma.j.cn441530-20220104-00008

收稿日期 2022-01-04 本文编辑 卜建红

引用本文:顾晋. 结直肠癌外科手术的切缘[J]. 中华胃肠外科杂志, 2022, 25(1): 36-39. DOI: 10.3760/cma.j.cn441530-20220104-00008.



以手术为主的综合治疗仍然是当前局部进展期结直肠癌治疗的主要方法。在我国,县一级的医疗机构都在实施结直肠癌的外科手术。近年来,我国出台了一系列结直肠癌的诊疗规范,其中包括《国家卫生健康委员会中国结直肠癌诊疗规范(2020年版)》<sup>[1]</sup>、CSCO 结直肠癌诊疗指南 2021<sup>[2]</sup>以及国家癌症中心颁布的诊疗规范<sup>[3]</sup>等;同时还有英文版的 NCCN 肿瘤诊疗指南<sup>[4]</sup>。但是,我国基层临床医生对于“规范”的理解仍然存在差异,尤其在基层医疗机构中,重手术技术、轻基本理论和基本概念的现象较为普遍。对于结直肠癌手术,规范的操作以及合理的手术切缘,对减少局部复发和远处转移至关重要。结直肠癌的手术“切缘”(margin),特别是中低位直肠癌“切缘”的规范操作,直接影响到患者的长期生存。一直以来,有关“切缘”的概念存在着许多争论。此外,目前为止,真正大样本前瞻性对照研究的客观证据缺乏,如何正确地选择结直肠癌手术“规范的手术切缘”和“理想的手术切缘”对临床医生至关重要。

### 一、什么是结直肠癌手术的“切缘”——定义

通常我们说的“手术切缘”,是指结肠癌手术切除的“近切缘”(proximal margin)和“远切缘”(distal margin)。“切缘”事实上包括了两个概念:一个是我们通常做结肠癌手术“近切缘”和“远切缘”,也有文献把沿肠管分布的切缘统称为“纵向切缘”(longitudinal resection margin, LRM)<sup>[5]</sup>。事实上,对于直肠癌,特别是中低位直肠癌,我们更关心的是肿瘤的“远切缘”。因为对于中低位直肠癌来说,保留肛门括约肌的同时,又要确保切缘阴性,是每位外科医生必须面对的实际问题。另一个切缘的概念,是英国学者 Bill Heald 于 1982 年提出的 TME,同时提出了“环周切缘”的概念(circumferential resection margin, CRM)<sup>[6]</sup>。CRM 是指结直肠肿瘤浸润最深处于直肠周围软组织切除边缘之间最近的放射状切缘,以毫米来测量<sup>[7]</sup>。其中包括了有浆膜化的结直肠组织和没有浆膜化的直肠组织(直肠中下段)。

### 二、结直肠癌手术的“安全切缘”——概念与争论

对于结直肠癌手术,特别是直肠癌的外科手术,由于涉及到患者术后生活质量的问题,因此,术者要尽可能地考虑最大限度地保留患者的肛门括约肌,由此产生了“安全切缘”(safety margin)的概念。对于如何获得直肠癌安全的“远切缘”,不同的

文献有不同的结果,现今各种规范指南,极少对直肠癌的远切缘做出明确的规定。2009 年,美国病理医师学院(The College of American Pathologists)发表了原发结直肠癌手术标本检查流程,其中对肿瘤的标准化做出了较为详细的规定,明确了直肠癌远切缘 $\geq 2$  cm 是适当的。同时还指出,如果 T<sub>1</sub>和 T<sub>2</sub>肿瘤,切缘 1 cm 可能是足够的<sup>[8]</sup>。而对于结肠癌的“安全切缘”,按照 Hohenberger 的标准,5 cm 的近、远切缘是安全的<sup>[9]</sup>。对于 CRM 的“安全切缘”,许多文献报道,如果 CRM $< 1$  mm,肿瘤局部复发率显著提高。因此,一般较为公认的 CRM“安全切缘”是肿瘤至环周切缘距离 $> 1$  mm<sup>[10]</sup>。NCCN 指南也把 CRM 的“安全切缘”划定为 1 mm<sup>[4]</sup>。

### 三、手术切缘的判断方法

#### (一)术前判断

相对于直肠癌的远切缘判断,术前对直肠 CRM 的判断更加重要。对于直肠癌,特别是中下段直肠癌的术前评估,EUS 是判断直肠癌 T 分期的重要手段,而增强磁共振成像是目前公认的直肠癌术前评估 CRM 的重要方法<sup>[11]</sup>。包括局部进展期直肠癌的术前治疗,客观的评估也大都采用磁共振检查。早在 2006 年,由欧洲结直肠肿瘤专家发起的著名的 MERCURY 研究报告显示,磁共振成像预测清晰边缘的特异性为 92%,高分辨率磁共振成像能准确预测手术切除边缘是否清晰、或是否受肿瘤影响,其对直肠癌 CRM 的判断甚至优于美国 AJCC 的 TNM 分期系统,特别是在肿瘤患者局部复发、DFS 和 OS 方面<sup>[12]</sup>。

#### (二)术中判断

随着直肠癌 TME 理念的普及,对于外科手术中直肠系膜内的 CRM 判断并不困难。外科医生通常都会很容易地找到系膜的间隙。而最重要的是对肿瘤远切缘的判断,则受到多种因素的影响。通常对于中低位直肠癌患者,远切缘的判断常常根据外科医生对肿瘤组织的触觉感受(开放手术),而在全腹腔镜手术中,这种触觉是间接的,是通过我们手中操作的器械感受肿瘤的位置,以确定远切缘的距离,这对一些低位的直肠癌来说,这种判断有着较大的差异。医生的临床经验、不同的手术方法加之患者的性别、身高、BMI 等因素,都会影响远切缘的判断。近年来有报道,通过术中超声光谱显像(hyperspectral imaging, HPI)和荧光血管造影(fluorescence angiography, FA)进行远切缘预判,这

两种方法是通过肿瘤远端组织的血流来预判切缘是否有良好的血供,以保证手术切缘的“安全”。来自德国的报道显示,HPI和FA在判断手术切缘方面的作用相近似,两者都能够较好地显示手术切缘的血供情况以确保手术切缘的安全性<sup>[13]</sup>。

### (三)术后病理

1. 病理学“clear”的阴性切缘:外科手术确保CRM阴性和肿瘤远切缘“干净”,是减少肿瘤局部复发的重要因素。即外科手术切缘病理学检查没有见到癌细胞。通常临床上,病理学判断手术切缘定义为镜下没有见到“癌细胞”就是“阴性切缘”。事实上,这里要强调的是所谓“阴性切缘”并不等于“安全切缘”。

2. 切缘病理学判断的其他因素:临床上,除了病理学判断的“阴性切缘”,近年来,还有一些病理学的其他因素影响患者预后的报道。此外,一些分子病理学指标,包括一些重要的分子标志物的检测,也对患者预后判断有影响。

肿瘤出芽(tumor budding):结直肠癌中的肿瘤出芽,定义为单个肿瘤细胞或包含4个或更少肿瘤细胞的小簇,是侵袭性肿瘤生物学的一个强大和独立的生物标志物<sup>[14]</sup>。一项来自芬兰通过免疫组化对466例结直肠癌标本切缘进行肿瘤出芽检测的分析表明:有25%的病例切缘可见肿瘤出芽,且预后均较差,5年生存率仅为15.4%<sup>[15]</sup>。

切缘的蛋白质组学评估:近年来,应用分子生物学方法、特别是分子病理学的方法对临床标本进行分析测试,希望得到更加准确、具有个体化诊疗水平的生存预测等方面的探索时有报道。巴西报道的一项针对4个结直肠癌的活检标本和术后标本的切缘进行蛋白质组学研究的结果,他们在肿瘤切缘组织中鉴定出56个不同峰度的蛋白质,这些蛋白大都涉及肿瘤的生长、侵袭和转移;其中肿瘤组织呈现了几种上调的蛋白,如肌动蛋白结合蛋白质、转凝胶蛋白、结蛋白和钙连蛋白与细胞骨架稳定性相关<sup>[16]</sup>。

手术切缘的判断:术中离体前和术后固定标本导致的差异。

我们在临床实践中发现,结直肠癌手术远端切缘的判断,在标本离体(离断肠管)前、标本离体后以及标本经过甲醛固定后的长度是不一样的。特别是甲醛固定后的标本,肿瘤以及正常的肠管往往会显得收缩了,这样的变化会对手术的切缘判断有

影响吗?来自澳大利亚St Vincent's Hospital结直肠外科的Lam等<sup>[17]</sup>报道了46例结直肠癌标本甲醛固定前后变化的前瞻性研究,在分别检测了手术中、手术后以及标本经过甲醛固定后肠管的皱缩(shrinkage)程度后发现,标本经过甲醛固定后的远切缘长度平均缩短17.48 mm,而放射状切缘平均减少1.20 mm;直肠癌标本的环周切缘平均仅缩短0.88 mm。

### 四、切缘与局部复发和预后

对于外科医生而言,如何获得手术中“安全切缘”将会影响到患者的预后。来自瑞典的研究显示,总计12 146例患者中,接受手术后有739例患者的CRM<1.0 mm,随访51个月,这组病例局部复发率为8.9%;而同期7 653例CRM>1.0 mm的病例中,只有3.3%出现局部复发;提示,CRM为0 mm者局部复发率最高;CRM为1.1~1.9 mm和>2.0 mm两组之间的局部复发率差异无统计学意义<sup>[18]</sup>。来自澳大利亚Royal North Shore Hospital的报道,总结了502例直肠癌的病例,其中包括33%直肠癌患者CRM受累<sup>[19]</sup>。该项研究表明,直肠癌的CRM受到多种因素的影响,包括肿瘤大小、T分期、肿瘤是否发生远处转移、是否有多脏器侵犯、腹膜是否受累以及脉管是否受到侵犯。CRM阳性是影响患者远期生存的重要因素。

随着科学技术的进步,外科手术的方式也发生了根本性的变化,微创手术、机器人辅助手术的普及,已经替代了大部分的开放结直肠癌手术。但是,由于微创手术完全依靠器械去操作,对于一些初学者,特别是达芬奇机器人的操作者来说,低位直肠癌远切缘的判断是相对难以掌握的关键技术。外科手术切缘,除了结肠癌“纵向切缘”的判断以外,直肠癌的环周切缘的安全距离也非常重要,新的技术包括术中的HPI和FA技术的逐渐普及,对外科医生的技术判断带来益处。重视外科操作中的“安全切缘”,改善患者的远期生存,有效减少肿瘤的复发,是结直肠肿瘤外科医生永恒的追求。

### 参 考 文 献

- [1] 中国结直肠癌诊疗规范(2020年版)专家组. 国家卫生健康委员会中国结直肠癌诊疗规范(2020年版)[J]. 中华胃肠外科杂志, 2020, 23(6): 521-540. DOI: 10.3760/cma.j.cn441530-20200520-00289.
- [2] 中国临床肿瘤学会指南工作委员会. 中国临床肿瘤学会(CSCO)结直肠癌诊疗指南 2021[M]. 北京:人民卫生出版社,

- 2021;1-142.
- [3] 国家癌症中心中国结直肠癌筛查与早诊早治指南制定专家组. 中国结直肠癌筛查与早诊早治指南(2020,北京)[J]. 中华肿瘤杂志, 2021,43(1):16-38. DOI:10.3760/cma.j.cn.112152-20210105-00010.
- [4] National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology-Colorectal Cancer [EB/OL]. (2019-03-14) [2021-12-03]. <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1428>.
- [5] Balbaa MA, Elkady N, Abdelrahman EM. Predictive factors of positive circumferential and longitudinal margins in early T3 colorectal cancer resection [J]. *Int J Surg Oncol*, 2020, 2020: 6789709. DOI:10.1155/2020/6789709.
- [6] 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. DOI:10.1002/bjs.1800691019.
- [7] Amin MB, Edge S, Greene F, et al. *AJCC Cancer Staging Manual*. 8 ed [M]. New York: Springer International Publishing; 2017. XVII,1032p.
- [8] Washington MK, Berlin J, Branton P, et al. Protocol for the examination of specimens from patients with primary carcinoma of the colon and rectum [J]. *Arch Pathol Lab Med*, 2009,133(10):1539-1551. DOI:10.5858/133.10.1539.
- [9] Hohenberger W, Weber K, Matzel K, et al. Standardized surgery for colonic cancer: complete mesocolic excision and central ligation--technical notes and outcome [J]. *Colorectal Dis*, 2009,11(4):354-364; discussion 364-355. DOI:10.1111/j.1463-1318.2008.01735.x.
- [10] Wittekind C, Compton C, Quirke P, et al. A uniform residual tumor (R) classification: integration of the R classification and the circumferential margin status [J]. *Cancer*, 2009, 115 (15): 3483-3488. DOI:10.1002/cncr.24320.
- [11] MERCURY Study Group. Diagnostic accuracy of preoperative magnetic resonance imaging in predicting curative resection of rectal cancer: prospective observational study [J]. *BMJ*, 2006, 333(7572):779. DOI:10.1136/bmj.38937.646400.55.
- [12] Taylor FG, Quirke P, Heald RJ, et al. Preoperative magnetic resonance imaging assessment of circumferential resection margin predicts disease-free survival and local recurrence: 5-year follow-up results of the MERCURY study [J]. *J Clin Oncol*, 2014, 32(1):34-43. DOI:10.1200/jco.2012.45.3258.
- [13] Jansen-Winkel B, Germann I, Köhler H, et al. Comparison of hyperspectral imaging and fluorescence angiography for the determination of the transection margin in colorectal resections--a comparative study [J]. *Int J Colorectal Dis*, 2021,36(2):283-291. DOI:10.1007/s00384-020-03755-z.
- [14] Studer L, Blank A, Bokhorst JM, et al. Taking tumour budding to the next frontier - a post International Tumour Budding Consensus Conference (ITBCC) 2016 review [J]. *Histopathology*, 2021, 78(4):476-484. DOI:10.1111/his.14267.
- [15] Hörkkö TT, Klintrup K, Mäkinen JM, et al. Budding invasive margin and prognosis in colorectal cancer--no direct association with beta-catenin expression [J]. *Eur J Cancer*, 2006, 42(7):964-971. DOI:10.1016/j.ejca.2006.01.017.
- [16] Almeida FG, de Aquino PF, Chalub SR, et al. Proteomic assessment of colorectal cancers and respective resection margins from patients of the Amazon state of Brazil [J]. *J Proteomics*, 2017, 154:59-68. DOI:10.1016/j.jprot.2016.12.004.
- [17] Lam D, Kaneko Y, Scarlett A, et al. The effect of formalin fixation on resection margins in colorectal cancer [J]. *Int J Surg Pathol*, 2019,27(7):700-705. DOI:10.1177/1066896919854159.
- [18] Agger EA, Jörgren FH, Lydrup MA, et al. Risk of local recurrence of rectal cancer and circumferential resection margin: population-based cohort study [J]. *Br J Surg*, 2020,107(5):580-585. DOI:10.1002/bjs.11478.
- [19] Pasch JA, MacDermid E, Pasch LB, et al. Clinicopathological factors associated with positive circumferential margins in rectal cancers [J]. *ANZ J Surg*, 2019, 89(12):1636-1641. DOI:10.1111/ans.15418.