

医学参考报

肿瘤医学专刊

Oncology

第四期 NO.04

腹腔镜右半结肠 CME 手术是否存在最佳游离层面？

哈尔滨医科大学附属第四医院肿瘤外科肝胆外科 孙凌宇

Hohenberger提出的全结肠系膜切除（complete mesocolic excision, CME）的核心内容是锐性分离胚胎解剖学间隙，起始部结扎供血动脉，以及完整地切除结肠系膜。对于右半结肠CME手术来说，是在Toldt间隙还是Toldt筋膜里游离？是否存在最佳游离层面？各种手术入路最容易行走在哪个间隙？这些问题普遍困扰着初学者，笔者试图解答一下这几个问题。

一、右半结肠 CME 涉及的几个融合筋膜

随着胚胎发育，十二指肠背侧系膜、胃背侧系膜发生旋转，分别与后腹膜融合为胰后Treitz筋膜和胰后Toldt筋膜。中肠旋转，升结肠的脏腹膜与后腹膜融合固定，形成右侧Toldt筋膜。横结肠系膜右侧部分与胰头十二指肠表面的腹膜融合，构成胰前Fredet筋膜。升结肠后方的Toldt筋膜与胰后Treitz筋膜、胰前Fredet筋膜相延续，Toldt筋膜背侧，又称Gerota筋膜，肾前筋膜覆盖在肾上腺、肾脏、输尿管、肾周围脂肪和肾血管、腹主动脉及其分支、下腔静脉及其属支表面。（图1）

二、CME 手术的最佳游离层面

CME手术的本质是将旋转贴合的肠管解螺旋恢复到胚胎时期的形态，其中的关键是Toldt筋膜的游离。Toldt筋膜与Toldt间隙这两个词经常被混用，笔者认为，Toldt筋膜是脏腹膜与后腹膜形成的融合筋膜，所以称为Toldt融合筋膜（Toldt fusion fascia）更为恰当，右半结肠的Toldt融合筋膜的外界为升结肠外侧Toldt白线，内界为肠系膜上静脉右侧缘，下界为小肠系膜根，上界为十二指肠水平部下缘。日本的篠原尚教授在他的《膜の解剖からみた術式のポイント》一书中描述在Toldt筋膜两侧分别有Toldt融合筋膜上方平面和Toldt融合筋膜下方平面。爱尔兰的Coffey教授则分

别命名为系膜·融合筋膜平面（mesofascial interface）和融合筋膜后平面（retrofascial interface）。这两位教授都认为在Toldt融合筋膜的内部是不可分离的。笔者认为，结肠CME手术在Toldt融合筋膜下方平面进行分离能最大限度保证结肠系膜的完整性，这对于进展期肿瘤尤为重要，但此时容易将输尿管和生殖血管牵拉至标本侧而造成副损伤；相反，在Toldt融合筋膜上方平面进行分离，可以避免损伤输尿管和生殖血管，但是容易造成结肠系膜破损、脂肪组织外漏和出血，所以应结合肿瘤的分期

三角牵拉，右手超声刀在回结肠血管蒂下缘切开结肠系膜，进入右结肠后间隙。内侧入路由于术者站位、腹腔镜视角及器械角度的原因，一般是在Toldt融合筋膜上方平面游离，向外侧拓展时隐约可见肾前筋膜与Toldt筋膜后方的输尿管与生殖血管。向头侧拓展至十二指肠水平部下缘时，需沿着胰头十二指肠的表面“上台阶”，分离结肠系膜与胰头之间的胰前筋膜，既要保证结肠系膜完整，又要避免损伤胰腺。

2. 尾侧入路

助手向头侧牵拉回盲部，可见生殖血管和输尿管

系膜血管的扇形分布与人体的横轴大致平行。

3. 头侧入路

网膜血管弓外切开大网膜进入网膜囊内，切除大网膜至网膜囊右界，向结肠肝曲方向游离，分离大网膜、横结肠系膜与胰前筋膜三者的两两融合，特别要注意分离横结肠系膜与胃后壁和胃网膜右系膜的融合时，既不要损伤胃的系膜，也不要分破横结肠系膜。此时超声刀的游离深浅可根据肿瘤位置及分期而定，若为肝曲肿瘤且分期又晚，可紧贴胰头十二指肠表面分离，尽量达到切除侧肠系膜完整。反

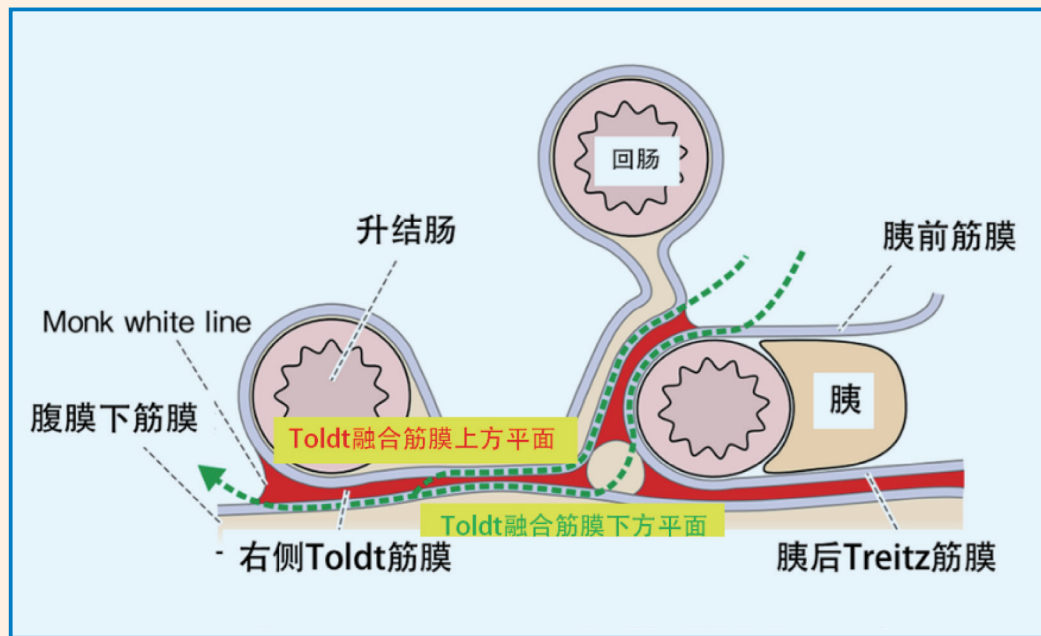


图1 右半结肠 CME 手术涉及的融合筋膜及游离层面

及术者的习惯和技术水平具体决定游离层面的深浅，在肿瘤根治与器官保护之间取得平衡。早期肿瘤，淋巴结局限于肠系膜内，宜在Toldt融合筋膜上方平面进行分离；如果是T4期的结肠癌，应在Toldt融合筋膜下方平面（T4a）分离，甚至在肾前筋膜后方游离以切除肾脂肪囊（T4b）。

三、腹腔镜右半 CME 手术入路与游离层面解析

1. 内侧入路

助手右手向腹侧牵拉回结肠血管蒂，绷紧结肠系膜，术者左手对抗牵引形成

骑跨右侧髂血管。在髂血管上方的黄白交界线切开，即可在Toldt融合筋膜上方平面游离。如果靠近髂血管切开腹膜，容易在Toldt融合筋膜下方平面游离，有输尿管暴露及损伤风险。尾内侧入路，又称腹膜后入路，由回结肠系膜根部切开腹膜，容易在Toldt融合筋膜上方平面游离，再顺势向尾外侧游离，不容易走深平面。尾侧游离时可以通过“微血管”的走行方向来判断游离层面的深浅：后腹膜的微血管走行是与人体纵轴平行，结肠背侧系膜的微血管基本是沿着肠

之，若为回盲部肿瘤或者肿瘤分期早，尽可能保留十二指肠表面的腹膜，以避免损伤胰腺及十二指肠。

右半CME手术在内外会师或者头尾会师时，经常会遇到一层刚性膜结构形成的阻碍，这大多是由于两侧游离深浅不同，遇到的刚性结构即为Toldt融合筋膜。游离平面的深浅没有对错之分，但需注意：如果在浅层游离，就不要更浅，更浅容易打破肠系膜；如果在深层游离，就不要再深了，再深就容易损伤输尿管和生殖血管！

执行主编简介



孙凌宇 教授

现任哈尔滨医科大学附属第四医院肿瘤外科、肝胆外科副主任，医学博士、主任医师、教授、硕士研究生导师。

兼任《医学参考报肿瘤医学专刊》青年编委会副主编，《中华胃肠外科杂志》编委，中华结直肠外科学院委员，中国抗癌协会胃癌专业委员会委员，CSCO结直肠癌专业委员会委员，CSCO胃癌专业委员会委员，黑龙江省抗癌协会胃癌专业委员会副主任委员。

近年来主要研究胃肠肿瘤膜解剖手术，吸收我国、欧美、日本先进手术理念和流程，推广规范化胃癌、结直肠癌的腹腔镜手术。近3年主持及参与省部级课题3项，在《中华胃肠外科杂志》《中国实用外科杂志》等核心期刊发表论文12篇，参与编写人民卫生出版社著作8部，副主编结直肠癌国外专著2部，执笔国内消化道肿瘤领域的指南7部。

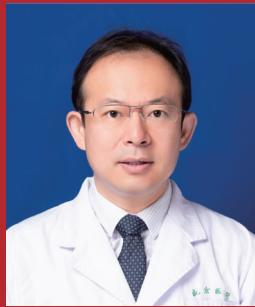
导读

- 腹腔镜右半结肠切除术体内吻合的现状与展望 **2版**
- dMMR/MSI-H 结直肠癌单纯新辅助免疫治疗模式的探讨 **3版**
- 诊断性腹腔镜探查在进展期胃癌术前临床分期中的意义 **4版**
- 直肠癌低位前切除综合征的评估 **5版**
- 胰头癌手术中淋巴结清扫范围的争议 **6版**
- 重视肿瘤恶病质，改善预后 **7版**
- Wnt5a 在胚胎发育早期的小鼠肛门开放中起着关键作用 **8版**

腹腔镜右半结肠切除术体内吻合的现状与展望

中国医科大学附属盛京医院结直肠肿瘤外科 张宏 郭释琦

专家简介



张宏 教授

8 项，发表 SCI 及中文核心期刊 50 余篇，主编主译《腹腔镜结直肠手术经验与技巧》等论著 12 部，参编参译《胃肠外科手术系膜解剖原理—基础和临床应用》等论著 11 部。

现任中国医科大学附属盛京医院结直肠肿瘤外科主任，教授，主任医师，硕士研究生导师。兼任中华结直肠外科学院学术委员会委员，中国医师协会外科医师分会结直肠外科医师委员会委员等众多学术任职。日本金泽医科大学访问学者，临床上侧重结直肠肿瘤的微创治疗和综合治疗，科研方向是结直肠癌的浸润和转移机制。主持及参与省部级课题

目前，腹腔镜右半结肠切除术 (laparoscopic right colectomy, LRC) 已经成为大多数医疗中心治疗右半结肠癌的首选手术方式。实现LRC的方式包括腹腔镜辅助右半结肠切除术 (laparoscopic assisted right colectomy, LARC) 和完全腹腔镜右半结肠切除术。LARC即在腹腔镜下完成肠管游离、血管高位结扎及淋巴清扫，通过辅助切口在体外离断肠管，并行回肠-结肠吻合 (extracorporeal ileocolic anastomosis, EIA)，而完全腹腔镜右半结肠切除术则于腹腔内行回肠-结肠吻合 (intracorporeal ileocolic anastomosis, IIA) 以完成消化道重建，最后经小切口或自然腔道取出标本。

1992 年，IIA 在 *Annals of Surgery* 上被首次报道，但碍于当时微创手术技术不成熟、手术时间过长，术后并发症发生率高，以及腔镜手术器械相对落后等，并未得到重视和快速发展。随着腹腔镜技术的推广普及及吻合器械的发展，2009 年前后，关于 IIA 的临床研究在世界范围内得到广泛开展。有学者认为，腹

腔镜辅助手术是完全腹腔镜手术的过渡，而 IIA 技术则是实现完全腹腔镜手术的重要环节。IIA 的围术期结果与潜在优势是多数临床研究探讨的重点话题。

研究发现，采用 IIA 技术会延长手术时间，吻合时间是影响手术总时间的主要因素，当术者有了近 20 例的积累并熟练掌握 IIA 技术后，IIA 组手术时间甚至会低于 EIA 组。实施 IIA 最直观的优势是可以个体化选择更美观的小切口，通过耻骨上横行 Pfannenstiel 切口提取标本是较为理想方式。美国学者 Garcia-Aguilar 等单中心队列研究显示，相比于 EIA 组采用腹正中切口，IIA 组采用 Pfannenstiel 切口术后 1 年切口疝发生率显著降低 (12% vs 2%, P=0.007)。研究显示，Pfannenstiel 切口可能是兼顾降低切口感染与切口疝发生的优选方案。与 EIA 相比，术中采用 IIA 不会影响包括淋巴清扫数目在内的肿瘤根治效果。IIA 可以最大限度地减少术中横结肠游离范围，同时避免向外提拉肠系膜，有利于选择适宜的切除范

围并获得较满意的肠管切除长度。中国台湾长庚纪念医院一项单中心回顾性研究显示，IIA 组可以获得较长的结肠标本长度 (23.67 cm vs 19.75 cm, P=0.010) 和更满意的近切缘 (7.51 cm vs 5.40 cm, P=0.010)，当肿瘤越靠近结肠肝曲或横结肠，IIA 组和 EIA 组之间结肠标本长度的差异越显著。所以，采用 IIA 可以解决因肠管游离度不够，系膜肥厚挛缩等因素导致切缘不够问题。丹麦学者 Niclas Dohm 等的 INEXA 研究 (NCT03130166) 的亚组研究显示，IIA 后吻合口区域 ICG 荧光显像的时间强度曲线斜率明显较 EIA 陡，提示 IIA 后吻合口周围血流灌注更快，可能有利于改善患者的预后。IIA 减少了术中对肠管与系膜的牵拉，同时更广阔清晰的视野，有助于及时判断吻合后有无系膜扭转。IIA 的这些联合作用被认为有助于术后肠道功能的恢复。2019—2020 年间，先后在 *Annals of Surgery* 和 *British Journal of Surgery* 发表的前瞻性 RCT 研究均纳入 140 例右半结肠癌患者，以术后住院时间为主要研究终点，两项研究结果均显示 IIA



图 1 顺蠕动的回肠-横结肠侧侧吻合

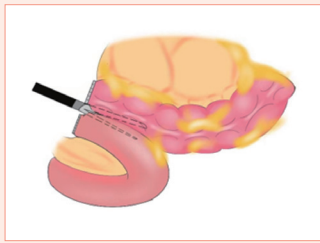


图 2 逆蠕动的回肠-横结肠侧侧吻合

组患者术后胃肠功能恢复更快，术后疼痛程度更轻，差异具有统计学意义，但 IIA 组术后住院时间并没有明显缩短。意大利学者 Mari 等研究显示，IIA 可以显著减轻术后应激反应 (SSR)。患者对镇痛药物需求减少，以及更轻的 SSR，均有利于术后肠道功能恢复。目前，采用 IIA 技术能否减少术后短期并发症的发生存在争议。我国赵春临等对 2016—2021 年间 5 项对比 EIA 与 IIA 临床疗效的 RCT 研究进行 Meta 分析，结果显示，体内与体外吻合在术后吻合口漏、术后肠梗阻、术后出血及术后 30 天内再手术率等均差异无统计学意义。如何避免吻合口漏可能是更值得关注的话题，良好的肠道准备、对系膜侧吻合、注意吻合后有吻合口出血及术中荧光腹腔镜的使用等均起到一定的辅助作用。对吻合口及共同开口过度的加固缝合似乎是不必要的，反而容易导致吻合口区域血供不足，进而增加吻合口漏的发生。在体内打开肠腔的操作是否会增加术后腹腔感染事件的发生是 IIA 发展初期饱受质疑的话题，现有单中心及多中心研究显示，采用 IIA 并不会增加术后腹腔感染事件发生，这得益于术中吸引器与碘伏纱布的使用、预防性抗生素及良好的肠道准备等。但是，采用 IIA 的患者术前是否有必要做更积极的肠道准备尚未得到证明。最新发表在 *Annals of Surgery* 上的丹麦 INEXA 研究 (多中心、三盲、RCT 研究) 以术后 5 个指定时间点的 Quality of Recovery-15 (QoR-15) 问卷评分作为主要研究终点，对 EIA 组与 IIA 组采用相同的 ERAS 方案与围术期护理方案并进行 1:1 的 RCT，结果显示，两组在术后恢复与其他相关并发症发生率差异无统计学意义。因此，在更多的高级别临床研究结果展现前，IIA

的围术期优势尚无法被证明。但从微创理念角度考虑，在不增加围术期不良事件的前提下，完全腹腔镜手术的出现和应用对患者是个福音。

对于右半结肠癌患者，IIA 主流的重建方式包括顺蠕动回肠-结肠侧侧吻合 (图 1) 与逆蠕动回肠-结肠侧侧吻合 (图 2)。两种重建方式各有优劣，不能互相取代。多数学者认为，顺蠕动吻合的优势在于肠道排列顺序更符合生理，吻合时可以获得更小的横向张力，需要更少的近端肠管游离度，其劣势在于吻合后失去了原有的回盲瓣功能，容易加重肠内容物反流与结肠菌群移位。逆蠕动吻合的优势在于一定程度上模拟了回盲瓣功能，但吻合时需要将远端肠管折成一定角度，同时需要更大的肠管游离度。西班牙的 ISOVANTI 研究发现，采用顺蠕动或逆蠕动 IIA 术后并发症发生率差异无统计学意义，且术后 1 年生活质量评分相近。从吻合方式看，采用手工吻合或器械吻合依术者习惯而定。法国学者 Deena Harji 等的一项多中心队列研究显示，对于行机器人右半结肠切除术的患者，IIA 时采用吻合器吻合与手工吻合在术后 30 天内吻合口漏的发生率差异无统计学意义 (3.3% vs 3.8%, P=1.00)。

现有的研究无法对 IIA 的意义做出足够客观的评价，目前在国际临床研究注册中心注册的相关临床研究已近 10 项。COLOR IV 研究预计在全世界范围内纳入 40 家医学中心开展 LRC 行 IIA 与 EIA 的 RCT 研究，预计总样本量为 1500 例。相信，随着高级别临床研究结果不断发布、体内吻合技术不断成熟及吻合器械的迭代更新，腹腔镜右半结肠体内吻合理念会越发深入人心，体内吻合技术会越发规范化、标准化进而普及化。

医学参考报

肿瘤医学专刊

理事长兼总编辑：巴德年 社长：魏海明
副理事长兼副总编辑：曹雪涛等 副社长：吕春雷
理事会秘书长：周赞 副社长：周赞
社址：北京市西城区红莲南路30号红莲大厦B0403
邮编：100055 总机：010-63265066
网址：www.yxckb.com

主编：张卫
名誉主编：李兆申 顾晋
副主编：潘志忠 许剑民 丁克峰 王振宁 李明
常务编委：(按姓氏笔画排序)
王自强 王贵英 邓艳红 邢宝才 刘 睿 孙跃明
杨 桦 杨春康 张 俊 陈文斌 周伟平
赵 任 钟 鸣 姚宏伟 袁 瑛 徐 烨 章 真
湛先保 魏 东
编委：(按姓氏笔画排序)
丁建华 王 梅 王 崑 王 颢 王志刚 王贵玉
王海江 卢 云 冯 波 刘 静 许传亮 孙学军
李文亮 李会晨 杨继金 邱 健 邱 勇 何国栋
应杰儿 张 宏 张火俊 金 钢 郑建勇 郝立强
徐明娟 高 峰 郭 鹏 盛 溧 屠世良 程 勇
楼 征 潘贻飞
编辑部主任：楼 征
编辑：(按姓氏笔画排序)
于冠宇 刘志红 刘连杰 刘启志 江思源 邱 群
余 建 辛 诚 郁 越 金 路 周子荐 周乐其

郑楠薪 孟庆赢 郝立强 徐洪莲 曹付傲 龚海峰
温榕博 蔡 琰 潘安福
学术发展部主任：高显华
编 辑：(按姓氏笔画排序)
王 启 朱晓明 刘 鹏 孙 戈 张 杭 周茹珍
周继点 郑 阔 钟名龙 洪永刚 黄联盟 常文军
隋金珂 董金玲 颜宏利
第一届青年编辑委员会
主任委员：张 卫
副主任委员：
申占龙 刘 正 孙凌云 徐 栋 李绍堂 高显华
青年编委：(按姓氏笔画排序)
王长明 王可新 王若谷 左志贵 朱恒梁 任莹坤
刘 飞 刘方奇 闫瑞承 池绍丞 汤庆超 孙 婧
孙 锋 李来元 何宋兵 宋章法 张剑威 陈 娜
陈致奋 陈鹏举 赵雪峰 俞昱皓 珠 珠 高兆亚
唐 彬 陈 河 黄 俊 黄 颖 黄胜辉 曹 俐
曹守根 常文举 董 超 董明明 董 超 董明明 董超

dMMR/MSI-H 结直肠癌单纯新辅助免疫治疗模式的探讨

哈尔滨医科大学附属肿瘤医院消化内科 韩宇

免疫治疗强势进入肿瘤的临床实践，在多个瘤种里都成功开启了免疫治疗时代，而在结直肠癌领域的进程却是差强人意。2015年，美国霍普金斯医院Le教授团队在ASCO年会上首次公布了KEYNOTE-016研究，确定了微卫星高度不稳定（microsatellite instability-high, MSI-H）或错配修复缺陷（mismatch repair deficient, dMMR）是转移性结直肠癌（mCRC）免疫治疗的分子标志物，从此开启了结直肠癌免疫治疗新纪元。欣喜之余，我们又不禁感慨，这部分对免疫治疗敏感人群仅占mCRC整体人群的5%，但在早期结直肠癌中，占比会提高到10%，与晚期CRC可能不同的是，在早期结直肠癌中，免疫微环境相对完善，新辅助免疫治疗或许能更好地诱导T细胞增殖，发挥更为显著的疗效。

一、dMMR/MSI-H 结直肠癌传统新辅助治疗的弊端

传统的治疗模式下，结直肠癌新辅助治疗的疗效并不突出，单纯化疗的客观缓解率（ORR）为40%，病理完全缓解（pCR）率仅为5%。直肠癌新辅助治疗中联合放化疗的pCR率也仅为10%~15%。针对结直肠癌新辅助治疗FOxTROT研究的亚组数据表明，dMMR/MSI-H肿瘤占结直肠癌的20%，新辅助化疗的有效率为4.7%，其中73.6%的患者病理检查结果中未观察到肿瘤退缩。美国国家癌症数据库的回顾性研究也提示，经过新辅助放化疗的MSI阳性直肠癌患者，术后pCR率显著低于MSI阴性组（5.9%比8.9%， $P=0.01$ ）。

二、dMMR/MSI-H 结肠癌新辅助免疫治疗的疗效和疗程

dMMR/MSI-H转移性结直肠癌的治疗结果极大地鼓舞了免疫治疗在术前治疗中的探索，其中具有代表性的是来自荷兰的NICHE研究，2018年ESMO会议上初步报道就引起了业内的广泛关注。NICHE-1研究主要针对早期结肠癌患者，术前接受双免疫联合新辅助治疗，CTLA-4单抗伊匹木单抗（第1天）和PD-1单抗纳武利尤单抗（第1、15天），随后在6周内进行手术，主要研究终点为安全性和可行性。该研究同时纳入了dMMR和

pMMR患者，结果显示：新辅助免疫治疗不仅安全性良好，未出现手术延迟，而且起效快，疗效震惊，33例dMMR患者均有病理应答，其中31例（97%）达到主要病理重大缓解（术后病理检查显示残留的有活性的癌细胞 $<10\%$ ），22例（69%）达到病理完全缓解。更为意外的是，我们一直认为MSS型肠癌对单纯免疫治疗无效，可是31例pMMR患者中，也同样观察到9例（29%）显示出病理应答，其中7例（23%）达到MPR，4例（13%）达到pCR。后续的转化研究分析发现，CD8+且PD-1阳性的T细胞浸润是pMMR患者免疫治疗应答的疗效预测因素。NICHE研究成果的报道，相当于开启了结直肠癌新辅助免疫治疗的大门。

为了克服样本量小和单中心的弊端，研究者进一步开展了针对更大人群和多中心的NICHE-2研究，共纳入112例非转移性dMMR结肠癌患者，分期上有别于大部分为早期患者的NICHE-1，入组了74%的高危III期患者，同样在术前6周内接受1次伊匹木单抗（1 mg/kg）和2次纳武利尤单抗（3 mg/kg）治疗。研究的主要终点为安全性和3年无病生存期（DFS），次要终点包括主要病理缓解和pCR。

目前NICHE-2研究DFS数据尚未成熟，2022 ESMO年会上公布了该研究的安全性主要终点和病理缓解次要终点数据。98%患者按时手术，达到主要研究终点。在安全性方面，4例（4%）患者出现3~4级AE，分别为淀粉酶升高、脂肪酶升高、肝炎、肌炎和皮疹。95%患者出现主要病理缓解，67%患者达到pCR。扩大样本量后，依然保持了99%的病理缓解率。

然而，NICHE研究中最大的难点是现有的疗效评价体系无法满足免疫治疗的需求，术前的影像特征和临床特征无法与术后病理结果相一致，是临床医生最大的困扰，RECIST评价标准人为地拉低了免疫治疗的疗效。

其实除了NICHE研究的术前4周新辅助双免疫研究，国内邓艳红团队的PICC研究采用了术前3个月PD-1单抗用

于dMMR/MSI-H局部进展期CRC新辅助治疗，pCR率高达65%，但也同样面临术后病理退缩与影像学肿瘤退缩严重不符的现象。另外一个帕博利珠单抗新辅助治疗错配修复缺陷的局限性/局部晚期实体瘤研究中，多数完成6个月单免疫治疗的患者都实现了pCR，而术后显示病理肿瘤残留的患者多为仅完成了3个月内的免疫治疗历程。

延长术前免疫治疗疗程，是否会使更多的患者实现pCR呢？

三、对dMMR/MSI-H 直肠癌实施6个月的新辅助免疫治疗可能更为合理

2022年的ASCO年会上，一项来自纪念斯隆凯特琳癌症中心的PD-1抑制剂单药用于错配修复缺陷（dMMR）局部晚期直肠癌患者根治意向治疗的研究，作为重磅研究摘要（LBA5）公布，引发了全球的广泛关注，并同步发表于《新英格兰医学杂志》。研究者发现，该中心局晚期直肠癌中dMMR发生率是5%~10%，使用二代测序（NGS）检测，发生率是8%，高于使用免疫组化（IHC）检测的5%。对于这些原则上可治愈的患者，给予PD-1抑制剂Dostarlimab治疗6个月，期间进行密切随访，如果治疗6个月没有残留肿瘤，可以免于手术。如果依旧有肿瘤残留，可以进行其余的TNT部分如放疗等，放疗后如果没有残留肿瘤依旧可以观察等待，而有残留则给予手术治疗。完成单免疫治疗的14例患者中10例（71%）为T3/4N+的直肠癌，中位随访6.8个月时，连续14例患者都达到了临床完全缓解（cCR），均豁免化疗、放疗和手术，既避免化疗和放疗的毒性，又真正实现了器官保留。当然，该研究还需要更长时间的随访来观察DFS和OS，但是最初4例患者完成治疗已经2年，目前还没有观察到肿瘤复发。

该团队在单纯免疫治疗的疗效评价方面也进行了很多思考。基于长期的合作经验，MDT团队采用多模式方法进行疗效评估，除了肛门指检，还包括标准直肠MRI，可视化和数字内镜，

专家介绍

现任哈尔滨医科大学附属肿瘤医院消化内科副主任，主任医师，教授，硕士研究生导师。兼任中国抗癌协会大肠癌专业委员会委员、CSCO生物统计学专委会委员、CSCO青年专家委员会委员、中国老年学学会老年肿瘤专业委员会委员、中国研究型医院学会精准医学与肿瘤MDT专业委员会常务委员、中国医师协会结直肠癌肿瘤专业委员会结直肠癌肝转移专委会委员、黑龙江省医学会肝胆胰分会常务委员。先后主持国家自然科学基金，省自然科学基金等多项课题，获省卫生厅科技进步奖一等奖，发表SCI文章27篇。



韩宇 教授

以及PET-CT。为什么该研究能够克服其他同类研究里影像评估疗效欠佳的现象呢？2022ASCO-GI会议上，该研究公布了疗效评估的一些细节问题。我们发现，当13例患者接受了至少2次内镜评估时，其中11例患者完成了6个月的免疫治疗，这时100%患者（11/11）达到内镜评估CR。13号患者完成治疗前达到了内镜评估CR，而其余6例（50%）是12周时内镜下确定cCR，6例（50%）是24周确认的。这13例患者都至少接受了1次影像评估，完成了6个月免疫治疗的11例患者，100%患者（11/11）达到影像评估的CR，13号患者完成治疗前达到了影像评估CR。其余3例（25%）是12周影像评估确认cCR，9例（75%）是24周确认的，在7例影像评估与肠镜评估结果一致的患者中，5例确认一致的时间点都是24周。这些现象都提示我们，利用现有的评估cCR的标准来判断dMMR/MSI-H直肠癌新辅助免疫治疗的疗效，不可操之过急，等待至6个月对于发现所有的cCR患者可能非常有必要。研究者还提示，dMMR结直肠癌首先开始腔内消退，治疗3个月内肿瘤在内镜下即使不可见，但在MRI上也依旧存在。其中黏液性癌最具有挑战性，因为黏液会滞留，有经验的影像科医生可以根据MRI判断残留的是黏液，而不是肿瘤，会随时间逐渐消失，这种情况下就不需要手术，但是很有挑战性。这种判断原则和

标准还没有形成结论性的标准来得以推广，还需要不断探索。

四、dMMR/MSI-H 结直肠癌单纯新辅助免疫治疗存在的问题和未来展望

NICHE和LBA5研究分别针对dMMR/MSI-H结肠和直肠人群，探索了单纯免疫新辅助治疗的可能性。毫无疑问，这两个伟大的研究，有望改变dMMR/MSI-H结直肠癌现有的治疗模式，未来全球的研究中，将会更多地考虑在dMMR结直肠癌患者中保留器官的理念和方法。ctDNA辅助疗效评估及新的成像技术必定被探索，这些技术的进步会突破现有疗效评价的瓶颈，让临床医生更精确地做出器官保留的决策。而新辅助免疫治疗有可能成为dMMR结直肠癌患者的标准治疗方法。我们目前纠结的dMMR结直肠癌患者行新辅助免疫治疗后是否需要手术，随着去手术化的进程，可能仅有一小部分对免疫治疗不敏感的人群需要行手术治疗。

我们需要继续解决的问题，除了疗效评估还包括，如何通过精准的分子标记，分辨哪些人群单免就足够了？哪些人群必须给予双免？更为合理的疗程？如何更好地避免和处理免疫相关不良事件？

虽然还有很多亟待解决的难题，临床上依然要坚定地要把这些特殊人群在治疗初始就挑选出来，给他们一种全新的对疾病的认知和治疗方法，这是每一个肿瘤医生义不容辞的责任！

诊断性腹腔镜探查在进展期胃癌术前临床分期中的意义

哈尔滨医科大学附属第四医院肿瘤外科肝胆外科 郑宏群 副教授

我国新发胃癌病例绝大多数为进展期胃癌，术前准确的临床分期对于此类患者治疗方案的选择尤其重要。诊断性腹腔镜探查有助于确定影像学检查难以发现的腹膜转移等非治愈性因素，是进展期胃癌进行术前临床分期的重要手段。诊断性腹腔镜探查的优势体现在：①可以对腹腔内的病灶进行诊断、活检以及细胞学检查；②对其他影像学检查手段进行有益的补充，结合腹腔镜下超声检查，更利于患者准确分期；③可以为腹腔内化疗建立途径。

一、诊断性腹腔镜探查的指征

目前，进展期胃癌患者诊断性腹腔镜探查的指征尚未统一。美国胃肠和内镜外科医师学会指南推荐诊断性腹腔镜探查用于在高质量术前影像学检查上无淋巴结转移或远处转移证据的T3/T4期胃癌患者。NCCN指南推荐临床分期为M0的局部进展期胃癌患者行腹腔镜探查及细胞学检查。ESMO推荐所有潜在可切除的胃癌患者进行诊断性腹腔镜探查。虽然有日本单中心前瞻性队列研究证实，对Borrmann III型肿瘤 ≥ 8 cm、Borrmann IV型肿瘤、Bulky淋巴结（第7、8a、9、11或12a、14v组淋巴结 > 3 cm或者2个或更多相邻淋巴结 $>$

1.5 cm）或主动脉旁淋巴结肿大以及临床怀疑腹膜转移者行诊断性腹腔镜探查，诊断准确率为92%，对cT3或T4者的诊断准确率为74%。部分日本胃癌临床研究（JCOG0501，JCOG0405）也要求患者进行诊断性腹腔镜探查。但日本胃癌治疗指南（第6版）弱推荐诊断性腹腔镜探查用于可能发生腹膜转移的晚期胃癌患者。我国CSCO胃癌诊疗指南推荐诊断性腹腔镜探查作为CT怀疑腹膜转移时进一步的检查手段。局部进展期胃癌围术期治疗中国专家共识（2021版）指出，诊断性腹腔镜探查是所有考虑进行根治性手术或术前治疗的局部进展期胃癌行术前分期的重要手段，尤其是原发肿瘤侵犯浆膜（cT4或cT3）者。因此，今后尚需要更多高质量的前瞻性随机对照研究来进一步确定和统一诊断性腹腔镜探查的临床应用指征。

二、诊断性腹腔镜探查的流程

文献报道的诊断性腹腔镜探查外科操作流程相似，以日本癌研究会有明医院为例，患者采用全身麻醉，平卧体位，三孔法（脐部观察孔及2处操作孔）。首先探查腹腔，包括检查胃和网膜、肝脏表面、左右膈肌、肠系

膜，如果可疑，切开胃结肠韧带，探查小网膜囊。然后于盆腔及左侧膈下进行腹腔灌洗脱落细胞检查。最后切除可疑腹膜种植结节进行病理学检查。国内华西医院将胃癌诊断性腹腔镜探查流程归纳为“华西四步法”，也值得国内同道借鉴。总之，诊断性腹腔镜探查需要腹腔探查范围广，观察细致，以降低假阴性率。

三、诊断性腹腔镜探查的必要性

腹膜转移不仅决定了胃癌患者的临床分期及治疗方案选择，也是影响患者预后的重要因素。小的、散在的腹膜转移往往难以应用增强CT等影像学检查手段发现，而诊断性腹腔镜探查对于腹膜转移的诊断具有很高的准确性。

1984年，Gross等首先报道了诊断性腹腔镜探查可以对胃癌患者进行准确的评估，使患者免于不必要的剖腹探查。一项系统评价的结果显示诊断性腹腔镜探查对于胃癌M分期的准确性为85%~100%，对于腹膜转移探查的准确性、敏感性及特异性分别为93.4%~100%、73.7%~100%及83%~100%，可以使25%~54%的T3及T4的进展期胃癌患者更改了初始治疗方案，8.5%~43.8%的患者

避免了不必要的开腹手术。而腹腔镜探查结合脱落细胞学检查可以进一步提高进展期胃癌M分期的准确性。

诊断性腹腔镜探查虽然为有创性诊断方法，需要全身性麻醉，并且费用相对于常规影像学检查手段高，但相比于开-关腹手术，腹腔镜探查安全性高，其总体并发症发生率约为0.4%；患者恢复快，可以明显缩短诊断至初始姑息性或新辅助化疗的

间隔时间；可以重复进行探查，益于观察、提高治疗效果及改善患者的生活质量，患者获益更多。

目前，诊断性腹腔镜探查在进展期胃癌中的诊治价值尚未被国内医生广泛了解和接受，仅有部分大型或专科医院常规开展。普及诊断性腹腔镜探查对于进一步改善进展期胃癌分期的准确性、优化治疗策略及提高整体治疗效果都具有极其重要的意义。

专家简介

现任哈尔滨医科大学附属第四医院肿瘤外科肝胆外科副主任医师，副教授，医学博士、博士后，硕士研究生导师。兼任中国抗癌协会胃癌专业委员会青年委员，黑龙江省医学会肿瘤营养及代谢分会委员，黑龙江省抗癌协会肿瘤转移专业委员会委员，黑龙江省抗癌协会胃癌专业委员会委员。中华医学会—武田科学振兴财团奖学金获得者，日本癌研究会有明医院消化器外科访问学者。承担国家自然科学基金项目1项、黑龙江省青年科学基金项目1项，获黑龙江省博士后科研启动资助金（一等）。担任手术教程《腹腔镜近端胃切除双肌瓣吻合法》副主编，参与制定《胃癌根治术标本的规范化外科处理中国专家共识（2022版）》，以第一作者或通信作者身份发表学术论文10余篇。



郑宏群 副教授

转录组学和免疫表型分析揭示结直肠癌肿瘤发生的分子和免疫学特征

【据《Gut》2022年11月报道】题：转录组学和免疫表型分析揭示结直肠癌肿瘤发生的分子和免疫学特征（荷兰莱顿大学医学中心 作者Jessica Roelands等）

结直肠癌（CRC）的进展与异源转化细胞之间的相互作用及肿瘤微环境有关。该疾病的早期检测和最佳临床管理的定制方法尤为重要。到目前为止，研究依赖于高级的批量分析以确定癌症驱动基因，定义与癌症相关的生物学过程，无法对CRC肿瘤发生早期阶段的变化进行独特而全面的评估。因此，这项研究旨在剖析伴随CRC恶性转化的转录和免疫学改变，通过pT1 CRC样本的空间分析来识别临床相关的生物标志物。该研究将基于DSP的多区域转录组分析与癌症免疫微环境的高维表征结合，在CRC发病期间使用IMC评估分析其生物变化。患者样本来源于莱

顿大学医学中心消化内科，通过内镜黏膜下解剖获得。标准化原始数据可在数字空间分析（GeoMx）DSP分析套件中获得并按照NanoString的癌症转录组图谱标准化指南进行了节段和生物探针质量控制（QC）。通过

对8个pT1-CRC进行GeoMx，以研究不同组织学区域（包括正常黏膜、低度和高度不典型增生和癌症）上皮和间质段的基因表达。连续的组织切片通过成像质谱仪进行分析，以揭示免疫环境。最后，对公开可用的单细胞RNA测

序数据进行分析，以确定相关转录物的细胞来源。结果显示通过pT1 CRC样品中区域间基因表达的比较，确定了不同组织中上皮（ $n=1394$ 个基因）和基质段（ $n=1145$ 个基因）中存在差异表达的基因。途径分析确定了恶

性转化过程中炎症反应的早期发生，表现为基因信号的上调，如先天免疫感应。研究检测到T1-CRC中B细胞和浆细胞的减少，以及成纤维细胞从正常区域到癌区域的增加。此外，IMC发现血管、单核细胞、树突状细胞和粒细胞的密度逐步增加，巨噬细胞从促炎性HLA-DR+细胞群转移。通过对pT1-CRC中从正常组织到癌症的基因表达动态的特异性检查，确定了新的潜在生物标志物（图1）。实验结果表明先天免疫在CRC发病中起着重要作用。此外，该技术和方法对于研究潜在的生物标志物，以通过检查CRC患者和健康对照的样本来识别癌症风险增加的个体也非常有价值。本研究证明了数字空间轮廓在早期CRC中的应用，并为伴随CRC逐步进展的生物学过程提供了思路。

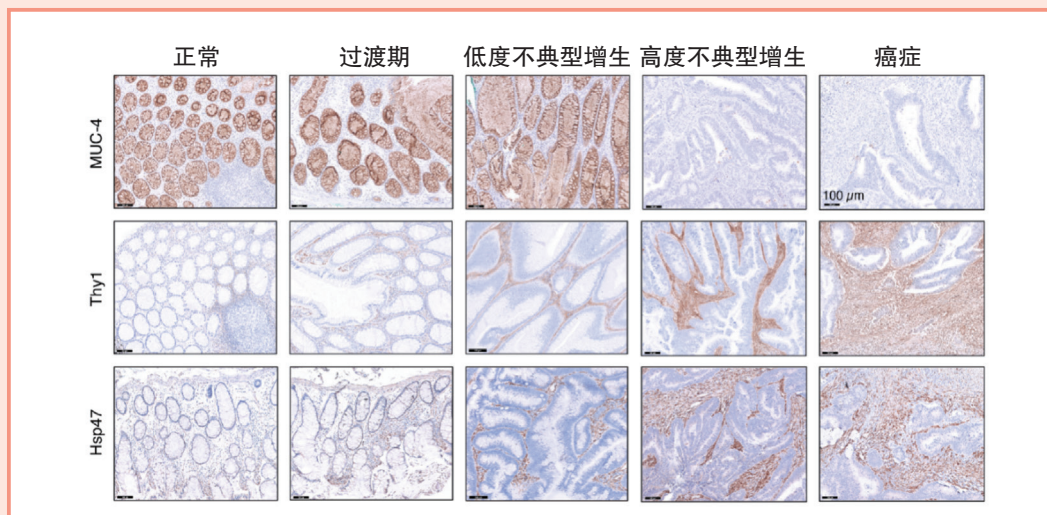


图1 使用 DSP 分析的早期 CRC 样本中不同候选生物标志物的蛋白质丰度

（曹月 编译）

直肠癌低位前切除综合征的评估

中国医科大学附属盛京医院结直肠肿瘤外科 张方圆

随着微创外科及多学科综合治疗在临床工作的规范应用，越来越多的低位直肠癌患者得以保留肛门、避免永久性造口。保肛率提高后，低位直肠癌术后患者的生活质量和器官功能日益成为外科医生和患者关注的焦点。低位前切除综合征（low anterior resection syndrome, LARS）是指直肠切除后肠功能紊乱，导致生活质量下降，其主要表现症状包括排便改变、腹泻或便秘、便频、排便疼痛、便不净感、排便紧迫感、失禁及遗粪这八个主要症状，以及对患者生理、心理和社会功能的负面影响，使得生活质量下降。目前有研究报道，部分人群的LARS不能随着时间推移而改善或减轻，因此，提高对LARS的认识，关注保肛术后患者的生活质量和肠道功能，可以让受困于LARS的患者得到个性化的指导，契合精准医学理念。

最初对于LARS的患者

主观感受评估，主要应用大便失禁问卷，包括Wexner大便失禁评分量表、大便失禁严重程度指数量表、St.Mark大小便失禁评分量表和Vaizey评分量表等。但这些量表主要针对LARS中大便失禁这一症状，显然对于LARS的病情评估是不全面的。2005年美国Temple等学者通过文献综述、专家意见和患者访谈、临床相关性等制定了首个用于评估直肠癌保肛术后肠功能的MSKCC问卷，其主要从便频、失禁及饮食对肠道功能影响等维度对术后患者的情况进行评估，其在英国、意大利等欧洲国家应用较广。2014年北京护理学院对MSKCC问卷本土化并验证了其良好的信效度。但其不能快速直观地筛查出LARS患者，影响了其广泛的应用。丹麦学者Emmertsen等人针对LARS开发了包括5个项目的LARS评分量表，主要针对排气失禁，排便失禁，便频，便不净感及排便

紧迫感进行量化评分。国外学者在瑞典、西班牙、德国和丹麦这四个国家验证了LARS评分量表。2013年天津医科大学护理学院对其进行汉化并验证了其良好的信效度。目前LARS评分量表是主观诊断LARS最权威、应用最多的量表。但因其设计初衷是筛查工具而不是评估量表，故笔者认为临床工作应联合相关问卷共同评估术后患者的肠道功能。

欧洲癌症治疗研究组织开发的EORTC-QLQ-C30是国际上测评癌症患者生活质量最常用的测评量表。EORTC-QLQ-CR29是针对结直肠癌开发的癌症特异性生活质量量表，此量表包括了结直肠癌患者术后排尿功能、排便失禁、胃肠道功能、造口及性功能等情况。临床工作中这两个生活质量量表常与反映排便功能的量表联合应用。

此外，患者术后肛门功能评估的客观检查主要包括

直肠肛管测压、排粪造影等检查。其中肛管直肠测压可以对肛门内外括约肌功能状态、直肠容量及顺应性等肛门功能进行客观评估。排粪造影可以反映直肠容积、排空时间、吻合口有无狭窄及盆底有无下降等。

临床工作中，排除吻合口狭窄或其他器质性病变引起的症状，LARS治疗主要

针对症状，以改善肛门直肠敏感性和括约肌功能为主要目标。包括药物、骨盆底康复、经保护造口顺行灌肠或经肛门灌肠、骶神经刺激等。一旦保肛患者术后出现重度LARS且通过个性化治疗术后2年症状仍不能得到改善，建议与患者及家属充分沟通，及时给予结肠造口以提高患者生活质量。

作者简介

现任中国医科大学附属盛京医院结直肠肿瘤外科讲师，主治医师，外科学博士。兼任辽宁省生命关怀协会营养支持与治疗专业委员会委员，辽宁省生命科学学会结直肠肛门外科专业委员会委员。参与省级课题多项，国家核心期刊发表论文多篇，参与多部结直肠相关领域专著编译。擅长结直肠肿瘤的腹腔镜微创治疗，中晚期结直肠癌的MDT综合治疗，常见肛门病的诊治及普外科常见急腹症的诊治。



张方圆 主治医师

肿瘤出芽在结直肠癌领域的研究现状

中国医科大学附属盛京医院结直肠肿瘤外科 张煜

肿瘤出芽（tumor budding, BD）现象是结直肠癌（colorectal cancer, CRC）中一种特殊的病理形态学表现。2016年国际肿瘤出芽共识会议（International Tumor Budding Consensus Conference, ITBCC）提出BD的定义，指在高倍显微镜下于肿瘤浸润最前沿间质内散在肿瘤细胞群，分化状态差，这种细胞群多呈单个肿瘤细胞或小于5个细胞的小灶状肿瘤细胞群。共识提出采用日本结直肠癌学会的三级系统作为BD的分级标准，即在×20视野下（0.785 mm²区域）出芽数为0~4个、5~9个和10个以上时，分别为低度出芽、中度出芽、高度出芽。

BD与癌细胞活动息息相关，作为肿瘤细胞迁徒效应的原因，上皮-间质化（epithelial-mesenchymal transition, EMT）功不可没。首先脱离出的肿瘤细胞，通过EMT能够向远处转移获得侵袭性和转移性。而

已经进行EMT的肿瘤细胞到达转移部位后，在微环境的作用下发生相反的过程，向正常组织侵袭，产生新的癌灶，我们称之为间质-上皮化（mesenchymal-epithelial transition, MET）。除了癌症外，EMT还可以在生理过程中观察到，如胚胎或伤口愈合。因此有学者将肿瘤细胞的这种特性称为“类干细胞能力”。

BD是结直肠癌的独立不良预后因素。在内镜切除的pT1期结直肠癌中，肿瘤出芽与淋巴结的转移风险有关。有研究发现T1期结直肠癌淋巴结转移率为8%~15%。2020年日本胃肠内镜协会（JGES）认为，在ESD/EMR术后病理检查中明确具备以下任一淋巴结转移风险因素者：肿瘤浸润深度≥1000 μm，组织分化差或印戒细胞癌/黏液腺癌，垂直或水平切缘阳性，存在脉管侵犯及肿瘤出芽为中度或高度，均建议追加根治手术。根据NCCN指南，II期患者

复发的高风险特征包括：组织学低分化、脉管浸润、肠梗阻、淋巴结检出<12枚、神经侵犯、局部穿孔或切缘阳性。肿瘤出芽的存在越来越被认为是II期结直肠癌患者的一个额外的高危因素。在II期结直肠癌中，与伴有低度出芽或无出芽相比，肿瘤中高度出芽是无病生存期缩短的一项影响因素，II期结直肠癌中高度出芽者可考虑辅助化疗。2022年3月，Basile等在Annals of Oncology在线发表的一项研究，通过对IDEA-France III期试验的事后分析，探讨了BD对III期结肠癌危险分层的意义。结果提示Bd是结肠癌重要的生物标志物，与脉管侵犯、神经侵犯及免疫评分密切相关。当Bd与pTN风险参数结合时，其预后预测效能将显著提高。低风险组（T1-2-3及N1）/Bd1患者接受6个月辅助化疗获益并不明显，Bd2-3亚组中，6个月mFOLFOX6化疗方案有明显延长DFS的趋势。

从提出肿瘤出芽至今的

60年间，在肿瘤出芽的定义、病理生理学意义、分级标准及临床意义方面已有较多研究。现已发表的研究成果指出了肿瘤出芽对于结直肠癌患者具有重要的预后价值，但仍存在较多尚未解决的问题。定义中描述的将≥10个出芽数定义为高度肿瘤出芽，但是对于更高的肿瘤出芽数并未进行细分，是否不同数目的肿瘤出芽会存

在临床意义的差异性，尚未可知。其次，在黏液癌及印戒细胞癌中，悬浮在黏蛋白池中的瘤芽不应计数，在髓样癌中，继发于炎症的肿瘤细胞的解聚或分离可能无法与真正的肿瘤芽相区分。相信基于肿瘤出芽与肿瘤转移相关性的研究不断深入，未来能对结直肠癌的治疗和预后产生重大的突破，开启结直肠癌治疗的新篇章。

作者简介

现任中国医科大学附属盛京医院结直肠肿瘤外科住院医师，外科学硕士。致力于研究结直肠肿瘤病理与临床间的相互作用规律。有丰富的结直肠肿瘤诊治经验。



张煜 住院医师

胰头癌手术中淋巴结清扫范围的争议

哈尔滨医科大学附属第四医院肿瘤外科肝胆外科 杨冬冬

胰腺癌的发病率在世界范围内呈持续上升态势。中国国家癌症中心 2017 年统计数据显示，胰腺癌位列我国男性恶性肿瘤发病率的第 7 位，女性第 11 位，占恶性肿瘤相关病死率的第 6 位。由于胰腺肿瘤由高度浸润免疫细胞、结缔组织组成，存在特有的肿瘤微环境，因此胰腺癌患者易对化疗药物产生耐药性，近年来，胰腺癌的靶向治疗、免疫治疗取得了一定进展，但结果并不令人满意，此外，胰腺癌对放疗敏感性也不高，因此进行根治性切除手术是目前唯一具有潜在治愈性的治疗手段。

淋巴结清扫可以防止癌细胞通过淋巴途径进行远处转移，提高患者生存率。淋巴结转移在胰腺癌中十分常见，因而淋巴结清扫范围一直是胰腺癌根治术的一个热点问题。由于胰头癌周围解剖结构与淋巴回流均较复杂，故胰十二指肠切除术的淋巴结清扫范围争议较大。

对于胰腺癌相关的淋巴结分组，目前国内文献及指南多参照日本胰腺协会的命名标准。参考《中国胰腺癌诊治指南（2021）》，胰头癌行胰十二指肠切除术标准的淋巴结清扫范包括：幽门上及下淋

巴结（No.5、No.6），肝总动脉前方淋巴结（No.8a），肝十二指肠韧带淋巴结（肝总管、胆总管及胆囊管淋巴结，No.12b），胰十二指肠背侧上缘及下缘淋巴结（No.13a、No.13b），肠系膜上动脉右侧淋巴结（部分 No.14），胰十二指肠腹侧上缘及下缘淋巴结（No.17a、No.17b）。而胰头癌行胰十二指肠切除术扩大的淋巴结清扫范围是指在标准淋巴结清扫范围基础上，清扫肝动脉后方淋巴结（No.8p）、腹腔干周围淋巴结（No.9）、肝固有动脉周围淋巴结（No.12a）、门静脉后方淋巴结（No.12p）、肠系膜上动脉周围淋巴结（No.14p、No.14d）、腹主动脉旁淋巴结（No.16a2、No.16b1）。清扫范围上至肝门，下至肠系膜下动脉起始部，右至右肾门，左至腹主动脉左侧缘，清扫该区域内淋巴结及神经、结缔组织等。

对于胰腺癌的淋巴结清扫范围，20 世纪 80 年代后的 20 余年间，国内外学者进行了多项研究，其中以日本学者所做的研究纳入病例最多、影响最大。Ishikawa 等对临床数据进行回顾性分析显示，标准淋巴

结清扫组患者的 3 年生存率为 13%，而扩大淋巴结清扫组患者为 38%，其中，淋巴结转移阳性的患者行标准淋巴结清扫后 3 年生存率为 0，而进行扩大淋巴结清扫的患者为 27%，提示扩大淋巴结清扫明显优于标准淋巴结清扫。Manabe 等研究结果显示，进行扩大淋巴结清扫患者的 5 年生存率为 33.4%，其中 I / II 期患者的 5 年生存率为 46.4%，III / IV 期患者 5 年生存率为 20.7%，而对照组 2 年生存率仅为 5.4%，3 年生存率为 0。在这些研究中，扩大淋巴结清扫较标准淋巴结清扫显示出巨大的优势。

然而，此后的研究均很难重复扩大清扫明显提高胰腺癌患者生存率的结果。Yeo 等纳入 294 例患者，其中 148 例进行了扩大淋巴结清扫，146 例进行了标准淋巴结清扫。研究结果显示，扩大淋巴结清扫组患者较标准淋巴结清扫组在术后生存方面并无优势，反而手术相关并发症发生率更高，生活质量更差。由此可见，从整体来看扩大清扫让患者获益不大。但仍有不少专家对否定扩大清扫仍持保留意见，他们认为，这些证明扩大清扫不能提

高长期生存率的试验设计值得商榷，并且随着医师手术技术的日益完善，以及腹腔镜、机器人手术系统的广泛应用，进行扩大淋巴结清扫并不会增加手术并发症的发生率和死亡率，并且能够获得足够淋巴结活检数量以确定 TNM 分期，更好判断患者预后和指导进一步治疗策略的选择。

胰腺癌淋巴结转移十分常见，并与患者预后密切相关，现有的指南与共识使外科医生在面对胰腺癌淋巴结清扫范围

时有章可循。但由于胰腺周围系膜呈不规则形，其内淋巴引流异常复杂，对于淋巴结清扫范围，尤其是胰头癌，仍有诸多问题存在争议，甚至不同国家、不同版本的指南与共识对于胰头癌手术中淋巴结站别的描述和标准，以及扩大淋巴结清扫范围的界定也不完全统一，现有指南和共识指导下的疗效尚仍然不能令人满意。为了提高患者长期生存率，探索更佳的胰腺癌根治术淋巴结清扫范围仍是胰腺癌外科手术的热点问题。

专家介绍

现任哈尔滨医科大学附属第四医院肿瘤外科肝胆外科主任医师，教授，硕士研究生导师。兼任中国老年保健医学研究会老年胃肠外科分会委员、中国抗癌协会康复会学术指导委员会肝胆胰分会委员、黑龙江省医学会胃部肿瘤专业委员会委员、黑龙江省医师协会肿瘤外科分会委员、黑龙江省医师协会胃及小肠肿瘤专业委员会委员、黑龙江省医师协会肝胆外科专业委员会委员。从事消化道肿瘤的外科治疗及综合治疗，擅长胃癌、结直肠癌及其他普外科常见病的微创治疗。



杨冬冬 教授

癌结节在结直肠癌预后中的意义

中国医科大学附属盛京医院结直肠肿瘤外科 徐朔

癌结节（tumor deposits, TD），指浆膜下、系膜及无浆膜覆盖的结直肠癌周边组织中存在的与原发灶不连续的、外观与淋巴结相似但镜下证实无淋巴组织残留的结节，亦有癌旁肿瘤沉积（extranodal cancer deposits, EX），tumor nodules without residual lymph node structure（ND）等名称。癌结节最初由 Gabriel 教授于 1935 年在结肠和直肠周围的脂肪组织中发现。癌结节从 AJCC TNM 第 5 版分期开始纳入分期系统，其定义也在不断变化。在第 7 版 AJCC TNM 分期中，癌结节定义为在原发肿瘤的淋巴引流区域内发现的，无相关淋巴结组织、血管结构或神经结构的任何形状、轮廓或大小的离散肿瘤结节。值得注意的是，在第 8 版 AJCC TNM 分期中，组织学上有静脉癌栓、淋巴管侵犯或神经周围浸润的肿瘤结节不再被视为癌结节，而是分别被视为静脉、淋巴或神经浸润。

目前对癌结节的起源和定

义尚不明确。Lord 等的德尔菲研究结果显示，组织学来源明确的结节如壁外静脉侵犯、神经周围侵犯、淋巴管侵犯等仍应归类于癌结节，并且目前尚无证据表明不同来源的结节对预后具有不同的影响，因此推荐将所有非淋巴结结节一起分类。Goldstein 等人的研究同样支持该观点，壁外静脉侵犯、神经周围侵犯、淋巴管侵犯等均可通过局部扩散，破坏组织边界形成癌结节，且单个癌结节可以同时包含淋巴管、血管和神经等组织结构。

另一方面，第 7 版和第 8 版 AJCC TNM 分期均规定：没有淋巴结转移，TD 被归类为 III 期 pN1c；有淋巴结转移，TD 的存在和数量都不被纳入 TNM 分期系统。但是法国一项回顾性研究发现，在任何 N 分期，TD 的存在均与较差的预后相关。美国罗切斯特梅奥诊所的科恩教授发表于 2021 年 *Annals of Oncology* 的一项对 GALAB/SWOG 80702 研究

事后分析表明，26% 的 III 期结肠癌患者观察到 TD，无淋巴结转移但有 TD 的患者（即 pN1c）与 pN1a/b 患者的结局相似；对于淋巴结阳性的患者，TD 的存在与明显较差的生存结果相关，DFS、OS 与 TD 数量呈线性负相关。作者将癌结节数目和淋巴结转移数目相结合，对肿瘤进行重新分期，7% 的 pN1 期患者被重新分期为 pN2 期，其预后显著差于 pN1 期患者。而再次分期为 pN2 期患者的预后相比于初始分期为 pN2 期的患者，差异无统计学意义。这意味着在淋巴结转移计数中加入 TD 可以提高 TNM 分期的准确性。

如果癌结节起源于淋巴结转移，它很可能代表了比淋巴结外侵犯更晚的分期。Sloothaak 等研究表明任何形式的淋巴结转移都对预后具有负面影响，且单个肿瘤细胞或微转移的危害要小于宏观转移。Kim 等人研究显示结直肠癌中淋巴结外侵犯的 5 年 DFS 为 66.4%，显著差于无淋巴结外

生长的结直肠癌患者（80.1%）。目前有研究提出癌结节可能有大于淋巴结外侵犯的独立预后影响。因此，除了将癌结节数结合淋巴结转移数可以改善 TNM 分期，也有学者认为，如果 TD 必须被纳入 N 类别，N3 可能是一个更好的位置，这反映了它的预后比淋巴结外侵犯更差。

总之，目前的 TNM 分期系统具有一定局限性，其中的 N 分类可能需要进一步完善。对癌结节的现有定义是复杂的且主观的，对其起源的研究缺乏文献的佐证，有必要深入了解与癌结节相关的不良预后背后的机制，以改进癌结节的定义和分期。

作者简介

现任中国医科大学附属盛京医院结直肠肿瘤外科讲师主治医师，医学硕士。2021 年毕业于中国医科大学临床医学七年制英文班。兼任辽宁省解剖学会会员。参与国内多项大型多中心临床研究，参与省级课题多项，发表 SCI 及中文核心期刊论文多篇，参编参译多部结直肠肿瘤领域著作。临床上主要从事结直肠肿瘤的微创手术治疗及综合治疗。



徐朔 主治医师

重视肿瘤恶病质, 改善预后

哈尔滨医科大学附属第四医院 杨宁

恶病质 (cachexia) 也称恶液质, 是一种伴随系统性炎症的复杂的代谢紊乱综合征, 特征表现为骨骼肌丢失或不伴脂肪组织丢失。可见于多种疾病, 其中以肿瘤伴发的恶病质最为常见, 称为肿瘤恶病质 (cancer cachexia, CC)。WHO 发布的消息显示, 2020 年因癌症死亡的人数约 1 000 万, 而 CC 占癌症死亡人数的比例高达 22%, 是导致肿瘤患者死亡的主要原因之一。第八届全国肿瘤营养学大会上报道了对中国 80 家医院共计 47 488 例恶性肿瘤患者进行营养状况调查结果显示, 我国三甲医院住院肿瘤患者总体营养不良的发病率为 80.4%, 中重度营养不良率高达 58%。

肿瘤恶病质不同于单纯的营养不良, 更着重强调代谢紊乱和骨骼肌减少。同时肿瘤恶病质也不等同于肿瘤晚期患者形容枯槁的临终状态, 而是相对宽泛的渐进性的状态变化。根据疾病的严重程度和体质量减轻程度, 可将肿瘤恶病质分为三个阶段: 恶病质前期 (precachexia)、恶病质期 (cachexia)、恶病质难

治期 (refractory cachexia)。在临床中绝大多数正处于抗肿瘤治疗的患者一旦出现体质量下降 (6 个月内体质量下降 $\leq 5\%$), 同时伴有厌食或糖耐量减低, 就已经步入恶病质前期。此时如不及时发现并加以控制, 很可能进展至恶病质期。此时期患者不但出现明显的体质量下降 (6 个月内体质量下降 $> 5\%$), 同时会伴随明显的厌食和系统炎症反应, 对抗肿瘤治疗的反应减弱。进一步进展到恶病质难治期的患者对抗肿瘤治疗的反应极差, 预期生存时间不足 3 个月。

肿瘤恶病质的发生机制十分复杂, 主要包括以下方面: ① 由于肿瘤消耗造成负氮平衡; ② 肿瘤分泌的细胞因子, 尤其是炎症因子增加; ③ 恶性积液带来的蛋白丢失; ④ 肿瘤病灶压迫造成的吞咽困难、进食减少; ⑤ 肿瘤引起的呼吸困难、低氧血症, 使得患者对化学感受器所传递的饥饿信号迟钝, 对食物的味觉、嗅觉发生异常产生厌食。另外, 因治疗所带来的食欲减退、恶心、呕吐、腹泻、便秘、黏膜损伤, 以及情绪异常

等, 都会进一步加重肿瘤恶病质。

出现肿瘤恶病质的患者会进一步影响其体力状态, 降低治疗的耐受性, 影响治疗方案的实施, 间接影响患者的预后和长期生存。而且不仅仅是消化道肿瘤会出现恶病质, 其他常见肿瘤如肺癌、卵巢癌等恶病质的发生概率也较高。2021 年一篇发表在 *Cancer Immunol Immunother* 的文章评估了 133 例晚期非小细胞肺癌患者应用帕博利珠单抗的临床结局。结果发现: 恶病质组的中位 PFS 和 OS 明显短于非恶病质组 (PFS: 4.2 个月 vs 7.1 个月, $P=0.04$, OS: 10.0 个月 vs 26.6 个月, $P=0.03$)。2022 年美国临床肿瘤学会 (ASCO) 公布的一项摘要 (摘要号: e20620) 分析了 2019 年 6 月至 2021 年 2 月在山东省肿瘤医院接受免疫治疗作为一线治疗的 123 例广泛期非小细胞肺癌患者恶病质状态与预后关系的数据。结果发现: 在初始治疗 6 个月后的评估中, 51 名患者 (41.5%) 出现恶病质。诊断时无恶病质的患者 ($HR=1.802$, $95\%CI$ 1.121 ~

2.895; $P=0.015$) 的中位 PFS 显著延长, 总蛋白变化较小 ($HR=1.799$, $95\%CI$ 1.084 ~ 2.984; $P=0.023$)。恶病质 ($HR=2.020$, $95\%CI$ 1.075 ~ 3.795; $P=0.029$) 患者的中位 OS 显著缩短。提示处于恶病质期的晚期肺癌患者的治疗反应和预后都更差。

因此, 在临床实践中对于所有肿瘤患者, 尤其是晚期患者均应密切监测营养状况, 有目的性进行恶病质的筛查和评估, 一旦出现及早开始干预。

CSCO 肿瘤恶病质诊疗指南指出: 应由临床肿瘤、姑息治疗、临床护理、临床营养、临床药学、康复医学、心理学等多学科的专家团队与患者及家属共同协作进行多模式管理 (multimodal care of cancer cachexia), 通过营养、运动、心理干预、症状管理, 以及药物治疗等措施, 达到减轻恶病质相关症状、减少肌肉丢失、增加体质量、提高生命质量、延长生存时间、改善预后的目的。

专家简介



杨宁 副主任医师

现任哈尔滨医科大学附属第四医院肿瘤内科副主任, 副主任医师, 医学博士。兼任中国抗癌协会肿瘤支持治疗专业委员会青年委员, 中国研究型医院学会精准医学与肿瘤 MDT 专业委员会青年委员, 中国人体健康科技促进会肿瘤化疗专业委员会委员, 黑龙江省抗癌协会化疗专业委员会常务委员。参编《消化系统临床疾病的诊断与治疗》《肺癌病例精解》《遗传性结直肠癌遗传学基础和临床意义》。担任《NCP 临床精粹》青年编委。

双特异性抗体 CD73xEpCAM
可作为一种新型的癌症免疫抑制剂

【据《Cancer Letters》2021 年 8 月报道】题: 双特异性抗体 CD73xEpCAM 选择性抑制腺苷介导的肿瘤细胞外小泡的免疫抑制活性 (格罗宁根大学 作者 Emily M. Ploeg 等)

肿瘤来源的细胞外囊泡 (EVs) 携带强大的免疫抑制因子, 影响免疫细胞的抗肿瘤活性。而 EVs 的免疫抑制活性很大一部分归因于 CD73, 一种 GPI 锚定的胞外 5'-核苷酸酶, 参与肿瘤来源的促炎性细胞外的 ATP (EATP) 向免疫抑制腺苷 (ADO) 的转化。然而, olecLumab 选择性地抑制 EVs 表面 CD73 的可能性较低。因此, 本文提出了一种新的四价双特异性抗体 (BsAb) CD73xEpCAM, 该抗体可高亲和力结合共同的 EVs 表面标记 EpCAM, 同时抑制 CD73。EpCAM 选择性地多种人类癌症上过表达, 并在肿瘤来

源的 EVs 上大量出现。重要的是, EpCAM 在非恶性组织中的表达很低, 并且主要局限于上皮细胞的基底外侧表面, 这将进一步减少静脉注射 BsAbCD73xEpCAM 后肿瘤的靶/靶外结合。与 olecLumab 相比, BsAbCD73xEpCAM 能有效抑制 CD73pos/EpCAMpos 癌细胞和患者来源的结直肠癌细胞 EVs 的免疫抑制活性。因此 BsAbCD73xEpCAM 可作为肿瘤免疫治疗的一种替代或补充靶向方法, 以克服 CD73 诱导的免疫抑制。

本文实验对于 H292、OvCAR3、DLD1、PC-3M 和 CHO-K1 细胞系进行了研究, 结果表明: ① CD73 和 EpCAM 在 EVs 上大量存在; ② BsAbCD73xEpCAM 对 CD73 和 EpCAM 具有双重结合特异性; ③ BsAbCD73xEpCAM 以 EpCAM 为导向抑制癌细胞和 EVs 上 CD73 的酶活性; ④ BsAbCD73xEpCAM 克服

了 EVs 诱导的 T 细胞增殖抑制; ⑤ 单抗 CD73xEpCAM 可恢复 EVs 抑制的 T 细胞的抗癌活性; ⑥ 单抗 CD73xEpCAM 抑制肿瘤患者来源的 EVs 上 CD73 的酶活性。实验表明 BsAbCD73xEpCAM 对于肿瘤细胞及 EVs 的选择性和抑制活性明显优于 olecLumab。BsAbCD73xEpCAM 具有特异性; 同时与 CD73 和 EpCAM 结合, 导致对 CD73pos/EpCAMpos 癌细胞和相应 EVs 的亲合力增强; 以 EpCAM 指导的方式抑制癌细胞和 (EpCAMpos 患者来源的) EVs 上 CD73 的酶活性; 克服 EVs 介导的 T 细胞增殖抑制, 以及恢复 EVs 抑制的细胞毒 T 细胞的抗癌活性。BsAbCD73xEpCAM 的这种显著活性很可能归因于其与表面共暴露的 CD73 和 EpCAM 的独特的四价、双特异性结合能力, 可作为癌症免疫治疗的一种有效的方法。

(牛敏娟 编译)

公益广告



新冠病毒—健康之敌
疫苗接种—预防武器



Wnt5a 在胚胎发育早期的小鼠肛门开放中起着关键作用

【据《Pediatric Surgery International》2022年5月报道】题: Wnt5a在胚胎发育早期的小鼠肛门开放中起着关键作用(日本千叶大学医学院作者 Mitsuyuki Nakata等)

肛门直肠畸形在人群中的发生率为1/5 000,与此同时肛门直肠畸形常伴有心脏、泌尿生殖道和脊椎等多器官畸形,泄殖腔板的近端伸长及其远端的肛门开口的构建对肛门发育至关重要。在诸多单基因敲除小鼠模型中Wnt5a基因敲除小鼠表现出肛门直肠畸形的表型,但是目前Wnt5a直接参与的肛门发育阶段仍不清楚,本研究建立了Wnt5a条件敲除(Wnt5aCKO)小鼠模型,以

研究Wnt5a缺失对胚胎发育不同阶段肛肠畸形的影响,此外,由于Wnt5a在中胚层中表达,并且小鼠的横纹肌复合体(SMC)是由中胚层发育而来,此研究也同时探讨了Wnt5a是否有助于SMC的发育。本研究通过在E8、E9、E10、E11、E12和E13处腹腔注射适当剂量的三苯氧胺(诱导Wnt5aCKO),并对胚胎的中矢部进行组织学分析,以观察肛门开口和SMC尾端的分化(图1)。

研究结果显示,在E8诱导的Wnt5aCKO小鼠中肛门无法打开,但在E9、E10、E11、E12和E13诱导时打开,当Wnt5a在E8被敲除时,SMC的尾端没有

形成。相反,当Wnt5a在E9、E10、E11、E12和E13被敲除后,SMC尾端的发育正常。该

结果提示只有当Wnt5a在E8被敲除时,肛门开放才受到抑制,这表明Wnt5a的表达在胚

胎发育早期与泄殖腔板的细胞增殖密切相关。关于Wnt5a对SMC的发育的作用,研究者们提出如下观点:SMC发育发生在E16左右,即肛门发育后的一个阶段。即使Wnt5a在胚胎产生SMC的时期(E9至E13)被敲除,SMC也会发育,所以Wnt5a并不能直接调节SMC的发育,真正导致SMC发育失败的原因与胚胎发育早期的肛门开放失败有关。

本研究证明了Wnt5a在胚胎发育早期的肛门开放中起着关键作用,同时胚胎发育早期的肛门开放与SMC尾端的发育息息相关,所以Wnt5a在SMC尾端的发育中也起着重要作用。

(孙一铭 编译)

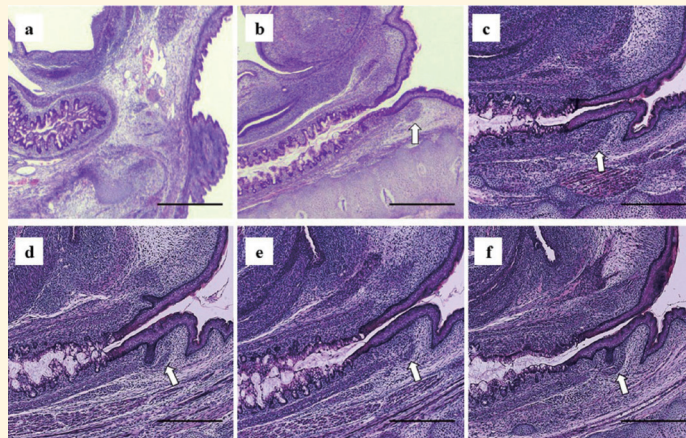


图1 a. 在E8用三苯氧胺治疗;b. 在E9用三苯氧胺治疗;c. 在E10用三苯氧胺治疗;d. 在E12用三苯氧胺治疗;e. 位于E13用三苯氧胺治疗;f. 野生型(对照)。白色箭头表示SMC(HE染色,放大倍数×40)

胃癌细胞内 MUC20 变异体 2 维持线粒体钙稳态并增强耐药性

【据《Gastric Cancer》2022年5月报道】题: 胃癌细胞内MUC20变异体2维持线粒体钙稳态并增强耐药性(日本熊本大学国际医学科学研究中心作者Fu Lingfeng等)

印戒细胞癌(SRCC)是胃癌(GC)的一种特殊组织学类型,具有独特的细胞形态和产生黏蛋白的特征。与其他组织学类型相比,预后较差,对化疗的敏感性较低。然而,与SRCC侵袭性特征相关的高表达分子和细胞内信号转导通路仍未确定。因此,这项研究旨在探索调控SRCC细胞侵袭性特征的分子机制。该研究根据胃癌细胞系全基因组的mRNA表达谱,发现了16个在胃SRCC细胞中高表达的基因。通过熊本大学360例胃癌患者手术切除组织的生存分析和SRCC的组织学特征,发现MUC20高表达的胃癌患者预后较差,且MUC20表达与SRCC的组织学类型显著相关。在体外实验中,通过直接测序,发现胃SRCC细胞特异性表达MUC20v2,主要表达在细胞质中。MUC20v2沉默可导致胃SRCC细胞死亡,并出现特征性的形态学改变。通过检测

裂解的PARP、gasdermin E-N末端(GSDME-N)和脂质活性氧(ROS)水平来进一步确定细胞死亡类型,发现MUC20沉默的胃SRCC细胞发生了凋亡和焦亡。此外,MUC20v2过表达的GC细胞对顺铂(CDDP)和紫杉醇(PTX)表现出化学抗性。RNA测序显示,参与细胞内钙调节的通路在MUC20v2过表达的GC细胞中显著上调。通过转录组测序发现,MUC20v2在GC细胞胞质中的过表达导致线粒体钙稳态和线粒体膜电位(MMP)的维持,从而通过抑制细胞凋亡和焦亡来促进细胞存活和化学抗性(图1)。最后,在体内实验中,使用MUC20变异体2(MUC20v2)过表达的非SRCC细胞来构建异种移植小鼠模型,发现MUC20v2的过表达通过抑制细胞死亡而导致化学抗性。

本研究发现了MUC20v2通过维持线粒体钙水平和线粒体膜电位来保护GC细胞免受凋亡和焦亡的侵袭,从而诱导耐药。这些发现突出了MUC20v2可能与GC细胞的细胞存活和耐药性有关的新功能。

(郝欢 编译)

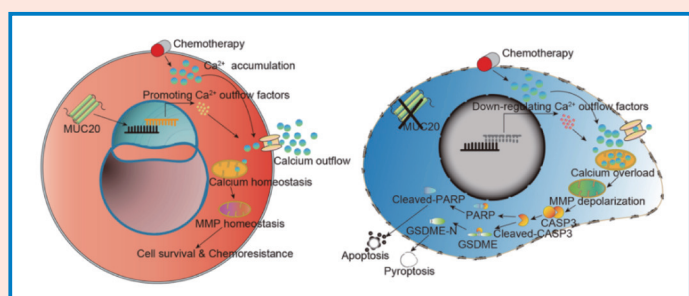


图1 胃癌细胞内MUC20表达与线粒体钙稳态关系模型

液体活检在检测早发性结直肠癌患者中的应用

【据《Gastroenterology》2022年7月报道】题: 液体活检在检测早发性结直肠癌患者中的应用(美国希望之城医学中心贝克曼研究所作者Kota Nakamura等)

结直肠癌(CRC)是最常见的消化道恶性肿瘤之一,随着近年来筛查及治疗方式的改进,该病的发病率和死亡率呈现下降趋势。然而,在50岁以下没有任何家族史或遗传倾向的人群中,CRC的发病率却呈上升的趋势。这种早发性结直肠癌(EOCRC)在发现时多为晚期,而癌症期别正是决定CRC患者生存时间最重要的因素。这项研究旨在将特定microRNA(miRNA)开发为一种新型生物标志物,用于EOCRC患者的诊断。该研究

通过分析大型公开的miRNA表达谱数据集来确定7种miRNA在EOCRC中过表达,继而通过多变量回归模型发现这7种miRNA与早期(I/II期)EOCRC存在关联,表明该标志物组合可能有助于EOCRC的诊断。为了进一步开发基于血液的检测方法,发现7种标志物中有4种(hsa-miR-513a-5p、hsa-miR-628-3p、hsa-miR193a-5p和hsa-miR-210)可在血浆样本中被检测到,最终以此4种miRNA作为生物标志物组合来进行训练和验证。使用实时荧光定量PCR(qRT-PCR)方法测定了来自日本和西班牙的2个大型独立临床队列的血浆样本,并对基于逻辑回归确定的风险评估模型在2个临床队列中分别进行训

练和验证。结果表明,由4种miRNA组成的生物标志物组合可成功识别训练或验证队列中EOCRC患者的血浆标本(图1)。并且在验证队列中,该组合也能够有效鉴别出早期(I/II期)和晚期(III/IV期)EOCRC。此外,通过采集术前及术后3个月同一患者的血液样本,并对手术前后4种miRNA表达水平分别作对比,发现4种miRNA的表达在术后血液样本中均显著降低,表明此标志物组合对EOCRC具有特异性。

综上所述,本研究鉴定并开发了一种新型的miRNA标志物组合,该组合能够可靠地识别EOCRC患者,并有望作为一种非侵入性检测应用于人群筛查。

(肖荣生 编译)

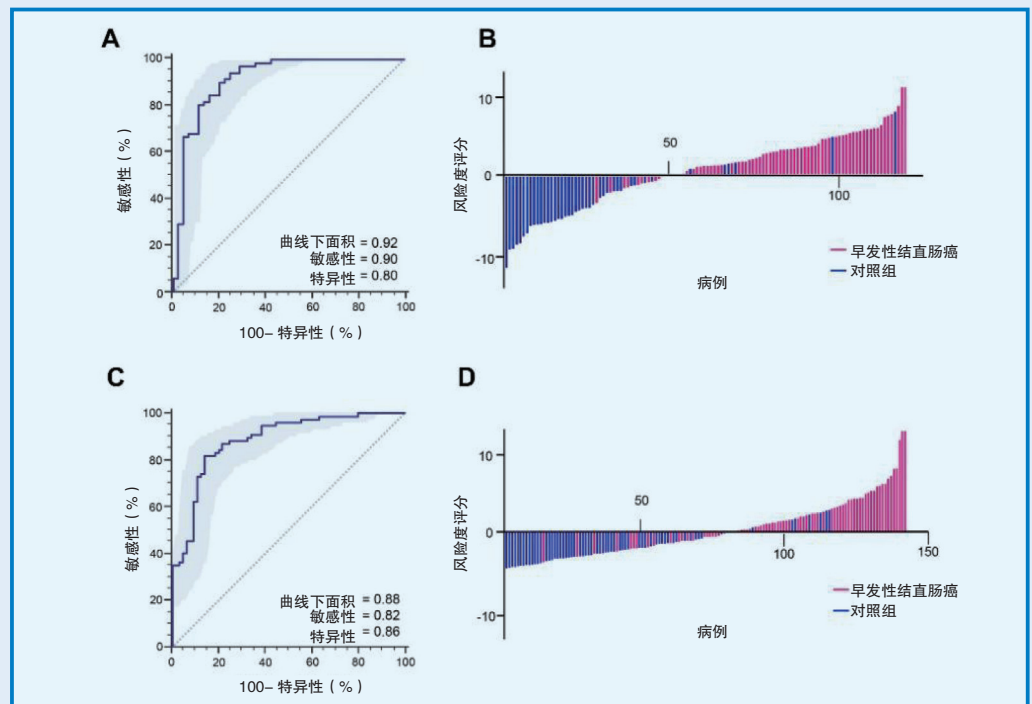


图1 miRNA组合在EOCRC与非癌症对照中的诊断性能