

DOI:10.16781/j.0258-879x.2017.12.1567

• 技术方法 •

病理科医师细致取材对新辅助放化疗直肠癌患者术后淋巴结检测结果的影响

赵权权¹, 于志奇², 郑建明³, 傅传刚¹, 于恩达¹, 张卫¹, 孟荣贵¹, 王汉涛¹, 郝立强¹, 王颖^{1*}

1. 第二军医大学长海医院肛肠外科, 上海 200433

2. 解放军306医院胸外科, 北京 100101

3. 第二军医大学长海医院病理科, 上海 200433

【摘要】 目的 探讨多学科合作后病理科医师细致取材对新辅助放化疗直肠癌患者术后淋巴结检测结果的影响。**方法** 回顾性分析第二军医大学长海医院肛肠外科2005年1月至2014年12月收治的接受新辅助放化疗及根治性手术的191例Ⅰ~Ⅲ期直肠癌患者的临床资料。自2009年1月起与病理科开展直肠癌多学科合作, 病理科医师通过细致取材使每例直肠癌患者术后淋巴结检出数量不少于15枚, 据此将患者分为常规取材组(46例)和细致取材组(145例)。比较两组患者术后淋巴结的检出数量及阳性率。**结果** 细致取材组患者术后淋巴结的检出数量较常规取材组增加[(13.1±4.9)枚/例 vs (9.6±4.0)枚/例, $P<0.01$], 其中 ≥ 12 枚的比例提高(69.7% vs 33.3%, $P<0.01$)。常规取材组患者术后阳性淋巴结数量[(1.8±2.9)枚/例 vs (1.9±3.8)枚/例, $P=0.334$]和淋巴结阳性率(50.0% vs 38.6%, $P=0.172$)与细致取材组相比差异均无统计学意义。T₀、T₁、T₂、T₃和T₄期常规取材组和细致取材组患者的淋巴结阳性率分别为25.0%(1/4)和22.7%(5/22)、0.0%(0/1)和33.3%(1/3)、9.1%(1/11)和25.0%(8/32)、70.0%(21/30)和47.1%(40/85)及0.0%(0/0)和66.7%(2/3), 不同T分期之间两组患者的淋巴结阳性率差异无统计学意义($\chi^2=4.55$, $P=0.209$)。**结论** 多学科合作后病理科医师细致取材可增加接受新辅助放化疗患者术后淋巴结的检出数量, 但并不增加阳性淋巴结的检出数量及淋巴结阳性率。对于接受新辅助放化疗的直肠癌患者建议选择淋巴结辅助检出技术以获得更准确的淋巴结情况。

【关键词】 大肠癌; 病理科医师; 新辅助放化疗; 淋巴结**【中图分类号】** R 604 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 0258-879X(2017)12-1567-05

Effects of meticulousness of pathologists on lymph node harvest after neoadjuvant chemoradiotherapy combined radical resection of patients with rectal cancer

ZHAO Quan-quan¹, YU Zhi-qi², ZHENG Jian-ming³, FU Chuan-gang¹, YU En-da¹, ZHANG Wei¹, MENG Rong-gui¹, WANG Han-tao¹, HAO Li-qiang¹, WANG Hao^{1*}

1. Department of Colorectal Surgery, Changhai Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China

2. Department of Thoracic Surgery, No. 306 Hospital of PLA, Beijing 100101, China

3. Department of Pathology, Changhai Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China

【Abstract】 Objective To investigate the effect of meticulousness of pathologists on the lymph node harvest after radical resection of invasive rectal carcinoma in patients following neoadjuvant chemoradiotherapy. **Methods** The clinical data of 191 patients with rectal cancer (stage I to III) undergoing radical excision after neoadjuvant chemoradiotherapy in Department of Colorectal Surgery, Changhai Hospital, Second Military Medical University from Jan. 2005 to Dec. 2014 were retrospectively analyzed. Since Jan. 2009 when multidisciplinary cooperation was carried out, pathologists and surgeons suggested that no less than 15 lymph nodes in single rectal specimen should be found by meticulousness of pathologists, according to which patients were divided into routine sampling group ($n=46$) and meticulousness group ($n=145$). The harvest number and positive rate of postoperative lymph nodes were compared between the two groups. **Results** The lymph node retrieval in the meticulousness group was significantly more than that in

【收稿日期】 2017-07-04 **【接受日期】** 2017-10-13**【基金项目】** 国家自然科学基金(81172307)。Supported by National Natural Science Foundation of China (81172307)。**【作者简介】** 赵权权, 硕士生。E-mail: 526631323@qq.com

* 通信作者 (Corresponding author). Tel: 021-31161617, E-mail: wanghaohh@vip.126.com

the routine sampling group (13.1 ± 4.9 vs 9.6 ± 4.0 , $P < 0.01$), and the percentage of patients with the lymph node harvest equaling or more than 12 was significantly increased (69.7% vs 33.3% , $P < 0.01$). There were no significant differences in the positive node harvest number (1.8 ± 2.9 vs 1.9 ± 3.8 , $P = 0.334$) or positive rate of lymph nodes (50.0% vs 38.6% , $P = 0.172$) between the two groups. The positive rate of lymph nodes of patients in T0, T1, T2, T3, and T4 stages in the two groups were 25.0% (1/4) and 22.7% (5/22), 0.0% (0/1) and 33.3% (1/3), 9.1% (1/11) and 25.0% (8/32), 70.0% (21/30) and 47.1% (40/85), and 0.0% (0/0) and 66.7% (2/3), respectively. There were no significant differences in T stages between the two groups ($\chi^2 = 4.55$, $P = 0.209$). **Conclusion** The lymph node harvest number is increased by meticulousness of pathologists after multidisciplinary cooperation, while the positive node harvest number and positive rate of lymph nodes are not increased, suggesting that supplementary measures should be taken to obtain more accurate lymph node status of patients with rectal cancer after neoadjuvant chemoradiotherapy.

[Key words] colorectal carcinoma; pathologist; neoadjuvant chemoradiation; lymph node

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2017, 38(12): 1567-1571]

决定直肠癌预后的主要因素是术后病理分期,目前临床上最常用的是 TNM 分期,而淋巴结分期是其中的重要内容。根据美国国立综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)指南^[1],结直肠癌术后标本淋巴结检出数量应至少达到 12 枚。研究发现,足够的淋巴结检出数量是评价手术清扫范围的重要指标之一,也是对肿瘤进行准确分期的前提条件,有助于制定合理的辅助治疗方案^[2-3]。此外,淋巴结阳性率也是判断患者预后的一项重要预测指标^[4-5]。外科病理取材的影响因素主要包括送检的及时性及病理医师的技术性。目前已有研究证实,多学科合作后病理科医师细致取材能增加未行新辅助放化疗直肠癌患者术后淋巴结的检出数量^[6]。本研究回顾性比较了多学科合作前后接受新辅助放化疗的直肠癌患者术后淋巴结的检测结果,旨在探讨多学科合作后病理科医师细致取材对淋巴结检出数量及阳性率的影响。

1 资料和方法

1.1 病例选择 纳入标准:(1)放化疗前影像学检查诊断为局部晚期肿瘤(Ⅱ期和Ⅲ期),或因肿瘤位置低且保肛意愿强烈而接受新辅助放化疗的Ⅰ期直肠癌患者;(2)接受放疗前未行任何放疗敏感性检测。排除标准:(1)影响手术切除范围者(多原发癌、联合其他脏器切除或家族性腺瘤性息肉病);(2)姑息手术者(存在无法切除的远处转移、R1 或 R2 切除、肿瘤未切除);(3)直肠癌术后复发者;(4)经肛门切除或行内镜下切除者;(5)资料不完整者。依据上述标准,共纳入 2005 年 1 月至 2014 年 12 月间第二军医大学长海医院肛肠外科收治的 191 例直肠癌患

者。自 2009 年 1 月起本院开展直肠癌多学科合作,病理科医师通过细致取材使每例直肠癌患者的术后淋巴结检出数量不少于 15 枚,据此将患者分为常规取材组(46 例)和细致取材组(145 例)。

1.2 手术及病理检查方法 所有患者均按全系膜切除(total mesorectal exsicion, TME)原则进行手术,锐性游离直肠系膜,连同肿瘤远侧系膜整块切除。中低位直肠癌将直肠系膜游离至盆底肌水平,完整切除直肠系膜,并于肿瘤远端 2 cm 处离断直肠;直肠系膜远切缘距离肿瘤 ≥ 5 cm 中上段直肠癌者无需进行完全的 TME,仅行直肠宽系膜切除(wide mesorectal exsicion, WME),于肿瘤远端 5 cm 处离断直肠及其系膜,但直肠后壁的分离仍需在骶前筋膜内进行,以确保直肠系膜切除的完整性^[7]。

切除后的肿瘤标本用 10% 甲醛溶液保存,24 h 内送至病理科。所有淋巴结检查均由高年资病理科医师采取单纯手工检测方法进行,即通过触摸和视觉发现淋巴结,未使用任何淋巴结检测的辅助技术。多学科合作后,建议病理科医师每例直肠癌患者术后淋巴结检出数量不少于 15 枚,若检出淋巴结少于 15 枚,需由病理科主治医师反复取材并亲自检查。

1.3 观察指标 比较常规取材组与细致取材组患者术后淋巴结的检出数量及阳性率和不同 T 分期两组患者术后淋巴结的阳性率。

1.4 统计学处理 采用 SAS 9.2 软件进行数据分析。计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,计量资料正态性检验采用 Shapiro-Wilk 检验,方差齐性检验可采用 t 检验,符合正态分布且方差齐的计量资料间比较采用两独立样本 t 检验。等级资料(T 分期和 N 分期)、不符合正态分布或方差不齐的计量资料间比较采用

Wilcoxon 秩和检验。计数资料比较采用 χ^2 检验。不同 T 分期的淋巴结阳性率比较采用 Breslow-Day 检验。检验水准(α)为 0.05。

2 结果

2.1 入组患者一般情况 共 191 例直肠癌患者入组, 男性 129 例、女性 62 例, 平均年龄(53.8 ± 13.0) 岁; 共检出淋巴结总数 2 334 枚, 其中阳性淋巴结 358 枚。常规取材组与细致取材组患者的性别、年龄、手术方式、病理 T 分期、N 分期差异均无统计学意义, 具有可比性。见表 1。

2.2 两组患者淋巴结检出数量的比较 细致取材

组患者术后淋巴结的检出数量较常规取材组增加 [(13.1 ± 4.9) 枚/例 vs (9.6 ± 4.0) 枚/例, $P < 0.01$], 其中细致取材组中 ≥ 12 枚的淋巴结检出比例提高(69.7% vs 33.3% , $P < 0.01$)。常规取材组患者术后阳性淋巴结的数量与细致取材组相比差异无统计学意义 [(1.8 ± 2.9) 枚/例 vs (1.9 ± 3.8) 枚/例, $P = 0.334$]。

2.3 两组患者淋巴结阳性率的比较 常规取材组患者的淋巴结阳性率为 50.0% , 细致取材组为 38.6% , 两组间差异无统计学意义 ($P = 0.172$)。此外, 不同 T 分期之间两组患者的淋巴结阳性率差异亦无统计学意义 ($\chi^2 = 4.55$, $P = 0.209$; 表 2)。

表 1 两组患者基线资料的比较

Tab 1 Comparison of characteristics of patients between the two groups

Characteristic	Routine sampling group N=46	Meticulousness group N=145	χ^2 / t value	P value
Gender n(%)			0.15	0.700
Male	30(65.22)	99(68.28)		
Female	16(34.78)	46(31.72)		
Age (year), $\bar{x} \pm s$	52.2 ± 13.6	54.3 ± 12.9	0.91	0.367
Operation n(%)			1.92	0.166
LAR	34(73.91)	91(62.76)		
APR	12(26.09)	54(37.24)		
T stage n(%)			0.35	0.556
T0	4(8.70)	22(15.17)		
T1	1(2.17)	3(2.07)		
T2	11(23.91)	32(22.07)		
T3	30(65.22)	85(58.62)		
T4	0(0.00)	3(2.07)		
N stage n(%)			0.88	0.350
N0	23(50.00)	89(61.38)		
N1	15(32.61)	27(18.62)		
N2	8(17.39)	29(20.00)		
Distance from anal verge l/cm, $\bar{x} \pm s$	4.9 ± 2.1	4.6 ± 2.4	1.00	0.316

LAR: Low anterior resection; APR: Abdominal perineal resection

表 2 常规取材组和细致取材组淋巴结阳性率的比较

Tab 2 Comparison of positive lymph node ratio between routine sampling and meticulousness groups

T stage	Routine sampling group		Meticulousness group		χ^2 value	P value
	n/N	%	n/N	%		
T0	1/4	25.0	5/22	22.7	4.55	0.209
T1	0/1	0.0	1/3	33.3		
T2	1/11	9.1	8/32	25.0		
T3	21/30	70.0	40/85	47.1		
T4	0/0	0.0	2/3	66.7		

3 讨论

直肠癌术后标本淋巴结检出数量是评价手术清扫范围的一个重要指标,也是对肿瘤进行准确分期的前提条件,有利于制定合理的辅助治疗方案。研究表明,术后标本淋巴结检出数量影响直肠癌患者的预后,且检出淋巴结的数量越多越能发现阳性淋巴结^[8]。Zhang等^[9]分析了Ⅱ期结直肠癌患者淋巴结检出数量与预后的关系,认为淋巴结检出数量对判断Ⅱ期结直肠癌患者的复发率和生存率具有重要意义。国外一项前瞻性队列研究结果表明,直肠癌患者术后淋巴结检出数量与患者年龄、是否接受新辅助放化疗、术后病理T分期、外科医师手术水平及病理学进展相关^[10]。此外,亦有学者报道,直肠癌术后淋巴结检出数量除了与是否接受新辅助放化疗有关外,还与患者性别和肿瘤位置有关,其中女性少于男性,且肿瘤位置越低术后淋巴结检出越少^[11]。新辅助放化疗即术前放化疗,NCCN指南建议局部晚期直肠癌行新辅助放化疗后再行根治性手术,有利于降低局部复发率、增加保肛,且不良反应更小。Morcos等^[11]回顾性分析了2003年1月至2008年6月间接受TME手术的116例直肠癌患者,其中共59例Ⅱ、Ⅲ期患者接受新辅助放化疗,结果发现接受新辅助放化疗者的术后淋巴结检出数量明显少于未接受新辅助放化疗者。虽然如此,术后淋巴结检出数量仍然是新辅助放化疗后病理N0期直肠癌患者的独立预后因素^[12]。此外,淋巴结阳性率对于新辅助放化疗后的直肠癌患者亦具有重要的临床意义。多项研究结果表明,淋巴结阳性率是影响新辅助放化疗后直肠癌患者预后的独立危险因素^[13-14]。Park等^[15]认为,相比术后淋巴结分期,直肠癌患者接受新辅助放化疗后的淋巴结阳性率更能准确预测患者的预后情况。

有学者研究发现,对于未行新辅助放化疗且无远处转移的直肠癌患者,病理科医师细致取材能显著提高术后标本的淋巴结检出数量^[6]。为了探索在新辅助治疗后淋巴结减少的情况下通过病理科医师细致取材是否能取得同样的效果,本研究将接受新辅助放化疗的直肠癌患者根据取材情况分为常规取材组和细致取材组,结果发现在基线资料具有可比性的前提下,细致取材组术后淋巴结检出总数较常

规取材组增加($P < 0.01$),其中淋巴结检出 ≥ 12 枚的比例提高($P < 0.01$);但两组阳性淋巴结检出数量($P = 0.334$)和淋巴结阳性率($P = 0.172$)差异无统计学意义。考虑随着T分期的增加,淋巴结阳性率可能性增大,本研究进一步采用Breslow-Day检验对T分期进行分层分析,同样得出两组的淋巴结阳性率差异无统计学意义($P = 0.209$)。因此,仅仅通过病理科医师细致取材提高阳性淋巴结的检出数量和阳性率是不够的,需采取进一步的辅助技术。

目前,已有多种用于提高术后淋巴结检出数量的辅助技术,其中最常见的是脂肪溶解技术。脂肪溶解技术是Gilchrist在1938年首次提出的,已有报道称其能检出直径1 mm的淋巴结^[16]。Wang等^[17]回顾性分析克利夫兰诊所1998年1月至2007年9月收治的237例直肠癌患者的临床资料发现,无论是否接受新辅助放化疗,脂肪溶解技术都能增加术后标本淋巴结的检出数量。同时,脂肪溶解技术还能增加新辅助放化疗后标本中阳性淋巴结的检出数量及阳性率。另一种常用的辅助技术是动脉内注射亚甲蓝。Borowski等^[18]通过随机对照试验证实,术后标本动脉内注射亚甲蓝可增加淋巴结检出数量,尤其是对于接受新辅助放化疗者,其少于12枚的例数显著减少。以上两种辅助技术均已应用于临床,还有部分学者采用超声技术检测术后标本淋巴结,虽然也能增加淋巴结检出数量,但较为繁琐,而且病理科医师不具有专业的超声检查技术,故无法广泛应用。

综上所述,多学科合作后通过病理科医师细致取材可增加接受新辅助放化疗患者术后淋巴结的检出数量,但是并不增加阳性淋巴结的检出数量及淋巴结阳性率。合理应用淋巴结检测辅助技术可能有助于进一步提高淋巴结检出数量及阳性淋巴结检出率。

[参考文献]

- [1] BENSON A B 3rd, VENOOK A P, BEKAII-SAAB T, CHAN E, Chen Y J, COOPE H S, et al. Rectal cancer, version 2. 2015[J]. J Natl Compr Canc Netw, 2015, 13: 719-728.
- [2] TEPPER J E, O'CONNELL M J, NIEDZWIECKI D, HOLLIS D, COMPTON C, BENSON A B 3rd, et al. Impact of number of nodes retrieved on outcome in

- patients with rectal cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2001, 19: 157-163.
- [3] BETGE J, HARBAUM L, POLLHEIMER M J, LINDENER R A, KORNPAT P, EBERT M P, et al. Lymph node retrieval in colorectal cancer: determining factors and prognostic significance[J]. *Int J Colorectal Dis*, 2017, 32: 991-998.
- [4] LEE S D, KIM T H, KIM D Y, BAEK J Y, KIM S Y, CHANG H J, et al. Lymph node ratio is an independent prognostic factor in patients with rectal cancer treated with preoperative chemoradiotherapy and curative resection[J]. *Eur J Surg Oncol*, 2012, 38: 478-483.
- [5] LA TORRE M, MAZZUCA F, FERRI M, MARI F S, BOTTICELLI A, PILOZZI E, et al. The importance of lymph node retrieval and lymph node ratio following preoperative chemoradiation of rectal cancer[J/OL]. *Colorectal Dis*, 2013, 15: e382-e388. doi: 10.1111/codi.12242.
- [6] 王颢, 傅传刚, 郑建明, 龚海峰, 陶立阳, 于恩达, 等. 病理科医师细致取材对直肠癌根治术后淋巴结检出数量的影响[J]. *中华胃肠外科杂志*, 2009, 12: 569-572.
- [7] 汪建平. 中国《结直肠癌诊疗规范(2010版)》解读[J]. *中华胃肠外科杂志*, 2011, 14: 1-4.
- [8] MARKS J H, VALSDOTTIR E B, RATHER A A, NWEZE I C, NEWMAN D A, CHERNICK M R. Fewer than 12 lymph nodes can be expected in a surgical specimen after high-dose chemoradiation therapy for rectal cancer[J]. *Dis Colon Rectum*, 2010, 53: 1023-1029.
- [9] ZHANG X M, WANG H Y, ZHOU Z X, WANG Z. Analysis on the correlation between number of lymph nodes examined and prognosis in patients with stage II colorectal cancer[J]. *Med Oncol*, 2013, 30: 371.
- [10] LYKKE J, ROIKJAER O, JESS P; Danish Colorectal Cancer Group. Tumour stage and preoperative chemoradiotherapy influence the lymph node yield in stages I-III rectal cancer: results from a prospective nationwide cohort study[J]. *Colorectal Dis*, 2014, 16: O144-O149.
- [11] MORCOS B, BAKER B, AL MASRI M, HADDAD H, HASHEM S. Lymph node yield in rectal cancer surgery: effect of preoperative chemoradiotherapy[J]. *Eur J Surg Oncol*, 2010, 36: 345-349.
- [12] LI Q, ZHUO C, LIANG L, ZHENG H, LI D, CAI S. Lymph node count after preoperative radiotherapy is an independently prognostic factor for pathologically lymph node-negative patients with rectal cancer [J/OL]. *Medicine (Baltimore)*, 2015, 94: e395. doi: 10.1097/MD.0000000000000395.
- [13] LEONARD D, REMUE C, ABBES ORABI N, VAN MAANEN A, DANSE E, DRAGEAN A, et al. Lymph node ratio and surgical quality are strong prognostic factors of rectal cancer: results from a single referral centre[J]. *Colorectal Dis*, 2016, 18: O175-O184.
- [14] ZUO Z G, ZHANG X F, WANG H, LIU Q Z, YE X Z, XU C, et al. Prognostic value of lymph node ratio in locally advanced rectal cancer patients after preoperative chemoradiotherapy followed by total mesorectal excision [J/OL]. *Medicine (Baltimore)*, 2016, 95: e2988. doi: 10.1097/MD.0000000000002988.
- [15] PARK I J, YU C S, LIM S B, YOON Y S, KIM C W, KIM T W, et al. Ratio of metastatic lymph nodes is more important for rectal cancer patients treated with preoperative chemoradiotherapy [J]. *World J Gastroenterol*, 2015, 21: 3274-3281.
- [16] 刘剑文, 赖东明, 李英儒, 周军, 张育超, 杨斌, 等. 脂肪清除和脂肪变性技术处理直肠癌标本的比较[J]. *中华胃肠外科杂志*, 2010, 13: 276-278.
- [17] WANG H, SAFAR B, WEXNER S D, DENOYA P, BERHO M. The clinical significance of fat clearance lymph node harvest for invasive rectal adenocarcinoma following neoadjuvant therapy[J]. *Dis Colon Rectum*, 2009, 52: 1767-1773.
- [18] BOROWSKI D W, BANKY B, BANERJEE A K, AGARWAL A K, TABAQCHALI M A, GARG D K, et al. Intra-arterial methylene blue injection into *ex vivo* colorectal cancer specimens improves lymph node staging accuracy: a randomized controlled trial [J]. *Colorectal Dis*, 2014, 16: 681-689.