

# 异时性多原发结直肠癌临床特点分析31例

郑阳春, 燕锦, 刘宝善, 刘超, 徐琳

郑阳春, 燕锦, 刘宝善, 刘超, 徐琳, 四川省肿瘤医院腹部外科, 四川省成都市 610041

四川省卫生厅基金资助项目, No. 070020

作者贡献分布: 此课题由郑阳春设计; 临床治疗及资料随访由郑阳春, 燕锦, 刘宝善, 刘超及徐琳共同完成; 数据分析及本论文撰写由郑阳春完成。

通讯作者: 郑阳春, 610041, 四川省成都市人民南路4段55号, 四川省肿瘤医院腹部外科. zheng\_ych@sohu.com

电话: 028-85420360 传真: 028-85420116

收稿日期: 2008-11-22 修回日期: 2009-02-01

接受日期: 2009-02-09 在线出版日期: 2009-02-28

## Clinicopathologic characteristics of metachronous colorectal cancer: an analysis of 31 cases

Yang-Chun Zheng, Jin Yan, Bao-Shan Liu, Chao Liu, Lin Xu

Yang-Chun Zheng, Jin Yan, Bao-Shan Liu, Chao Liu, Lin Xu, Department of Abdominal Surgery, Sichuan Cancer Hospital, Chengdu 610041, Sichuan Province, China

Supported by: the Funds from the Health Department of Sichuan Province, No. 070020

Correspondence to: Yang-Chun Zheng, Department of Abdominal Surgery, Sichuan Cancer Hospital, 4<sup>th</sup> Section, 55 South of Renmin Road, Chengdu 610041, Sichuan Province, China. zheng\_ych@sohu.com

Received: 2008-11-22 Revised: 2009-02-01

Accepted: 2009-02-09 Published online: 2009-02-28

## Abstract

**AIM:** To investigate the clinicopathologic characteristics of metachronous colorectal cancer and to facilitate its diagnosis and treatment.

**METHODS:** Thirty-one cases diagnosed with metachronous colorectal cancer were treated and closely followed up. Clinical records such as the occurrence, distribution, and stage of index and secondary tumors were retrospectively reviewed. The prognosis after surgery was also analyzed.

**RESULTS:** Secondary tumors occurred in all 31 patients in an average of 5.1 years after the diagnosis of their index colorectal cancers. Three cases had a third tumor after an average of 3.8 years, and then two of them had a fourth tumor

after an average interval of 3.5 years. Of the 31 cases, 45.2 percent of them had synchronous adenoma. The majority of index tumors (59.5%) were located in the rectum or sigmoid colon. Most of the secondary tumors were similar to or better than their index tumors in the levels of differentiation and pathological grades. An average survival of 8.3 years was achieved after the radical operation of the index tumor. The 5-year survival rate reached 84.8%.

**CONCLUSION:** In patients with metachronous colorectal cancer, the primary tumor is more commonly located in the rectum or sigmoid colon. With the occurrence of subsequent tumor, interval time was shortened gradually. An intensive periodic checkup after operation is strongly recommended for improvement of prognosis.

**Key Words:** Colorectal neoplasm; Multiple primary cancer; Metachronous; Clinicopathologic features

Zheng YC, Yan J, Liu BS, Liu C, Xu L. Clinicopathologic characteristics of metachronous colorectal cancer: an analysis of 31 cases. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2009; 17(6): 627-631

## 摘要

**目的:** 探讨异时性多原发结直肠癌的临床特点, 为临床诊治提供参考。

**方法:** 回顾性总结31例异时性多原发结直肠癌的临床资料, 分析肿瘤发生、分布及治疗与预后。

**结果:** 31例患者, 平均5.1年出现次发癌, 平均3.8年后3例出现第3癌, 平均3.5年后2例再发第4癌。45.2%的患者合并存在腺瘤。59.5%的首发癌位于直肠、乙状结肠; 大部分次发癌的分化程度、病理分期好于首发癌或与之相同; 首发癌术后平均存活8.3年, 5年生存率84.8%。

**结论:** 大多数异时性多原发结直肠癌的首发癌位于直肠及乙状结肠。合并存在腺瘤是发生该病的危险因素, 根治术后应进行定期复查。

**关键词:** 结直肠癌; 多原发癌; 异时性; 临床特点

## ■背景资料

结直肠癌患者术后有发生复发、次发、甚至多原发结直肠肿瘤的风险, 早期发现和治疗异时性多原发结直肠肿瘤, 可以进一步提高结直肠癌患者术后的长期生存率。

## ■同行评议者

王振宁, 教授, 中国医科大学附属第一医院肿瘤外科

## ■研发前沿

近年来,随着影像诊断技术的发展,异时性多原发结直肠癌患者的检出有增加趋势,然而,临床上对该疾病的特点仍未达成共识,对其发病原因及致病因素仍有争议。

## ■相关报道

国内外多数报道表明,异时性多原发结直肠癌好发于直肠及乙状结肠癌术后,而次发癌在分化程度及病理分期上往往好于原发癌;合并多发腺瘤是发生多原发结直肠癌的独立危险因素,结直肠癌伴发腺瘤,尤其是伴发多个腺瘤者,患异时性多原发癌的危险性显著增加。

郑阳春, 燕锦, 刘宝善, 刘超, 徐琳. 异时性多原发结直肠癌临床特点分析31例. 世界华人消化杂志 2009; 17(6): 627-631  
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/17/627.asp>

## 0 引言

结直肠癌患者术后有发生再发、次发、甚至多原发结直肠肿瘤的风险,早期发现和治疗异时性多原发结直肠肿瘤,可以进一步提高结直肠癌患者术后的长期生存率<sup>[1]</sup>。近年来,随着影像诊断技术的发展,异时性多原发结直肠癌患者的检出有增加趋势,然而,临床上对该疾病的特点仍未达成共识,对其发病原因及致病因素仍有争议<sup>[2-4]</sup>。1987-2008年我院共收治了异时性多原发结直肠癌患者31例,现总结分析其临床病理学特点及长期随访结果,以期深化对该疾病的认识,并为临床诊治提供参考。

## 1 材料和方法

**1.1 材料** 1987-03/2008-09四川省肿瘤医院收治异时性多原发结直肠癌患者31例,所有患者术前均进行肠镜检查,术后病理证实为腺癌。其中男23例,女8例,男:女为2.9:1;发现首发癌年龄31-80(平均52.8)岁;4例首发癌为同时双原发癌,1例首发癌为同时3原发癌;首发癌位于直肠10例,乙状结肠12例,降结肠2例,结肠脾区2例,横结肠3例,结肠肝区1例,升结肠6例,盲肠1例;高分化腺癌6例,中分化腺癌15例,低分化腺癌4例,黏液腺癌8例,印戒细胞癌1例,腺瘤恶变3例;病理分期Dukes' A期3例, Dukes' B期11例, Dukes' C期15例, Dukes' D期2例。

**1.2 方法** 所有患者首发癌均进行了根治性手术治疗,其中行经腹会阴联合直肠切除术3例,直肠前切除术6例,乙状结肠切除术9例,左半结肠切除术4例,横结肠切除术3例,右半结肠切除术7例,1例直肠癌并发右肝转移患者同期进行了肝转移灶的切除,1例直肠癌并发左肺转移患者分期做了肺转移灶的切除。术后17例患者做了3-6周期的化疗,另3例患者同时做了化疗+放疗的综合治疗。所有患者术后半年均进行以肠镜为主,结合胸片、B超、CT、及肿瘤标志物检测的复查,以后每半年1次,2年后改为每年1次,至5年以后每2-3年1次。随访采用定期信访、电话、及门诊相结合的方式。结直肠多原发癌的诊断要点为<sup>[5-6]</sup>:(1)结直肠内同时有2个或2个以上经病理证实的原发癌,发生在不同部位,互不连续,两处病变一般间隔正常肠壁5 cm以

上;(2)排除另一癌灶的黏膜下播散、转移和复发;(3)病理类型可相同或不同;(4)同时性癌同期或6 mo以内获得诊断;异时性癌相隔6 mo以上获得诊断;(5)不包括家族性结肠腺瘤病、溃疡性结肠炎患者。

**统计学处理** 数据分析采用SPSS13.0软件包进行,计量数据采用 $t$ 检验,计数资料进行 $\chi^2$ 检验等,生存分析采用Kaplan-Meier曲线, $P<0.05$ 为差异具有显著性。

## 2 结果

**2.1 肿瘤发生** 31例患者,平均5.1年(0.5-17)后出现次发癌,次发癌中1例为同时双原发癌,1例为同时三原发癌;发生次发癌平均年龄57.9岁(33-82);平均3.8年(0.5-7)后3例患者出现第3癌,3.5年(2-5)后其中2例再次发生第4癌。2年内发生次发癌者7例(22.6%),5年内发生次发癌者共15例(48.4%)。次发癌中,高、中分化腺癌各10例(29.4%),黏液腺癌7例(20.6%)(表1);次发癌与首发癌相比分化程度相同8例(25.8%),较好16例(51.6%),较差7例(22.6%)( $P<0.01$ )。次发癌中, Dukes' A期9例(29.0%), Dukes' B期3例(9.7%), Dukes' C期17例(54.8%), Dukes' D期2例(6.5%)(表2)。次发癌与首发癌相比病理分期相同15例(48.4%),较好8例(25.8%),较差8例(25.8%)。

**2.2 肿瘤分布** 与首发癌多数(22/37, 59.5%)位于直肠、乙状结肠相反,次发癌中,位于盲肠、升结肠、及结肠肝区者共17例,占50.0%(17/34),位于直肠、乙状结肠者12例,占35.3%(12/34),降结肠、横结肠分布最少,仅5例(5/34, 14.7%)(表3)。以直肠、乙状结肠、降结肠、横结肠、升结肠五个部位划分,次发癌与首发癌位于相邻肠段者为12例,占38.7%(12/31),其余位于相隔或远隔肠段。

**2.3 外科治疗** 次发癌中,28例(90.3%)进行了根治性手术(表4)。1例首发癌为直肠、乙状结肠、降结肠同时三原发癌患者根治术后1年再发直肠癌,由于肿瘤侵及膀胱后壁无法切除,仅行姑息手术;1例为直肠癌术后半年余肠镜复查发现升结肠、横结肠癌,剖腹探查术中发现结肠系膜淋巴结多发转移,伴结肠、小肠多发息肉,放弃手术。1例为直肠癌肝转移同期行直肠前切除+肝转移灶切除,1年半后出现肝脏多发转移,肠镜检查时发现合并盲肠癌,由于患者放弃手术,未行手术治疗。1例患者横结肠癌切除术后1年发生降结肠癌,再次行左半结肠切除术,术后半

表 1 多原发癌的病理分型 (n)

病理分型	首发癌	次发癌	第3癌	第4癌
高分化腺癌	6	10	0	0
中分化腺癌	15	10	2	1
低分化腺癌	4	1	0	1
黏液腺癌	8	7	1	0
印戒细胞癌	1	2	0	0
腺瘤恶变	3	4	0	0
合计	37	34	3	2

表 2 多原发癌的病理分期 (n)

病理分期	首发癌	次发癌	第3癌	第4癌
Dukes' A	3	9	0	0
Dukes' B	11	3	1	1
Dukes' C	15	17	1	0
Dukes' D	2	2	1	1
合计	31	31	3	2

年发现直肠癌(第3癌), 术中探查发现肿瘤侵及盆底无法切除仅行结肠造瘘术。1例为异时三原发癌三次根治术后2年发生降结肠第4癌, 并腹盆腔转移者, 放弃手术。

2.4 预后 所有患者术后均进行密切随访, 无1例失访。14例死亡, 17例存活。首发癌术后最长存活24年, 最短存活1年, 平均8.3年, 3年生存率92.8%, 5年生存率84.8%(图1); 次发癌术后平均存活3.2年(0.5-11), 3年生存率55.1%, 5年生存率41.3%。

### 3 讨论

多原发结直肠癌是指结直肠癌患者在生存期内再次发生结直肠恶性肿瘤, 在结直肠癌中占1.2%-12.4%, 同期或在6 mo内发现的2个以上的原发癌称同时性多原发癌, 相隔6 mo以上发现的称异时性多原发癌<sup>[5,7]</sup>。异时性多原发癌在结直肠癌中仅占0.5%-6%, 而且癌灶数量愈多其比例愈低<sup>[1,7-8]</sup>。已有研究表明, 首发癌发生后8.5-11年内易发生次发癌, 其中第一高峰在术后4-5年, 第二高峰在术后10-12年<sup>[9-10]</sup>。本组31例患者中, 首发癌平均年龄52.8岁, 首发癌术后平均5.1年发生次发癌, 与文献报道一致, 提示首发癌后5年左右是发生次发癌的高危期。我们观察到, 伴随癌灶的再次发生, 发病频率逐次加快。本组病例中, 第2癌与第1癌平均间隔5.1年, 第3癌与第2癌平均间隔3.8年, 第4癌与第3癌平均间隔3.5年, 发病间隔逐次缩短。

表 3 多原发癌的部位分布 (n)

部位分布	首发癌	次发癌	第3癌	第4癌
直肠	10	8	2	0
乙状结肠	12	4	0	0
降结肠	2	1	0	1
结肠脾区	2	0	0	0
横结肠	3	4	0	1
结肠肝区	1	6	1	0
升结肠	6	5	0	0
盲肠	1	6	0	0
合计	37	34	3	2

表 4 多原发癌的手术方式 (n)

手术方式	首发癌	次发癌	第3癌	第4癌
Miles'手术	3	1	0	0
直肠前切除术	6	5	1	0
乙状结肠切除术	9	4	0	0
左半结肠切除术	4	1	0	0
横结肠切除术	3	1	0	1
右半结肠切除术	7	10	0	0
回盲部切除术	0	2	0	0
肠段切除术	0	4	1	0
姑息手术	0	1	1	0
剖腹探查术	0	1	0	0
未手术	0	1	0	1
合计	32	31	3	2

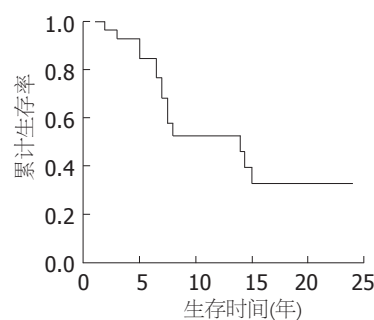


图 1 首发癌术后的累积生存率曲线。

本组资料表明, 同单发大肠癌的好发部位相同, 大部分多原发结直肠癌的首发癌位于直肠及乙状结肠, 而次发癌则相反, 多集中于盲肠、升结肠、及结肠肝区; 而且, 次发癌与首发癌往往位于相隔或远隔肠段。与我们的结果一致, He *et al*<sup>[7]</sup>对国人2025例多原发结直肠癌的荟萃分析也显示, 50.7%的癌灶分布在直肠及乙状结肠; 但其对14篇文献249例多原发结直肠癌的分析则显示, 癌灶位于同一肠段或相邻肠段者占61.8%。由于该资料没有区分同时性与异时性多原发癌, 而两者的生物学行为并不完全相

#### ■创新盘点

通过分析31例异时性多原发结直肠癌的临床病理资料, 本课题组观察到首发癌术后5年左右是发生次发癌的高危期; 而伴随第3、第4癌灶的再次发生, 发病频率逐次加快, 发病间隔逐次缩短。



## ■同行评价

本文选题尚可, 结果可靠, 结论可信, 对临床医师有参考价值.

同, 因此并不能反映异时性多原发结直肠癌的分布趋势.

Park *et al*<sup>[1]</sup>对39例异时性多原发结直肠癌的研究表明, 次发癌在分化程度及分期上往往好于原发癌. 与其相符, 我们的结果也显示, 77.4%的次发癌分化程度、74.2%的次发癌病理分期好于首发癌或与之相同. 究其原因, 可能部分与首发癌后患者的警觉性提高, 及定期复查早期发现病变有关. 本组患者, 从出现症状到发现首发癌平均病程10.5 mo(0.2-30), 而从症状开始到发现次发癌仅2.6 mo(0-12)( $P<0.01$ ), 而且, 有9例患者是在复查时发现的异时性次发癌灶.

结直肠是多原发癌的好发部位, 其发病原因及机制目前尚不清楚, 多数学者认为可能与结直肠多发腺瘤、遗传易感性、免疫功能低下、生活环境、或某些促进因素有关<sup>[1-3,11-12]</sup>. 文献报道, 合并多发腺瘤是发生多原发结直肠癌的独立危险因素, 结直肠癌伴发腺瘤, 尤其是伴发多个腺瘤者, 患异时性多原发癌的危险性显著增加<sup>[1-2,11]</sup>. Park *et al*<sup>[1]</sup>报道, 患者的性别、原发肿瘤的部位、分化与异时性结直肠癌的发生无关, 而患者年龄小于50岁、合并息肉或癌是异时性结直肠癌发生的危险因素. Leggett *et al*<sup>[13]</sup>则认为, 位于近端结肠的黏液腺瘤容易再发异时性多原发癌, 在其报道的10例异时性多原发结直肠癌患者中, 5例(50%)为黏液腺瘤, 且绝大部分位于近端结肠. 在本组病例中, 合并腺瘤者14例(45.2%), 其中7例(22.6%)患者合并存在3枚以上腺瘤, 提示合并腺瘤是发生多原发结直肠癌的危险因素. 本组首发癌为黏液腺瘤者8例(25.8%), 其中6例位于左半结肠, 2例位于右半结肠. 首发癌为黏液腺瘤、或首发癌位于近端结肠是否会增加异时性多原发癌的发生还需进一步研究<sup>[4,10,14]</sup>.

对多原发癌的治疗, 有学者提倡行全结肠或次全结肠切除术, 特别对于年轻患者及癌与腺瘤并存者, 行扩大根治切除术, 以预防异时癌的发生<sup>[12,15]</sup>. 我们体会, 多原发癌的手术治疗同单发癌一样, 原则是将病灶与转移淋巴结一起切除, 最大限度达到根治. 如果是腺瘤恶变的患者, 局部肠段切除同样能达到根治效果, 不可盲目追求扩大切除<sup>[8]</sup>. 对于异时性次发癌、三发癌甚至四发癌, 有手术机会的患者, 仍应力求根治. 需要注意的是, 由于既往手术的粘连及腹内解剖关系改变, 再次手术的难度加大, 术中出血及损伤的几率增加, 术前应做好充分的准备. 气钡

双重对比造影既可定位癌肿位置, 又可发现多发病灶或腺瘤, 并可了解剩余肠段的长度, 有利于手术方案的制定, 应作为再次手术前的常规检查. 术后进行以纤维结肠镜主要内容的定期复查, 对于发现的腺瘤及时行内镜下切除. 本组病例, 所有首发癌都进行了根治性切除, 90.3%的次发癌再次进行了根治性手术, 首发癌术后5年生存率84.8%, 次发癌术后5年生存率41.3%, 其中1例异时性4原发结直肠癌患者首发癌术后迄今已存活21年.

总之, 异时性多原发结直肠癌好发于男性, 其首发癌大多数位于直肠及乙状结肠, 随着再发癌的发生, 间隔时间逐次缩短, 然而, 再发癌的分化程度及分期往往较好, 常有再次手术的机会. 合并存在结直肠腺瘤是发生异时性多原发结直肠癌的危险因素, 根治术后应定期进行纤维结肠镜复查, 对于发现的腺瘤或癌灶进行及时处理.

## 4 参考文献

- 1 Park IJ, Yu CS, Kim HC, Jung YH, Han KR, Kim JC. Metachronous colorectal cancer. *Colorectal Dis* 2006; 8: 323-327
- 2 Ballesté B, Bessa X, Piñol V, Castellví-Bel S, Castells A, Alenda C, Paya A, Jover R, Xicola RM, Pons E, Llor X, Cordero C, Fernandez-Bañares F, de Castro L, Reñé JM, Andreu M. Detection of metachronous neoplasms in colorectal cancer patients: identification of risk factors. *Dis Colon Rectum* 2007; 50: 971-980
- 3 Shitoh K, Konishi F, Miyakura Y, Togashi K, Okamoto T, Nagai H. Microsatellite instability as a marker in predicting metachronous multiple colorectal carcinomas after surgery: a cohort-like study. *Dis Colon Rectum* 2002; 45: 329-333
- 4 Rennert G, Robinson E, Rennert HS, Neugut AI. Clinical characteristics of metachronous colorectal tumors. *Int J Cancer* 1995; 60: 743-747
- 5 Wang W, Zhou ZW, Wan DS, Lu ZH, Chen G, Pan ZZ, Li LR, Wu XJ, Ding PR. [Clinical analyses of 70 cases of multiple primary colorectal carcinoma] *Ai Zheng* 2008; 27: 505-509
- 6 Papadopoulos V, Michalopoulos A, Basdanis G, Papapolychroniadis K, Paramythiotis D, Fotiadis P, Berovalis P, Harlaftis N. Synchronous and metachronous colorectal carcinoma. *Tech Coloproctol* 2004; 8 Suppl 1: s97-s100
- 7 He JJ. [Meta analysis of 2025 cases with multiple primary colorectal carcinoma] *Zhonghua Weichang Waikexue* 2006; 9: 225-229
- 8 徐琳, 刘超, 燕锦, 郑阳春, 刘宝善. 异时性多发大肠癌的诊治(附17例报告). *四川肿瘤防治* 2006; 19: 110-114
- 9 徐光炜, 姜福亭. 同时性、异时性多原发性大肠癌的诊治. *腹部外科杂志* 1997; 10: 184-185
- 10 Lan YT, Lin JK, Li AF, Lin TC, Chen WS, Jiang JK, Yang SH, Wang HS, Chang SC. Metachronous colorectal cancer: necessity of post-operative colonoscopic surveillance. *Int J Colorectal Dis* 2005;

- 20: 121-125
- 11 Ueno M, Muto T, Oya M, Ota H, Azekura K, Yamaguchi T. Multiple primary cancer: an experience at the Cancer Institute Hospital with special reference to colorectal cancer. *Int J Clin Oncol* 2003; 8: 162-167
- 12 Takeuchi H, Toda T, Nagasaki S, Kawano T, Minamisono Y, Maehara Y, Sugimachi K. Synchronous multiple colorectal adenocarcinomas. *J Surg Oncol* 1997; 64: 304-307
- 13 Leggett BA, Cornwell M, Thomas LR, Buttenshaw RL, Searle J, Young J, Ward M. Characteristics of metachronous colorectal carcinoma occurring despite colonoscopic surveillance. *Dis Colon Rectum* 1997; 40: 603-608
- 14 Gervaz P, Bucher P, Neyroud-Caspar I, Soravia C, Morel P. Proximal location of colon cancer is a risk factor for development of metachronous colorectal cancer: a population-based study. *Dis Colon Rectum* 2005; 48: 227-232
- 15 Tsantilas D, Ntinas A, Petras P, Zambas N, Al Mogrambi S, Frangandreas G, Spyridis C, Gerasimidis T. Metachronous colorectal adenocarcinomas. *Tech Coloproctol* 2004; 8 Suppl 1: s202-s204

编辑 李军亮 电编 吴鹏朕

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2009年版权归世界华人消化杂志

## • 消息 •

# 2009年广东省中西医结合、中医脾胃消化病学术会议暨 国家级继续教育项目消化病进展研讨班征文通知

**本刊讯** 由广东省中西医结合学会脾胃消化病专业委员会, 广东省中医药学会消化病专业委员会主办的2009年脾胃消化病学术会议暨国家级继续教育项目消化病进展研讨班将于2009-09-25/27在广东省广州市召开, 现将会议征文有关事项通知如下:

### 1 征稿内容

中西医结合、中医治疗消化系统疾病的基础理论研究、临床经验总结、诊治的新进展, 名老中医、西医和中西医结合专家个人诊治特色总结。

### 2 征稿要求

论文资料务必真实可靠, 书写规范, 简明扼要, 每篇以3000字以内为宜, 并附800字左右的摘要1份; 来稿请用电脑打印, 用word软件编入, 并附软盘, 或发送电子邮件, 文稿中请注明作者姓名、单位、通讯地址、邮政编码及联系电话。截稿日期: 2009-07/30

### 3 交流方式

专题报告、论文宣读与讨论答疑相结合。入选论文并参会者给予记I类学分6分, 另外将择优编入《现代消化及介入诊疗》杂志。参加继续教育研讨班者另给予国家级一类学分12分。

### 4 投稿地址

(1)E-mail: zhangwcdn@163.com; (2)全文、摘要并附软盘寄至广东省广州市广州大道北1838号南方医院消化编辑部罗永华同志(邮编: 510105); 并注明脾胃消化病学术会议投稿。无论文者也欢迎参会或报名参加研讨班。

### 5 联系方式

姚永莉, 510105, 广东省广州市广州大道北1838号, 南方医院消化内科, 电话: 13189096556