

- (12):1033-1036
- 19 Kim JH, Kim JW, Lee JL, *et al.* Surgical treatment of the fifth metatarsal base fracture using multiple Kirschner wires[J]. J Korean Foot Ankle Soc, 2014, 18(5):24-28
 - 20 Ahn JK, Chung HJ, Bae SY, *et al.* Treatment of fifth metatarsal base fracture using tension band wiring[J]. J Korean Foot Ankle Soc, 2011, 15(3):18-21
 - 21 Mahajan V, Chung HW, Suh JS. Fracture of the proximal fifth metatarsal: percutaneous bicortical fixation[J]. Clin Orthop Surg, 2011, 3(2):140-146
 - 22 Suh JS, Kim JH, Choi JY. Operative treatment of fractures of the fifth metatarsal base[J]. J Korean Foot Ankle Soc, 2008, 12(3):189-196
 - 23 Lee SK, Park JS, Choy WS. Locking compression plate distal ulna hook plate as alternative fixation for fifth metatarsal base fracture[J]. J Foot Ankle Surg, 2014, 53(5):522-528
 - 24 Carpenter B. Using a hook plate as alternate fixation for fifth metatarsal base fracture[J]. J Foot Ankle Surg, 2014, 97(10):2790-2801
 - 25 陈军军, 宋林波, 袁建迪. Herbert 钉治疗第 5 跖骨基底部骨折[J]. 临床骨科杂志, 2015, 18(4):484
 - 26 顾利华, 顾龙殿, 许大峰, 等. 微型钢板纵向加压内固定治疗第 5 跖骨基底部骨折[J]. 中国骨与关节损伤杂志, 2014, 29(4):412
 - 27 李利平, 曲成明, 刘圆圆, 等. Herbert 螺钉内固定治疗第 5 跖骨基底部骨折[J]. 实用骨科杂志, 2017, 23(4):374-376
- (收稿日期:2019-01-29)
(修回日期:2019-03-11)

腹膜假黏液瘤复发间隔时间相关影响因素分析

卢一艳 齐长海 李 方 侯 芳 郝志红 翟喜超

摘 要 **目的** 探讨影响腹膜假黏液瘤复发间隔时间的临床病理学因素。**方法** 回顾分析 74 例复发性腹膜假黏液瘤患者的临床资料,并按 WHO 2010 年标准将 PMP 分为低级别及高级别,采用 *Spearman* 秩相关及 *Logistic* 回归分析复发间隔时间的影响因素。**结果** 病理级别同复发间隔时间呈负相关($P=0.002$)。行全身系统性化疗同复发间隔时间呈负相关($P=0.033$),但 *Logistic* 回归分析发现:系统化疗与否并非是影响复发间隔时间的因素。**结论** 腹膜假黏液瘤易复发,病理级别是影响复发间隔时间的重要因素,笔者提倡根据病理级别确定减瘤手术的范围及具体的化疗方案,以延长复发间隔时间,改善患者生活质量。

关键词 腹膜假黏液瘤 复发 间隔时间 病理级别

中图分类号 R73 **文献标识码** A **DOI** 10.11969/j.issn.1673-548X.2019.11.037

Related Factors of Recurrence Interval of Pseudomyxoma Peritonei. Lu Yiyan, Qi Changhai, Li Fang, *et al.* Department of Pathology, Aerospace Central Hospital, Beijing 100049, China

Abstract Objective To explore clinical feature and related factors of recurrence interval of pseudomyxoma peritonei (PMP). **Methods** We retrospectively analyzed clinicopathological data of 74 recurrent PMP patients admitted from January 2008 to April 2016 in Aerospace Central Hospital. And according to the WHO (2010) standard, PMP was divided into low grade and high grade. *Spearman* rank correlation and *Logistic* regression analysis were used to analyze the influencing factors of recurrence interval ($P<0.05$). **Results** The pathological grade was negatively correlated with the recurrence interval ($P=0.002$), and the difference was statistically significant. However systemic chemotherapy was negatively correlated with recurrence interval ($P=0.033$). But *Logistic* regression analysis showed that chemotherapy was not the factor that affected the interval time. **Conclusion** Pathological grade is an important factor influencing the recurrence intervals. We advocate according to pathological levels determined in reducing tumor operation scope and specific chemotherapy to prolong the recurrence interval time and improve the quality of life of the patients.

Key words Pseudomyxoma peritonei; Recurrence; Interval time; Pathological grade

腹膜假黏液瘤(pseudomyxoma peritonei, PMP)是一种罕见的疾病,指在腹腔内生长的肿瘤性黏液上皮

缓慢、持续地产生黏液从而导致腹腔内大量胶冻样黏液性腹腔积液形成的一种疾病。1842 年 Rokitansky 等首次报道本疾病,1884 年 Werth 首次提出腹膜假黏液瘤这一命名,他们报道伴有卵巢黏液腺癌的 PMP。而 1901 年 Frankel 报道了合并阑尾囊肿的 PMP。关于本疾病的起源和病理命名一直争论不休。

基金项目:航天中心医院院内基金资助项目(YN201809)

作者单位:100049 北京,航天中心医院病理科

通讯作者:卢一艳,副主任医师,电子信箱:luyiyan721@sina.com

目前认为 PMP 大部分起源于阑尾,也有关于其他部位来源的 PMP 的个案报道,分别是大肠、胰腺、胃、胆管、膀胱以及来源于畸胎瘤中的消化道上皮等。2010 年 WHO 将 PMP 按病理形态分为低级别及高级别^[1]。PMP 的复发率高,Gough 等^[2]随访 56 例 PMP 患者 12 年,显示复发率为 52%~76%,其中 50% 发生于 2.5 年之内。本研究回顾笔者医院收治的复发性 PMP 病例,分析影响复发间隔时间的临床病理学因素,以期指导临床。

材料与方法

1. 材料收集:选取笔者医院收治的手术次数 ≥ 2 次的 PMP 患者,每次均取得组织学标本,并经病理确诊为 PMP 的病例共计 74 例。

2. 方法:回顾分析 74 例复发性 PMP 的临床资料,包括患者年龄、性别、右半结肠切除与否、笔者医院第 1 次手术术后腹膜播散或种植指数(peritoneal cancer index, PCI)、复发间隔时间、淋巴结转移、术中/后腹腔内灌注化疗(peroperative intraperitoneal chemotherapy, PIC)与否、全身化疗与否。根据 WHO 2010 年消化系统肿瘤中对 PMP 级别的分类标准,低级别 PMP 病理特征是肿瘤细胞呈条索状或小岛状,细胞稀少,甚至无上皮细胞,肿瘤细胞单层排列,有时可见乳头簇状结构,核小而规则,轻度异型增生,核分裂象罕见;高级别 PMP 的特征是上皮细胞比较多,可见周围器官广泛浸润,至少可见局灶重度异型增生,部分病例可见印戒细胞,核分裂象常见,可见病理性核分裂象。据此回顾分析病理切片,将 74 例 PMP 分为低级别及高级别(所有病例均经双盲阅片)。

3. 统计学方法:应用 SPSS 19.0 统计学软件对数据进行统计分析,计数资料以绝对值或构成比表示;计量资料采用均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示;等级资料相关性分析,采用 Spearman 秩和相关分析及二分类 Logistic 回归分析法,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 间隔时间相关性分析:74 例复发 PMP 中,其中男性 36 例,女性 38 例,患者年龄 27~76 岁,平均年龄 55 岁;复发间隔时间 4~72 个月,平均间隔时间为 19.72 个月,按复发间隔时间平均数将间隔时间分为 ≤ 20 个月($n = 40$)及 > 20 个月($n = 34$);低级别 PMP 共 50 例,高级别 24 例,其中高级别中有印戒细胞 7 例;之前外院手术已行右半结肠切除或第 1 次笔者医院手术时行右半结肠切除共 48 例,未行右半切除 26 例,仅行阑尾切除者 25 例,余 1 例因腹腔感染

放弃右半结肠及阑尾切除,仅行腹腔减瘤术;第 1 次手术未检出淋巴结者 60 例,检出淋巴结未见转移者 13 例,检出淋巴结转移者 1 例;笔者医院第 1 次手术无术后 PCI 评分者 27 例,有术后 PCI 评分者 47 例,评分 7~29 分,平均评分为 15.06 ± 4.81 分;经过 PIC 者共 68 例,未行 PIC 者 6 例,其中 3 例因腹腔情况不允许,放弃 PIC,另 3 例家属拒绝 PIC。27 例在外院行全身系统性的化疗,47 例未行系统化疗。Spearman 秩和相关分析发现:复发间隔时间同病理级别相关系数为 -0.349 ,呈负相关($P = 0.002$);同全身系统性化疗相关系数为 -0.248 ,呈负相关($P = 0.033$),差异有统计学意义;与性别($P = 0.804$)、年龄($P = 0.800$)、右半结肠切除与否($P = 0.116$)、淋巴结转移与否($P = 0.124$)、第一次术后 PCI($P = 0.093$)以及是否行 PIC($P = 0.137$)比较,差异均无统计学意义,详见表 1。

表 1 74 例复发性腹膜假黏液瘤复发间隔时间影响因素 [$\bar{x} \pm s, n(\%)$]

临床特征	复发间隔时间		$\rho(\text{rho})$	P
	≤ 20 月	> 20 月		
性别			-0.029	0.804
男性	20(27.03)	16(21.62)		
女性	20(27.03)	18(24.32)		
年龄(岁)	53.13 $\pm$ 11.36	53.82 $\pm$ 8.49	0.030	0.800
病理级别			-0.349	0.002
低级别	21(28.38)	29(39.19)		
高级别	19(25.68)	5(6.76)	-0.103	0.630
无印戒细胞	13(17.57)	4(5.41)		
含印戒细胞	6(8.11)	1(1.35)		
右半结肠切除术			-0.117	0.116
否	12(16.22)	14(18.92)		
是	28(37.84)	20(27.03)		
淋巴结转移			-0.181	0.124
未检出	30(40.54)	30(40.54)		
否	9(12.16)	4(5.41)		
是	1(1.35)	0(0.00)		
PCI(分)	13.96 $\pm$ 4.58	16.12 $\pm$ 4.88	0.248	0.093
无评分	17(22.97)	10(13.51)		
有评分	23(31.08)	24(32.43)		
PIC			0.175	0.137
否	5(6.76)	1(1.35)		
是	35(47.30)	33(44.60)		
系统化疗			-0.248	0.033
否	21(28.38)	26(35.14)		
是	19(25.68)	8(10.81)		

2. Logistic 分析:高级别与低级别比较,复发间隔时间短,差异有统计学意义($P = 0.011$),病理级别可

作为影响复发间隔时间的影响因素。而行全身化疗与未行全身化疗对复发间隔时间的影响比较,差异无统计学意义($P=0.132$)。高级别中有、无印戒细胞与复发间隔时间相关性比较,差异无统计学意义($P=0.630$),详见表 2。

表 2 Logistic 回归分析

临床特征	SE	β	Wald	P	OR	95% CI
病理级别	0.591	-1.499	6.425	0.011	0.223	0.070~0.712
系统化疗	0.544	-0.821	2.273	0.132	0.440	0.151~1.279

讨 论

腹膜假黏液瘤呈低度恶性,进展缓慢,但易复发且致死,不通过淋巴结及血行转移,进展主要在腹腔。Witkamp 等^[3]应用传统的手术方法治疗 PMP,术后复发率高达 80%。牛磊等^[4]分析 52 例 PMP,术后复发行 ≥ 2 次手术的 19 例,1 例多达 8 次。常见的致死原因是反复复发导致的肠梗阻、感染等。本研究 74 例复发 PMP 中,于笔者医院首次手术 33 例,其中 1 例手术 4 次,余 41 例均在外院行次数不等手术,经笔者医院手术后又再次复发。本研究分析复发性 PMP 复发间隔时间的影响因素,以期指导临床。

腹膜假黏液瘤这一名称是临床描述性诊断,为临床综合征,自报道本疾病以来,一直将其统一称为腹膜假黏液瘤。1995 年 Ronnett^[5]根据病理形态将 PMP 分为腹膜弥漫性黏液性腺瘤病 (disseminatedperitoneal adenomucinosis, DPAM)、腹膜黏液性腺瘤病 (peritoneal mucinous careinomatosis, PMCA)、伴有中间型形态的 PMCA (PMCA with intermendiate or discordant features, PMCA-I/D) 3 种亚型。并对其进行长期随访发现 PMCA-I/D 与 PMCA 患者的 5 年和 10 年生存率比较差异无统计学意义,故将两者合并后同 DPAM 比较,发现合并后患者的预后明显差于 DPAM^[6]。自此大部分研究者支持应对 PMP 分级,以体现不同预后。但对何种形态学改变该入组 PMCA-I/D,不同观察者存在分歧。Pai 等^[7]分析 101 例伴有阑尾黏液性肿瘤的 PMP,发现 DPAM 与 PMCA-I/D 患者的生存期比较差异无统计学意义,故将两者合并后称为低级别病变,同时将 PMCA 定义为高级别病变,发现低级别预后明显好于高级别。大部分研究者最终认为 PMP 应分为两级,但对低级别及高级别的命名亦存在分歧。2010 年 WHO 延续原命名,仍将其称为腹膜假黏液瘤,但主张根据上皮形态分为低级别

及高级别,认为低级别与高级别是连续的谱系,同时指出 DPMA、PMCA-I/D、PMCA 术语并不能反映疾病本质和生物学行为,应避免使用。本研究采用 WHO 2010 年分类方法,双盲阅片将 PMP 分为低级别及高级别,统计分析发现:复发间隔时间同病理级别呈负相关,高级别与低级别比较,复发间隔时间短;病理级别是影响复发间隔时间的因素。

一般认为腺瘤中,印戒细胞的存在体现更为不良的预后,而本研究高级别 PMP 中 7 例有印戒细胞,统计发现有、无印戒细胞与复发间隔时间相关性比较,差异无统计学意义,可能与含有印戒细胞的病例少,或对印戒细胞与杯状细胞类癌 (goblet cell caminoid, GCC) 的区别认识不同导致。GCC 的形态与印戒细胞癌无法区分,但 GCC 预后介于一般类癌和腺瘤之间,美国 SEER 数据库显示 1973~2001 年阑尾 GCC 的 5 年存活率是 76%,而印戒细胞预后差于一般腺瘤^[8]。对于高级别中印戒细胞的意义有待于进一步研究。

本研究 74 例复发性 PMP 中,大部分网膜呈饼状,肠管浆膜下淋巴管走行区域未检出淋巴结者 60 例,检出者 14 例,其中仅 1 例发现淋巴结转移,病理级别为高级别 PMP。统计发现,淋巴结转移与否与复发间隔时间相关性比较,差异无统计学意义,由于 PMP 一般不经过淋巴结及血行转移,且本数据检出的淋巴结数量相对较少,因而该数据的有效性尚待进一步评估。

在治疗上国外研究证实肿瘤细胞减灭术 (cytoreductive sugery, CRS) 联合腹腔内灌注化疗 (perioperative intraperitoneal chemotherapy, PIC) 能改善 PMP 患者预后,延长生存时间,被推荐为标准治疗方案^[9]。近年来, Sugarbaker 等^[10]提倡超根治手术,切除受累的腹膜及脏器,包括常规胃窦切除、直肠、乙状结肠或胆囊切除,此外,右半结肠切除也常施行,用超根治术辅以腹腔内和全身化疗,在他们的 PMP 病例中取得了极好的效果。Gough 等^[2]亦认为完全性去瘤手术比次全去瘤手术患者复发晚 (平均 2.6 年 vs 1.9 年)。但由于超根治手术的复杂性和并发症极高,其合理性遭到怀疑。腹膜播散或种植指数 (peritoneal cancer index, PCI) 是由国际专家团队提出的用于描述来源于大肠癌或腹膜间皮瘤的癌症腹膜播散程度的标准,同样可以应用于评估腹膜假黏液瘤病变的腹膜播散程度。

本研究发现,是否行右半结肠切除、笔者医院第

一次术后 PCI 评分与复发间隔时间相关性比较差异无统计学意义,研究提示基于 PMP 惰性的生物学行为,不能片面追求手术的彻底性而勉强行超根治手术,导致脏器功能受损,这个结果与大部分的研究相悖,不能除外部分手术记录中 PCI 评分的主观性导致。本研究发现是否行 PIC 与复发间隔时间相关性比较,差异无统计学意义,由于 CRS + PIC 联合治疗已被推荐为标准方案,对照组患者不愿意接受随机化的对照,因而目前对 PIC 的研究只有观察性研究。本研究数据亦存在相似的问题,经过 PIC 治疗者 68 例,未行 PIC 者 6 例,其中 3 例因腹腔情况不允许,放弃治疗,另 3 例家属拒绝 PIC。PIC 与复发间隔时间相关性比较差异无统计学意义。该结论的有效性有待于多中心临床随机对照试验来验证。Gough 等^[2]认为,腹腔化疗的患者较全身化疗有明显的生存改善。全身系统性化疗在 PMP 患者中并未被推崇,本研究 27 例均在外院行全身系统性的化疗,是否行系统化疗与复发间隔时间比较差异有统计学意义,然而得出的结论是呈负相关:行系统化疗,复发间隔时间越近。而 Logistic 分析发现,系统化疗与否并非是影响复发间隔时间的独立的预后因素。因而笔者亦不提倡行全身系统化疗。

综上所述,对于复发性腹膜假黏液瘤应积极对待,切不可轻易放弃治疗,减瘤术联合 PIC 仍为推荐的首选方法,不推荐使用全身系统化疗,不能为追求低的 PCI 评分,而过分地损伤脏器功能;病理级别是影响复发间隔时间的重要因素,笔者亦提倡应根据不同病理级别确定 CRS 减瘤范围及 PIC 化疗方案,包括化疗药物选择、剂量、治疗周期等,以延长复发间隔

时间,改善患者生活质量。

参考文献

- Bosman FT. World Health Organization, International Agency for Research on Cancer. WHO classification of tumours of the digestive system [M]. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 2010: 417
- Gough DB, Donohue JH, Schutt AJ, *et al.* Pseudomyxoma peritonei: long term patient survival with an aggressive regional approach [J]. *Ann Surg*, 1994, 219(2): 112 - 119
- Witkamp AJ, de Bree E, Kaag MM, *et al.* Extensive surgical cytoreduction and intraoperative hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in patients with pseudomyxoma peritonei [J]. *Br J Surg*, 2001, 88(8): 458 - 463
- 牛磊,王春喜,陈进贵.腹膜假黏液瘤 52 例临床诊疗分析 [J]. *军医进修学报*, 2012, 33(10): 1042 - 1044
- Ronnett BM, Zahn CM, Kurman RJ, *et al.* Disseminated peritoneal adenomucinosis and peritoneal mucinous carcinomatosis: a clinicopathologic analysis of 109 cases with emphasis on distinguishing pathologic features, site of origin, prognosis, and relationship to "pseudomyxoma peritonei" [J]. *Am J Surg Pathol*, 1995, 19(12): 1390 - 1408
- Ronnett BM, Yan H, Kurman RJ, *et al.* Patients with pseudomyxoma peritonei associated with disseminated peritoneal adenomucinosis have a significantly more favorable prognosis than patients with peritoneal mucinous carcinomatosis [J]. *Cancer*, 2001, 92(1): 85 - 91
- Pai RK, Beck AH, Norton JA, *et al.* Appendiceal mucinous neoplasms: clinicopathologic study of 116 cases with analysis of factors predicting recurrence [J]. *Am J Surg Pathol*, 2009, 33(10): 1425 - 1439
- Roy P, Chetty R. Goblet cell carcinoid tumors of the appendix: an overview [J]. *World J Gastrointestinal Oncol*, 2010, 2(6): 251 - 258
- Chua TC, Moran BJ, Sugarbaker PH, *et al.* Early - and long - term outcome data of patients with pseudomyxoma peritonei from appendiceal origin treated by a strategy of cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy [J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30(20): 2449 - 2456
- Sugarbaker PH. Pseudomyxoma peritonei [J]. *Cancer Treat Res*, 1996, 81(1): 105 - 119
- Esquivé J, Sticca R, Sugarbaker PH, *et al.* Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in the management of peritoneal surface malignancies of colonic origin: a consensus statement [J]. *Ann Surg Oncol*, 2007, 14(1): 128 - 133
- (收稿日期: 2019 - 02 - 20)
- (修回日期: 2019 - 03 - 03)
- Huang L, Pardee AB. Suberoylanilide hydroxamic acid as a potential therapeutic agent for human breast cancer treatment [J]. *Mol Med*, 2000, 6(10): 849 - 866
- 刘广寅, 刘琳, 张志勇, 等. 细胞周期蛋白依赖性激酶调节亚基 1 和 p27kip1 在老年乳腺浸润性导管癌中的表达及临床意义 [J]. *中国老年学杂志*, 2015, 35(6): 1680 - 1681
- Yang HY, Yang H, Zhao R, *et al.* Modified p27 Kip1 is efficient in suppressing HER2 - mediated tumorigenicity [J]. *J Cell Biochem*, 2010, 98(1): 128 - 138
- Jeon JH, Lee KN, Hwang CY, *et al.* Tumor suppressor VDUPI increases p27(kip1) stability by inhibiting JAB1 [J]. *Cancer Res*, 2005, 65(11): 4485 - 4489
- Park JW, Lee SH, Woo GH, *et al.* Downregulation of TXNIP leads to high proliferative activity and estrogen - dependent cell growth in breast cancer [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 498(3): 566 - 572
- 殷晓丽, 刘兆玉. 上皮间质转化在肿瘤中的研究进展 [J]. *医学综述*, 2017, 23(12): 2359 - 2363
- Chen D, Dang BL, Huang JZ, *et al.* MiR - 373 drives the epithelial - to - mesenchymal transition and metastasis via the miR - 373 - TXNIP - HIF1 α - TWIST signaling axis in breast cancer [J]. *Oncotarget*, 2015, 6(32): 32701 - 32712
- 李建华, 徐利强, 倪修文, 等. VDUPI 对乳腺癌细胞 MCF - 7 增殖及迁移的影响 [J]. *中国病理生理杂志*, 2017, 33(6): 1060 - 1064
- Hong SY, Yu FX, Luo Y, *et al.* Oncogenic activation of the PI3K/Akt pathway promotes cellular glucose uptake by downregulating the expression of thioredoxin - interacting protein [J]. *Cell Signal*, 2016, 28(5): 377 - 383
- Shen L, O'Shea JM, Kaadige MR, *et al.* Metabolic reprogramming in triple - negative breast cancer through Myc suppression of TXNIP [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2015, 112(17): 5425 - 5430
- Noguchi C, Kamitori K, Hossain A, *et al.* D - Allose inhibits cancer cell growth by reducing GLUT1 expression [J]. *Tohoku J Exp Med*, 2016, 238(2): 131 - 141
- Nie W, Huang W, Zhang W, *et al.* TXNIP interaction with the Her - 1/2 pathway contributes to overall survival in breast cancer [J]. *Oncotarget*, 2015, 6(5): 3003 - 3012
- (收稿日期: 2019 - 01 - 21)
- (修回日期: 2019 - 02 - 27)

(上接第 7 页)