

溃疡性结肠炎相关性结直肠癌 3 例报道 并文献复习

杨虹¹, 陈志辉^{2*}

1. 中山大学附属第一医院 手术麻醉中心, 广东 广州 510080

2. 中山大学附属第一医院 胃肠外科中心, 广东 广州 510080

【摘要】 随着溃疡性结肠炎(UC)发病年龄的增长, UC 癌变的风险也会相应地增加。溃疡性结肠炎相关性结直肠癌(UC-CRC)占有结直肠癌的 1%~2%。UC-CRC 与一般结直肠癌在流行病学、发病机制、临床特征、诊治方法及预后监测等方面有明显的区别。本文总结 3 例典型的 UC-CRC 病例, 分析其临床特点和治疗结果并复习相关文献, 为此类患者的个体化治疗提供参考。

【关键词】 溃疡性结肠炎; 结直肠癌

Report of 3 cases of ulcerative colitis-associated colorectal cancer and review of the literature

Yang Hong¹, Chen Zhihui^{2*}

1. Operating Room, The First Hospital of Sun Yat-sen University, Guangzhou 510080, Guangdong, China

2. Center for Gastrointestinal Surgery, The First Hospital of Sun Yat-sen University, Guangzhou 510080, Guangdong, China

*Corresponding author: Chen Zhihui, E-mail: chzhui@mail.sysu.edu.cn

【Abstract】 The risk of ulcerative colitis-associated colorectal cancer (UC-CRC) increases with the duration of UC. The UC-CRC accounts for 1%~2% of all colorectal cancers. There are obvious differences between UC-CRC and non-UC-CRC in epidemiology, pathogenesis, clinical features, diagnosis and treatment strategy, follow-up, and prognosis. We intend to summarize 3 typical UC-CRC cases by analyzing their clinical characteristics and treatment results, and reviewing relevant literature, with an aim to provide the individualized treatment strategy for UC-CRC patients in the future.

【Key words】 Ulcerative colitis; Colorectal cancer

溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)是一种以反复发作肠道炎症和黏膜溃疡为特点的慢性非特异性肠道炎性疾病, 是炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)的其中一种类型, 病变通常累及直肠, 并向近端结肠蔓延^[1]。UC 是一种癌前病变, UC 相关性结直肠癌(ulcerative colitis-associated colorectal cancer, UC-CRC)占有结直肠癌的 1%~2%, 随着 UC 发病年龄的增长, UC 癌变的风险也会相应地增加^[2]。本文通过报道 3 例 UC-CRC 的病例, 旨在总结探讨此类疾病的临床诊治经验。

1 临床资料

1.1 病例 1 患者男性, 81 岁, 因“反复解黏液脓

血便 10 余年”于 2019 年 10 月入院。10 余年前外院确诊为“溃疡性结肠炎(全结肠型)”, 不规则服用美沙拉嗪, 不规则复查。结肠镜提示: 全结肠黏膜充血水肿, 皱襞消失, 肠壁增厚、僵硬, 以左半结肠为甚。降结肠见一大小约 0.8 cm×0.8 cm 溃疡, 披薄白苔; 距肛门 6~8 cm 处直肠见一不规则溃疡灶, 约 3 cm×2 cm, 边缘围堤状隆起, 底披黄白苔, 予活检, 质脆易出血(图 1A)。病理: 符合 UC, 直肠低分化腺癌。腹部计算机断层扫描(computed tomography, CT): 降结肠-乙状结肠-直肠形态僵硬, 管壁增厚。直肠壁局部不均匀增厚并强化, 最厚处达 13 mm, 浆膜面及周围脂肪间隙清晰, 内未见肿大淋巴结影, 不除外直肠癌可能, 降结肠-乙状结肠-直肠形态改变, 符合 UC 表现(图 1B)。

多学科协作诊疗(multi disciplinary team, MDT)

* 通信作者: 陈志辉, E-mail: chzhui@mail.sysu.edu.cn

讨论认为患者高龄,基础病多,建议行腹腔镜下全结肠切除+直肠癌根治+直肠远端封闭+永久性回肠造瘘术。患者同意手术,术中见左半结肠及直肠红肿增厚,周围系膜淋巴结无明显肿大。遂行上述术式。手术过程顺利,术中冰冻提示远切缘为阴性(图1C、1D)。术后病理:直肠低分化腺癌,浸润至肠壁黏膜下层;背景呈UC改变,周围大部分肠壁黏膜层及黏膜下层可见多量淋巴细胞、浆细胞浸润,伴多个淋巴小结形成,部分黏膜腺上皮呈低级别上皮内病变;送检26枚淋巴结,其中2枚可见转移癌。免疫组化:癌细胞Villin(+),CDX-2(+),MSH2(+),MSH6(+),MLH1(+),PMS2(+),CK20部分(+),M-CEA部分(+),CgA个别(+),Syn(-),CD56(-)。K-RAS外显子2 G12C、G12R、G12V、G12A、G13C均为阳性;NRAS、PIK3CA、BRAF均为阴性。病理分期:pT₁N₁b,pMMR,K-RAS野生型。

术后恢复顺利,考虑患者为高龄,未予辅助化疗。术后1年半发现盆腔肿瘤复发,后因并发肿瘤性小肠梗阻,再次手术解除小肠梗阻。术后予盆腔姑息性放疗,术后2年3个月因肿瘤复发、盆腔脓肿导致多器官功能衰竭死亡。

1.2 病例2 患者男性,37岁,因“反复腹痛、腹泻、血便9年余,再发20余天”于2019年7月入院。入院前9年确诊“溃疡性结肠炎(全结肠型)”。

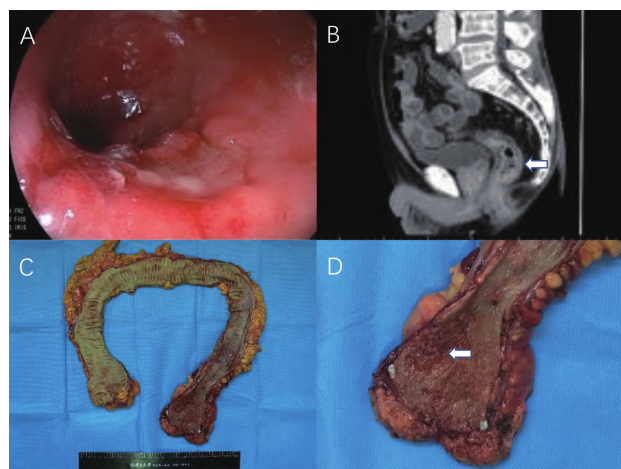


图1 溃疡性结肠炎合并直肠癌变

注:A,结肠镜示直肠溃疡性病变;B,腹部计算机断层扫描矢状面成像,白色箭头示直肠壁弥漫性增厚;C,切除标本见全直肠黏膜面右半结肠散在充血、水肿,左半结肠广泛充血、水肿、溃疡形成,直肠3.5 cm×1.5 cm浅表溃疡;D,标本局部放大,白色箭头示直肠溃疡型肿瘤,肿瘤距离下切缘约2 cm。

先后使用美沙拉秦、硫唑嘌呤、糖皮质激素等治疗。症状反复复发,曾经合并巨细胞病毒(cytomegalovirus, CMV)感染。2018年7月外院结肠镜示:UC(全结肠型、活动期),乙状结肠息肉样肿物。病理示:镜下黏膜层腺体增生,伴轻-中度异型增生,部分区域黏膜肌层见异型腺体,不排除浸润可能。10个月前我院结肠镜提示:UC(全结肠型),全结肠多发息肉样隆起病变(图2A)。病理报告:降结肠黏膜慢性炎症,部分腺体中-重度不典型增生,呈高级别上皮内瘤变;乙状结肠膜慢性炎症,部分腺体轻-中度不典型增生。MDT讨论建议患者逐步撤停激素,建议外科手术切除全结直肠,患者及家属拒绝行手术治疗。出院后患者规律服药,腹痛腹泻症状较前好转。

此次入院复查结肠镜提示:全结肠黏膜弥漫性水肿,肠管挛缩、较僵硬。回肠末端黏膜未见异常。升结肠、横结肠以及降结肠呈瘢痕样改变,其中升结肠见片状的糜烂、充血灶,范围约2 cm×2 cm,予活检;乙状结肠见多处黏膜呈息肉样隆起,其中上次肠镜怀疑隆起处大小大致同前,予活检;直肠黏膜充血、水肿、糜烂明显,见多发的不规则溃疡,边缘见大量息肉样增生,予活检。病理:符合UC,未见异型增生。CT肠造影(computed tomography enterography, CTE)提示降结肠中段管壁不规则偏心性增厚,见结节状软组织密度影突向腔内,肠壁局部凹陷,需注意息肉恶变并侵犯周围脂肪间隙,建议肠镜活检;其后方结节,考虑淋巴结肿大。近段空肠、升结肠、横结肠、降结肠下段、乙状结肠及直肠肠壁改变,考虑炎症性肠病,横结肠壁增厚较前明显,其余病灶改变不明显;肠系膜及腹膜后多个稍大淋巴结,部分较前增大(图2B)。

MDT讨论认为患者UC合并癌变可能性大,建议手术治疗。患者同意手术,2019年7月行腹腔镜辅助根治性全结直肠切除+回肠J型储袋肛管吻合+保护性回肠造口术,术中见全结直肠红肿增厚,降结肠有一大小约4 cm×3 cm的质硬肿物,可疑侵犯浆膜,周围系膜淋巴结肿大(图2C)。遂行上述术式(图2D~F)。手术过程顺利,术后病理:结肠腺癌,中分化,可见神经束侵犯,背景呈溃疡性结肠炎改变;送检42枚淋巴结,其中2枚可见转移癌;远近切缘均为阴性。免疫组化:MSH2(+),MSH6(+),MLH1(+),PMS2(+). K-RAS外显子2

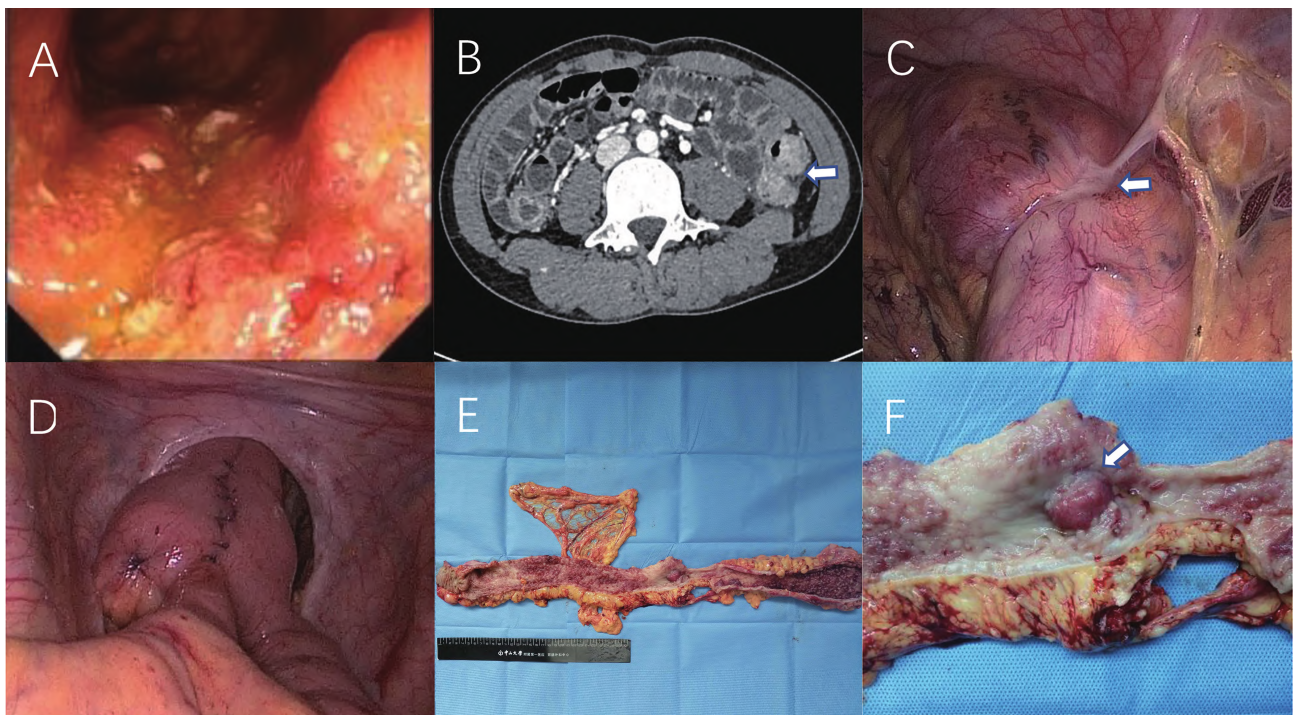


图2 溃疡性结肠炎合并降结肠癌变

注:A,结肠镜示降结肠不规则隆起型病变;B,腹部计算机断层扫描横断面,白色箭头示降结肠肿瘤;C,术中所见,白色箭头示降结肠远端肿瘤,可疑侵犯浆膜;D,回肠J型储袋肛管吻合;E,切除标本见全直肠黏膜面广泛充血、水肿、溃疡形成,降结肠隆起型肿物;F,标本局部放大,白色箭头示降结肠肿瘤。

G12C、G12R、G12V、G12A、G13C 均为阳性;NRAS、PIK3CA、BRAF 均为阴性。病理分期:pT₄aN₁b, pMMR, K-RAS 突变型。

术后恢复顺利,给予 CapeOX 方案化疗 8 个疗程。术后 10 个月返院还纳回肠造口。2022 年 7 月末次随访未见肿瘤复发。

1.3 病例 3 患者男性,46 岁,因“反复解黏液血便 8 年,加重 1 个月”于 2020 年 12 月入院。8 年前外院诊断为溃疡性结肠炎,不规则服用“美沙拉嗪及中药”,未规律复查。我院结肠镜检查提示:肛门指检可触及质硬结节。进镜约 5 cm 开始可见黏膜充血水肿,多发结节状隆起,覆不规则溃疡。至 15 cm 直乙交界处肠腔狭窄,见自发性出血,尝试进镜内镜不能通过,予活检后退镜,活检质硬,渗血明显(图 3A)。病理提示:中-低分化腺癌,伴溃疡形成。磁共振弹性成像(magnetic resonance elastography, MRE)提示:肠道多发肠壁增厚,以直肠病变最为严重,考虑 UC。乙状结肠与直肠交界处肠道狭窄不伴近端肠管扩张(图 3B)。正电子发射断层显像(positron emission tomography, PET)-CT 提示:直肠上段-直乙交界处管壁明显增厚,代

谢活跃,结合病理回报,考虑恶性肿瘤,肠周及肠系膜根部多发淋巴结影,部分代谢增高,考虑转移;余肠壁广泛增厚,代谢增高,符合 UC。

MDT 讨论认为患者 UC 合并直肠癌变,建议手术治疗。征得患者同意后于 2021 年 1 月行腹腔镜全结肠切除+经腹会阴联合直肠癌根治术(Miles 手术)+永久性回肠造口术。术中见全结直肠红肿增厚,直肠肿瘤侵出浆膜,周围淋巴结肿大(图 3C)。遂行上述术式(图 3D~F)。手术过程顺利,术后病理:结直肠可见连续分布的慢性结肠炎,炎症主要累及结肠壁黏膜层,可见结肠黏膜绒毛化及较多隐窝分支变形,并见少量隐窝脓肿,黏膜下层可见纤维及淋巴滤泡增生,部分区域(约直肠范围)腺上皮异型增生并癌变,为直肠中-低分化腺癌,浸润肠壁全层并局灶突破浆膜层,并见神经束及脉管侵犯,另见淋巴结 12 枚,可见转移癌(1/12)。病变符合全结直肠溃疡性结肠炎伴直肠浸润性腺癌;两切缘未见癌。免疫组化:MSH2(+), MSH6(+), MLH1(+), PMS2(+). K-RAS、NRAS、PIK3CA、BRAF 均为阴性。病理分期:pT₄aN₁a, pMMR, K-RAS 野生型。

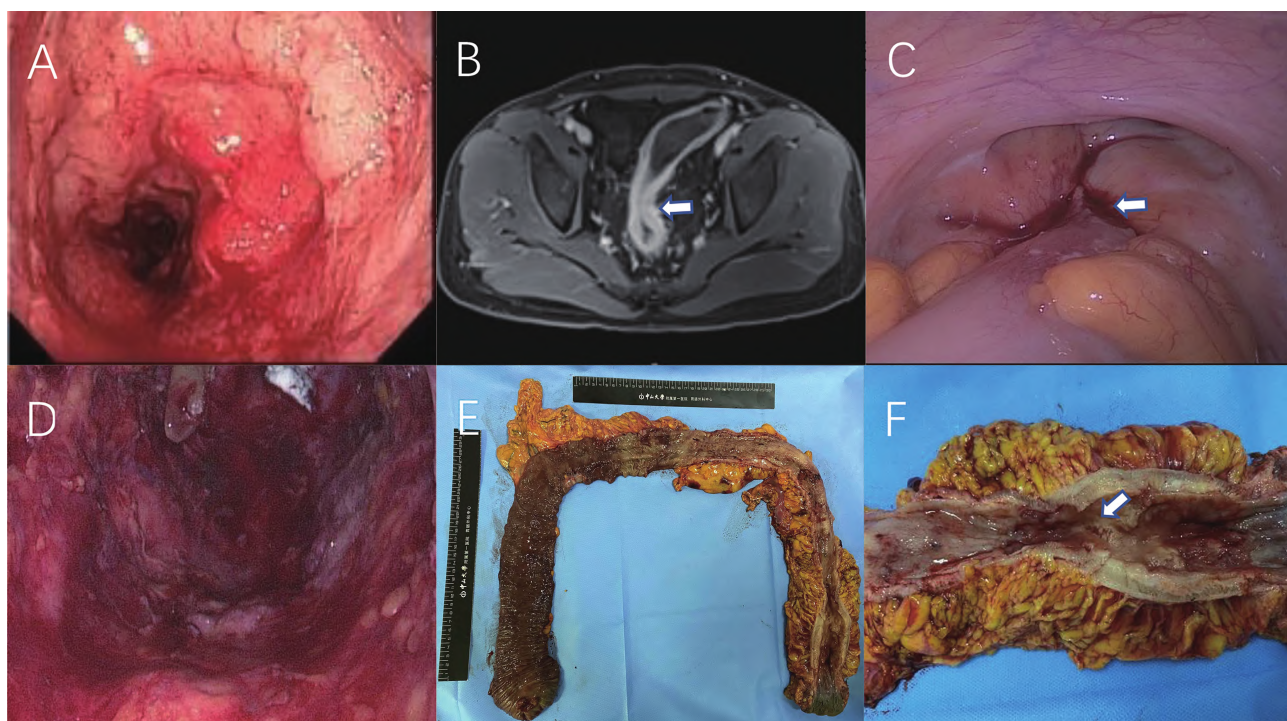


图3 溃疡性结肠炎合并直肠癌变

注:A,结肠镜示直肠狭窄,充血水肿,多发结节状隆起,覆不规则溃疡;B,磁共振弹性成像横断面,白色箭头示直肠肠壁增厚,肠腔狭窄;C,术中所见,白色箭头示直肠肿瘤侵犯浆膜;D,腹腔镜全结肠切除+经腹会阴联合直肠癌根治术后盆腔创面展示;E,切除标本见全直肠黏膜面广泛充血、水肿、溃疡形成,乙状结肠下段-直肠-肛管弥漫增厚、肠壁僵硬;F,标本局部放大,白色箭头示肠壁弥漫增厚,肠腔狭窄。

术后恢复顺利,给予CapeOX方案化疗8个疗程。2022年6月末次随访未见肿瘤复发。

2 讨论

UC-CRC的发生与初始发病年龄、病变范围、炎症严重程度、合并原发性硬化性胆管炎等因素相关^[3]。一项荟萃分析发现,IBD患者的结直肠癌(colorectal cancer,CRC)的标化发病率比率为1.7,IBD初始发病年龄越小,CRC的发病率越高,30岁以下发病患者的CRC标化发病率比率7.2。在病程10、20和>20年后,CRC的累积风险分别为1%、2%和5%。病程较长、疾病广泛、年轻时诊断为IBD的患者发生CRC的风险显著较高^[4]。另外一项纳入中国5家大型教学医院1998年至2009年3922例UC患者的回顾性研究发现,UC患者CRC总患病率为0.87%,病程10年、20年、30年的CRC发病率分别为1.15%、3.56%、14.36%,较长的病程、广泛的结肠炎和不典型增生是发生CRC的危险因素^[5]。本组病例的病程均较长、病变范围均为全结肠型,与文献报道一致。

关于老年UC患者是否具有更高的CRC发病率,目前存在争议,有报道认为老年发病的炎症性肠病患者的CRC发生率更高^[6]。而Everhov等利用丹麦和瑞典国家患者登记册和组织病理学数据分析1969年至2017年21224例年龄 ≥ 60 岁的UC患者资料,结果发现:随访142635人年,1.90%被诊断为CRC,而在对照人群中为2.34%(中位随访6年和7年);在IBD诊断后的第1年,CRC的发病风险约为对照人群的2.48倍(95%CI=2.03~3.02),但在随访第1年后下降为0.78(95%CI=0.69~0.88);UC患者和普通人群的CRC死亡风险相似。因此,该研究认为老年UC患者发生CRC的额外风险可能是由于偏倚,初始IBD诊断后超过1年的CRC发病风险低于大部分未经筛查的对照人群,应更加强调老年IBD患者的内镜筛查和监测^[7]。

病变范围是影响UC癌变的另外一个重要因素。UC累及直肠、左半结肠、全结肠的CRC标化发病率比率依次为1.7、2.8和14.8^[8]。

UC-CRC的发病机制仍未完全明确。与散发

性CRC的发病模式“突变积累-腺瘤-癌变”不同,而UC癌变模式为“炎症-不典型增生(轻、中、重)-癌变”。UC患者的肠道炎症严重程度与不典型增生呈正相关,炎症负荷的增加可能导致较高的DNA异倍体和恶性肿瘤发生^[9]。散发性CRC的发生发展是由APC(早期)-K-ras(中期)-p53(晚期)基因突变模式驱动^[10]。而在UC-CRC发病过程中,p53的突变可能是早期事件,APC和K-ras的突变分析较低或在晚期发生^[11]。APC、K-RAS基因的低突变率可以解释为什么本组UC-CRC病例的大体外观以平坦型病变为主,而非散发性CRC中常见的腺瘤息肉状病变;对于病例2,其肿瘤大体外观为隆起型,K-RAS为突变型,与上述文献报道一致。

错配修复缺陷导致的微卫星不稳定性(microsatellite instability, MSI)是CRC发生的原因之一。本组UC-CRC均为微卫星稳定性肿瘤,与文献报道的IBD-CRC的MSI-H的发生率较低(8.3%)一致^[12]。与散发性MSI-H CRC相比,IBD-CRC患者在诊断时的年龄更小,不以女性为主,也不以右侧为主,表现为MLH1、MSH2、MSH6、PMS2和MLH1等错配修复缺陷的异质性及频繁的BRAF突变。上述特点可能与遗传性MSI-H肿瘤中观察到的机制更加相似^[12]。一项纳入8034例IBD-CRC和810526例非IBD CRC患者荟萃分析发现,IBD-CRC患者的总生存率和肿瘤特异性生存率均显著低于非IBD-CRC患者,UC-CRC患者的总生存率优于克罗恩病相关CRC,与非IBD-CRC相比,IBD-CRC患者的特征是分化差、黏液性或印戒细胞癌、同时性多源肿瘤、右半结肠癌为主、男性患者为主、R0切除率降低^[13]。本组病例均为微卫星稳定型,其中2例直肠癌患者的病理类型均为低分化腺癌,提示其治疗难度更大,预后更差。

UC相关性直肠癌是一种更为复杂的疾病,关于UC相关性直肠癌的治疗的报道较少。Carvello等^[14]报道了132例UC-CRC患者,其中46例为直肠癌,UC发病至直肠癌确诊的中位时间为17.5年,21例在术前诊断为早期肿瘤(cT₁~T₂/N₀),11例腹膜返折以下的局部晚期肿瘤患者接受了新辅助放化疗,其余患者先行手术。超过2/3的手术为保肛手术,96%的患者使用了微创方法,没有中转开放。中位随访时间为44个月,3例(6%)患者出现局部复发,3年肿瘤特异性生存率为94%、3年

无病生存率为86%。由此可见,外科手术可以为UC相关性直肠癌患者提供出色的肿瘤学和肛门功能效果。外科、消化内科和肿瘤科医生之间的MDT是确保为个体患者获得最优治疗的关键。其中全结直肠切除、回肠J型储袋肛管吻合术(ileal pouch-anal anastomosis, IPAA)是UC外科手术的基础^[15]。传统IPAA手术不强调血管根部结扎、系膜淋巴结廓清及严格遵循全结肠系膜切除/全直肠系膜切除等原则,但对于UC-CRC患者,上述原则应当予以严格执行。

UC-CRC患者总体预后不良,与散发性CRC相比,Ⅲ~Ⅳ期UC-CRC患者的生存率明显更差^[16];而老年人的UC-CRC的预后明显更差^[17,18]。本组病例1的直肠肿瘤T分期较早(T₁),却最先出现局部复发,从诊断UC至CRC相关死亡的间隔非常短,提示对这类患者需要制定更个体化的治疗方案,更密切地监测和随访。

综上所述,我们通过总结3例UC-CRC病例并复习相关文献,对UC-CRC的流行病学、发病机制、临床特征、诊治方法及预后监测等方面进行梳理,为此类患者的个体化治疗提供参考。

参考文献

- [1] QIU Y, CHEN B, LI Y, et al. Risk factors and long-term outcome of disease extent progression in Asian patients with ulcerative colitis: a retrospective cohort study [J]. BMC Gastroenterol, 2019, 19(1): 7.
- [2] LOPEZ A, POUILLON L, BESUGERIE L, et al. Colorectal cancer prevention in patients with ulcerative colitis [J]. Best Pract Res Clin Gastroenterol, 2018, 32-33:103-109.
- [3] 郭俏, 徐杨. 溃疡性结肠炎癌变机制及预防的研究进展[J]. 国际病理科学与临床杂志, 2012, 32(03): 253-259.
- [4] LUTGENS MW, VAN OIJEN MG, VAN DER HEIJDEN GJ, et al. Declining risk of colorectal cancer in inflammatory bowel disease: an updated meta-analysis of population-based cohort studies [J]. Inflamm Bowel Dis, 2013, 19(4): 789-799.
- [5] GONG W, LV N, WANG B, et al. Risk of ulcerative colitis-associated colorectal cancer in China: a multi-center retrospective study [J]. Dig Dis Sci, 2012, 57(2): 503-507.
- [6] CHEDDANI H, DAUCHET L, FUMERY M, et al. Cancer in Elderly Onset Inflammatory Bowel Disease: A Population-Based Study [J]. Am J Gastroenterol, 2016, 111(10):1428-1436.
- [7] WANG Z, ZHANG H, YANG H, et al. The Incidence Rate and Risk Factors of Malignancy in Elderly-Onset Inflammatory Bowel Disease: A Chinese Cohort Study From 1998 to 2020 [J]. Front Oncol, 2021, 11:788980.
- [8] EKBOM A, HELMICK C, ZACK M, et al. Ulcerative colitis and

- colorectal cancer A population-based study [J]. *N Engl J Med*, 1990, 323(18): 1228-1233.
- [9] CHOI WT, SALOMAO M, ZHAO L, et al. Goblet Cell - Deficient and Crypt Cell Dysplasias in Inflammatory Bowel Disease are Often Associated with Flat/Invisible Endoscopic Appearance and Advanced Neoplasia on Follow-Up [J]. *J Crohns Colitis*, 2022,16(1):98-108.
- [10] AFANADOR CH, PALACIO KA, ISAZA LF, et al. Molecular characterization of colorectal cancer patients [J]. *Biomedica*, 2022, 42(Sp. 1):154-171.
- [11] SARAGGI D, FASSAN M, MESCOLI C, et al. The molecular landscape of colitis-associated carcinogenesis [J]. *Dig Liver Dis*, 2017, 49(4): 326-330.
- [12] SVRCEK M, EL-BCHIRI J, CHALASTANIS A, et al. Specific clinical and biological features characterize inflammatory bowel disease associated colorectal cancers showing microsatellite instability[J]. *J Clin Oncol*, 2007, 25(27): 4231-4238.
- [13] LU C, SCHARDEY J, ZHANG T, et al. Survival Outcomes and Clinicopathological Features in Inflammatory Bowel Disease - Associated Colorectal Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis[J]. *Ann Surg*, 2021.
- [14] CARVELLO M, BELLATO V, MAROLI A, et al. A Multidisciplinary Approach to Rectal Cancer Treatment in Ulcerative Colitis Results in High Rate of Restorative Minimally Invasive Surgery[J]. *J Crohns Colitis*, 2022, 16(2): 244-250.
- [15] 中华医学会消化病学分会炎症性肠病学组. 炎症性肠病外科治疗专家共识[J]. *中华炎症肠病杂志*, 2020, 4(3): 180-199.
- [16] ARHI C, ASKARI A, NACHIAPPAN S, et al. Stage at Diagnosis and Survival of Colorectal Cancer With or Without Underlying Inflammatory Bowel Disease: A Population-based Study[J]. *J Crohns Colitis*, 2021, 15(3): 375-382.
- [17] NERI B, SCRIBANO ML, ARMUZZI A, et al. Incident Colorectal Cancer in Inflammatory Bowel Disease [J]. *Cancers (Basel)*, 2022, 14(3): 721.
- [18] NARULA N, HU A, NGUYEN GC, et al. Periodic Colonoscopies Are Associated with Improved Survival and Prognosis of Colorectal Cancer in Ulcerative Colitis [J]. *Dig Dis Sci*, 2022, 67(5): 1850-1857.

·读者·作者·编者·

本刊对视频投稿的要求

为了促进同行之间的技术交流、强化继续教育,本刊特开辟的视频之窗栏目,为此提供一个极佳的交流平台。本刊视频发表要求如下:可采用 AVI、MPEG 和 RAM 等常用格式。视频文件的压缩格式需计算机常用操作系统支持。视频文件的音频和视频图像要同步。窗口尺寸要能够清晰显示图像细节,不低于 352×288 像素。字幕工整、清晰、易于辨认。字幕出现时间应与配音或者内容相协调一致。视频时长 20 min 左右为宜。需要有对该手术进行文字说明和简要的步骤说明,此外需附上个人照片和简介,包括目前任职情况、主攻方向、已经发表的文章情况,以及主持的科研项目等。来稿请发送至本刊编辑部 E-mail: digestiveoncology@163.com 或通过我刊网上投稿系统投稿。此栏目不收取任何费用,欢迎各位作者踊跃投稿。