

# 同时性多原发结直肠印戒细胞癌 1 例并文献复习

陈亚男, 刘静\*

武汉大学中南医院 消化内科/湖北省肠病医学临床研究中心/肠病湖北省重点实验室,  
湖北 武汉 430071

**【摘要】** 同时性多原发结直肠癌(SCRC)被定义为初始诊断时在患者结直肠中发现一种以上的原发性恶性病变,与单发性结直肠癌相比,是一种比较罕见的结直肠癌类型,以印戒细胞癌为病理表现的同时性多原发结直肠癌更为罕见,因此早期识别极为重要。本文报道 1 例在回盲部和乙状结肠发生的同时性原发印戒细胞癌的病例,患者为 67 岁女性,因间断轻度腹痛、腹胀半年入日间病房(24 h 出入院),患者仅为行胃息肉切除,考虑患者有腹痛症状,我们建议行腹部计算机断层扫描检查,结果提示回盲部肠壁可疑增厚伴异常强化,进一步完善肠镜、病理确诊为同时性多原发结直肠印戒细胞癌。同时性多原发结直肠印戒细胞癌病理类型差,缺乏典型临床表现,一经发现通常处于晚期,早发现、早诊断对于治疗、预后极为重要。

**【关键词】** 印戒细胞癌; 同时性多原发结直肠癌; 病例报道

## One case of Synchronous multiple primary colorectal signet ring cell carcinoma and review of literature

Chen Yanan, Liu Jing\*

Department of Gastroenterology, Zhongnan Hospital of Wuhan University, Wuhan 430071, Wuhan, China

\*Corresponding author: Liu Jing, E-mail: liujing\_GI@whu.edu.cn

**【Abstract】** Synchronous multiple primary colorectal cancer is defined as the discovery of more than one primary malignant lesion in the patient's colorectum at the time of initial diagnosis and is a relatively rare type of colorectal cancer compared to single colorectal cancer. Simultaneous multiple primary colorectal cancer with signet ring cell carcinoma as the pathological manifestation is more rare, so early identification is extremely important. We reported a case of synchronous primary signet ring cell carcinoma in the ileocecal region and sigmoid colon. The patient was a 67-year-old woman who was admitted to the day ward (24-hour admission and discharge). She was admitted to the hospital for gastric polypectomy. Considering that the patient had abdominal pain symptoms, we recommended abdominal CT examination. The results indicated suspicious thickening of the ileocecal bowel wall with abnormal enhancement. We further performed colonoscopy and histopathologically confirmed the diagnosis of synchronous multiple primary colorectal signet ring cell carcinoma. Synchronous multiple primary colorectal signet ring cell carcinoma has a poor pathological type and lacks typical clinical manifestations. Once found, it is usually at an advanced stage. Early detection and early diagnosis are extremely important for treatment and prognosis.

**【Key words】** Signet ring cell carcinoma; Synchronous multiple colorectal carcinoma; Case report

胃肠道恶性肿瘤一直以来是公共卫生面临的重大挑战<sup>[1]</sup>。同时性多原发结直肠癌(synchronous colorectal carcinoma, SCRC)是指在初始诊断时在单个患者结直肠中出现 1 个以上的恶性病变,占

所有结直肠癌的 1%~8%<sup>[2]</sup>。大多数结直肠癌的病理类型是腺癌,印戒细胞癌是一种恶性程度较高的低分化腺癌。结直肠原发性印戒细胞癌(signet ring cell carcinoma, SRCC)罕见,发生率低于 1%<sup>[3]</sup>。快速增殖、转移、弥漫性浸润和低分化水平通常是印戒细胞癌的特点<sup>[4]</sup>。近年来,关于肠道中单原发性印戒细胞癌的报道很多,但关于同时性多原发

基金项目:国家自然科学基金(82072753)

\*通信作者:刘静, E-mail: liujing\_GI@whu.edu.cn

病变的文献很少。本文报道1例罕见的回盲交界处和乙状结肠同时性多原发印戒细胞癌,伴有广泛的腹膜转移。本文对该患者的临床资料进行整理,行回顾性分析,并复习相关文献。

## 1 病例报道

患者为1例67岁女性,间断轻度脐周痛和腹胀半年,疼痛呈间歇性,排便后可以缓解。病程中患者无排便习惯改变,无便血,无腹泻,无恶心、呕吐以及体重减轻。3个月后,患者排便后腹痛无法缓解,遂就诊于当地医院。医院胃镜检查结果显示,胃大弯中间部分有一个宽基底隆起,大小约为0.6 cm×0.5 cm,当时未行结肠镜检查。患者被诊断为胃息肉,择期行内镜下胃息肉切除术。半个月后,患者为行胃息肉切除就诊于武汉大学中南医院消化内科门诊,门诊以“胃息肉”收治入院。

患者2年前行肠镜检查提示未见明显异常。既往青光眼病史。否认有吸烟、饮酒史。她的父亲在95岁时死于肺癌,无遗传性肠道疾病家族史。

入院后的体格检查如下:体温,36.2°C;心率,91次/min;血压,120/60 mmHg;呼吸频率,20次/min。腹部体格检查无明显阳性体征。

常规实验室检查显示:淋巴细胞百分比15.8%(正常范围为20%~50%);单核细胞百分比11.7%(正常范围为3%~10%);超敏C反应蛋白,11.8 mg/L(正常范围为0~3.0 mg/L);红细胞沉降率23 mm/h(正常范围为0~20 mm/h)。其他血常规指标和肝肾功能指标均正常。糖基抗原CA125的水平为325.6 U/ml(正常范围为35 U/ml),胃蛋白酶原II(PG II)为13.01 ng/ml(正常范围为<13 ng/ml),两者均升高。其他胃肠道肿瘤标志物(如癌胚抗原、甲胎蛋白、糖类抗原19-9)均在正常范围内。此外,结核菌素纯蛋白衍生物(tuberculin pure protein derivative, PPD)试验和结核病感染T细胞点(tuberculosis infection T cell spot test, T-SPOT)试验均为阴性。

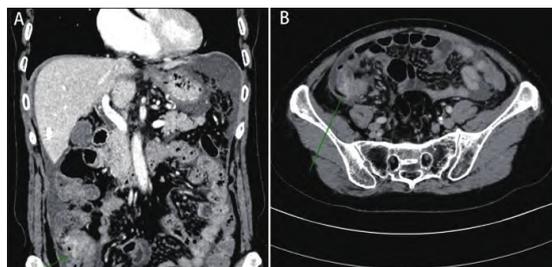


图1 腹部计算机断层扫描结果

胃镜检查显示多发性胃息肉(5个息肉,大小约0.2 cm×1.0 cm)和慢性浅表性胃炎。胃息肉活检显示良性基底腺息肉。腹部计算机断层扫描(computed tomograph, CT)提示:回盲部肠壁可疑增厚伴异常强化,腹膜增厚伴絮状影及小结节影,腹水;系膜区及腹膜后多发淋巴结,部分稍大(图1)。因此,进行了结肠镜检查以明确诊断。结肠镜进镜至回盲部(图2A、2B):回盲瓣肿胀,镜身无法通过,回盲部黏膜充血肿胀,肠腔变形,无法暴露全貌;乙状结肠-直肠(图2C、2D):距肛门13~18 cm肠管变形,稍狭窄,镜身勉强通过,黏膜隆起,距离肛门16~18 cm可见黏膜充血肿胀,质脆,接触易出血。肠镜诊断为:大肠多发性病变性质待查(怀疑有恶性肿瘤转移或腹膜炎可能)。组织病理学检查(取回盲部5块,乙状结肠4块)提示为印戒细胞癌(图3)。随后盆腔磁共振成像(平扫+增强扫描)证实乙状结肠-直肠及回盲部肠壁增厚,盆腔少量积液。脑部CT检查结果未发现转移性病变。患者进一步行全身正电子发射计算机断层扫描(positron emission tomography and computed tomography, PET/CT)(图4A),检查所得:①回盲部肠壁增厚,周围伴多发淋巴结,代谢异常增高;乙状结肠-直肠管壁增厚,与盆腔增厚腹膜分界不清,代谢异常增高。以上符合恶性肿瘤性病变征象。②腹盆腔腹膜多发增厚,代谢异常增高;右侧内乳区、双侧膈上、腹膜后腹主动脉旁多发淋巴结,部分代谢轻度异常增高。以上多考虑为转移性病变。③左侧胸腔少许积液;腹盆腔积液。④探测部位未见明显恶性肿瘤病变及转移征象。PET/CT检查证实肿瘤位于回盲部交界处和乙状结肠,其位置与先前结肠镜检查中描述的相同,并伴有多部位转移。

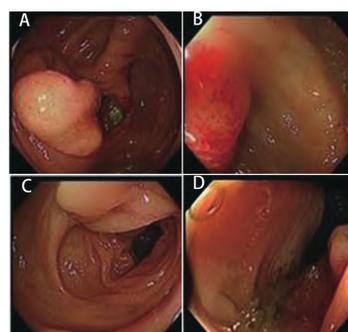


图2 结肠镜检查结果

注:A,回盲瓣;B,回盲交界处;C,乙状结肠;D,直肠。回盲部:回盲瓣肿胀,镜身无法通过,回盲部黏膜充血肿胀,肠腔变形,无法暴露全貌;乙状结肠-直肠,距肛门13~18 cm肠管变形,稍狭窄,镜身勉强通过,黏膜隆起,距离肛门16~18 cm可见黏膜充血肿胀,质脆,接触易出血。

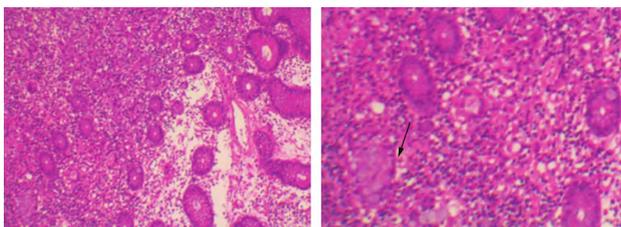


图3 结肠镜活检标本的组织病理学检查(苏木精-伊红染色,×20)

根据上述结果,患者被诊断为回盲部恶性肿瘤、乙状结肠恶性肿瘤和腹膜继发恶性肿瘤。经过术前评估,患者入院的第10天行腹腔镜探查术。术中发现腹水量约2000 ml,大网膜完全瘤化,腹壁、小肠系膜可见散在种植结节,腹膜癌指数(peritoneal carcinomatosis index, PCI)评分27分。考虑患者无法实施根治术,遂放置4根腹腔热灌注化疗管。术后行4次腹腔热灌注化疗(雷替曲塞4 mg+洛铂50 mg),术后患者无明显并发症。半个月后,患者接受FOLFOX6奥沙利铂针150 mg静脉滴注每天1次,第1天;亚叶酸钙600 mg,静脉注射,每天1次,第1天;氟尿嘧啶650 mg每天1次,静脉注射氟尿嘧啶4000 mg,第1天输液泵泵入,持续44 h+

西妥昔单抗0.5 g,每天1次,静脉注射)进行辅助化疗,患者耐受性良好。化疗6个周期后,PET/CT(图4B)与之前的比较相比:①回盲部、乙状结肠-直肠肠壁略增厚,代谢不高;腹腔内脂肪间隙模糊,大网膜及肠系膜增厚,腹膜后腹主动脉旁小淋巴结,代谢不高。与之前相比,病灶明显缩小,代谢程度减低,符合恶性肿瘤性病变伴转移治疗后改变,病灶活性明显受抑。②全身骨髓代谢弥散增高,考虑多为升血细胞药物治疗后改变;脾脏代谢弥散轻度增高,考虑多为反应性改变所致。③探测部位未见明显恶性肿瘤和转移征象。化疗11个周期后,患者因严重的全身腹痛入院,随后出现嗜睡、意识模糊、心率加快、血压下降。我们与患者及其家人充分沟通病情后,他们决定保守治疗。2021年12月8日,患者死于心肺衰竭、腹部感染、肠梗阻,从确诊到死亡仅有155 d。

## 2 讨论

结直肠癌是男性和女性癌症死亡的第三大原因,在美国,结直肠癌5年生存率约66.7%<sup>[5]</sup>。印戒细胞癌是一种特殊类型的黏液分泌型腺癌,是具有高度侵袭性的恶性肿瘤,仅占结直肠癌病理

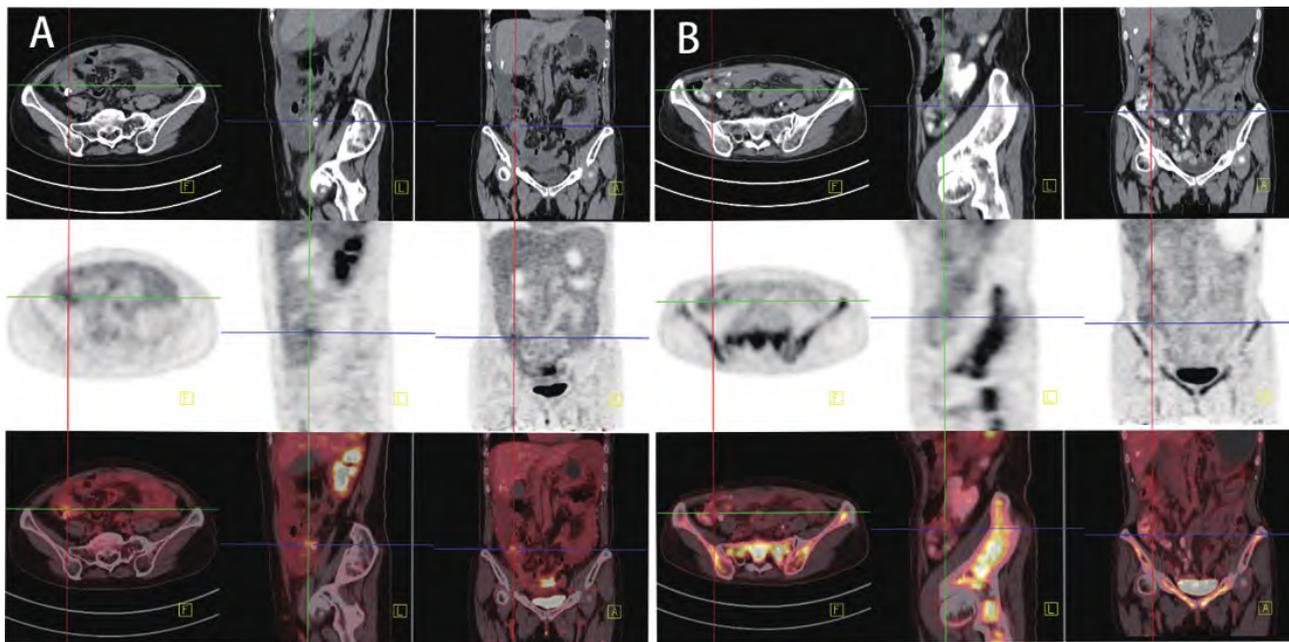


图4 全身计算机正电子发射断层扫描 PET/CT

注:A,治疗前,回盲部肠壁增厚,周围伴多发淋巴结,代谢异常增高;乙状结肠-直结肠管壁增厚,与盆腔增厚腹膜分界不清,代谢异常增高。以上符合恶性肿瘤病变征象。腹盆腔腹膜多发增厚,代谢异常增高;右侧内乳区、双侧膈上、腹膜后腹主动脉旁多发淋巴结,部分代谢轻度异常增高。以上多考虑为转移性病变。B,化疗6个周期后,回盲部、乙状结肠-直结肠壁略增厚,代谢不高;腹腔内脂肪间隙模糊,大网膜及肠系膜增厚,腹膜后腹主动脉旁小淋巴结,代谢不高。与之前相比,病灶明显缩小,代谢程度减低,符合恶性肿瘤性病变伴转移治疗后改变,病灶活性明显受抑。

类型的1%<sup>[6]</sup>。印戒细胞名称最初是源于肿瘤的镜下特征,显微镜下显示肿瘤细胞胞质丰富、充满黏液,并且细胞核被挤压在细胞质的一侧,呈现“印戒”样。如果组织超过50%由印戒细胞组成,则被诊断为印戒细胞癌。

同时性多原发结直肠癌被定义为在初始诊断6个月内发现的一种以上的恶性肿瘤,占所有结直肠癌的8%。同时性多原发性癌的诊断至关重要,因为针对这类患者的分期评估和治疗方法不同。同时性多原发癌的诊断标准如下:①肿瘤在6个月内发生在不同器官;②每个肿瘤都是恶性的;③每个肿瘤都有自己的转移途径;④应排除转移性或复发性肿瘤<sup>[7]</sup>。该患者通过胃镜、结肠镜检查 and 病理学活检证实,胃息肉为良性基底腺息肉,乙状结肠和回盲部肿块为印戒细胞癌。这些隆起病变为独立生长的恶性肿瘤病灶,以黏膜息肉样突出病变为主,散布在乙状结肠和回盲部处,具有明显的边界。此外,PET/CT的结果进一步支持乙状结肠和回盲交界处是原发性病变而不是转移性病变。因此,我们得出结论,这是回盲部和乙状结肠同时性多原发性印戒细胞癌的罕见病例。

近年来,脂肪饮食摄入量的增加,红肉、糖和动物源性食物的大量摄入,同时久坐行为和肥胖率的增加导致结直肠癌的发病率升高<sup>[8-9]</sup>。高龄、遗传性结直肠癌、男性、吸烟和每日饮酒量超过600 ml是同时性多原发性结直肠癌发病率的独立危险因素<sup>[10]</sup>。临床上,与传统的结直肠癌相比,结直肠印戒细胞癌多发生在年轻个体中(确诊年龄多在48~70岁),并且似乎更常发生在女性中<sup>[11]</sup>。此外,结直肠印戒细胞癌在首次诊断时通常处于更晚期的肿瘤阶段,腹膜转移和淋巴浸润率高,相比于传统的结直肠腺癌,其肝、骨和肺转移发生率相对较低<sup>[12]</sup>。在该病例中,患者唯一的症状是轻度的间歇性腹痛,没有改变排便习惯、黑便,即使在腹膜转移阶段,症状也可能很轻,以至于患者没有重视,这可能导致诊断明显延迟。

印戒细胞癌与黏液腺癌具有相同的分子特征,并且与传统的结直肠腺癌相比,它的KRAS和BRAF突变发生率更高,与KRAS和BRAF野生型患者相比,这类患者的中位总生存期更短<sup>[11]</sup>。此外,结直肠印戒细胞癌的分子特征包括高度微卫

星不稳定性,高度CpG岛甲基化表型,以及长散布元件-1的更高甲基化水平<sup>[13]</sup>。

根据第7届美国癌症联合会的TNM分类系统,印戒细胞癌被评估为不良预后的独立危险因素<sup>[14]</sup>。同时性多原发结直肠癌患者比单原发结直肠癌患者预后差<sup>[15]</sup>。同时,年龄 $\geq 65$ 岁、高分级、高腹膜癌指数、淋巴结受累、腹膜转移和位于右结肠的肿瘤与预后不良相关<sup>[16-19]</sup>。不幸的是,该患者具备上述所有不良预后因素。

结直肠同时性多原发恶性肿瘤的主要治疗方式是手术切除。手术方法决策是非常困难的,因为同时性多原发癌的复杂临床特征和个体差异需要在术前评估<sup>[2]</sup>。如果肿瘤彼此不靠近(在同时性多原发结直肠癌占比约13%),例如,一个肿瘤位于右侧半结肠,同时另一个肿瘤位于直肠中,则需要更广泛的手术,即需要2次单独的切除和2次吻合<sup>[20]</sup>。伴有腹膜转移且腹膜癌指数 $>20$ 分的结直肠癌患者接受肿瘤细胞减灭手术(cytoreductive surgery, CRS)和腹腔热灌注化疗(hyperthermic intraperitoneal chemotherapy, HIPEC)后生存期约为1年,与仅行腹腔探查术患者相比总生存期翻了一番<sup>[21]</sup>。然而,除腹腔外的其他器官的远处转移和小肠接合留下不到2 m的健康小肠是CRS和HIPEC的排除标准。在本病例中,病变已转移到腹腔以外的远处、小肠受累,以及腹膜癌指数为27分。基于上述情况,患者无法进行根治性手术,也无需进行减瘤术。腹腔镜探查术后行4次腹腔热灌注化疗(雷替曲塞4 mg+洛铂50 mg),经过11个周期的FOLFOX6进行辅助化疗后,患者死于心肺衰竭和腹腔内感染。从确诊开始,患者仅存活了155 d,提示该疾病进展迅速。

同时性多原发结直肠印戒细胞癌是一种罕见的结直肠恶性肿瘤,该患者为了行胃息肉切除入日间病房,轻度间断腹痛症状未引起患者重视,若未行腹部CT检查,行胃息肉切除后出院将进一步延误诊断、治疗。同时性多原发印戒细胞癌病理类型差,缺乏典型临床表现,一经发现通常处于晚期,早发现、早诊断对于治疗、预后极为重要。结直肠多原发性癌尽管不常见,术前仍需结肠镜检查以确定是否存在多发性病灶。

## 参考文献

- [1] ARNOLD M, ABNET CC, NEALE RE, et al. Global Burden of 5 Major Types of Gastrointestinal Cancer [J]. *Gastroenterology*, 2020, 159(1): 335–349.
- [2] CHENG J, LIU X, SHUAI X, et al. Synchronous triple colorectal carcinoma: a case report and review of literature [J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2015, 8(8): 9706–9711.
- [3] KRSTESKA B, JOVANOVIĆ R, EFTIMOV A, et al. Signet ring cell carcinoma of rectum metastasizing to synchronous renal cell carcinoma: a case report [J]. *J Med Case Rep*, 2021, 15(1): 123.
- [4] NITSCHKE U, ZIMMERMANN A, SPETH C, et al. Mucinous and signet-ring cell colorectal cancers differ from classical adenocarcinomas in tumor biology and prognosis [J]. *Ann Surg*, 2013, 258(5): 775–783.
- [5] EL-SHAMI K, OEFFINGER KC, ERB NL, et al. American Cancer Society Colorectal Cancer Survivorship Care Guidelines [J]. *CA Cancer J Clin*, 2015, 65(6): 428–455.
- [6] HENRY M, DELAVARI N, WEBBER J. Undiagnosed Case of Signet Ring Cell Colorectal Carcinoma: A Case Report and Review of the Literature [J]. *Clin Colorectal Cancer*, 2020, 19(3): e83–e86.
- [7] HU MN, LV W, HU RY, et al. Synchronous multiple primary gastrointestinal cancers with CDH1 mutations: A case report [J]. *World J Clin Cases*, 2019, 7(13): 1703–1710.
- [8] BOUVARD V, LOOMIS D, GUYTON KZ, et al. Carcinogenicity of consumption of red and processed meat [J]. *Lancet Oncol*, 2015, 16(16): 1599–1600.
- [9] FEDIRKO V, TRAMACERE I, BAGNARDI V, et al. Alcohol drinking and colorectal cancer risk: an overall and dose-response meta-analysis of published studies [J]. *Ann Oncol*, 2011, 22(9): 1958–1972.
- [10] KUO YH, HUNG HY, YOU JF, et al. Common habitual behaviors and synchronous colorectal cancer risk: a retrospective case-control study [J]. *Int J Colorectal Dis*, 2019, 34(8): 1421–1430.
- [11] REMO A, FASSAN M, VANOLI A, et al. Morphology and Molecular Features of Rare Colorectal Carcinoma Histotypes [J]. *Cancers (Basel)*, 2019, 11(7): 1036.
- [12] LIANG Z, YAN D, LI G, et al. Clinical Analysis of Primary Colorectal Signet-Ring Cell Carcinoma [J]. *Clin Colorectal Cancer*, 2018, 17(1): e39–e44.
- [13] INAMURA K, YAMAUCHI M, NISHIHARA R, et al. Prognostic significance and molecular features of signet-ring cell and mucinous components in colorectal carcinoma [J]. *Ann Surg Oncol*, 2015, 22(4): 1226–1235.
- [14] EDGE SB, COMPTON CC. The American Joint Committee on Cancer: the 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM [J]. *Ann Surg Oncol*, 2010, 17(6): 1471–1474.
- [15] HE W, ZHENG C, WANG Y, et al. Prognosis of synchronous colorectal carcinoma compared to solitary colorectal carcinoma: a matched pair analysis [J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2019, 31(12): 1489–1495.
- [16] YANG LL, WANG M, HE P. Clinicopathological characteristics and survival in colorectal signet ring cell carcinoma: a population-based study [J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 10460.
- [17] PRABHU A, BRANDL A, WAKAMA S, et al. Retrospective Analysis of Patients with Signet Ring Subtype of Colorectal Cancer with Peritoneal Metastasis Treated with CRS & HIPEC [J]. *Cancers (Basel)*, 2020, 12(9): 2536.
- [18] NARASIMHAN V, TAN S, KONG J, et al. Prognostic factors influencing survival in patients undergoing cytoreductive surgery with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for isolated colorectal peritoneal metastases: a systematic review and meta-analysis [J]. *Colorectal Dis*, 2020, 22(11): 1482–1495.
- [19] KELLY KJ, ALSAYADNASSER M, VAIDA F, et al. Does Primary Tumor Side Matter in Patients with Metastatic Colon Cancer Treated with Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy [J]? *Ann Surg Oncol*, 2019, 26(5): 1421–1427.
- [20] VAN LEERSUM NJ, AALBERS AG, SNIJDERS HS, et al. Synchronous colorectal carcinoma: a risk factor in colorectal cancer surgery [J]. *Dis Colon Rectum*, 2014, 57(4): 460–466.
- [21] BIRGISSON H, ENBLAD M, ARTURSSON S, et al. Patients with colorectal peritoneal metastases and high peritoneal cancer index may benefit from cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy [J]. *Eur J Surg Oncol*, 2020, 46(12): 2283–2291.