

## 早期结直肠癌的淋巴结转移风险评估体系的现状及研究进展

周欣毅 丁克峰 李军

浙江大学医学院附属第二医院大肠外科 恶性肿瘤预警与干预教育部重点实验室  
浙江省医学分子生物学重点实验室 浙江省癌症临床研究中心 浙江大学癌症研究院,  
杭州 310058

通信作者:李军,Email:2307016@zju.edu.cn

**【摘要】** 早期结直肠癌是指浸润至黏膜下层而未侵犯固有肌层的结直肠腺癌,约10%的早期结直肠癌患者存在常规影像学检查未能发现的淋巴结转移。根据中国临床肿瘤学会CSCO结直肠癌诊疗指南的推荐,建议具有淋巴结转移“高危因素”的患者接受补救性根治术,包括肿瘤分化差、肿瘤侵犯脉管、黏膜下层深度浸润和高级别肿瘤出芽等,但该评估体系特异性不理想、易造成大部分患者接受不必要的手术切除。本文重点阐述上述“高危因素”的定义、肿瘤学意义以及学术争议;其次,本文还介绍早期结直肠癌淋巴结转移风险评估体系的最新研究进展,包括新的病理学高危因素的鉴定,基于病理学高危因素的新型淋巴结转移风险量化模型的构建,基于肿瘤基因检测与液体活检技术的淋巴结转移相关分子标记物的发现以及基于人工智能以及机器学习的淋巴结转移风险评估模型的构建。旨在强化临床医生对早期结直肠癌淋巴结转移风险评估的客观认识,建议综合考虑患者个人情况、肿瘤位置和抗癌意愿等因素,个体化地制定治疗策略。

**【关键词】** 结直肠肿瘤,早期; 淋巴结转移; 风险评估; 补救手术

**基金项目:**国家自然科学基金面上项目(82172851);国家自然科学基金青年科学基金项目(82102704)

### Progress in evaluating the risk of lymph node metastasis in early colorectal cancer

Zhou Xinyi, Ding Kefeng, Li Jun

<sup>1</sup>Department of Colorectal Surgery and Oncology, Key Laboratory of Cancer Prevention and Intervention, China National Ministry of Education, Key Laboratory of Molecular Biology in Medical Sciences, The Second Affiliated Hospital, Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310058, China; <sup>2</sup>Zhejiang Provincial Clinical Research Center for Cancer, Hangzhou 310058, China; <sup>3</sup>Cancer Center of Zhejiang University, Hangzhou 310058, China

Corresponding author: Li Jun, Email: 2307016@zju.edu.cn

**【Abstract】** Early colorectal cancers refer to invasive cancers that have infiltrated into the submucosa without invading muscularis propria, and approximately 10% of these patients have lymph node metastases that cannot be detected by conventional imaging. According to the guidelines of Chinese Society of Clinical Oncology (CSCO) Colorectal Cancer, early colorectal cancer cases with risk factors for lymph node metastasis (poor tumor differentiation, lymphovascular invasion, deep submucosal invasion and high-grade tumor budding) should receive salvage radical surgical resection; however, the specificity of this risk-stratification is inadequate, making most patients undergo unnecessary surgery. Firstly, this review focuses on the definition, oncological impact importance and controversy of the above "risk factors". Then, we introduce the progress of

DOI: 10.3760/cma.j.cn441530-20220819-00351

收稿日期 2022-08-19 本文编辑 万晓梅

引用本文:周欣毅,丁克峰,李军.早期结直肠癌的淋巴结转移风险评估体系的现状及研究进展[J].中华胃肠外科杂志,2023,26(5):492-498. DOI: 10.3760/cma.j.cn441530-20220819-00351.



the risk stratification system for lymph node metastasis in early colorectal cancer, including the identification of new pathological risk factors, the construction of new risk quantitative models based on pathological risk factors, artificial intelligence and machine learning technology and the discovery of novel molecular markers associated with lymph node metastasis based on gene test or liquid biopsy. Aim to enhance clinicians' understanding of the risk assessment of lymph node metastasis in early colorectal cancer; we suggest to take the patient's personal situation, tumor location, anti-cancer intention and other factors into account to make individualized treatment strategies.

**【Key words】** Colorectal neoplasms, early; Lymph node metastasis; Risk evaluation; Salvage surgery

**Fund programs:** National Natural Science Foundation of China (82172851); National Natural Science Foundation of China Youth program (82102704)

随着人们生活水平的提高以及生活方式的改变,我国结肠直肠癌的发病率日渐增高,已跃居我国恶性肿瘤发病率第2位(29.51/10万),死亡率第4位(14.14/10万)<sup>[1]</sup>。随着结肠直肠癌早诊早治观念的深入人心以及电子结肠镜等检查手段的逐渐普及,早期结肠直肠癌(包括进展期腺瘤与早期结肠直肠癌)的检出率明显升高。其中,进展期腺瘤是指肿瘤直径>10 mm或含有绒毛状成分或有高级别上皮内瘤变的良性腺瘤,而早期结肠直肠癌是指癌细胞穿透黏膜肌层浸润至黏膜下层(T1期),但尚未累及固有肌层的恶性肿瘤<sup>[2]</sup>。由于被认为无恶性转移潜能,前者仅接受结肠镜下或经肛门局部切除便可达到根治效果;而早期结肠直肠癌由于浸润至黏膜下层,有8%~12%的患者存在术前常规影像学检查无法发现的局部淋巴结转移<sup>[3]</sup>。因此,为达到根治效果,需对该部分患者追加补救性根治手术。

如何筛选高淋巴结转移风险的患者进行补救性根治手术成为早期结肠直肠癌的诊疗难点问题。在临床实践中,主要通过观察内镜治疗或经肛门局部切除术后病理标本中有无“高危因素”来判断是否具有补救性根治手术指征。目前,常规用于指导临床实践的高危因素主要有以下6个:肿瘤分化差、肿瘤侵犯脉管、黏膜下层深度浸润、高级别肿瘤出芽、切缘阳性以及肿瘤标本破碎;若患者标本中发现上述高危因素之一,建议行补救性根治术<sup>[4]</sup>。即使如此,仍有较大部分患者将接受不必要的根治手术。曾有研究者统计,含有高危因素的早期癌患者占总体早期结肠直肠癌的70%~80%,因此,考虑到仅约10%患者存在真正的淋巴结转移,仍然有超过60%患者接受了过度治疗<sup>[5-6]</sup>。

目前尚未找到能够区分高危早期结肠直肠癌患者淋巴结转移的有效指标或风险模型,且已有的淋巴结转移高危因素仍存在诸多争议之处。因此,本文回顾了关于早期结肠直肠癌淋巴结转移风险评估系统的最新文献报道,就目前的最新进展进行综述,以期为该方面临床研究提供方向。

#### 一、传统病理学高危因素的价值及争议

目前已纳入指南的传统病理学高危因素可进一步分为两大亚组。首先,第一组高危因素被报道与潜在的淋巴结转移风险相关,主要包括肿瘤分化差、脉管侵犯、高级别肿瘤出芽以及黏膜下层深度浸润,而其余高危因素(标本破

碎、切缘阳性)则与肿瘤非R<sub>0</sub>切除相关<sup>[7]</sup>。本文将主要讨论前者。

1. 肿瘤分化差:肿瘤的分化程度是指肿瘤组织在形态和功能上与正常组织的相似程度。肿瘤的组织形态和功能越是接近于其来源的正常组织,其分化程度越高;与正常组织相似性越小,则分化程度越低。在目前的临床实践中,可通过组织学分级或组织学分型两种方法描述肿瘤的分化程度:组织学分级主要依据其分化程度由高至低分别定义为1~4级;而组织学分型则将腺瘤分为高分化、中分化以及低分化腺瘤;其中1~2级对应高、中分化腺瘤,而3~4级则对应低分化腺瘤。在20世纪末,早期结肠直肠癌的分化程度与淋巴结转移风险之间的相关性已受到关注。Tanaka等<sup>[8]</sup>回顾了共177例接受根治性手术的T1期结肠直肠癌患者的病理标本,总体淋巴结转移率为12%(21/177),根据肿瘤在黏膜下层浸润部分的分化程度,将患者分为高分化组(well differentiated, W)、中分化组(moderately differentiated, M)以及低分化组(poorly differentiated, Por),并将M组进一步区分为中-高分化组(moderately-well, Mw)以及中-低分化组(moderately-poorly, Mp),统计上述分组中淋巴结转移数目发现,Por及Mp组中淋巴结转移风险显著高于W及Mw组(67%和37%比4%和14%)。当扩大样本量至470例患者并纳入黏液腺瘤(mucinous, Muc)这一特殊病理类型后,该作者同样发现,分化程度差(Mp, Por, Muc)是结肠直肠癌早期癌发生淋巴结转移的独立危险因素<sup>[9]</sup>。最近,一项Meta分析纳入了41项研究共27 307例T1期结肠直肠癌患者的淋巴结转移资料,发现分化程度差的患者发生淋巴结转移的风险是未出现该高危因素的3.61倍(OR=3.61, 95%CI: 2.82~4.64)<sup>[10]</sup>。

2. 侵犯脉管:类似于“分化程度差”,肿瘤侵犯脉管也早被证实是一项经典的结肠直肠癌不良预后的独立危险因素<sup>[11]</sup>。Yamamoto等<sup>[12]</sup>回顾分析1970—2001年301例接受结肠直肠癌根治术的早期结肠直肠癌患者的病理资料,结果显示:总体标本中淋巴结阳性率为6.3%(19/301),而且侵犯脉管是淋巴结转移的独立危险因素。2019年日本一项单中心、回顾性研究分析了849例T1期结肠直肠癌患者的病理标本以及其局部淋巴结转移情况,确认侵犯脉管是局部淋巴

结转移的独立危险因素(OR=8.09, 95%CI: 3.84~17.10)<sup>[13]</sup>。为了进一步提高“侵犯脉管”对于检出淋巴结转移的提示意义,部分研究者探讨了针对特定分子标记(例如淋巴管内皮细胞表面的D2-40抗原等)的免疫组织化学染色的潜在应用价值,发现相比于传统的苏木精-伊红染色检测“侵犯脉管”阳性,D2-40免疫组织化学染色呈阳性更加提示显著的淋巴结转移风险(分别为OR=6.048, 95%CI: 1.360~26.890; OR=2.664, 95%CI: 0.381~18.614)<sup>[14]</sup>。

3. 高级别肿瘤出芽:在浸润性癌的浸润侧前沿,间质内散在的≤4个肿瘤细胞的细胞簇被定义为肿瘤出芽。临床实践中,依据中国临床肿瘤学会(CSCO)结直肠癌诊疗指南,肿瘤出芽分级为3级,具体方法为:在20倍目镜(0.785 mm)下选定一个热点区域进行出瘤芽计数:0~4个为低级别,5~9个为中级别,>10个为高级别。在进展期结直肠癌中,与“分化程度差”、“侵犯脉管”相类似,“高级别肿瘤出芽”已被证实是一项导致患者不良预后的独立危险因素。Ueno等<sup>[15]</sup>研究发现,在Ⅱ期直肠癌中,伴有高级别肿瘤出芽特征的高危Ⅱ期患者5年生存率显著更差(59.4%比80.2%)。而在早期结直肠癌患者人群中,同样有研究证实其在预测局部淋巴结转移风险的价值。Okamura等<sup>[16]</sup>回顾分析了共265例接受根治性手术的T1期结直肠癌患者资料,结果显示:其总体局部淋巴结转移率为11.3%,高级别肿瘤出芽是淋巴结转移的独立危险因素(OR=4.91, 95%CI: 1.64~14.66)。

4. 黏膜下层深度浸润:相比于前述3种高危因素,作为一个较“弱”的因素,关于“黏膜下层深度浸润是否是早期结直肠癌局部淋巴结转移的独立危险因素”,始终处在深刻的学术讨论中,常有大样本的回顾性数据提出相左,甚至截然相反的结论<sup>[17]</sup>。尽管如此,日本结直肠癌学会(JSCCR)结直肠癌指南、美国国立综合癌症网络(NCCN)直肠癌指南以及欧洲肿瘤内科学会(ESMO)直肠癌指南,均纳入“黏膜下层深度浸润”作为T1期恶性肿瘤行补救性手术的指征。

目前,应用于指导早期结直肠癌黏膜下浸润深度的评估模型主要是Haggitt分型以及Kikuchi-SM系统,推荐分别应用于有蒂(pedunculated)及无蒂(sessile)息肉的风险评估<sup>[18]</sup>。1985年,Haggitt等<sup>[19]</sup>通过分析129例T1期结直肠癌患者的临床病理及预后信息提出Haggitt分期系统,在有蒂恶性息肉中,根据癌组织浸润至息肉头部(head)、颈部(neck)、蒂部(stalk)以及基底部(below the stalk)分别命名为Level 1、Level 2、Level 3以及Level 4,而无蒂息肉(sessile)则统一定义为Level 4;结果发现:肿瘤的深度浸润(Level 4)是T1期结直肠癌患者发生淋巴结转移等不良预后的高危因素。

但是,根据Haggitt分型系统而统一归类为Level 4的无蒂恶性息肉是否具有相同的淋巴结转移风险?能否进一步分层分析无蒂息肉黏膜下层浸润深度与淋巴结转移风险之间的相关性?

Kikuchi等<sup>[20]</sup>通过引入新模型回答该问题,根据肿瘤黏

膜下层浸润最深处距离黏膜肌层的大致距离进行分类,浅表浸润(距离黏膜肌层200~300 μm)定义为SM1,深部浸润(癌组织靠近固有肌层)定义为SM3,浸润深度介于SM1至SM3之间则定义为SM2。他们利用该模型对早期结直肠癌患者的黏膜下层浸润深度进行重新评估,并随访了182例T1期结直肠癌患者接受根治术或内镜或局部切除术后情况。对于根治术后患者,根据常规病理检查结果判断有无淋巴结转移;对于内镜或局部切除患者,随访5年内无淋巴结复发,则定义为淋巴结未转移。结果发现:有9.3%的患者发生淋巴结转移或复发,且黏膜下层深度浸润SM3是淋巴结转移的高危因素,浸润深度越深,淋巴结转移风险越高;淋巴结转移和(或)复发率在SM1、SM2和SM3组分别为0、9.7%和25%<sup>[20]</sup>。因此,本模型也成为病理学评价恶性息肉黏膜下层浸润深度最常用的标准之一。

值得注意的是,在不同研究中,各个研究者对于SM系统中SM1~3级的具体定义有所差异。Nascimbeni等<sup>[21]</sup>将无蒂型早期结直肠癌患者(T1期)的黏膜下层浸润深度,定义为如下3级:浅表浸润(至黏膜下层的上1/3)定义为SM1;中间浸润(至黏膜下层的中1/3)定义为SM2;深部浸润(至黏膜下层的下1/3)定义为SM3。通过回顾分析1979—1995年间353例接受结直肠癌根治术的患者病理资料,Nascimbeni等<sup>[21]</sup>发现:总体淋巴结阳性率为13%,且浸润深度越深,淋巴结转移风险越高,分别为SM1=3%,SM2=8%,SM3=23%。而Yamamoto等<sup>[12]</sup>则尝试以黏膜下层浸润的绝对深度定义SM级别,浅表浸润(黏膜下层浸润<500 μm)定义为SM1,中间浸润(黏膜下层浸润500~1 000 μm)定义为SM2,深部浸润(黏膜下层浸润>1 000 μm)定义为SM3。

由于SM系统在判断黏膜下层浸润程度时需要明确标本中癌组织与固有肌层的相对位置<sup>[20-21]</sup>。而在临床实践中,由于内镜下切除常无法深切至固有肌层;因此,对于在消化内镜下接受黏膜下剥离的早期结直肠癌标本而言,SM分级系统并不适用。另外,针对有蒂息肉的黏膜下层浸润程度评估,区别于SM系统,则需要纳入Haggitt系统进行分析。那么,是否有一项指标既能兼顾Haggitt、Kikuchi-SM系统的评估特点又能适用于内镜下摘除术后的病理标本呢?

针对上述问题,Kitajima等<sup>[22]</sup>对有蒂以及无蒂恶性息肉的黏膜下层浸润深度绝对值的评估分别制定了测量策略。首先,有蒂病变的黏膜下层浸润深度的测量,是以两侧肿瘤和非肿瘤之间交界点的连线为基线(相当于Haggitt Level 2基准线),基线以上的浸润视为头浸润(head invasion),其黏膜下层浸润深度定义为0,而基线以下的浸润视为蒂浸润(stalk invasion),蒂浸润最深处与基线的距离定义为黏膜下层浸润深度<sup>[22]</sup>。而无蒂病变的测量分为两种情况,当黏膜肌层完整时,浸润深度指从黏膜肌层的下缘至浸润最深的距离,当黏膜肌层因肿瘤浸润而完全消失时,浸润深度是指肿瘤表面至浸润最深的距离<sup>[22]</sup>。有研究利用该方法回顾了865例早期结直肠癌患者的根治手术病理标本的黏膜下层浸润深度以及局部淋巴结转移情况,总体淋巴结转

移率为 10% (87/865), 并发现当无蒂息肉以及有蒂息肉的蒂浸润深度  $< 1\ 000\ \mu\text{m}$  时, 淋巴结转移率为 0。该研究成果也成为日本结肠癌学会 (JSCCR) 指南中推荐黏膜下浸润  $\geq 1\ 000\ \mu\text{m}$  进行补救性根治手术的主要理论依据。

但是, 黏膜下层深度浸润与早期结直肠癌淋巴结转移之间的相关性一直处于科学争论之中。首先, 不同研究者在基于不同患者群体的大样本统计数据中得到类似的结论: 在仅有黏膜下层深度浸润这一项高危因素的患者中, 其淋巴结转移率仅为 1.6%~1.7%<sup>[13,23]</sup>。而且, Yoshii 等<sup>[6]</sup>通过长期随访也同样发现, 仅有黏膜下层深度浸润这一项高危因素的患者, 即使只接受内镜下治疗, 其 5 年局部复发率很低 (仅 3.4%), 而且追加补救性根治手术无法改善局部复发率 (2.3% 比 3.4%,  $P=0.867$ )。其次, 与 Kitajima 等<sup>[22]</sup>的研究结论相反, Suh 等<sup>[23]</sup>和 Rönnow 等<sup>[24]</sup>分别在东亚以及北欧人群中发现, 即使在黏膜下层浅表浸润 (SM1) 人群中, 局部淋巴结转移率可高达 8.2%~12.2%, 因此, 把黏膜下层浅表浸润 (不管其余高危因素是否存在) 看作是局部淋巴结转移风险的排除因素, 似乎有必要进一步讨论<sup>[25]</sup>。

总体来说, 基于以上数据, “黏膜下层深度浸润→局部淋巴结转移”的科学逻辑受到越来越多研究者质疑。回顾历史, 早期结直肠癌的黏膜下浸润深度与淋巴结潜在转移风险之间的相关性或起源于“肿瘤进展越深→复发转移风险越高”的朴素猜想。但是, 上述科学逻辑链是否正确仍需大样本临床数据的进一步佐证。

## 二、早期结直肠癌淋巴结转移风险评估体系研究新进展

正如前文所提到, 现行的早期结直肠癌淋巴结转移风险评估体系已导致大部分接受补救性根治手术的患者过度治疗。因此, 发现新的高危因素或者构建新的风险评估体系已迫在眉睫。

### (一) 基于临床病理信息的高危因素新发现

1. 恶性肿瘤的低分化簇: Ueno 等<sup>[26]</sup>通过回顾来自 30 个中心的共 3 556 例 T1 期结直肠癌患者的根治手术病理标本, 发现恶性肿瘤的低分化簇 (poorly differentiated cluster, PDC) 是淋巴结转移的高危因素, PDC 被定义为肿瘤间质中由  $\geq 5$  个癌细胞所构成的, 缺乏正常腺管结构的细胞簇; PDC 总体阳性率为 39.4% (1 401/3 556), 且 PDC 阳性组早期结直肠癌的淋巴结转移率显著高于 PDC 阴性组 (17.4% 比 6.9%,  $P<0.000\ 1$ )。而 Barresi 等<sup>[27]</sup>同样发现, PDC 阳性组淋巴结转移率显著高于 PDC 阴性组患者 (33.3% 比 1.2%,  $P<0.000\ 1$ ), 并且该研究者还对比了 PDC 与其他独立危险因素之间的优劣性, 例如, 相比于“黏膜下深度浸润”的“高灵敏度、低特异度”而言, PDC 虽然敏感性劣于前者 (87.5% 比 100%), 但是却具有更好的特异度 (84.9% 比 81.7%)。

2. 黏膜下层的浸润宽度及浸润面积: 2015 年 Toh 等<sup>[28]</sup>回顾性分析了 207 例病理确诊 T1 期结直肠癌患者的根治术病理标本, 发现淋巴结阳性患者的黏膜下层浸润宽度以及浸润面积均显著大于淋巴结转移阴性组患者; 浸润宽

度  $> 11.5\ \text{mm}$  以及浸润面积  $> 35\ \text{mm}^2$  均是淋巴结转移的独立危险因素 ( $\text{OR}=12.12, 95\% \text{CI}: 2.19\sim 67.23$ ;  $\text{OR}=22.44, 95\% \text{CI}: 2.70\sim 186.63$ )。相比于黏膜下层浸润深度这一单维度的指标, 黏膜下层的浸润宽度和面积或能更加全面体现肿瘤的浸润程度; 因此, 作为早期结直肠癌淋巴结转移的高危因素, 测量黏膜下层的浸润宽度、面积已被 ESMO 结直肠癌指南所推荐。

3. 侵犯神经: 与“肿瘤的低分化”以及“侵犯脉管”相似, “侵犯神经”已被证实是 II 期结肠癌不良预后的高危因素; 但是对于 T1 期结直肠癌而言, 其预测淋巴结转移的意义尚不明确。Rönnow 等<sup>[24]</sup>回顾性分析了共 1 439 例接受根治性手术的 T1 期结直肠癌患者的病理标本, 发现侵犯神经阳性组患者的淋巴结转移率显著高于侵犯神经阴性组患者 (62.5% 比 10.0%,  $P<0.000\ 1$ ), 侵犯神经是淋巴结转移的高危因素 ( $\text{OR}=14.592, 95\% \text{CI}: 5.005\sim 42.549$ ;  $\text{OR}=9.717, 95\% \text{CI}: 2.856\sim 33.064$ )。

4. 癌腺破裂: Oishi 等<sup>[25]</sup>通过回顾 217 例 T1 期结直肠癌患者的根治手术病理标本, 总结并定义了一个与局部淋巴结转移高度相关的病理学特征——癌腺破裂 (cancer gland rupture, CGR), CGR 典型的病理学特征为伴有局部间质炎性反应的 C 形腺管状结构, 可伴有局部黏液湖或脓肿形成; 发现 CGR 总体阳性率为 77% (168/217), 且其与传统的病理学高危因素 (侵犯脉管、高级别肿瘤出芽、黏膜下层深度浸润) 均是淋巴结转移的高危因素; 作为淋巴结转移的预测指标, CGR 和黏膜下层深度浸润均具有较高的灵敏度 (100%), 但是特异度较低 (25% 和 20%), 而侵犯脉管以及高级别肿瘤出芽则具有相对较高的特异性 (89% 和 72%), 但灵敏度稍低 (30% 和 55%)。因此, 结合上述预测指标的特征, 作者提出: 将黏膜下层浅表浸润以及无 CGR 的黏膜下层深度浸润患者直接归类为低风险组 (淋巴结转移风险为 0), 不管其余高危因素状态; 将同时伴有黏膜下层深度浸润和 CGR 但无侵犯脉管且无高级别肿瘤出芽的患者归类于中风险组 (淋巴结转移风险为 3.6%); 将侵犯脉管或高级别肿瘤出芽阳性且伴有黏膜下层深度浸润和 CGR 的患者归类于高风险组 (淋巴结转移风险为 19.4%)。受限于样本量大小, 该分类方法能否应用至临床尚需进一步数据支持。

5. 背景腺瘤缺失: 背景腺瘤 (background adenoma, BGA) 是指肠道黏膜上延续自癌结构的良性腺瘤样组织。BGA 被认为是早期结直肠癌完成腺瘤-腺癌转化的原始病灶, 而背景腺瘤缺失 (the absence of BGA) 则被认为是另一条结直肠癌发生途径——de novo cancer 的组织学特征<sup>[29]</sup>。Han 等<sup>[30]</sup>通过回顾 412 例 T1 期结直肠癌患者的根治手术病理标本发现, 背景腺瘤缺失与传统的早期结直肠癌淋巴结转移高危因素 (黏膜下层深度浸润与高级别肿瘤出芽) 显著相关; 且在淋巴结转移组中背景腺瘤缺失比例显著高于淋巴结未转移组 (52.9% 比 36.3%,  $P=0.022$ )。

除上述病理学高危因素之外, 年轻患者<sup>[31]</sup>、黏膜肌层完全破坏<sup>[32]</sup>、免疫组织化学检测 CD10 表达量<sup>[33]</sup>等指标, 也被认为与早期结直肠癌淋巴结转移风险相关。

## (二) 基于现有高危因素的风险量化模型构建

Kawachi 等<sup>[34]</sup>回顾性分析 6 个中心的共 806 例 T1 期结直肠癌患者的资料,结果显示:淋巴结转移率为 12%(97/806),仅黏膜下层深度浸润以及高级别肿瘤出芽是淋巴结转移的独立危险因素(OR=5.56, 95%CI: 2.14~19.10; OR=3.14, 95%CI: 1.91~5.21)。因此,作者进一步将这两个独立危险因素纳入模型并提出三级风险预测模型:(1)同时含有黏膜下层深度浸润以及高级别肿瘤出芽两项高危因素的患者为高风险组,淋巴结转移率为 29%;(2)黏膜下层深度浸润但无高级别肿瘤出芽者为中风险组,淋巴结转移率为 9%;(3)黏膜下层浅表浸润患者定义为低风险组,淋巴结转移率为 2%<sup>[34]</sup>。但目前尚未有研究进一步提示该模型的敏感性与特异性等指标。

Oh 等<sup>[35]</sup>回顾性纳入 833 例和 722 例经内镜治疗或根治性手术的 T1 期结直肠癌患者进入模型开发集与验证集,多因素回归分析确认侵犯脉管、肿瘤低分化、黏膜下层深度浸润、高级别肿瘤出芽以及背景腺瘤缺失 5 个病理学特征为淋巴结转移的独立危险因素,将上述危险因素纳入预测模型,并通过列线图模型评估淋巴结转移风险相对高低;在开发集中,该预测模型的 AUC 值达到 0.812(95%CI: 0.770~0.855),在验证集中,AUC 值为 0.771(95%CI: 0.708~0.834)。尽管该新模型通过可视化的风险量化模型定义了早期结直肠癌的淋巴结转移风险,但是尚缺乏多中心、大样本的临床数据进一步验证其可靠性。

## (三) 肿瘤基因检测以及液体活检

除了基于病理学特征的风险预测模型,有研究者尝试通过基因及分子层面探索预测早期结直肠癌淋巴结转移的风险因子。Ozawa 等<sup>[36]</sup>通过对比 TCGA 数据库中早期结直肠癌的淋巴结转移组与未转移组间肿瘤组织的 miRNA 表达谱差异,筛选到与淋巴结转移密切相关的 miRNA 组合(MIR32、MIR181b-1、MIR193b、MIR195 和 MIR411),此预测模型能显著提示早期结直肠癌中淋巴结转移患者,在发现集、测试集以及验证集中 AUC 值分别为 0.84、0.83 以及 0.74。Kandimalla 等<sup>[37]</sup>同样发现早期结直肠癌中,淋巴结转移患者肿瘤组织的 mRNA 表达谱相比未转移者存在显著差异,并以此开发出基于 *AMT*、*MMP9*、*FOXAI*、*LYZ*、*MMP1*、*C2CD4A*、*PIGR* 以及 *RCC1* 共 8 个基因 mRNA 表达量的淋巴结转移预测模型。相比于传统病理学预测模型,该 8 基因组合预测模型能显著减少早期结直肠癌患者接受不必要的根治性手术(70%比 9%);依据传统病理学筛选标准,共有 84% 患者纳入高风险组接受根治性手术,而仅有总体患者数目的 14% 存在淋巴结阳性,因此约有 70% 的患者接受了过度治疗;而在新型预测模型中,仅有 18% 的患者纳入高风险组,其中接受不必要根治术的患者仅占总体人群的 9%。

基于前期研究中肿瘤组织的 miRNA 和 mRNA 的表达差异,Wada 等<sup>[38]</sup>还利用液体活检技术开发出适用于血清检测的分子标志物组合,该组合包括 4 种 miRNA(miR-181b、

miR-193b、miR-195 和 miR-411) 以及 5 种 mRNA(*AMT*、*MMP9*、*FOXAI*、*MMP1* 和 *PIGR*),作为淋巴结转移风险预测模型,该分子标志物组合在测试集与验证集人群中 AUC 曲线面积分别为 0.86 与 0.82;并且,当纳入传统病理学高危因素后,该预测模型的诊断灵敏度与特异度进一步提升,AUC 升高至 0.90。

## (四) 人工智能以及机器学习

Kudo 等<sup>[39]</sup>收集来自 6 家中心的共 3 134 例 T1 期结直肠癌患者的临床病理信息(年龄、性别、肿瘤大小、位置、形态、脉管侵犯以及肿瘤分化程度)以及对应淋巴结转移情况,通过机器学习与人工神经网络(artificial neural network, ANN)手段构建早期结直肠癌淋巴结转移预测模型,并且在独立的验证集人群中探讨该模型与指南推荐的传统病理学预测模型间差异,发现相比于后者,ANN 模型能更加高效可靠的预测淋巴结转移风险(AUC: 0.83 比 0.73,  $P < 0.001$ )。

Song 等<sup>[40]</sup>共纳入了 400 例经过内镜治疗及后续补救手术的恶性息肉标本的苏木精-伊红染色扫描图片,利用注意力学习的两步法深度学习尝试从苏木精-伊红染色切片中寻找提示淋巴结转移的关键线索。相比于传统的基于病理学特征的预测模型,人工智能模型可显著提高特异度(特异度: 45% 比 0)、阳性预测值(32.6% 比 17.5%)以及预测准确度(63.8% 比 17.5%),可使 15% 患者避免接受不必要的补救手术(67.4% 比 82.5%)。

## 三、小结

早期结直肠癌中约 10% 患者伴有常规影像学难以检出的区域淋巴结转移,目前临床上主要使用基于病理学特征(黏膜下层深度浸润、肿瘤分化差、脉管侵犯以及高级别肿瘤出芽)的风险分层模型,针对高风险患者予补救性根治手术;但该策略常导致超过 60% 的患者接受过度治疗。基于此临床现状,目前的研究尝试通过发现新的病理学特征、开发新的诊断预测模型等方式提高风险预测的可靠性,虽然已取得吸引人的新颖成果,但仍需大样本的临床数据进一步验证<sup>[41]</sup>。因此,对于需要接受补救治疗的早期结直肠癌患者,临床实践中需要充分沟通手术相关风险,保障患者知情同意,并根据患者的一般身体情况、抗癌意愿和肿瘤位置等情况综合决策。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

## 参 考 文 献

- [1] Zheng R, Zhang S, Zeng H, et al. Cancer incidence and mortality in China, 2016[J]. J Nat Cancer Center, 2022, 2(1):1-9. DOI: 10.1016/j.jncc.2022.02.002.
- [2] 中华医学会肿瘤学分会早诊早治学组. 中国结直肠癌早诊早治专家共识[J]. 中华医学杂志, 2020,100(22):1691-1698. DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20190924-02103
- [3] Bosch SL, Teerenstra S, de Wilt JH, et al. Predicting lymph node metastasis in pT1 colorectal cancer: a systematic review of risk factors providing rationale for therapy decisions[J]. Endoscopy, 2013, 45(10): 827-834. DOI: 10.

- 1055/s-0033-1344238.
- [4] Hashiguchi Y, Muro K, Saito Y, et al. Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum (JSCCR) guidelines 2019 for the treatment of colorectal cancer[J]. *Int J Clin Oncol*, 2020,25(1):1-42. DOI: 10.1007/s10147-019-01485-z.
- [5] Zhao Y, Peng F, Wang C, et al. A DNA methylation-based epigenetic signature for the identification of lymph node metastasis in T1 colorectal cancer[J]. *Ann Surg*, 2022, DOI: 10.1097/SLA.0000000000005564. [Published online ahead of print].
- [6] Yoshii S, Nojima M, Noshio K, et al. Factors associated with risk for colorectal cancer recurrence after endoscopic resection of T1 tumors[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2014,12(2):292-302. DOI: 10.1016/j.cgh.2013.08.008.
- [7] Rowsell C. Refining the risk of lymph node metastasis in T1 colorectal adenocarcinoma[J]. *Gastroenterology*, 2022, 163(1):46-47. DOI: 10.1053/j.gastro.2022.04.049.
- [8] Tanaka S, Haruma K, Teixeira CR, et al. Endoscopic treatment of submucosal invasive colorectal carcinoma with special reference to risk factors for lymph node metastasis[J]. *J Gastroenterol*, 1995,30(6): 710-717. DOI: 10.1007/BF02349636.
- [9] Tanaka S, Haruma K, Oh-E H, et al. Conditions of curability after endoscopic resection for colorectal carcinoma with submucosally massive invasion[J]. *Oncol Rep*, 2000,7(4): 783-788. DOI: 10.3892/or.7.4.783.
- [10] Dykstra MA, Gimoni TI, Ronksley PE, et al. Classic and novel histopathologic risk factors for lymph node metastasis in T1 colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. *Dis Colon Rectum*, 2021,64(9):1139-1150. DOI: 10.1097/DCR.0000000000002164.
- [11] Minsky BD, Mies C, Rich TA, et al. Lymphatic vessel invasion is an independent prognostic factor for survival in colorectal cancer[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1989, 17(2):311-318. DOI: 10.1016/0360-3016(89)90445-8.
- [12] Yamamoto S, Watanabe M, Hasegawa H, et al. The risk of lymph node metastasis in T1 colorectal carcinoma[J]. *Hepatogastroenterology*, 2004,51(58):998-1000.
- [13] Yasue C, Chino A, Takamatsu M, et al. Pathological risk factors and predictive endoscopic factors for lymph node metastasis of T1 colorectal cancer: a single-center study of 846 lesions[J]. *J Gastroenterol*, 2019, 54(8): 708-717. DOI: 10.1007/s00535-019-01564-y.
- [14] Wada H, Shiozawa M, Sugano N, et al. Lymphatic invasion identified with D2-40 immunostaining as a risk factor of nodal metastasis in T1 colorectal cancer[J]. *Int J Clin Oncol*, 2013,18(6):1025-1031. DOI: 10.1007/s10147-012-0490-9.
- [15] Ueno H, Price AB, Wilkinson KH, et al. A new prognostic staging system for rectal cancer[J]. *Ann Surg*, 2004,240(5): 832-839. DOI: 10.1097/01.sla.0000143243.81014.f2.
- [16] Okamura T, Shimada Y, Nogami H, et al. Tumor budding detection by immunohistochemical staining is not superior to hematoxylin and eosin staining for predicting lymph node metastasis in pT1 colorectal cancer[J]. *Dis Colon Rectum*, 2016, 59(5): 396-402. DOI: 10.1097/DCR.0000000000000567.
- [17] Ichimasa K, Kudo SE, Miyachi H, et al. Current problems and perspectives of pathological risk factors for lymph node metastasis in T1 colorectal cancer: Systematic review[J]. *Dig Endosc*, 2022,34(5):901-912. DOI: 10.1111/den.14220.
- [18] Glynne-Jones R, Wyrwicz L, Tiret E, et al. Rectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up[J]. *Ann Oncol*, 2017,28(suppl\_4):iv22-iv40. DOI: 10.1093/annonc/mdx224.
- [19] Haggitt RC, Glotzbach RE, Soffer EE, et al. Prognostic factors in colorectal carcinomas arising in adenomas: implications for lesions removed by endoscopic polypectomy[J]. *Gastroenterology*, 1985, 89(2): 328-336. DOI: 10.1016/0016-5085(85)90333-6.
- [20] Kikuchi R, Takano M, Takagi K, et al. Management of early invasive colorectal cancer: Risk of recurrence and clinical guidelines[J]. *Dis Colon Rectum*, 1995,38(12):1286-1295. DOI: 10.1007/BF02049154.
- [21] Nascimbeni R, Burgart LJ, Nivatvongs S, et al. Risk of lymph node metastasis in T1 carcinoma of the colon and rectum[J]. *Dis Colon Rectum*, 2002, 45(2): 200-206. DOI: 10.1007/s10350-004-6147-7.
- [22] Kitajima K, Fujimori T, Fujii S, et al. Correlations between lymph node metastasis and depth of submucosal invasion in submucosal invasive colorectal carcinoma: a Japanese collaborative study[J]. *J Gastroenterol*, 2004, 39(6): 534-543. DOI: 10.1007/s00535-004-1339-4.
- [23] Suh JH, Han KS, Kim BC, et al. Predictors for lymph node metastasis in T1 colorectal cancer[J]. *Endoscopy*, 2012, 44(6):590-595. DOI: 10.1055/s-0031-1291665.
- [24] Rönnow CF, Arthursson V, Toth E, et al. Lymphovascular Infiltration, not depth of invasion, is the critical risk factor of metastases in early colorectal cancer: retrospective population-based cohort study on prospectively collected data, including validation[J]. *Ann Surg*, 2022, 275(1): e148-e154. DOI: 10.1097/SLA.0000000000003854.
- [25] Oishi K, Ito T, Sakonishi D, et al. Cancer gland rupture as a potential risk factor for lymph node metastasis in early colorectal adenocarcinoma with deep submucosal invasion[J]. *Histopathology*, 2020,76(4):603-612. DOI: 10.1111/his.14022.
- [26] Ueno H, Hase K, Hashiguchi Y, et al. Novel risk factors for lymph node metastasis in early invasive colorectal cancer: a multi-institution pathology review[J]. *J Gastroenterol*, 2014, 49(9):1314-1323. DOI: 10.1007/s00535-013-0881-3.
- [27] Barresi V, Branca G, Ieni A, et al. Poorly differentiated clusters (PDCs) as a novel histological predictor of nodal metastases in pT1 colorectal cancer[J]. *Virchows Arch*, 2014,464(6):655-662. DOI: 10.1007/s00428-014-1580-z.
- [28] Toh EW, Brown P, Morris E, et al. Area of submucosal invasion and width of invasion predicts lymph node metastasis in pT1 colorectal cancers[J]. *Dis Colon Rectum*, 2015, 58(4): 393-400. DOI: 10.1097/DCR.0000000000000315.
- [29] Goto H, Oda Y, Murakami Y, et al. Proportion of de novo cancers among colorectal cancers in Japan[J]. *Gastroenterology*, 2006, 131(1): 40-46. DOI: 10.1053/j.gastro.2006.04.010.
- [30] Han KS, Lim SW, Sohn DK, et al. Clinicopathological characteristics of T1 colorectal cancer without background adenoma[J]. *Colorectal Dis*, 2013, 15(3): e124-e129. DOI: 10.1111/codi.12102.
- [31] Zhang QW, Sun LC, Tang CT, et al. Inverse association of age with risk of lymph node metastasis in superficial colorectal cancer: a large population-based study[J]. *On-*

- cologist, 2020,25(6):e920-e927. DOI: 10.1634/theoncologist.2019-0815.
- [32] Tateishi Y, Nakanishi Y, Taniguchi H, et al. Pathological prognostic factors predicting lymph node metastasis in submucosal invasive (T1) colorectal carcinoma[J]. Mod Pathol, 2010,23(8):1068-1072. DOI: 10.1038/modpathol.2010.88.
- [33] Nishida T, Egashira Y, Akutagawa H, et al. Predictors of lymph node metastasis in T1 colorectal carcinoma: an immunophenotypic analysis of 265 patients[J]. Dis Colon Rectum, 2014,57(8):905-915. DOI: 10.1097/DCR.000000000000168.
- [34] Kawachi H, Eishi Y, Ueno H, et al. A three-tier classification system based on the depth of submucosal invasion and budding/sprouting can improve the treatment strategy for T1 colorectal cancer: a retrospective multicenter study[J]. Mod Pathol, 2015,28(6):872-879. DOI: 10.1038/modpathol.2015.36.
- [35] Oh JR, Park B, Lee S, et al. Nomogram development and external validation for predicting the risk of lymph node metastasis in T1 colorectal cancer[J]. Cancer Res Treat, 2019,51(4):1275-1284. DOI: 10.4143/crt.2018.569.
- [36] Ozawa T, Kandimalla R, Gao F, et al. A microRNA signature associated with metastasis of T1 colorectal cancers to lymph nodes[J]. Gastroenterology, 2018,154(4):844-848.e7. DOI: 10.1053/j.gastro.2017.11.275.
- [37] Kandimalla R, Ozawa T, Gao F, et al. Gene expression signature in surgical tissues and endoscopic biopsies identifies high-risk T1 colorectal cancers[J]. Gastroenterology, 2019,156(8):2338-2341.e3. DOI: 10.1053/j.gastro.2019.02.027.
- [38] Wada Y, Shimada M, Murano T, et al. A liquid biopsy assay for noninvasive identification of lymph node metastases in T1 colorectal cancer[J]. Gastroenterology, 2021,161(1):151-162.e1. DOI: 10.1053/j.gastro.2021.03.062.
- [39] Kudo SE, Ichimasa K, Villard B, et al. Artificial intelligence system to determine risk of T1 colorectal cancer metastasis to lymph node[J]. Gastroenterology, 2021, 160(4):1075-1084.e2. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.09.027.
- [40] Song JH, Hong Y, Kim ER, et al. Utility of artificial intelligence with deep learning of hematoxylin and eosin-stained whole slide images to predict lymph node metastasis in T1 colorectal cancer using endoscopically resected specimens; prediction of lymph node metastasis in T1 colorectal cancer[J]. J Gastroenterol, 2022, 57(9):654-666. DOI: 10.1007/s00535-022-01894-4.
- [41] 陈立达, 徐建波, 吴晖, 等. 多模态影像组学预测直肠癌淋巴

结转移[J]. 中山大学学报医学版, 2018,39(4):591-599. DOI: 10.13471/j.cnki.j.sun.yat-sen.univ(med.sci).20180607.008.

## 2023 年第 5 期继续教育题目 (单项选择题)

(授予 II 类学分, 答题二维码见活插页)

1. T1 期结直肠癌的淋巴结转移风险大小最接近于以下哪一项 ( )
- A. 1%  
B. 10%  
C. 20%  
D. 30%
2. T1 期结直肠癌淋巴结转移的高危因素不包括以下哪一项 ( )
- A. 肿瘤分化差  
B. 肿瘤侵犯脉管  
C. 高级别肿瘤出芽  
D. 患者性别
3. 适用于有蒂恶性息肉的黏膜下层浸润深度的评估模型由哪位研究者提出 ( )
- A. Haggitt  
B. Kikuchi  
C. Yoshii  
D. Quirke
4. 针对有蒂息肉以及无蒂息肉的黏膜下层浸润深度绝对值的测量策略由哪位研究者提出 ( )
- A. Haggitt  
B. Kikuchi  
C. Yoshii  
D. Kitajima
5. 区分恶性息肉的黏膜下层浅表浸润和深度浸润的分界线是 ( )
- A. 黏膜下层浸润深度 > 500  $\mu\text{m}$   
B. 黏膜下层浸润深度 > 1 000  $\mu\text{m}$   
C. 黏膜下层浸润深度 > 1 500  $\mu\text{m}$   
D. 黏膜下层浸润深度 > 2 000  $\mu\text{m}$