

新辅助放化疗联合手术治疗直肠黏液腺癌的疗效分析

孙艳武 池畔 林惠铭 卢星榕 黄颖 徐宗斌 黄胜辉 江彩云 王泉杰

【摘要】 **目的** 探讨新辅助放化疗联合手术治疗直肠黏液腺癌的临床疗效。**方法** 采用回顾性队列研究方法。收集 2008 年 1 月至 2013 年 12 月福建医科大学附属协和医院收治的 313 例行新辅助放化疗联合手术治疗局部进展期直肠癌患者的临床资料。其中 32 例黏液腺癌患者设为黏液腺癌组, 281 例非黏液腺癌患者设为非黏液腺癌组。放疗照射范围包括直肠原发病灶及盆腔内淋巴引流区域, 上界于第 5 腰椎下缘。两侧超出真骨盆缘 1.5 cm, 下界达肛缘。化疗采用氟尿嘧啶类化疗方案或氟尿嘧啶类联用奥沙利铂化疗方案。末次放疗结束 6~8 周接受外科手术治疗。手术方式按照全直肠系膜切除(TME)操作规范进行。术后化疗均采用与术前相同的化疗方案, 化疗共维持 6 个月。观察指标: (1) 两组患者新辅助放化疗敏感性比较[ypTNM 分期、T 降期、N 降期、病理完全缓解、直肠癌消退分级(RCRG)]。(2) 两组患者新辅助放化疗后远期疗效比较。采用电话、信件、门诊复查相结合的方式进行随访。术后 2 年内每 3 个月随访 1 次, 术后第 3 年每半年随访 1 次, 术后第 4 年后每年随访 1 次。随访内容包括体格检查、血 CEA 和 CA19-9 检查、胸部 X 线、肝脏 B 超及肠镜等检查。复查结果异常时进一步行肺部 CT、腹部 MRI 及骨 ECT 检查, 必要时行 PET/CT 检查。随访终点为发现肿瘤复发转移证据或患者死亡。随访时间截至 2015 年 6 月 30 日。正态分布的计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 两组间比较采用独立样本的 t 检验。偏态分布采用 M (范围) 表示。等级资料采用非参数 Mann-Whitney U 检验。计数资料的比较用 χ^2 检验。采用 Kaplan-Meier 法绘制生存曲线和计算生存率, 生存分析比较采用 Log-rank 检验。**结果** (1) 两组患者新辅助放化疗敏感性比较: 黏液腺癌组与非黏液腺癌组 ypTNM 0、I、II、III 期患者例数分别为 2、5、12、13 例和 56、65、77、83 例, 两组比较, 差异有统计学意义 ($Z = 4.845, P < 0.05$); 黏液腺癌组与非黏液腺癌组 T 降期患者例数分别为 10 例和 135 例, N 降期患者例数分别为 19 例和 198 例, 病理完全缓解患者例数分别为 2 例和 56 例, RCRG 1、2、3 级患者数分别为 11、16、5 例和 145、96、40 例, 两组患者上述指标比较, 差异均无统计学意义 ($\chi^2 = 3.258, 1.661, 3.561, Z = 2.629, P > 0.05$)。(2) 两组患者新辅助放化疗后远期疗效比较: 259 例患者获得随访, 中位随访时间为 39 个月(6~90 个月)。54 例患者死亡, 72 例患者复发转移。黏液腺癌组与非黏液腺癌组患者的 3 年总体生存率分别为 82.3% 和 84.4%, 3 年无瘤生存率分别为 73.8% 和 78.0%, 两组患者上述指标比较, 差异均无统计学意义 ($\chi^2 = 0.399, 0.359, P > 0.05$)。**结论** 新辅助放化疗联合手术治疗能使直肠黏液腺癌患者受益, 并可获得与非黏液腺癌患者相当的总体生存时间。

【关键词】 直肠肿瘤; 黏液腺癌; 新辅助治疗; 多因素分析

基金项目: 国家临床重点专科建设资助项目[卫办医政函(2012)649 号]

Efficacy of neoadjuvant chemoradiotherapy combined with surgery for rectal mucinous adenocarcinoma

Sun Yanwu, Chi Pan, Lin Huiming, Lu Xingrong, Huang Ying, Xu Zongbin, Huang Shenghui, Jiang Caiyun, Wang Xiaojie. Department of Colorectal Surgery, Fujian Medical University Union Hospital, Fuzhou 350001, China
Corresponding author: Chi Pan, Email: cp3169@163.com

【Abstract】 **Objective** To explore the efficacy of neoadjuvant chemoradiotherapy (NACRT) combined with surgery for rectal mucinous adenocarcinoma. **Methods** The retrospective cohort study was conducted. The clinical data of 313 patients with locally advanced rectal carcinoma who underwent NACRT combined with surgery at the Fujian Medical University Union Hospital between January 2008 and December 2013 were collected. Among the 313 patients, 32 and 281 patients were respectively allocated into the mucinous adenocarcinoma (MA) group

DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-9752.2017.01.015

作者单位: 350001 福州, 福建医科大学附属协和医院结直肠外科

通信作者: 池畔, Email: cp3169@163.com

and non-mucinous adenocarcinoma (NMA) group. Irradiation range included primary rectal lesion and pelvic lymph drainage, the upper bound is the fifth lumbar vertebra lower edge, both sides beyond true pelvic brim 1.5 cm, and the lower bound is the anus verge. Chemotherapy regimens included fluorouracil capecitabine and capecitabine combined with oxaliplatin. Operation was carried out after 6–8 weeks at the end of radiation according to the standard of total mesorectal excision (TME). Postoperative chemotherapy was conducted using the same preoperative regimen for 6 months. Observation indicators: (1) the sensitivity comparison of NACRT between the 2 groups [ypTNM stage, T downstaging, N downstaging, pathological complete response (PCR), rectal cancer regression grade (RCRG)]; (2) long-term outcomes comparison after neoadjuvant chemoradiotherapy between the 2 groups. Follow-up using telephone interview, correspondence and outpatient examination was conducted once every 3 months within postoperative 2 years, once every 6 months at postoperative 3 years and once every year at postoperative 4 years up to June 30, 2015 and the end of follow-up (tumor recurrence and metastasis or death). Follow-up included physical examination, carcinoembryonic antigen (CEA) and CA19-9 test, chest X-ray and hepatic ultrasound and colonoscopy. Chest computed tomography (CT) and abdominal magnetic resonance imaging (MRI) or bone emission computed tomography (ECT) were conducted and PET/CT was conducted when necessary. Measurement data with normal distribution were represented as $\bar{x} \pm s$, and comparison between groups was analyzed using an independent sample *t* test. Measurement data with skewed distribution were represented as *M* (range). Ordinal data were analyzed by the Mann-Whitney *U* test. Comparisons of count data were done using chi-square test. The Kaplan-Meier method was used to draw the survival curve and assess survival rate. The Log-rank test was used to compare survival. **Results** (1) The sensitivity comparison of NACRT between MA and NMA groups: number of patients in stage ypTNM 0, I, II and III was 2, 5, 12, 13 in the MA group and 56, 65, 77, 83 in the NMA group, respectively, with a statistically significant difference between the 2 groups ($Z = 4.845, P < 0.05$). Numbers of patients in T downstaging, N downstaging, PCR and stage 1, 2 and 3 of RCRG were 10, 19, 2, 11, 16, 5 in the MA group and 135, 198, 56, 145, 96, 40 in the NMA group, respectively, showing no statistically significant difference in above indexes between the 2 groups ($\chi^2 = 3.258, 1.661, 3.561, Z = 2.629, P > 0.05$). (2) The long-term outcomes comparison after neoadjuvant chemoradiotherapy between the 2 groups: 259 patients were followed up for a median time of 39 months (range, 6–90 months), 54 were dead and 72 had tumor recurrence or metastasis. The 3-year overall survival rate and 3-year tumor-free survival rate were 82.3%, 73.8% in the MA group and 84.4%, 78.0% in the NMA group, respectively, with no statistically significant difference between the 2 groups ($\chi^2 = 0.399, 0.359, P > 0.05$). **Conclusion** The NACRT combined with surgery for rectal cancer has also benefited mucinous rectal carcinoma, and it is equivalent in the overall survival of patients with non-mucinous adenocarcinoma.

【Key words】 Rectal neoplasms; Mucinous adenocarcinoma; Neoadjuvant therapy; Multivariate analysis

Fund program: National Clinical Key Specialty Construction Project of China ([2012]649)

目前,新辅助放化疗联合全直肠系膜切除(total mesorectal excision, TME)是局部进展期直肠癌的标准综合治疗模式,能使大多数患者肿瘤缩小和降期,提高根治性切除率及保肛率,降低局部复发率^[1-2]。因患者对新辅助治疗的敏感程度有所不同,部分患者无反应甚至出现疾病进展。这提示新辅助放化疗的疗效存在个体差异。直肠黏液腺癌是一种特殊类型的直肠癌,占10%~20%,多为进展期且易向周围组织浸润生长;与非黏液腺癌比较,直肠黏液腺癌术后更容易出现复发及转移,预后更差^[3-5]。直肠黏液腺癌患者是否也能从新辅助放化疗中获益,目前尚不明确^[6-8]。本研究回顾性分析2008年1月至2013年12月我科收治313例行新辅助放化疗联合手术治疗局部进展期直肠癌患者的临床资料,探讨新辅助放化疗联合手术治疗直肠黏液腺癌的临床疗效。

1 资料与方法

1.1 一般资料

采用回顾性队列研究方法。收集313例行新辅助放化疗联合手术治疗局部进展期直肠癌患者的临床资料。其中男211例,女102例;年龄30~79岁,平均年龄56岁。32例黏液腺癌患者设为黏液腺癌组,281例非黏液腺癌患者设为非黏液腺癌组。两组患者肿瘤分化程度比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。两组患者的性别、年龄、肿瘤直径、肿瘤大体类型、术前化疗方案、术前CEA、术前CA19-9、手术路径、手术方式、清扫淋巴结数目比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。见表1。本研究通过我院伦理委员会审批,批号为2016年伦审。患者及家属术前均签署手术知情同意书。

1.2 纳入标准和排除标准

纳入标准:(1)硬性直肠镜检查肿瘤下缘距肛

表 1 黏液腺癌组与非黏液腺癌组直肠癌患者的临床病理资料比较

组别	例数	性别(例)		年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	肿瘤直径 ($\bar{x} \pm s$, cm)	肿瘤大体类型(例)			肿瘤分化程度(例)		术前化疗方案(例)	
		男	女			隆起型	溃疡型	浸润型	高分化或中分化	低分化或未分化	单用氟尿嘧啶类	氟尿嘧啶类 + 奥沙利铂
黏液腺癌组	32	20	12	54.7 ± 13.8	3.4 ± 0.9	5	23	4	5	27	2	30
非黏液腺癌组	281	191	90	55.3 ± 1.7	5.8 ± 1.9	70	199	12	257	24	40	241
统计值		$\chi^2=0.392$		$t=0.291$	$t=0.657$	$\chi^2=4.845$			$\chi^2=121.132$		$\chi^2=0.964$	
P 值		>0.05		>0.05	>0.05	>0.05			<0.05		>0.05	

组别	例数	术前 CEA(例)		术前 CA19-9(例)		手术路径(例)		手术方式(例)		Hartmann	清扫淋巴结数目($\bar{x} \pm s$, 枚)
		≤5 ng/mL	>5 ng/mL	≤37 U/mL	>37 U/mL	腹腔镜手术	开腹手术	低位(超低位)直肠前切除术	腹会阴联合直肠切除术		
黏液腺癌组	32	23	9	26	6	14	18	27	3	2	12 ± 5
非黏液腺癌组	281	232	49	256	25	165	116	250	24	7	13 ± 6
统计值		$\chi^2=2.174$		$\chi^2=3.126$		$\chi^2=2.629$		$\chi^2=1.503$			$t=0.657$
P 值		>0.05		>0.05		>0.05		>0.05			>0.05

注: Hartmann, 经腹直肠癌切除、近端造口、远端封闭手术

缘 < 12 cm。(2) 病理学检查证实为直肠腺癌或黏液腺癌。(3) 术前盆腔 MRI 平扫 + 增强和(或)直肠腔内 B 超检查评估为 T3 ~ 4 期或淋巴结阳性。(4) 完成新辅助放化疗及根治性手术治疗。

排除标准:(1) 病理学检查为印戒细胞癌、腺鳞癌、未分化癌、小细胞癌及类癌。(2) 经检查发现远处转移。(3) 无法耐受或未能完成放化疗者。(4) 手术为局部切除术。(5) 同时或既往合并其他恶性肿瘤。(6) 合并结直肠同时性多原发癌。

1.3 治疗方案

放疗方案: 放疗照射范围包括直肠原发病灶及盆腔内淋巴引流区域, 上界于第 5 腰椎下缘。两侧超出真骨盆缘 1.5 cm, 下界达肛缘。均采用三维适形放疗, 临床靶区剂量 45.0 Gy/25 次, 大体肿瘤靶区补充照射至 50.4 Gy/28 次。每周连续照射 5 d, 休息 2 d, 疗程共 35 d。

化疗方案:(1) 采用氟尿嘧啶类化疗(单药口服卡培他滨或 De Gramont) 方案。(2) 氟尿嘧啶类联用奥沙利铂化疗(CapeOX 或 FOLFOX 方案) 方案。治疗期间出现化疗不良反应给予对症治疗。

末次放疗结束 6 ~ 8 周接受外科手术治疗。手术方式: 手术由同一组医师实施, 按照 TME 操作规范进行。通过中央入路切开左直肠旁沟, 显露左 Toldt 间隙, 在两侧髂总动脉夹角处可见肠系膜下神经丛, 沿其表面自下而上向肠系膜下动脉根部方向锐性分离, 在其包绕该动脉远端骨骼化分离肠系膜下动脉, 在距该神经丛 0.5 cm 处切断肠系膜下动脉(即高位结扎), 以保护主动脉丛、上腹下丛等自主

神经丛, 并清扫肠系膜下动脉根部淋巴结^[9-10]。

术后化疗: 术后不同病理学分期, 均采用与术前相同的化疗方案, 化疗共维持 6 个月。

1.4 病理学评价

本研究中直肠非黏液腺癌指的是乳头状腺癌和管状腺癌, 不包括印戒细胞癌和未分化癌。直肠黏液腺癌的诊断以术后病理学检查为准, 诊断标准为肿瘤 > 50% 成分为细胞外黏液, 黏液内漂浮恶性上皮细胞, 形成腺泡状、排列状或单个散在, 包括印戒细胞等。若镜下仅见大量黏液湖而未见癌组织残留, 诊断则根据术前肠镜病理学活组织检查判定^[11-13]。T 降期及 N 降期是将术后病理学分期与治疗前盆腔 MRI 及直肠腔内 B 超检查的临床分期进行对比。病理完全缓解定义为直肠癌新辅助放化疗后手术切除的肿瘤标本(包括淋巴结)中显微镜下肿瘤细胞完全消失(即肿瘤降期为 T0N0 期)。直肠癌消退分级(rectal cancer regression grade, RCRG) 分为 3 级^[14]。RCRG 1 级: 肿瘤放疗反应好, 肿瘤细胞被消灭或仅剩少量镜下癌灶; RCRG 2 级: 明显的纤维化, 但仍可见肿瘤存在; RCRG 3 级: 肿瘤反应差, 可见大量的肿瘤细胞伴极少纤维化或无纤维化。

1.5 观察指标

(1) 两组患者新辅助放化疗敏感性(ypTNM 分期、T 降期、N 降期、病理完全缓解、RCRG)。(2) 两组患者新辅助放化疗后远期疗效比较。

1.6 随访

采用电话、信件、门诊复查相结合的方式随访。术后 2 年内每 3 个月随访 1 次, 术后第 3 年每

半年随访 1 次,术后第 4 年后每年随访 1 次。随访内容包括体格检查(包括直肠指诊)、血 CEA 和 CA19-9、胸部 X 线、肝脏 B 超及肠镜等检查。复查结果异常时进一步行肺部 CT、腹部 MRI 及骨 ECT 检查,必要时行 PET/CT 检查。随访终点为发现肿瘤复发转移证据或患者死亡。随访时间截至 2015 年 6 月 30 日。

1.7 统计学分析

应用 SPSS 20.0 统计软件进行分析。正态分布的计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用独立样本的 *t* 检验。偏态分布采用 *M*(范围)表示。等级资料采用非参数 Mann-Whitney *U* 检验。计数资料的比较采用 χ^2 检验。采用 Kaplan-Meier 法绘制生存曲线和计算生存率,生存分析比较采用 Log-rank 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者新辅助放化疗敏感性比较

黏液腺癌组与非黏液腺癌组 ypTNM 分期各期患者例数比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。在

新辅助放化疗敏感性上,两组患者在 T 降期、N 降期、病理完全缓解和 RCRG 比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表 2。

2.2 两组患者新辅助放化疗后远期疗效比较

259 例患者获得随访,中位随访时间为 39 个月(6~90 个月)。54 例患者死亡,其中黏液腺癌组 8 例,非黏液腺癌组 46 例。72 例患者复发转移,其中黏液腺癌组局部复发 4 例(合并远处转移 1 例),单纯远处转移 9 例;非黏液腺癌组局部复发 4 例(合并远处转移 1 例),单纯远处转移 55 例。黏液腺癌组与非黏液腺癌组患者的 3 年总体生存率分别为 82.3% 和 84.4%,3 年无瘤生存率分别为 73.8% 和 78.0%,两组患者上述指标比较,差异均无统计学意义($\chi^2=0.399, 0.359, P > 0.05$)。见图 1,2。

3 讨论

新辅助放化疗联合 TME 的综合治疗模式作为局部进展期直肠癌的规范化治疗方案得以普及推广,使得大部分肿瘤缩小降期,进而提高局部控制率。直肠癌的初始综合治疗决策基于精准的术前分期,

表 2 黏液腺癌组与非黏液腺癌组直肠癌患者新辅助放化疗后敏感性比较(例)

组别	例数	ypTNM 分期				T 降期		N 降期		病理完全缓解		RCRG		
		0	I 期	II 期	III 期	有	无	有	无	是	否	1 级	2 级	3 级
黏液腺癌组	32	2	5	12	13	10	22	19	13	2	30	11	16	5
非黏液腺癌组	281	56	65	77	83	135	146	198	83	56	225	145	96	40
统计值		$Z = 4.845$				$\chi^2 = 3.258$		$\chi^2 = 1.661$		$\chi^2 = 3.561$		$Z = 2.629$		
<i>P</i> 值		< 0.05				> 0.05		> 0.05		> 0.05		> 0.05		

注:RCRG:直肠癌消退分级

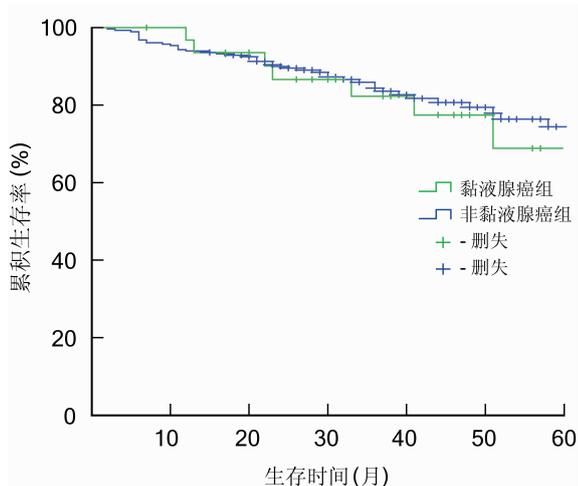


图 1 黏液腺癌组与非黏液腺癌组直肠癌患者新辅助放化疗后的总体生存曲线

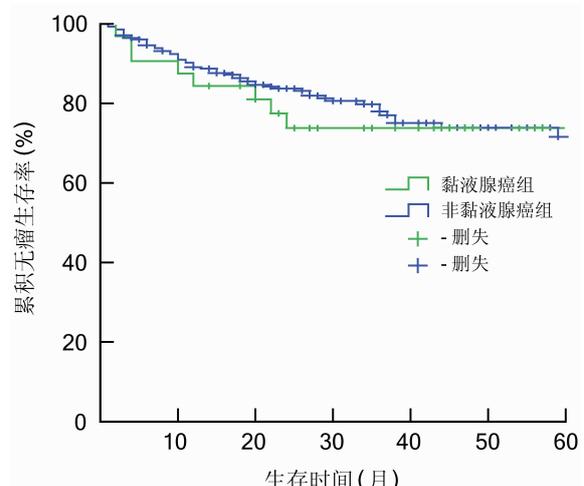


图 2 黏液腺癌组与非黏液腺癌组直肠癌患者新辅助放化疗后的无瘤生存曲线

同时也应考虑到患者及肿瘤的生物学特性,包括肿瘤的病理学亚型。目前专门针对直肠黏液腺癌这一亚群的新辅助治疗敏感性及预后研究仍较少。

3.1 直肠黏液腺癌对新辅助放化疗的敏感性

既往的研究结果表明:黏液腺癌对直肠癌的新辅助治疗效果不佳,导致环周切缘阳性率升高、甚至远期疗效更差^[6,12]。然而,这些结果多基于小样本的病例回顾性研究。Das 等^[15]的一项针对 562 例直肠癌放化疗的敏感性研究结果显示:黏液腺癌病理学亚型与放化疗敏感性无关。Grillo-Ruggieri 等^[12]研究 167 例局部进展期直肠癌(黏液腺癌 25 例、非黏液腺癌 142 例)新辅助放化疗后肿瘤降期及远期预后情况,其研究结果发现:黏液腺癌虽与放化疗后低降期率相关($OR = 0.350, 95\%$ 可信区间: $0.138 \sim 0.885$),但低降期率并未导致不良预后,黏液腺癌与非黏液腺癌在总体生存率及无瘤生存率方面比较,差异无统计学意义。本研究中,直肠黏液腺癌与非黏液腺癌在 T 降期、N 降期、病理安全缓解和 RCRG 方面比较,差异无统计学意义。笔者前期研究结果也显示:直肠癌病理学类型与新辅助放化疗后病理完全缓解无相关性^[16]。这说明黏液腺癌病理学亚型与直肠癌新辅助放化疗敏感性无关,直肠黏液腺癌患者也能从新辅助放化疗中获益。

3.2 直肠黏液腺癌与非黏液腺癌新辅助放化疗的远期疗效比较

既往的文献报道:黏液腺癌恶性程度大、术后复发转移率高且预后不良^[17-18]。已有的研究结果发现:抑癌基因 P53 表达受抑制、更容易出现微卫星不稳定及 KRAS 基因突变等分子机制与直肠黏液腺癌不良预后相关^[19-21]。但也有观点发现直肠黏液腺癌这一病理学类型与患者预后无关。一项大宗病例的结直肠癌(黏液腺癌 165 例、非黏液腺癌 1 215 例)的预后研究结果显示:无论是结肠还是直肠,黏液腺癌与非黏液腺癌的预后比较,差异无统计学意义;TNM 分期分层分析结果显示:Ⅲ期的直肠黏液腺癌预后较非黏液腺癌更差,多因素分析直肠黏液腺癌的预后独立危险因素为 TNM 分期^[18]。笔者认为:导致研究结果差异主要是由于黏液腺癌的定义不一致、病例纳入标准及排除标准不同、黏液腺癌患者的例数悬殊及随访因素不同所致。而随着新辅助放化疗在局部进展期直肠癌中的应用推广,直肠黏液腺癌的预后也随之发生变化。Grillo-Ruggieri 等^[12]的研究结果显示:直肠黏液腺癌与非黏液腺癌新辅助放化疗后的总体生存率及无瘤生存率比较,差异无

统计学意义,其中直肠黏液腺癌的 5 年总体生存率及 5 年无瘤生存率高达 89.0% 和 87.3%。Hugen 等^[8]研究了 58 例直肠黏液腺癌和 482 例非黏液腺癌,两组均行新辅助放化疗及根治性手术,其结果显示:直肠黏液腺癌与非黏液腺癌的 5 年总体生存率比较(64.3% 比 70.6%),差异无统计学意义。本研究结果表明:直肠黏液腺癌组与非黏液腺癌组患者的 3 年总体生存率和 3 年无瘤生存率比较,差异均无统计学意义。本研究中并未根据黏液腺癌这一病理学类型而采取更广泛的切除范围或更长的切缘,这在一定程度上提示新辅助放化疗联合规范的直肠癌根治手术、无瘤操作技术、足够的肿瘤切缘和淋巴结清扫都能满足不同病理学分型的结直肠癌肿瘤,不必刻意追求更广泛的切除。但该结果还有待于前瞻性研究进一步证实。

3.3 直肠黏液腺癌的术前病理学及影像学诊断

受到术前病理学活组织检查取材部位、标本的大小以及肿瘤本身为混合型等因素影响,直肠黏液腺癌的术前活组织检查确诊率不高^[6]。近年来,通过 MRI 检查提高直肠黏液腺癌的术前诊断准确率的研究越来越多^[22-23]。Yu 等^[24]报道 MRI 检查原发肿瘤的黏液间质中 >50% 的高密度信号可进行直肠黏液腺癌的术前诊断,使直肠黏液腺癌的术前检出率从依靠术前病理学活组织检查的 5% (15/330) 提高到 18% (60/330),且 MRI 检查诊断均得到术后病理学检查证实。治疗前 MRI 检查病理学亚型诊断有助于提高黏液腺癌的检出率,有望指导治疗模式,从而改善患者远期疗效。

综上所述,直肠黏液腺癌患者行新辅助放化疗后,在 T 降期、N 降期、病理完全缓解及 RCRG 等方面能获得与非黏液腺癌患者相同的疗效,且总体生存率及无瘤生存率与非黏液腺癌患者相当。直肠癌的新辅助放化疗联合手术治疗能使直肠黏液腺癌的患者受益,值得推广普及。目前随着联合应用 MRI 检查等技术使直肠黏液腺癌术前诊断率提高,但仍有待进一步大宗病例研究比较直肠黏液腺癌行新辅助放化疗与直接行手术的疗效,证实新辅助放化疗对直肠黏液腺癌的作用。

参考文献

- [1] van Gijn W, Marijnen CA, Nagtegaal ID, et al. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer: 12-year follow-up of the multicentre, randomised controlled TME trial [J]. *Lancet Oncol*, 2011, 12 (6): 575-582. DOI:10.1016/S1470-2045(11)70097-3.

- [2] Sauer R, Liersch T, Merkel S, et al. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer: results of the German CAO/ARO/AIO-94 randomized phase III trial after a median follow-up of 11 years[J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30(16):1926-1933. DOI:10.1200/JCO.2011.40.1836.
- [3] Hyngstrom JR, Hu CY, Xing Y, et al. Clinicopathology and outcomes for mucinous and signet ring colorectal adenocarcinoma: analysis from the National Cancer Data Base[J]. *Ann Surg Oncol*, 2012, 19(9):2814-2821. DOI:10.1245/s10434-012-2321-7.
- [4] Hugen N, Verhoeven RH, Radema SA, et al. Prognosis and value of adjuvant chemotherapy in stage III mucinous colorectal carcinoma[J]. *Ann Oncol*, 2013, 24(11):2819-2824. DOI:10.1093/annonc/mdt378.
- [5] Hugen N, Simons M, Halilović A, et al. The molecular background of mucinous carcinoma beyond MUC2[J]. *J Pathol Clin Res*, 2015, 1(1):3-17. DOI:10.1002/cjp2.1.
- [6] Sengul N, Wexner SD, Woodhouse S, et al. Effects of radiotherapy on different histopathological types of rectal carcinoma[J]. *Colorectal Dis*, 2006, 8(4):283-288. DOI:10.1111/j.1463-1318.2005.00934.x.
- [7] Shin US, Yu CS, Kim JH, et al. Mucinous rectal cancer: effectiveness of preoperative chemoradiotherapy and prognosis[J]. *Ann Surg Oncol*, 2011, 18(8):2232-2239. DOI:10.1245/s10434-011-1612-8.
- [8] Hugen N, van de Velde CJ, Bosch SL, et al. Modern Treatment of Rectal Cancer Closes the Gap Between Common Adenocarcinoma and Mucinous Carcinoma[J]. *Ann Surg Oncol*, 2015, 22(8):2669-2676. DOI:10.1245/s10434-014-4339-5.
- [9] 池畔. 腹腔镜直肠癌全直肠系膜切除手术技巧[J]. *中华胃肠外科杂志*, 2010, 13(6):397-399. DOI:10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2010.06.004.
- [10] 池畔, 李国新, 杜晓辉. 腹腔镜结直肠肿瘤手术学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2013:77-95.
- [11] Jass JR, Sobin LH. Histological Typing of Intestinal Tumours: World Health Organization (2nd edition) [M]. New York: Springer-Verlag NY Inc, 1989.
- [12] Grillo-Ruggieri F, Mantello G, Berardi R, et al. Mucinous rectal adenocarcinoma can be associated to tumor downstaging after preoperative chemoradiotherapy[J]. *Dis Colon Rectum*, 2007, 50(10):1594-C1603. DOI:10.1007/s10350-C007-C9026-C1.
- [13] Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, et al. 消化系统肿瘤 WHO 分类(第 4 版 <下册>)[M]. 崔全才, 孟宇宏, 王鲁平, 主译. 山东莱芜: 诊断病例学杂志社, 2012:333-334.
- [14] Wheeler JM, Warren BF, Mortensen NJ, et al. Quantification of histologic regression of rectal cancer after irradiation: a proposal for a modified staging system[J]. *Dis Colon Rectum*, 2002, 45(8):1051-1056.
- [15] Das P, Skibber JM, Rodriguez-Bigas MA, et al. Clinical and pathologic predictors of locoregional recurrence, distant metastasis, and overall survival in patients treated with chemoradiation and mesorectal excision for rectal cancer[J]. *Am J Clin Oncol*, 2006, 29(3):219-224. DOI:10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2014.06.009.
- [16] 孙艳武, 池畔, 徐本华, 等. 直肠癌新辅助放疗后病理完全缓解预测因素分析[J]. *中华胃肠外科杂志*, 2014, 17(6):556-560. DOI:10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2014.06.009.
- [17] Consorti F, Lorenzotti A, Midiri G, et al. Prognostic significance of mucinous carcinoma of colon and rectum: a prospective case-control study[J]. *J Surg Oncol*, 2000, 73(2):70-74. DOI:10.1002/(SICI)1096-9098(200002)73:2<70::AID-JSO3>3.0.CO;2-J.
- [18] Xie L, Villeneuve PJ, Shaw A. Survival of patients diagnosed with either colorectal mucinous or non-mucinous adenocarcinoma: a population-based study in Canada[J]. *Int J Oncol*, 2009, 34(4):1109-1115. DOI:10.3892/ijo.00000238.
- [19] Garcia-Aguilar J, Chen Z, Smith DD, et al. Identification of a biomarker profile associated with resistance to neoadjuvant chemoradiation therapy in rectal cancer[J]. *Ann Surg*, 2011, 254(3):486-493. DOI:10.1097/SLA.0b013e31822b8cfa.
- [20] Mekenkamp LJ, Heesterbeek KJ, Koopman M, et al. Mucinous adenocarcinomas: poor prognosis in metastatic colorectal cancer[J]. *Eur J Cancer*, 2012, 48(4):501-509. DOI:10.1016/j.ejca.2011.12.004.
- [21] Lanza G Jr, Maestri I, Dubini A, et al. p53 expression in colorectal cancer: relation to tumor type, DNA ploidy pattern and short-term survival[J]. *Am J Clin Pathol*, 1996, 105(5):604-612. DOI:10.1093/ajcp/105.5.604.
- [22] Kim MJ, Park JS, Park SI, et al. Accuracy in differentiation of mucinous and nonmucinous rectal carcinoma on MR imaging[J]. *J Comput Assist Tomogr*, 2003, 27(1):48-55. DOI:10.1097/00004728-200301000-00010.
- [23] Oberholzer K, Menig M, Kreft A, et al. Rectal cancer: mucinous carcinoma on magnetic resonance imaging indicates poor response to neoadjuvant chemoradiation[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2012, 82(2):842-848. DOI:10.1016/j.ijrobp.2010.08.057.
- [24] Yu SK, Chand M, Tait DM, et al. Magnetic resonance imaging defined mucinous rectal carcinoma is an independent imaging biomarker for poor prognosis and poor response to preoperative chemoradiotherapy[J]. *Eur J Cancer*, 2014, 50(5):920-927. DOI:10.1016/j.ejca.2013.12.007.

(收稿日期: 2016-11-28)

(本文编辑: 张玉琳、赵蕾)