

青年人结直肠癌临床病理学特点分析

雷俊平¹, 汲广岩¹, 付佳², 张旋¹, 魏正强^{1△}

(重庆医科大学附属第一医院:1. 胃肠外科;2. 感染科 400016)

[摘要] **目的** 分析青年人结直肠癌临床病理学特点。**方法** 对 40 岁及以下行结直肠癌根治术的患者,做单中心回顾性队列研究分析。2010 年 1 月至 2014 年 10 月该院收治 2 897 例结直肠癌患者,其中 175 例患者年龄小于或等于 40 岁,有 6 名患者因各种原因(包括结直肠癌复发入院,资料不完整等)被除外。另外选取了同期 180 例 40 岁以上结直肠癌患者作为对比研究。**结果** 在 40 岁以下患者中肿瘤类型、肿瘤部位与 40 岁以上组患者并无明显差异,但是青年组淋巴结阳性率更高,术前无法准确掌握淋巴结状态,导致术前分期不足,使得术前治疗方案的选择变得困难。**结论** 对青年人结直肠术前新辅助化疗指征和术中切除范围的把握,我们需做更多考虑,扩大范围切除和多样化治疗可能会使青年组患者获益更多。

[关键词] 结直肠肿瘤;淋巴结;术前分期不足;青年人**[中图分类号]** R656.9**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2015)32-4517-02**Clinicopathological characteristics of colorectal cancer presenting at young age**Lei Junping¹, Ji Guangyan¹, Fu Jia², Zhang Xuan¹, Wei Zhengqiang^{1△}

(1. Department of Gastrointestinal Surgery; 2. Department of Infectious, the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China)

[Abstract] **Objective** The aim of this study was to analyse characteristics of CRC in a cohort under the age of 40. **Methods** Using single center retrospective cohort study, we reviewed the prospectively collected database of 2 897 colorectal cancer patients who had undergone curative CRC resections in Chongqing Medical University between 2010 and 2014. 175 patients (5.8%) were under 40, in which six patients for various reasons (including recurrent colorectal cancer hospital, incomplete information, etc.) were excluded. A group of 180 consecutive patients over the age of 40 undergoing surgery for colorectal cancer in the same centre was used as control. **Results** There had no difference in tumor classification and tumor location between the younger group (<40) and the older group (>40), but the lymph node positive rate in younger group was higher, unable to accurately grasp the preoperative lymph node status, lead to lack of preoperative staging, and that made it difficult to preoperative treatment options. **Conclusion** Therefore, to young people in colorectal preoperative neoadjuvant chemoradiation indications and the assurance of intraoperative resection range, we need to do more consideration.

[Key words] colorectal neoplasms; lymph node; under-staging; young people

结直肠癌是世界范围内的第二常见恶性肿瘤,是癌症死亡的第二大原因^[1],在我国其病死率占恶性肿瘤第三位^[2]。约 90% 以上患者被确诊时年龄超过 50 岁^[3],小于 40 岁的患者仅占 2%~6%^[4],所以结直肠癌常被作为老年性疾病。但近期的文献报道认为,虽然结直肠癌总体发病率在下降,但是结直肠癌发病年龄有提前趋势,且青年人结直肠癌具有进展快、浸润转移早、预后差等特点,为了解青年人结直肠癌患者的临床及病理特点,对本院 2010 年 1 月至 2014 年 10 月收治确诊的年龄小于或等于 40 岁结直肠癌患者进行回顾性总结和对比分析。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2010 年 1 月至 2014 年 10 月本院收治 2 897 例结直肠癌患者,其中 40 岁及以下患者有 175 例,占同期结直肠癌患者 5.8%,有 6 例患者因各种原因(包括结直肠癌复发入院,资料不完整等)被除外,剩下 169 例结直肠癌患者被纳入本研究。病例纳入标准:年龄 40 岁及以下,已行结直肠癌手术(包括肠镜下切除,腹腔镜下切除和开腹手术),病理证实为结直肠癌。肛管癌和其他非结直肠癌除外。同期收治的 180 例 40 岁以上结直肠癌患者作为对比研究。

1.2 研究方法 分别收集两组数据包括年龄、性别、病程时间、住院时间、肿瘤位置、是否行根治手术、并发症发生率、术前分期、术后分期、病理学特点、淋巴结阳性率、肿瘤类型及分化程度。根据 AJCC 第 7 版 TNM 肿瘤分期系统进行肿瘤分期,并参考胸腹盆 CT、磁共振,直肠癌参考经直肠超声检查。

1.3 统计学处理 采用 SPSS19.0 统计软件对数据进行统计学分析,计数资料进行 χ^2 检验,检验水准 $\alpha=0.05$,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组一般资料比较 两组男女比例、术后并发症差异有统计学意义($P<0.05$),病程时间、住院时间、肿瘤部位、手术方式、术前 AJCC 分期差异无统计学意义($P>0.05$),见表 1。

2.2 病理学结果 40 岁及以下组低分化肿瘤 28 例,包括低分化腺癌 7 例,黏液腺癌 19 例,印戒细胞癌 1 例,神经内分泌癌 1 例;40 岁以上组低分化肿瘤共 31 例,包括低分化腺癌 11 例,黏液腺癌 16 例,印戒细胞癌 2 例,神经内分泌癌 2 例,两组差异无统计学意义($P>0.05$)。40 岁及以下组淋巴结阳性、进展期高于 40 岁以上组($P<0.05$)。两组 T 分期差异无统计学意义($P>0.05$),而 N 分期、术后 AJCC 分期差异有统计学意义($P>0.05$)。

义($P < 0.05$)。见表 2。

表 1 患者一般资料

项目	40 岁及以下组 ($n=169$)	40 岁以上组 ($n=180$)	P
中位年龄(岁)	35(20~40)	63(41~93)	
性别[$n(\%)$]			<0.05
男	87(51)	113(63)	
女	82(49)	67(37)	
病程时间[$n(\%)$,月]			>0.05
≤ 6	129(76)	146(81)	
> 6	40(24)	34(19)	
住院时间[$n(\%)$,d]			>0.05
≤ 20	108(64)	103(57)	
> 20	61(36)	77(43)	
肿瘤部位[$n(\%)$]			>0.05
直肠	94(56)	108(60)	
左边结肠/乙状结肠	41(24)	41(23)	
右半结肠/横结肠	33(20)	31(17)	
根治性手术[$n(\%)$]	158(93)	162(90)	>0.05
腹腔镜手术[$n(\%)$]	99(59)	111(62)	>0.05
术后并发症[$n(\%)$]	16(9)	32(18)	<0.05
术前 AJCC 分期[$n(\%)$]			>0.05
I 期	40(24)	53(29)	
II 期	71(42)	67(37)	
III 期	49(29)	54(30)	
IV 期	7(4)	6(3)	
无法分期[$n(\%)$]	2(1)	2(1)	

表 2 病理学结果[$n(\%)$]

项目	40 岁及以下组 ($n=169$)	40 岁以上组 ($n=180$)	P
T 分期			>0.05
T4	76(45)	85(47)	
T3	57(34)	40(22)	
T2	26(15)	34(19)	
T1	8(5)	20(11)	
T0	0	1(<1)	
无法评估	2(1)	1(<1)	
N 分期			<0.05
N0	89(53)	115(64)	
N1	47(28)	50(28)	
N2	30(18)	13(7)	
Nx	3(1)	2(1)	
淋巴结阳性	77(46)	60(33)	<0.05
进展期(III 期+IV 期)	80(47)	60(33)	<0.05
低分化肿瘤	28(17)	31(17)	>0.05

续表 2 病理学结果[$n(\%)$]

项目	40 岁及以下组 ($n=169$)	40 岁以上组 ($n=180$)	P
术后 AJCC 分期			<0.05
I 期	27(16)	48(27)	
II 期	62(37)	72(40)	
III 期	73(43)	54(30)	
IV 期	7(4)	6(3)	

2.3 术后分期与术前分期特点对比 40 岁及以下组 91 例术前术后分期一致,术后分期高于术前分期有 45 例,术后分期小于术前分期有 33 例。而 40 岁以上组有 115 例术前术后分期一致,23 例术后分期高于术前分期,42 例术后分期小于术前分期,两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。

3 讨论

目前,对青年人结直肠癌的发病年龄尚无统一标准,多数学者把小于 40 岁患者归为青年人,但也有学者认为应小于 50 岁,本文和大多数文献一样^[5-8]。我国结直肠癌的发病率低于欧美国家,而青年人结直肠癌较国外高,国内青年人结直肠癌发病率占结直肠癌总发病率的 9.9%~15.3%^[9],青年患者占本院同期结直肠癌患者总数的 5.8%(175/2897),发病率比国内报道的比例低。

40 岁及以下组与 40 岁以上组在病程时间、住院时间、肿瘤部位、根治性切除率、腹腔镜手术率的差异均无统计学意义($P > 0.05$),40 岁以上组并发症发生率较 40 岁及以下组高($P < 0.05$),但是两组在住院时间长短无明显差异($P > 0.05$),说明 40 岁以上组虽然发生并发症发生率高,但是住院时间并没有因此延长,这和 60%左右患者均行腹腔镜下结直肠癌根治术有关。据国内外文献报道腹腔镜结直肠根治术有创伤小、恢复快的优点,近期疗效明显优于传统开腹术,远期疗效亦不逊于传统开腹手术^[10-12]。

40 岁及以下组淋巴结阳性率与进展期肿瘤(III 期+IV 期)显著高于 40 岁以上组($P < 0.05$),但低分化肿瘤差异无统计学意义($P > 0.05$)。由此可见,肿瘤类型与肿瘤进展快、淋巴结转移早之间的关系有待进一步研究。

术前根据胸腹盆 CT、磁共振及经直肠超声进行分期,两组数据之间差异无统计学意义($P > 0.05$),而术后根据病理学分期,40 岁及以下组进展期(III 期+IV 期)显著高于 40 岁以上组,因此,进行两组数据术前术后分期对比,发现术后分期大于术前分期,即术前分期不足,40 岁及以下组显著高于 40 岁以上组,最主要原因是术前无法准确掌握淋巴结状态,导致对 40 岁及以下组术前分期不足,使得术前治疗方案的选择变得困难。美国结直肠外科医生协会制定的直肠癌治疗指南明确提出:对 II 期和 III 期直肠癌,应该采取辅助或称新辅助(术前)化疗和盆腔放疗^[13]。尽管青年人进展期结直肠癌较 40 岁以上组高,扩大范围切除和多样化治疗,青年人结直肠癌总体预后依然很好^[14]。因此,对青年人结直肠术前新辅助放化疗指征和术中切除范围的把握,需做更多考虑。

参考文献

- [1] Edwards BK, Ward E, Kohler BA, et al. Annual report to the nation on the status of cancer, 1975—(下转第 4521 页)

转移中 DLC1 与 RhoA-ROCK 通路之间的联系国内外尚未见文献报道。本研究结果表明,发生淋巴结转移的乳腺癌病变组织相较于未发生转移的 DLC1 表达下调,而 RhoA 表达上调, spearman 等级相关分析显示,二者的表达呈负相关,由此证实了 DLC1 作为 RhoA 蛋白的反向调控蛋白,可能通过下调 RhoA 的表达而抑制乳腺癌淋巴道转移。RhoA 表达下调导致 ROCK 接受的活化信号减弱,于是 RhoA-ROCK 信号通路的作用受到抑制,从而影响细胞内肌动蛋白细胞骨架重组^[7],降低细胞运动和迁移能力,因而抑制乳腺癌淋巴道转移。

总之,本实验通过免疫组化检测初步表明 DLC1 表达下调及 RhoA 表达上调跟乳腺癌淋巴道转移密切相关,DLC1 可能通过下调 RhoA 的表达来抑制乳腺癌淋巴道转移。DLC1 和 RhoA 很可能成为临床抑制乳腺癌细胞浸润和转移的新靶点,至于彼此间具体的分子机制尚待从基因水平进一步探究。

参考文献

- [1] Yuan BZ, Miller MJ, Keck CL, et al. Cloning, characterization, and chromosomal localization of a gene frequently deleted in human liver cancer (DLC-1) homologous to rat Rho GAP[J]. *Cancer Res*, 1998, 58(10): 2196-2199.
- [2] Holeiter G, Heering J, Erlmann P, et al. Deleted in liver cancer 1 controls cell migration through a Dial-dependent signaling pathway[J]. *Cancer Res*, 2008, 68(21): 8743-8751.
- [3] Sahai E, Marshall CJ. RHO-GTPases and cancer[J]. *Nat Rev Cancer*, 2002, 2(2): 133-142.
- [4] 赵筱倩, 刘晓. RhoA、ROCK 在乳腺癌组织中的表达及其意义[J]. *放射免疫学杂志*, 2012, 25(4): 439-442.
- [5] 郑莹, 吴春晓, 张敏璐. 乳腺癌在中国的流行状况和疾病特征[J]. *中国癌症杂志*, 2013, 23(8): 561-569.
- [6] Lahoz A, Hall A. DLC1: a significant GAP in the cancer genome[J]. *Genes Dev*, 2008, 22(13): 1724-1730.
- [7] Wetttschreck N, Offermanns S. Rho/Rho-kinase mediated signaling in physiology and pathophysiology [J]. *J Mol Med*, 2002, 80(10): 629-638.
- [8] Muehlich S, Hampl V, Khalid S, et al. The transcriptional coactivators megakaryoblastic leukemia 1/2 mediate the effects of loss of the tumor suppressor deleted in liver cancer 1[J]. *Oncogene*, 2012, 31(35): 3913-3923.
- [9] Roessler S, Long EL, Budhu A, et al. Integrative genomic identification of genes on 8p associated with hepatocellular carcinoma progression and patient survival[J]. *Gastroenterology*, 2012, 142(4): 957-966.
- [10] Feng Y, Zhou HX, Li JH, et al. Expression of deleted in liver cancer 1 and phosphorelated focal adhesion kinase in breast cancer[J]. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao*, 2011, 31(8): 1448-1451.
- [11] Ma L, Liu YP, Zhang XH, et al. Relationship of RhoA signaling activity with ezrin expression and its significance in the prognosis for breast cancer patients[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2013, 126(2): 242-247.
- [12] Gilkes DM, Xiang L, Lee SJ, et al. Hypoxia-inducible factors mediate coordinated RhoA-ROCK1 expression and signaling in breast cancer cells[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2014, 111: E384-393.
- [13] Wang Y, Lei R, Zhuang X, et al. DLC1-dependent parathyroid hormone-like hormone inhibition suppresses breast cancer bone metastasis[J]. *J Clin Invest*, 2014, 124(4): 1646-1659.

(收稿日期: 2015-06-11 修回日期: 2015-07-29)

(上接第 4518 页)

- 2006, featuring colorectal cancer trends and impact of interventions (risk factors, screening, and treatment) to reduce future rates[J]. *Cancer*, 2010, 116(3): 544-573.
- [2] 李连弟, 饶克勤. 中国 11 市县肿瘤发病率和死亡登记资料统计分析(1988~1992)[J]. *中国肿瘤*, 2000, 10(5): 435-447.
- [3] Ibister WH, Frase J. Large-bowel cancer in the young: anational survival study[J]. *Dis Colon Rectum*, 1990, 33(3): 363-366.
- [4] You Y. Young-onset colorectal cancer; is it time to pay attention[J]. *Arch Intern Med*, 2012, 172(3): 287-289.
- [5] Neufeld D, Shpitz B, Bugaev N, et al. Young-age onset of colorectal cancer in Israel[J]. *Tech Coloproctol*, 2009, 13(2): 201-204.
- [6] Soliman AS, Bondy ML, Levin B, et al. Colorectal cancer in Egyptian patients under 40 years of age[J]. *Int J Cancer*, 1997, 71(1): 26-30.
- [7] Yilmazlar T, Zorluoglu A, Ozguc H, et al. Colorectal cancer in young adults[J]. *Tumori*, 1995, 81(3): 230-233.
- [8] Ibister WH. Colorectal cancer below age 40 in the Kingdom of Saudi Arabia[J]. *Aust N Z J Surg*, 1992, 62(8): 468-472.
- [9] 冷凯, 诸鹤亭. 青年人大肠癌临床分析[J]. *四川医学*, 2003, 23(5): 474.
- [10] Feliciotti F, Paganini AM, Guerrirri M, et al. Results of laparoscopic vs open resections for colon cancer in patients with a minimum follow-up of 3 years[J]. *Surg Endosc*, 2002, 16(8): 1158-1161.
- [11] Franklin ME, Kazantsev GB, Abrego D, et al. Laparoscopic surgery for stage colon cancer long term follow-up[J]. *Surg Endosc*, 2000, 14(7): 612-616.
- [12] Polliand C, Barrat C, Raselli R, et al. Colorectal cancer: 74 patients treated by laparoscopic resection with a mean follow-up of 5 years[J]. *Ann Chir*, 2002, 127(9): 690-696.
- [13] Lee W, Lee D, Choi S, et al. Transanal endoscopic microsurgery and radical surgery for T1 and T2 rectal cancer [J]. *Surg Endosc*, 2003, 17(8): 1283-1287.
- [14] Jones HG, Radwan R, Davies M, et al. Clinicopathological characteristics of colorectal cancer presenting under the age of 50[J]. *Int J Colorectal Dis*, 2015, 30(4): 483-489.

(收稿日期: 2015-06-28 修回日期: 2015-09-16)