

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2016.15.024

文章编号: 1005-8982(2016)15-0123-04

结直肠黏液腺癌与非黏液腺癌临床病理分析

路彦娟¹, 崔会娟¹, 李娜¹, 李珊珊², 桑露倩¹, 罗忠民¹, 路太英¹

(1. 郑州大学第一附属医院 肿瘤科, 河南 郑州 450052; 2. 河南省郑州市第一人民医院
肿瘤外科, 河南 郑州 450000)

摘要:目的 探讨结直肠黏液腺癌与非黏液腺癌临床病理特征及治疗预后的特点。**方法** 回顾性分析郑州大学第一附属医院从 2009 年 1 月 - 2013 年 6 月收治的 2 022 例初治结直肠癌, 将 117 例黏液腺癌与 1 905 例非黏液腺癌的临床病理资料进行比较。**结果** 相比于非黏液腺癌组患者, 黏液腺癌组患者更年轻 (<45 岁占 23.9%, $P < 0.05$), 术前 CEA 值更高 (>5 ng/ml 占 42.7%, $P < 0.05$), 肿瘤平均直径更大 (6.0 cm, $P < 0.05$), 更多位于右半结肠 (47.9%, $P < 0.05$), 更高的病理 T 分期 (T_3 、 T_4 占 91.5%, $P < 0.05$)。**结论** 结直肠黏液腺癌发现时有更多处于晚期, 且主要发生在右半结肠, 预后差于非黏液腺癌。结直肠黏液腺癌需要更加有效的综合治疗方法。

关键词: 结直肠癌; 黏液腺癌; 临床病理

中图分类号: R735.3

文献标识码: B

Clinicopathological analysis of colorectal mucinous adenocarcinoma and nonmucinous adenocarcinoma

Yan-juan Lu¹, Hui-juan Cui¹, Na Li¹, Shan-shan Li²,

Lu-qian Sang¹, Zhong-min Luo¹, Tai-ying Lu¹

(1. Department of Oncology, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou, Henan 450052, China; 2. Department of Surgical Oncology, Zhengzhou First People's Hospital, Zhengzhou, Henan 450000, China)

Abstract: Objective To investigate the clinicopathological characteristics and prognosis of colorectal mucinous adenocarcinoma (MAC) and non-MAC. **Methods** A retrospective study was performed on 2,022 newly-diagnosed patients with colorectal cancer from Jan. 2009 to Jun. 2013 in the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University. Among them, 117 patients had MAC and 1,905 patients had non-MAC. Their clinicopathological characteristics were compared. **Results** Compared to the patients with non-MAC, those with MAC were younger (age < 45 years accounted for 23.9%, $P < 0.05$), and had higher preoperative carcinoembryonic antigen level (42.7% patients > 5 ng/ml, $P < 0.05$), larger average tumor diameter (6.0 cm, $P < 0.05$), more right hemicolon cancer (47.9%, $P < 0.05$), and higher pathologic T stage (T_3 and T_4 accounted for 91.5%, $P < 0.05$). **Conclusions** Compared to non-MAC, MAC has been found at more advanced stage, mainly locates at the right hemicolon and has poorer prognosis. MAC differs from non-MAC in biological behavior, so patients with MAC require more efficient comprehensive therapy.

Keywords: colorectal cancer; mucinous adenocarcinoma; clinicopathological characteristic

结直肠癌是人类主要恶性肿瘤之一, 2012 位于全球男性发病率第 3 位和死亡率第 4 位, 女性分别为第 2 位和第 3 位^[1]。结直肠黏液腺癌是结直肠癌的一

种特殊病理类型, 占有结直肠癌的 3.9% ~ 19.0%^[2-4]。本文通过对郑州大学第一附属医院收治的结直肠癌病例的临床及病理特征分析, 探讨结直肠黏液腺癌

收稿日期: 2015-10-15

[通信作者] 路太英, E-mail: wanlucy@163.com; Tel: 13673665346

治疗及预后情况。

1 资料与方法

1.1 临床资料

本研究回顾性分析郑州大学第一附属医院从 2009 年 1 月 -2013 年 6 月收治的 3 324 例接受过手术治疗的结直肠癌患者的资料,排除姑息性切除术、家族性腺瘤型息肉或者遗传性家族性非息肉性结直肠癌、印戒细胞癌、四期和复发的及接受过新辅助治疗(术前放化疗、放疗或者化疗)的患者,最后共分析 2 022 例患者。本研究统计年龄、性别、术前癌胚抗原(carcinoembryonic antigen,CEA)水平、肠梗阻、肠穿孔、病理学特点(肿瘤直径、位置、T 分期、N 分期、淋巴血管的侵犯)、腹膜侵犯和复发方式。按照世界卫生组织对黏液腺癌判定标准^[9],对 2 022 例结直肠癌进行分类,黏液样物质占肿瘤体积 50%以上定义为黏液腺癌。其中 117 例病理证实为黏液腺癌。结直肠癌分期均根据国际抗癌联盟和美国肿瘤联合会联合制定的 TNM 分期。所有的结直肠切除均为治愈性切除。所有 T₃、T₄ 或者淋巴结转移的患者,术后均给予氟尿嘧啶为基础的化疗方案。所有患者均前 2 年每 3 个月随访 1 次,接下来 3 年每 6 个月随访 1 次,随后是 1 年随访 1 次。复发均为临床表现及放射学检查或者组织学证实。记录复发的主要形式是在随访期间发现可检测出损伤的首个位置。

1.2 统计学方法

采用 SPSS 21.0 统计软件进行数据分析,计量资

料以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,用 *t* 检验,计数资料以率表示,用 χ^2 检验或 Fisher 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

黏液腺癌组和非黏液腺癌组在性别、肠梗阻、肠穿孔、病理 N 分期和淋巴血管侵犯方面比较,差异无统计学意义。黏液腺癌组患者比非黏液腺癌组患者年轻($P < 0.05$),术前 CEA 水平更高($P < 0.05$),肿瘤直径更大($P < 0.05$),有更高的病理 T 分期($P < 0.05$)。黏液腺癌主要在右半结肠(47.9%黏液腺癌 vs 19.8%非黏液腺癌, $P < 0.05$)(见表 1、2)。黏液腺癌组患者根治性手术后的局部复发及远处转移发生率更高,其中黏液腺癌组腹膜转移常见,而非黏液腺癌组肺转移发生率更高。见表 3。

2.1 黏液腺癌临床及病理特点

2.1.1 性别与年龄 结直肠黏液腺癌组与非黏液腺癌组在性别分布上比较差异无统计学意义。年龄分布上比较,差异有统计学意义,<45 岁黏液腺癌患者比例为 23.9%,非黏液腺癌患者 13.0%($P < 0.05$)。

2.1.2 肿瘤直径及部位 黏液腺癌组平均肿瘤直径(6.0 cm)大于非黏液腺癌组(4.5 cm),差异有统计学意义($P < 0.05$)。部位:黏液腺癌多发于右半结肠(47.9%),而非黏液腺癌组发生在左侧结肠和直肠比例更高(41.6% vs 26.5%, 38.6% vs 25.6%, $P < 0.05$)。

2.1.3 肿瘤分期 黏液腺癌组与非黏液腺癌组比较,其病理 T 分期晚期所占比例更高,T₃、T₄ 期在黏

表 1 结直肠黏液腺癌与非黏液腺癌患者的临床特点比较

组别	平均年龄 / (岁, $\bar{x} \pm s$)	<45 岁 / 例	≥45 岁 / 例	女 / 男 / 例	术前 CEA / 例		肠梗阻 / 例		肠穿孔 / 例	
					≤5 ng/ml	>5 ng/ml	阴性	阳性	阴性	阳性
黏液腺癌(<i>n</i> =117)	51.6 ± 13.6	28	89	49/68	67	50	101	16	115	2
非黏液腺癌(<i>n</i> =1 905)	58.0 ± 12.1	247	1 658	724/1 181	1 413	492	1 676	229	1 886	19
<i>t</i> / χ^2 值	4.966		11.280	0.701		16.062		0.283		0.544
<i>P</i> 值	0.000		0.001	0.402		0.000		0.595		0.461

表 2 结直肠黏液腺癌与非黏液腺癌患者的病理学特点比较

组别	直径 / (cm, $\bar{x} \pm s$)	肿瘤位置 / 例			T 分期 / 例		N 分期 / 例		淋巴血管侵犯 / 例		
		右侧	左侧	直肠	Tis/T ₁ /T ₂	T ₃ /T ₄	阴性	阳性	阴性	阳性	不确定
黏液腺癌(<i>n</i> =117)	6.0 ± 3.2	56	31	30	10	107	63	54	49	21	47
非黏液腺癌(<i>n</i> =1 905)	4.5 ± 2.1	377	792	736	514	1 391	1 116	789	876	535	494
<i>t</i> / χ^2 值	-4.864		51.638			19.511		1.017			1.782
<i>P</i> 值	0.000		0.000			0.000		0.313			0.182

液腺癌组比例高于非黏液腺癌组(91.5% vs 73.0%, $P < 0.05$)。

2.1.4 术前 CEA 水平 黏液腺癌组与非黏液腺癌比较,其术前 CEA 水平更高(CEA>5 ng/ml, 42.7% vs 25.8%, $P < 0.05$)。

2.2 转移复发

117 例黏液腺癌组患者中有 27 例复发

(23.1%),1 905 例非黏液腺癌组患者中有 256 例复发(13.4%)($P < 0.05$)。黏液腺癌组的局部复发率是 18.5%(5/27),非黏液腺癌组是 12.5%(32/256)($P > 0.05$)。远处复发分别是 74.1%(20/27)和 81.6%(209/256)($P > 0.05$)。远处复发中,非黏液腺癌组的肺转移发生率更高(20.0% vs 44.1%, $P < 0.05$),但黏液腺癌组的腹膜转移率更高(35.0% vs 4.8%, $P < 0.05$)。

表 3 结直肠黏液腺癌与非黏液腺癌复发方式比较

组别	复发总数 / 例	局部复发 / 例	远处转移 / 例						局部 + 远处 / 例
			肝	肺	肝和肺	腹膜	远处淋巴结	其他	
黏液腺癌	27/117	5	4	4	0	7	3	2	2
非黏液腺癌	256/1 905	32	71	92	10	10	18	8	15
χ^2 值	8.508	0.778	2.093	4.862	-	20.974	0.147	-	0.000
P 值	0.004	0.378	0.148	0.027	0.606	0.000	0.702	0.245	1.000

注:“肝和肺”和“其他”这两项统计学指标因为理论频数不符合 χ^2 检验,用的 Fisher 检验,故没有得出 χ^2 值,用“-”表示

3 讨论

黏液腺癌是结直肠恶性肿瘤中一种相对罕见的组织病理学类型。本院病理科严格按照世界卫生组织黏液腺癌的判断标准进行分类。结果显示,黏液腺癌占全部结直肠癌病例的 5.3%,与其他研究中所占比例 3.9%~19.0%相吻合^[2-8]。黏液腺癌组患者相比非黏液腺癌组患者更年轻,有着更大的肿瘤直径,更多位于右半结肠,分期更晚,且黏液腺癌组腹膜转移常见,非黏液腺癌组肺转移发生率更高。这些结果和其他几个研究结果一致^[2-3,8,10]。

国外有研究表明,尽管相比于非黏液腺癌组,黏液腺癌组有着更差的无疾病生存期及总生存期,但是黏液组织学并不是无疾病生存期及总生存期的一个有意义的预后因素^[2,11]。因本研究为回顾性分析,观察时间短,且病例局限于本院,未能得出关于生存期的相关结果,也不能得出黏液腺癌组局部复发率更高这个结论。有研究表明,腹膜转移率可高达 36.0%~48.2%^[12],本研究也得出黏液腺癌腹膜转移率相比非黏液腺癌更高的结论。腹膜转移的具体机制不明,但是有 1 个研究认为产生的黏液在压力作用下允许癌症分开肠壁组织从而更频繁接近腹腔;同时,促使肿瘤转移至区域淋巴结的淋巴管充满肿瘤产生的液体^[13]。

结直肠癌腹膜转移的自然病程仅为 6~9 个月^[10,14]。全身化疗是该类患者的主要选择,但疗效差,外科手术也仅作为姑息性治疗手段。很多学者

在探索的治疗中均应用腹腔热灌注化疗(hyperthermic intraperitoneal chemotherapy, HIPEC)。目前,国外有多家医疗机构联合应用肿瘤细胞减灭术(cytoreductive surgery, CRS)和 HIPEC 作为治疗腹膜转移的手段,众多 II、III 期临床试验证实 Sugarbaker 方案能够改善结直肠癌腹膜转移患者的生存质量,延长生存期^[15-17]。目前,我国治疗方法分 3 种:①无肉眼可见腹膜转移,在初诊时术中或术后早期应用 HIPEC;②姑息性手术过程中发现腹膜转移时行姑息性病变脏器切除术;③应用 Sugarbaker 方案,手术是以治愈腹膜转移为目的,切除大体所见所有肿瘤,并联合 HIPEC 杀灭残余病灶^[18]。腹膜表面肿瘤国际协作组联盟建议结直肠癌发生腹膜转移的高危患者行预防性 HIPEC,既可以降低腹膜转移的风险,也可观察能否降低肝脏转移风险^[19]。另外,国外有研究表明,结直肠黏液腺癌患者能得益于近期随访,因为腹膜转移的高发生率是预后更差的一种因素^[9]。黏液腺癌的生物行为不同于非黏液腺癌,术后定期随访的基础上,有条件情况下可考虑应用正电子发射计算机断层显像等早期检测。

黏液腺癌具有独特的临床病理学特点,早期诊治,根治性手术治疗,综合的辅助治疗及特定的随访机制,是提高患者生存率及延长生存时间的关键。

参 考 文 献:

[1] TORRE L A, BRAY F, SIEGEL R L, et al. Global cancer

- statistics, 2012[J]. *CA Cancer J Clin*, 2015, 65(2): 87-108.
- [2] CHEW M H, YEO S A, NG Z P, et al. Critical analysis of mucin and signet ring cell as prognostic factors in an Asian population of 2764 sporadic colorectal cancers[J]. *International Journal of Colorectal Disease*, 2010, 25(10): 1221-1229.
- [3] PARK J S, HUH J W, PARK Y A, et al. Prognostic comparison between mucinous and nonmucinous adenocarcinoma in colorectal cancer[J]. *Medicine*, 2015, 94(15): 1-6.
- [4] HYGSTROM J R, HU C Y, XING Y, et al. Clinicopathology and outcomes for mucinous and signet ring colorectal adenocarcinoma: analysis from the National Cancer Data Base[J]. *Annals of Surgical Oncology*, 2012, 19(9): 2814-2821.
- [5] MEKENKAMP L J, HEESTERBEEK K J, KOOPMAN M, et al. Mucinous adenocarcinomas: poor prognosis in metastatic colorectal cancer[J]. *European Journal of Cancer*, 2012, 48(4): 501-509.
- [6] CATALANO V, LOUPAKIS F, GRAZIANO F, et al. Prognosis of mucinous histology for patients with radically resected stage II and III colon cancer[J]. *Annals of Oncology*, 2011, 23(1): 135-141.
- [7] VERHULST J, FERDINANDE L, DEMETTER P, et al. Mucinous subtype as prognostic factor in colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. *Journal of Clinical Pathology*, 2012, 65(5): 381-388.
- [8] HUGEN N, VERHOEVEN R, RADEMA S, et al. Prognosis and value of adjuvant chemotherapy in stage III mucinous colorectal carcinoma[J]. *Annals of Oncology*, 2013, 24(11): 2819-2824.
- [9] FENGER C, MARTI M, PARC R. WHO classification of tumors. Pathology and genetics of tumors of the digestive system[J]. Tumors of the anal canal Lyon, France: International Agency for Research on Cancer [IARC], 2002: 146-155.
- [10] LEMMENS V E, KLAVER Y L, VERWAAL V J, et al. Predictors and survival of synchronous peritoneal carcinomatosis of colorectal origin: A population-based study[J]. *International Journal of Cancer*, 2011, 128(11): 2717-2725.
- [11] NITSCHKE U, ZIMMERMANN A, SPÄTH C, et al. Mucinous and signet-ring cell colorectal cancers differ from classical adenocarcinomas in tumor biology and prognosis[J]. *Annals of Surgery*, 2013, 258(5): 775.
- [12] HUGEN N, VAN DE V C, de WILT J, et al. Metastatic pattern in colorectal cancer is strongly influenced by histological subtype[J]. *Annals of Oncology*, 2014, 25(3): 651-657.
- [13] SUGARBAKER P H. Mucinous colorectal carcinoma[J]. *Journal of Surgical Oncology*, 2001, 77(4): 282-283.
- [14] GLEHEN O, OSINSKY D, BEAUJARD A C, et al. Natural history of peritoneal carcinomatosis from nongynecologic malignancies[J]. *Surgical Oncology Clinics of North America*, 2003, 12(3): 729-739.
- [15] MÄRZ L, PISO P. Treatment of peritoneal metastases from colorectal cancer[J]. *Gastroenterology Report*, 2013, 2(3): 189-192.
- [16] WINDER T, LENZ H J. Mucinous adenocarcinomas with intra-abdominal dissemination: a review of current therapy[J]. *The Oncologist*, 2010, 15(8): 836-844.
- [17] SUGARBAKER P H. From the guest editors: introduction: progress in the management of carcinomatosis[J]. *The Cancer Journal*, 2009, 15(3): 182-183.
- [18] 锁涛, 童汉兴, 万柳华, 等. 中国大陆腹腔热灌注化疗治疗胃癌腹膜转移瘤的现状[J]. *中国肿瘤临床*, 2012, 29(22): 1754-1756.
- [19] 李雁, 周云峰, 梁寒, 等. 细胞减灭术加腹腔热灌注化疗治疗腹膜表面肿瘤等专家共识[J]. *中国肿瘤临床*, 2015, 42(4): 198-206.

(申海菊 编辑)