

• 专家论坛 •



聂勇战 教授、主任医师、博士研究生导师、教育部长江学者特聘教授、国家杰出青年基金获得者。现任第四军医大学西京医院消化内科副主任、肿瘤生物学国家重点实验室常务副主任。兼任中国抗癌协会副秘书长和肿瘤标志物专业委员会候任主任委员、陕西省抗癌协会副理事长、中华医学会消化分会激素学组副组长。担任国家“十三五”重点研发计划首批慢病专项首席科学家、国家自然科学基金重点项目和重点国际合作项目负责人。临床专长于消化系统疾病和胃肠道肿瘤综合诊治,尤其在胃肠道癌前病变和进展期肿瘤、胃肠道神经内分泌肿瘤的综合治疗、脂肪性肝炎和肝病等方面有专攻。以第一作者、通信或共同通信作者发表论文 60 余篇,包括近年来在 Nature Cell Biology、Nature Communication、Hepatology 和 Autophagy 等期刊发表 SCI 论文 30 余篇。编写教材 6 部。担任国家十二五规划教材《内科学》副主编。授权发明专利 9 项,其中 PCT 专利 4 项,授权实用新型专利 3 项。

癌结节对胃肠癌患者预后及分期影响的研究进展*

姚瑞荣^① 高先春^① 韩宁^① 张进^② 聂勇战^①

摘要 癌结节最早在结直肠癌中被提出,后续也被发现存在于其他肿瘤,对相关肿瘤患者的预后产生重要影响。作为结直肠癌与胃癌患者的重要组织病理学特征之一,国际抗癌联盟/美国癌症联合委员会(UICC/AJCC)2017年第8版结直肠癌TNM分期系统将不伴淋巴结转移的癌结节归为N1c,而对伴有淋巴结转移的患者,癌结节并未纳入分期系统。在胃癌中,虽然癌结节已被相关研究证明了其重要性,但关于胃癌癌结节的来源、具体定义、预后价值及对胃癌分期的影响尚存争议。因此,癌结节如何影响结直肠癌与胃癌患者的临床诊疗决策还需进一步探索。本文就癌结节对胃肠癌预后和分期的影响及目前研究未达成的共识等进行综述,总结近期关于癌结节预后价值的研究结果以及癌结节对结直肠癌和胃癌分期和治疗的影响,提示其在胃肠癌预后判断及治疗指导方面的重要价值。

关键词 癌结节 结直肠癌 胃癌 TNM分期

doi:10.12354/j.issn.1000-8179.2022.20211908

Research progress on prognostic and staging values of tumor deposits in colorectal and gastric cancers

Ruirong Yao¹, Xianchun Gao¹, Ning Han¹, Jin Zhang², Yongzhan Nie¹

Correspondence to: Yongzhan Nie; E-mail: yongznjie@fmmu.edu.cn

¹Xijing Hospital of Digestive Diseases, Fourth Military Medical University, National Clinical Research Center for Digestive Diseases, State Key Laboratory of Cancer Biology, Xi'an 710032, China; ²Guangxi Medical University, National Center for International Research of Bio-targeting Theranostics, Guangxi Key Laboratory of Bio-targeting Theranostics, Nanning 530021, China

This work was supported by the National Key R&D Program of China (No. 2016YFC1303200, No. 2017YFC0908300) and the National Natural Science Foundation of China (No. 81972761)

Abstract Tumor deposits were initially observed in colorectal cancer and subsequently in other cancers and had an important influence on the prognosis of patients. As an important histopathological characteristic in colorectal and gastric cancers, the eighth edition of UICC/AJCC Tumor-Node-Metastasis staging system for colorectal cancer classified tumor deposits without lymph node metastasis as N1c; those with lymph node metastasis were not included in the staging. In gastric cancer, although the significance of tumor deposits has been confirmed in several studies, their definition, origin, prognostic value, and effect on tumor staging remain controversial. Therefore, the effects of tumor deposits on clinical decision-making should be further explored. This study aimed to describe the

作者单位:①空军军医大学西京消化病医院,国家消化系统疾病临床医学研究中心,肿瘤生物学国家重点实验室(西安市710032);②广西医科大学,国家生物靶向诊治国际联合研究中心,广西生物靶向诊治重点实验室

*本文课题受国家重点研发计划项目(编号:2016YFC1303200,2017YFC0908300)和国家自然科学基金面上项目(编号:81972761)资助

通信作者:聂勇战 yongznjie@fmmu.edu.cn

recent findings on the prognostic value of tumor deposits and their influence on the staging and treatment of colorectal and gastric cancers, and emphasize their importance in prognosis prediction and treatment guidance of gastrointestinal cancer.

Keywords: tumor deposits, colorectal cancer, gastric cancer, TNM staging

癌结节最早在直肠癌中提出,而后发现其不仅存在于结直肠癌,也存在于胃癌等其他肿瘤,是结直肠癌与胃癌的重要病理特征之一^[1]。多年来,关于癌结节的起源、组织病理学特征和预后价值尚存较大争议。TNM 分期是国际通用的肿瘤分期标准,被认为与肿瘤预后密切相关,已经成为指导肿瘤患者治疗的重要依据,对患者的治疗及预后产生重大影响。近年,结直肠癌与胃癌的 TNM 分期经多次修改,目前癌结节已被纳入结直肠癌的 TNM 分期,而癌结节是否应该被纳入胃癌的 TNM 分期以及如何纳入尚存争议。

1 癌结节的定义及检出率

癌结节于 1935 年首次在结直肠癌中被提出,是指浆膜下、肠系膜、无腹膜覆盖结肠和直肠周围组织中的肿瘤结节,并且不与原发肿瘤和淋巴结连续。其在结直肠癌当中的检出率为 4.9%~41.8%,平均检出率为 22%^[2]。胃癌当中癌结节的定义借鉴了结直肠癌中的定义,将其定义为“胃周脂肪组织中的肿瘤结节,无可识别的淋巴、血管及神经结构”^[3]。胃癌当中癌结节的检出率为 10.6%~36.7%,平均为 20.9%^[4]。

在结直肠癌当中,癌结节的出现往往与较差的病理因素相关,TNM 分期越晚、分化程度越差、印戒细胞癌及神经脉管侵犯者癌结节阳性率更高,数量也更多^[5]。可见癌结节阳性率与肿瘤恶性程度及进展相关。一项 Meta 分析显示在淋巴结阴性的结直肠癌患者中,癌结节的阳性率为 8.7%,而在淋巴结阳性的患者中,癌结节的阳性率为 41.6%。并且癌结节的数目也随着 N 分期的增加而增加^[2]。胃癌中的研究结果与结直肠癌类似,在胃癌当中,除了 TNM 分期晚、分化程度差、印戒细胞癌及神经脉管侵犯外^[6],其阳性率还与 Lauren 分型等临床病理因素相关^[4,7]。而确诊年龄、性别、人种等基本人口特征未发现与癌结节的阳性率相关。此外,癌结节的阳性率还与外科手术的淋巴结清扫范围相关,清扫范围越大,癌结节阳性率越高。

2 癌结节对患者预后的影响

2.1 癌结节对结直肠癌患者预后的影响

有研究表明,癌结节阳性结直肠癌患者总生存(overall survival, OS)率及无病生存(disease-free survival, DFS)率较癌结节阴性患者低^[2,8]。相较癌结节或淋巴结单独阳性的患者,癌结节与淋巴结同时阳性的患者预后更差,并且是患者远处转移的强有力预测因素^[2]。Cohen 等^[9]研究回顾性分析了 CALGB/

SWOG 80 702 III 期临床试验的数据,发现在 III 期结直肠癌患者中,癌结节阳性率为 26%(524/2 028)。虽然在结直肠癌分期当中将伴有淋巴结转移的癌结节排除在外,但是在实际中,癌结节与淋巴结转移往往伴随出现,在癌结节阳性患者中 84.6%(439/519)伴有淋巴结转移。随着淋巴结转移数目的增加,癌结节出现的频率也逐渐上升,在淋巴结阳性患者中,pN1a/pN1b 期患者中 17.2%(239/1 390)伴有癌结节,而这一比例在 pN2 期达到了 37.0%(200/540)。在癌结节对结直肠癌患者预后影响方面,该研究发现癌结节的出现显著降低 III 期结直肠癌患者的 DFS 与 OS,而且在分组分析时发现不论是在 pN1a/pN1b 期还是 pN2 期患者中均观察到癌结节与 DFS 和 OS 呈负相关。癌结节的数量也是结直肠癌患者预后的重要影响因素,若将癌结节数量纳入淋巴结转移计数,则最初被视为 pN1 期的患者中 6.6% 升至 pN2 期。与 pN1 期患者相比,重新分期为 pN2 期的患者预后更差,并且 DFS 与初始分期为 pN2 的患者相似。因此提示癌结节不仅对淋巴结阴性患者的预后有影响,而且也可降低淋巴结阳性患者的生存期,目前的分期规则忽略了后一部分患者。Delattre 等^[10]研究发现癌结节不仅是 III 期结直肠癌患者的独立预后因素,而且癌结节阳性患者更易发生脉管神经侵犯及腹膜转移。同时在亚组分析中发现 pN1c 组患者的 DFS 与 pN1a/pN1b 组类似,提示癌结节对患者预后的影响与淋巴结转移相似。但有其他研究发现 1 枚癌结节对患者预后的影响与 2 枚淋巴结转移相当^[11],或者与神经周围浸润相当^[12],提示癌结节对结直肠癌患者预后的不利影响不能与淋巴结转移划等号。

2.2 癌结节对胃癌患者预后的影响

癌结节同样是胃癌患者预后的重要影响因素,癌结节阳性的患者 OS 率明显降低^[4,7,13]。Liang 等^[14]的研究癌结节阳性率为 27.5%(645/2 344),其中 528 例仅 1 枚癌结节,127 例有 2 枚及 2 枚以上的癌结节。该研究发现肿瘤体积较大、Borrmann 分型 III 型及 IV 型、较高的 TNM 分期与癌结节的出现呈正相关。癌结节阳性患者较阴性患者 5 年生存率显著下降,并且癌结节数量越多,患者预后越差。但是分层分析显示生存差异仅存在于 N0~N2 期,因此在之后的分析中根据癌结节个数分为 3 组(0、1 枚、>1 枚),再与 N 分期进行组合,组合后的分期与现有 TNM 分期相比

能更好地区分胃癌患者的预后。Liang 等^[15]根据癌结节状态对胃癌患者进行倾向评分匹配分析,发现在匹配前后,癌结节均为胃癌患者预后的独立预测因素。除了对生存率的影响,癌结节状态也与同时性远处转移相关,癌结节阳性的胃癌患者更易出现同时性的远处转移,其预测胃癌同时性远处转移的灵敏度为 83.6%,特异度为 82.3%^[7]。有研究表明,不论胃癌患者分期如何,术后辅助化疗均可延长癌结节阳性患者的生存期,所以对癌结节阳性患者,即使是早期胃癌,也应该考虑术后辅助化疗及密切随访^[16]。

2.3 癌结节特性与患者预后的关系

有研究表明癌结节的大小与患者预后相关,直径 >12 mm 的癌结节与 <3 mm 的癌结节相比,患者疾病特异性生存率明显更低,而在 3 mm ~ 12 mm 之间,风险比(HR)随着癌结节直径的增加而增加^[17]。而另一项研究表明,直径 <2 mm 的癌结节相较于更大直径癌结节具有更高的 DFS^[18]。

结直肠癌第 6 版 TNM 分期将轮廓视为影响分期的重要因素。有研究表明相比轮廓光滑的癌结节,轮廓不规则的癌结节对患者预后的影响更大^[18-19]。但是由于“轮廓规则”的可重复性较差,并且无充足的证据支持,所以在第 7 版分期中并未被延续采用。

虽然癌结节的数量并未被考虑在 TNM 分期当中,但是却被视为部位特异性的预后预测因子,要求病理医师将其记录。癌结节数量越多患者预后越差,4 枚及以上癌结节可显著降低 N1c 期结直肠癌患者的 OS^[20]。Kuai 等^[21]构建了包括癌结节数目在内的诺莫图,发现其在预测患者 OS 方面比现有的 TNM 分期更具优越性。但是一项主要针对Ⅲ期结直肠癌的研究发现癌结节的数量并不影响患者的化疗获益^[22]。胃癌相关研究发现患者的生存率随癌结节数目的增多而下降^[6, 14],但下降呈非线性,在癌结节由阴性转为阳性时,生存曲线下降最明显^[23]。

3 癌结节在肿瘤 TNM 分期中的应用价值

目前关于癌结节的起源尚未达成共识,虽然已经明确癌结节是胃肠癌患者预后的重要影响因素,但如何简单、高效地将癌结节纳入 TNM 分期系统仍然是目前研究的热点与争议点。在第 5 版结直肠癌 TNM 分期颁布以前,癌结节一直被当作肿瘤的不连续延伸,纳入 T 分期。第 5 版结直肠癌 TNM 分期认为直径 >3 mm 的癌结节应被视为淋巴结转移,否则应被当作肿瘤的不连续延伸,归为 T3。这个所谓的“3 mm 规则”是基于未发表的数据,并且未被后续研究证实。在第 6 版 TNM 分期中,“大小规则”被“轮廓规则”替代,轮廓光滑的癌结节被计入淋巴结转移,而轮廓不规则的癌结节被当作肿瘤的不连续延伸,按照静脉侵犯处理。

第 7 版 TNM 分期中,在癌结节阳性的情况下,不论其数量、形态及大小,若无区域淋巴结转移,则一律归为 N1c 期;若同时存在区域淋巴结转移,则 N 分期不变。第 8 版 TNM 分期在第 7 版分期规则的基础上进一步明确了癌结节的定义:“原发肿瘤淋巴引流区周围脂肪组织中的肿瘤结节,并且无残留淋巴结或可识别的血管或神经结构”,指出如果在 H&E、弹性染色或其他染色上见到血管壁,应将其分类为静脉侵袭或淋巴管侵袭,若见到神经结构,则将其视为神经周围浸润。

Nagtegaal 等^[5]发现结直肠癌癌结节分期规则的改变对 T 分期的影响较小, T 分期的迁移率为 3.7% ~ 5.2%,而对 N 分期的影响较大,有 33% ~ 64% 的癌结节阳性患者发生 N 分期的迁移。其中从第 5 版到第 6 版, 33.2% 的患者 N 分期发生变化,从第 6 版到第 7 版, 44.8% 的患者发生了 N 分期的变化,且每次的分期迁移均以分期上升为主。分期规则的改变往往伴随着较多争议。在诊断方面,第 5 版分期的可重复性较好,第 6 版较差。在预后预测方面,第 7 版分期预后预测能力最佳,其次是第 5 版。在治疗方面,分期规则的改变可能会导致一部分患者的治疗发生改变。如随着 N1c 的引入,导致原本属于Ⅰ、Ⅱ期的结直肠癌被重新划分为Ⅲ期,从而导致Ⅲ期患者及高危Ⅱ期患者的数量增加,预示着有更多的患者需要接受辅助治疗。

癌结节目前尚未被纳入胃癌 TNM 分期。但是近年来,关于癌结节是否应该被纳入胃癌 TNM 分期以及如何纳入出现了多种观点,目前将其纳入 N 分期的观点受到广泛认同,如 Lee 等^[7]提议将 1 枚癌结节视为 1 个淋巴结转移、而 Chen 等^[24]的研究建议将癌结节阳性患者的 N 分期除 N3b 期外上升一期。也有研究将癌结节视为浆膜侵犯或腹膜种植,将其纳入 T 分期,如 Anup 等^[25]建议将癌结节阳性的患者全部升为 T4 期。将新分期与原有分期比较后发现新的分期方法均优于现有的胃癌 TNM 分期。目前,国际抗癌联盟/美国癌症联合委员会(UICC/AJCC)分期系统及日本胃癌处理规约均建议将癌结节当作淋巴结转移纳入 N 分期。但此方法缺乏高等级循证医学证据的支持,仅作为经验性推荐^[26]。

4 癌结节相关研究存在的不足

4.1 癌结节定义

结直肠癌 TNM 分期中 N1c 的引入引起了很多争议。所以,癌结节的明确定义显得尤为重要。结直肠癌第 8 版 TNM 分期对癌结节的定义做了进一步补充,其规定癌结节在无淋巴结结构的基础上,还需要排除血管及神经的侵犯^[27],采用新定义后需要辅助染色的标本数量显著增加,病理医师的工作量相比第 5 版分

期标准增加了 1 倍^[28]。2021 年结直肠癌德尔菲共识建议将具有起源证据的肿瘤结节(如壁外静脉浸润,神经周围浸润,淋巴结转移)也归类为癌结节,而不是将其排除^[29]。

4.2 癌结节来源

癌结节的来源尚未明确。有研究认为癌结节起源于淋巴结转移的包膜外扩展、肿瘤浸润到淋巴血管束的过度生长、原发肿瘤的持续生长和种植^[30]。Belt 等^[31]认为癌结节是肿瘤细胞取代淋巴结的结果,但是 Goldstein 等^[32]对结直肠癌患者标本进行连续切片后认为癌结节与淋巴结转移不同。也有学者认为,癌结节是少量具有自我更新、分化和无限增殖能力的干细胞,可诱导肿瘤转移和复发^[33]。根据癌结节可能的起源与组织学类型,有研究将其分为为结节型、血管周围型、神经周围型、淋巴管型和血管内型^[34]。但是 Wacquet 等^[35]通过特殊染色排除神经血管的侵犯之后发现仍然有 40% 的癌结节来源不明。

4.3 癌结节对接受过新辅助治疗患者的预后影响

由于大部分关于癌结节的研究均将接受过新辅助治疗的患者排除,因此癌结节对接受过新辅助治疗患者的预后影响尚不明确。一项 Meta 分析^[36]共纳入 8 项研究共 1 283 例接受过新辅助治疗的直肠癌患者,发现即使在接受过新辅助治疗后,癌结节也可降低患者的 DFS 及 OS。但是由于有研究认为新辅助治疗后的癌结节有可能是治疗导致肿瘤碎裂所产生,或肿瘤消退的残留物,而非经典定义的癌结节^[37]。所以在癌结节来源不明确的情况下,尚无法评估其对新辅助治疗后的患者预后的影响。

4.4 结直肠癌中癌结节与淋巴结同时阳性的患者分期情况

按照 N1c 的定义,只有淋巴结阴性时癌结节才会被考虑进结直肠癌 TNM 分期当中,这就导致部分患者在仅 1 枚淋巴结阳性,但伴有多枚癌结节的情况下仍然被分为 N1a。一项基于大型治疗试验的研究表明癌结节对任何 N 分期的患者预后均有影响^[10],这就导致目前的 TNM 分期不能准确的评估癌结节与淋巴结同时阳性患者的预后。所以 N1c 的引入引起了诸多争议,特别是关于辅助化疗的必要性。

4.5 癌结节大小及轮廓对肿瘤患者预后的影响

目前关于癌结节的研究多为回顾性研究,由于病理报告往往只报告癌结节的有无及数量,很少报告其大小及轮廓,虽然有研究表明癌结节的直径越大,患者预后越差^[17],但是目前关于癌结节大小及轮廓对患者预后影响的研究普遍都有样本量较小的问题,所以癌结节数量、大小及轮廓对肿瘤患者预后的影响需要进一步大规模前瞻性研究。

4.6 术前及术中检测癌结节的方法

目前识别癌结节主要靠术后的病理诊断,缺乏术前及术中的鉴别方法,导致其对指导术前辅助治疗无帮助。所以术前对癌结节的检测有助于阐明其在肿瘤消退中的作用及其重要性,从而确定基线肿瘤风险,确定最佳的术前治疗方案。有相关研究致力于建立“MRI 癌结节”与“病理癌结节”的关系,以期通过影像医师与病理医师的合作在手术之前识别癌结节,为每例患者制定个体化的治疗方案,使癌结节阳性的高危患者在手术前就能得到相应治疗^[38]。

5 结语与展望

癌结节是结直肠癌与胃癌的重要病理因素之一,其出现对患者预后产生了不利影响,降低了患者的生存率,增加了肿瘤的复发风险,在患者的诊断与治疗中有着不可忽视的作用。但是目前关于癌结节还有诸多问题未解决,如癌结节的准确定义、癌结节的来源及其在肿瘤分期中的位置等。对肿瘤患者而言,准确的诊断是确保最佳治疗决策的必要条件,而精准的分期则可以为患者制定更个体化的治疗方案,所以有关癌结节在结直肠癌与胃癌患者诊治中的作用及其对 TNM 分期的影响还需要进一步研究。

参考文献

- [1] Peparini N. Beyond T, N and M: the impact of tumor deposits on the staging and treatment of colorectal and gastric carcinoma[J]. *Surg Oncol*, 2018, 27(2):129-137.
- [2] Nagtegaal ID, Kniijn 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.
- [3] 陈昊,唐兆庆,刘凤林.癌结节的定义及其在胃癌诊疗中的临床意义[J]. *中华胃肠外科杂志*, 2019, 22(1):94-97.
- [4] Graham Martínez C, Kniijn N, Verheij M, et al. Tumour deposits are a significant prognostic factor in gastric cancer - a systematic review and meta-analysis[J]. *Histopathology*, 2019, 74(6):809-816.
- [5] Nagtegaal ID, Tot T, Jayne DG, et al. Lymph nodes, tumor deposits, and TNM: are we getting better[J]? *J Clin Oncol*, 2011, 29(18):2487-2492.
- [6] Zhang NN, Deng JY, Sun WL, et al. Extranodal soft tissue metastasis as an independent prognostic factor in gastric cancer patients aged under 70 years after curative gastrectomy[J]. *Ann Transl Med*, 2020, 8(6):376.
- [7] Lee HS, Lee HE, Yang HK, et al. Perigastric tumor deposits in primary gastric cancer: implications for patient prognosis and staging[J]. *Ann Surg Oncol*, 2013, 20(5):1604-1613.
- [8] von Winterfeld M, Hoffmeister M, Ingold-Heppner B, et al. Frequency of therapy-relevant staging shifts in colorectal cancer through the introduction of pN1c in the 7th TNM edition[J]. *Eur J Cancer*, 2014, 50(17):2958-2965.
- [9] Cohen R, Shi Q, Meyers J, et al. Combining tumor deposits with the number of lymph node metastases to improve the prognostic accuracy in stage III colon cancer: a post hoc analysis of the

- CALGB/SWOG 80702 phase III study (Alliance)[J]. *Ann Oncol*, 2021, 32(10):1267-1275.
- [10] Delattre JF, Cohen R, Henriques J, et al. Prognostic value of tumor deposits for disease-free survival in patients with stage III colon cancer: A post hoc analysis of the IDEA France phase III trial (PRODIGE-GERCOR)[J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(15):1702-1710.
- [11] Wang S, Guan X, Ma MF, et al. Reconsidering the prognostic significance of tumour deposit count in the TNM staging system for colorectal cancer[J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1):89.
- [12] Luo B, Chen XZ, Cai GF, et al. Tumor deposits and perineural invasion had comparable impacts on the survival of patients with non-metastatic colorectal adenocarcinoma: a population-based propensity score matching and competing risk analysis[J]. *Cancer Control*, 2022, 29:10732748211051533.
- [13] Gu LH, Chen P, Su H, et al. Clinical significance of tumor deposits in gastric cancer: a retrospective and propensity score-matched study at two institutions[J]. *J Gastrointest Surg*, 2020, 24(11):2482-2490.
- [14] Liang YX, Wu LL, Liu LJ, et al. Impact of extranodal tumor deposits on prognosis and N stage in gastric cancer[J]. *Surgery*, 2019, 166(3):305-313.
- [15] Liang WQ, Liu YH, Cui JX, et al. Tumor deposit serves as a prognostic marker in gastric cancer: a propensity score-matched analysis comparing survival outcomes[J]. *Cancer Med*, 2020, 9(10):3268-3277.
- [16] 刘丽杰,梁月祥,何冬雷.癌结节对胃癌患者生存预后的影响[J].*中国肿瘤临床*,2019,46(17):891-896.
- [17] Ueno H, Mochizuki H, Shirouzu K, et al. Actual status of distribution and prognostic impact of extramural discontinuous cancer spread in colorectal cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(18):2550-2556.
- [18] Shimada Y, Takii Y. Clinical impact of mesorectal extranodal cancer tissue in rectal cancer: detailed pathological assessment using whole-mount sections[J]. *Dis Colon Rectum*, 2010, 53(5):771-778.
- [19] Ueno H, Mochizuki H, Shirouzu K, et al. Multicenter study for optimal categorization of extramural tumor deposits for colorectal cancer staging[J]. *Ann Surg*, 2012, 255(4):739-746.
- [20] Jin M, Roth R, Rock JB, et al. The impact of tumor deposits on colonic adenocarcinoma AJCC TNM staging and outcome[J]. *Am J Surg Pathol*, 2015, 39(1):109-115.
- [21] Kuai L, Zhang Y, Luo Y, et al. Prognostic nomogram for liver metastatic colon cancer based on histological type, tumor differentiation, and tumor deposit: A TRIPOD compliant large-scale survival study[J]. *Front Oncol*, 2021, 11:604882.
- [22] Shi MY, Zhang HZ, Yao GZ, et al. The role of tumor deposits in predicting the efficacy of chemotherapy in stage III colon cancer[J]. *Front Oncol*, 2020, 10:586603.
- [23] Etoh T, Sasako M, Ishikawa K, et al. Extranodal metastasis is an indicator of poor prognosis in patients with gastric carcinoma[J]. *Br J Surg*, 2006, 93(3):369-373.
- [24] Chen H, Tang ZQ, Chen L, et al. Evaluation of the impact of tumor deposits on prognosis in gastric cancer and a proposal for their incorporation into the AJCC staging system[J]. *Eur J Surg Oncol*, 2018, 44(12):1990-1996.
- [25] Anup S, Lu J, Zheng CH, et al. Prognostic significance of perigastric tumor deposits in patients with primary gastric cancer[J]. *BMC Surg*, 2017, 17(1):84.
- [26] Association JGC. Japanese classification of gastric carcinoma: 3rd English edition[J]. *Gastric Cancer*, 2011, 14(2):101-112.
- [27] Brouwer NPM, Nagtegaal ID. Tumor deposits improve staging in colon cancer: what are the next steps[J]? *Ann Oncol*, 2021, 32(10):1209-1211.
- [28] Loughrey MB, Kent O, Moore M, et al. Impact on colorectal cancer pathology reporting practice of migration from TNM 5 to TNM 8[J]. *Histopathology*, 2020, 77(2):210-222.
- [29] Lord A, Brown G, Abulafi M, et al. Histopathological diagnosis of tumour deposits in colorectal cancer: a Delphi consensus study[J]. *Histopathology*, 2021, 79(2):168-175.
- [30] Puppa G, Maisonneuve P, Sonzogni A, et al. Pathological assessment of pericolic tumor deposits in advanced colonic carcinoma: relevance to prognosis and tumor staging[J]. *Mod Pathol*, 2007, 20(8):843-855.
- [31] Belt EJ, van Stijn MF, Bril H, et al. Lymph node negative colorectal cancers with isolated tumor deposits should be classified and treated as stage III [J]. *Ann Surg Oncol*, 2010, 17(12):3203-3211.
- [32] Goldstein NS, Turner JR. Pericolic tumor deposits in patients with T3N+MO colon adenocarcinomas: markers of reduced disease free survival and intra-abdominal metastases and their implications for TNM classification[J]. *Cancer*, 2000, 88(10):2228-2238.
- [33] Vaiopoulos AG, Kostakis ID, Koutsilieris M, et al. Colorectal cancer stem cells[J]. *Stem Cells*, 2012, 30(3):363-371.
- [34] Song JS, Chang HJ, Kim DY, et al. Is the N1c category of the new American Joint Committee on cancer staging system applicable to patients with rectal cancer who receive preoperative chemoradiotherapy[J]? *Cancer*, 2011, 117(17):3917-3924.
- [35] Wacquet J, Poté N, Cazals-Hatem D, et al. Smooth muscular layer: a new helpful criterion to reclassify tumor deposits into metastatic lymph nodes in patients with colo-rectal adenocarcinoma[J]. *Ann Diagn Pathol*, 2021, 54:151771.
- [36] Lord AC, Graham Martínez C, D'Souza N, et al. The significance of tumour deposits in rectal cancer after neoadjuvant therapy: a systematic review and meta-analysis[J]. *Eur J Cancer*, 2019, 122:1-8.
- [37] Hav M, Libbrecht L, Geboes K, et al. Prognostic value of tumor shrinkage versus fragmentation following radiochemotherapy and surgery for rectal cancer[J]. *Virchows Arch*, 2015, 466(5):517-523.
- [38] Lord AC, Moran B, Abulafi M, et al. Can extranodal tumour deposits be diagnosed on MRI? Protocol for a multicentre clinical trial (the COMET trial)[J]. *BMJ Open*, 2020, 10(10):e033395.

(2021-12-16 收稿)

(编辑: 武斌 校对: 孙喜佳)

作者简介

姚瑞荣 专业方向为消化道肿瘤的诊断和免疫治疗研究。

E-mail: petrichor926@163.com

