

# 原发性阑尾肿瘤的临床病理分析及手术决策

武颖超<sup>1</sup> 文龙<sup>2</sup> 窦伟冬<sup>1</sup> 张峻岭<sup>1</sup> 吴涛<sup>1</sup> 汪欣<sup>1</sup>

<sup>1</sup>北京大学第一医院普通外科 100034; <sup>2</sup>北京大学第一医院神经外科 100034

通信作者:汪欣, Email: wangxin\_guo@126.com

**【摘要】** 目的 探讨原发性阑尾肿瘤的临床病理特征、手术方式及预后。方法 采用描述性病例系列研究方法,回顾性分析2006—2017年间北京大学第一医院诊断的原发性阑尾肿瘤患者的临床病理资料。采用世界卫生组织消化道肿瘤第四版进行病理分类,着重对低级别阑尾黏液性肿瘤(LAMN)的手术方式进行疗效分析。纳入接受手术并经术后病理证实为阑尾肿瘤的病例。排除盲肠肿瘤侵犯阑尾和其他脏器肿瘤种植于阑尾的病例和复发阑尾肿瘤病例。收集观察临床病理资料、治疗情况、原发性阑尾肿瘤患者的3年、5年的无复发生存率和总体生存率,并分析阑尾切除和盲肠部分切除对比右半结肠切除方式治疗LAMN的疗效。**结果** 共计纳入115例原发性阑尾肿瘤患者,其中男性52例,女性63例,中位年龄59(51,71)岁。临床表现为右下腹固定隐痛、转移性右下腹痛、发热和腹胀。24例由术中偶然发现,21例由体检发现。术前CT和B超确诊率分别为40.2%(43/107)和25.5%(24/94)。术后病理类型包括LAMN 83例、黏液腺癌12例、阑尾神经内分泌肿瘤(aNEN)9例、黏液腺癌伴印戒细胞成分2例、锯齿状腺瘤3例、杯状细胞类癌2例、淋巴瘤2例、平滑肌瘤1例、神经鞘瘤1例。所有患者均接受手术切除,其中阑尾切除术41例,盲肠部分切除术21例,右半结肠切除术48例,因阑尾肿瘤浸润或播散而行联合脏器切除5例。18例患者术中发现腹膜假性黏液瘤(PMP)。共纳入98例原发性阑尾肿瘤患者进行随访。中位随访时间58(5~172)个月,本组原发性阑尾肿瘤患者5年的无复发生存率和总体生存率分别为84.5%和88.2%。多因素分析结果显示,恶性程度高(HR=25.881,95% CI:2.827~236.935, $P=0.004$ )和PMP形成(HR=42.166,95% CI:3.470~512.439, $P=0.003$ )是影响原发性阑尾肿瘤患者预后的独立危险因素。右半结肠切除术组的手术时长、出血量和并发症发生率均高于阑尾或盲肠部分切除组(均 $P<0.05$ ),但两组5年无复发生存率和5年总体生存率方面差异均无统计学意义( $P=0.627$ , $P=0.718$ )。**结论** 原发性阑尾肿瘤临床症状不典型,术前诊断率低。LAMN、黏液腺癌和aNEN是常见的病理类型。阑尾切除术或盲肠部分切除术治疗LAMN可获得较好的预后。肿瘤恶性程度高和伴发PMP是影响原发性阑尾肿瘤患者预后的独立危险因素。

**【关键词】** 原发性阑尾肿瘤; 病理分型; 手术切除范围; 阑尾黏液肿瘤,低级别; 腹膜假黏液瘤

## Clinicopathological analysis and surgical strategy of primary appendiceal neoplasms

Wu Yingchao<sup>1</sup>, Wen Long<sup>2</sup>, Dou Weidong<sup>1</sup>, Zhang Junling<sup>1</sup>, Wu Tao<sup>1</sup>, Wang Xin<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of General Surgery, Peking University First Hospital, Beijing 100034, China; <sup>2</sup>Department of Neurosurgery, Peking University First Hospital, Beijing 100034, China

Corresponding author: Wang Xin, Email: wangxin\_guo@126.com

DOI:10.3760/cma.j.cn441530-20201122-00621

收稿日期 2020-11-22 本文编辑 朱雯洁

引用本文:武颖超,文龙,窦伟冬,等.原发性阑尾肿瘤的临床病理分析及手术决策[J].中华胃肠外科杂志,2021,24(12):1065-1072. DOI:10.3760/cma.j.cn441530-20201122-00621.



**【Abstract】 Objective** To investigate the clinicopathological features, surgical methods and prognosis of primary appendiceal neoplasms. **Methods** A descriptive case series study was performed. Clinical data of patients diagnosed with primary appendiceal neoplasms in Peking University First Hospital from 2006 to 2017 were retrospectively analyzed. Patients who underwent surgery and were confirmed as appendiceal neoplasms by postoperative pathology were included. Cases of cecal tumor invading the appendix and other organ tumors implanting in the appendix and cases of recurrent appendix tumors were excluded. Pathological classification was based on the 4th edition of the WHO classification of digestive tract tumors (2010 edition), and the efficacy of operation methods of low grade appendiceal mucinous neoplasm (LAMN) were analyzed. **Results** A total of 115 patients were enrolled, including 52 males and 63 females with a median age of 59 (51, 71) years. Clinical symptoms usually manifested as dormant pain in the right lower quadrant, migrating right lower abdominal pain, fever and bloating. Twenty-four cases were accidentally discovered during surgery, and 21 cases were found by physical examination. The preoperative diagnosis rate of CT and ultrasound was 40.2% (43/107) and 25.5% (24/94) respectively. The postoperative pathological types contained 83 cases of LAMN, 12 cases of mucinous adenocarcinoma, 9 cases of appendiceal neuroendocrine neoplasms (aNEN), 2 cases of mucinous adenocarcinoma with signet ring cells, 3 cases of serrated adenoma, 2 cases of goblet cell carcinoid, 2 cases of lymphoma, 1 case of leiomyoma and 1 case of schwannomas. All the patients underwent surgical resection, including 41 cases of appendectomy, 21 cases of partial cecectomy, 48 cases of right hemicolectomy, and 5 cases of combined organ resection due to appendiceal tumor infiltration or dissemination. Eighteen cases were diagnosed with pseudomyxoma peritonei (PMP) during operation. A total of 98 patients were enrolled for follow-up. The median follow-up time was 58 (5-172) months. The 5-year disease-free survival (DFS) rate was 84.5% and 5-year overall survival (OS) was 88.2%. Multivariate analysis revealed that high-grade malignancy tumors (HR=25.881, 95% CI: 2.827-236.935,  $P=0.004$ ) and PMP formation (HR=42.166, 95% CI: 3.470-512.439,  $P=0.003$ ) were independent risk factors for prognosis. Patients undergoing right hemicolectomy presented longer operation time, more blood loss and higher morbidity of complication as compared to those undergoing appendectomy and partial cecectomy (all  $P<0.05$ ), while no significant differences in 5-year DFS ( $P=0.627$ ) and 5-year OS ( $P=0.718$ ) were found. **Conclusions** Primary appendiceal neoplasms usually have no typical features, accompanied with low preoperative diagnosis rate. The common pathological types are LAMN, mucinous adenocarcinoma and aNEN. Appendectomy or partial cecectomy for LAMN may achieve satisfactory prognosis. High-grade malignancy tumors and PMP formation are independent risk factors for prognosis.

**【Key words】** Primary appendiceal neoplasms; Pathological classification; Surgical resection range; Appendiceal mucinous neoplasm, low-grade; Pseudomyxoma peritonei

原发性阑尾肿瘤的发病率较低,仅占消化道肿瘤的0.2%~0.5%<sup>[1]</sup>。根据世界卫生组织消化道肿瘤第四版的分类,相对常见的上皮来源肿瘤包括低级别阑尾黏液性肿瘤(low-grade appendiceal mucinous neoplasm, LAMN)、黏液腺癌、阑尾神经内分泌肿瘤(appendiceal neuroendocrine neoplasm, aNEN)和间叶来源肿瘤(包括淋巴瘤和平滑肌瘤)等<sup>[2]</sup>。目前,阑尾黏液性相关肿瘤的命名和分类尚存争议。2016年发布的专家共识根据肿瘤的分化和侵袭程度,将其分为LAMN、高级别阑尾黏液性肿瘤(high-grade appendiceal mucinous neoplasm, HAMN)、黏液腺癌、

含印戒细胞成分的低分化黏液腺癌、含黏液成分的印戒细胞癌或腺癌等,已不再采用“囊腺瘤”、“囊腺癌”等命名<sup>[3]</sup>。

由于阑尾肿瘤起病隐匿,术前通常难以明确诊断,多数患者术前误诊为阑尾炎而行阑尾切除术,术后经病理确诊为肿瘤,部分患者还需行补救手术<sup>[4]</sup>。因此,如何提高阑尾肿瘤的诊断、并根据肿瘤类型确定切除范围,成为外科治疗的关键。目前关于黏液腺癌、腺癌等恶性肿瘤的术式已达成共识,即行右半结肠切除术及区域淋巴结清扫<sup>[5]</sup>;但LAMN的手术策略仍存在争议。本研究回顾性分析

了北京大学第一医院 2006—2017 年间经病理确诊的 115 例原发性阑尾肿瘤患者的临床病理资料及随访结果,分析肿瘤病理类型、手术切除范围及预后,重点分析并讨论了 LAMN 手术方式的疗效,以期为首发性阑尾肿瘤的诊治提供参考。

## 资料与方法

### 一、一般资料

采用描述性病例系列研究方法,回顾性分析于 2006 年 1 月至 2017 年 1 月期间,在北京大学第一医院因阑尾疾病接受阑尾切除(包括单纯阑尾切除、盲肠部分切除、右半结肠切除等手术方式)的 7 958 例患者资料,收集其中诊断为原发性阑尾肿瘤患者的病例资料。本研究的开展经医院伦理委员会审批通过(审批号:2021 科研 365)。

### 二、诊断标准、纳入标准和排除标准

诊断标准:原发性阑尾肿瘤定义采用 2010 年第四版世界卫生组织消化道肿瘤分类标准<sup>[2]</sup>;对于此前未采用该分类标准的病例,均由病理科医师重新阅片并提供资料。

纳入标准:纳入接受手术并经术后病理证实为阑尾肿瘤的病例。

排除标准:(1)盲肠肿瘤侵犯阑尾和其他脏器肿瘤种植于阑尾的病例;(2)复发阑尾肿瘤病例。

### 三、观察指标和评价标准

观察指标:(1)临床病理特征:包括首发症状、病程时长、肿瘤标记物(癌胚抗原、糖类蛋白 19-9)、影像检查(CT、B 超)情况和病理类型等。(2)治疗情况:包括手术方式及术后治疗情况。(3)预后:分析原发性阑尾肿瘤患者的 3 年、5 年的无复发生存率和总体生存率,并进行预后影响因素分析。(4)分析阑尾切除和盲肠部分切除对比右半结肠切除方式治疗 LAMN 的疗效,包括手术时长、出血量、并发症发生率及术后复发、转移和生存情况。

评价标准:原发性阑尾肿瘤分型和分级采用 2010 年第四版世界卫生组织消化道肿瘤分类标准<sup>[2]</sup>。囊腺瘤、交界性肿瘤、恶性潜能不确定的阑尾黏液肿瘤归入 LAMN 范畴<sup>[6]</sup>。根据肿瘤核分裂象数及 Ki67 阳性指数,将 aNEN 分为 G1、G2 和 G3 级,不应用类癌的概念。癌胚抗原 >5 μg/L、糖类蛋白 19-9 >37 kU/L 定义为肿瘤标记物异常。

### 四、随访方法

在患者知情同意情况下进行电话随访。每 6 个月随访 1 次。随访内容包括肿瘤标记物水平、术后

辅助治疗、肿瘤复发及生存情况。随访时间截至 2019 年 10 月。为了避免其他恶性肿瘤对生存数据的干扰,本次随访排除了除黏液腺癌外、合并其他恶性肿瘤的病例(因部分原发性阑尾肿瘤病理为黏液腺癌,恶性程度较高,故分析数据时并未排除合并其他恶性肿瘤的病例)。

### 五、统计学方法

采用 SPSS 24.0 统计软件进行统计学分析。符合正态分布的计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,组间比较采用独立样本 *t* 检验;不符合正态分布以  $M(P_{25}, P_{75})$  表示,组间比较采用 Mann-Whitney *U* 秩和检验;计数资料和等级资料用例(%)表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验、Fisher 精确概率法检验或 Mann-Whitney *U* 秩和检验;单因素分析采用 Kaplan-Meier 法,并进行 Log-rank 检验,单因素分析中  $P < 0.05$  的因素纳入 Cox 回归模型进行多因素分析。 $P < 0.05$  表示差异有统计学意义。

## 结 果

### 一、临床病理特征

研究期间,本中心因阑尾疾病行阑尾切除的患者共计 7 958 例,其中 115 例为原发性阑尾肿瘤,发生率为 1.4%。115 例原发性阑尾肿瘤患者中,男性 52 例,女性 63 例,中位年龄 59(51, 71)岁。中位病程时长 1.5(0.2, 9.0)个月。术前诊断为急、慢性阑尾炎者共计 51 例(44.3%)。本组患者中,107 例接受 CT 检查,CT 确诊率为 40.2%(43/107);94 例接受 B 超检查,B 超确诊率为 25.5%(24/94)。术后病理检查发现,72.2%(83/115)为 LAMN;经术中探查和术后病理证实,共有 18 例合并腹膜假黏液瘤(pseudomyxoma peritonei, PMP)。具体见表 1。

手术记录显示,LAMN 的 PMP 呈多发、散在分布的胶冻样团块和黏液性腹水,多发生在右下腹、盆底及邻近肠壁;而黏液腺癌导致的 PMP 通常广泛累及腹膜、大网膜、卵巢和肠壁,形成质硬结节并形成黏液腹水。

### 二、治疗情况

所有患者均接受手术切除,因阑尾肿瘤浸润或播散而行联合脏器切除 5 例。见表 1。13 例患者接受了补救手术,包括 7 例同期扩大切除范围,6 例二次补救手术。其中 2 例术后病理检验发现切缘肿瘤残余,包括黏液腺癌和 aNEN 各 1 例。全组淋巴结转移 5 例,包括 3 例黏液腺癌,2 例淋巴瘤,LAMN 和 aNEN 患者中均未检出肿瘤转移的淋巴结。

表 1 115 例原发性阑尾肿瘤患者的临床病理特征与治疗情况

临床病理资料	例数(%)
<b>首发症状</b>	
固定右下腹痛	34(29.6)
术中偶然发现	24(20.9)
体检发现	21(18.3)
转移性右下腹痛	20(17.4)
腹部肿块	12(10.4)
发热	9(7.8)
腹胀	7(6.1)
<b>术前诊断</b>	
阑尾肿瘤	43(37.4)
急性阑尾炎	38(33.0)
慢性阑尾炎	13(11.3)
结直肠癌	12(10.4)
女性生殖系统肿瘤	5(4.3)
胆囊炎或胆囊癌	2(1.7)
子宫内膜异位症	1(0.9)
肠梗阻	1(0.9)
<b>伴发肿瘤</b>	
结直肠癌	17(14.8)
卵巢肿瘤	3(2.6)
子宫内膜癌	2(1.7)
胆囊癌	1(0.9)
<b>肿瘤标记物异常<sup>a</sup></b>	
癌胚抗原>5 μg/L	51.6(32/62)
糖类蛋白 19-9>37 kU/L	14.5(8/55)
<b>手术方式</b>	
开腹手术	54(47.0)
腹腔镜手术	58(50.4)
中转开腹	3(2.6)
<b>手术切除范围</b>	
阑尾切除	41(35.6)
盲肠部分切除	21(18.3)
右半结肠切除	48(41.7)
联合脏器切除	5(4.3)
<b>病理类型</b>	
低级别阑尾黏液性肿瘤	83(72.2)
黏液腺癌	12(10.4)
阑尾神经内分泌肿瘤	9(7.8)
黏液腺癌伴印戒细胞成分	2(1.7)
锯齿状腺瘤	3(2.6)
杯状细胞类癌	2(1.7)
淋巴瘤	2(1.7)
平滑肌瘤	1(0.9)
神经鞘瘤	1(0.9)
<b>并发腹膜假黏液瘤<sup>b</sup></b>	
低级别阑尾黏液性肿瘤(比例)	10/83(12.0)
黏液腺癌(比例)	6/12
黏液腺癌伴印戒细胞成分(比例)	2/2

注:<sup>a</sup>本组 62 例检测癌胚抗原水平,55 例检测糖类蛋白 19-9 水平;<sup>b</sup>在各病理类型中的比例

14 例黏液腺癌及黏液腺癌伴印戒细胞成分的患者术后均接受 Xelox 方案(奥沙利铂+卡培他滨)或 FOLFOX6(奥沙利铂+氟尿嘧啶)化疗。1 例淋巴瘤患者术后于血液内科行 R-CHOP 方案(利妥昔单抗+环磷酰胺+多柔比星+长春新碱+泼尼松龙)化疗。伴发 PMP 的患者,均未行腹腔热灌注治疗。其余患者均随访观察。

### 三、预后分析

共有 98 例原发性阑尾肿瘤患者纳入随访,中位随访时间 58(5~172)个月,失访 5 例,失访率 5.1%。随访期间,13 例发生腹腔转移,其中同时合并肺转移 4 例,肝转移 1 例,该 5 例患者均因术后病理提示“黏液腺癌”,接受 Xelox 方案化疗。此外,2 例杯状细胞类癌中,1 例行右半结肠切除术,1 例先行阑尾切除术,2 周后补行右半结肠切除术,术后腺癌成分均<25%,未发现淋巴结转移,截止末次随访(分别为 28 个月和 42 个月)均为无复发生存状态。

本组 3 年、5 年的无复发生存率分别为 86.9% 和 84.5%,3 年、5 年的总体生存率分别为 90.1% 和 88.2%。见图 1。单因素分析结果显示,糖类蛋白 19-9 异常、

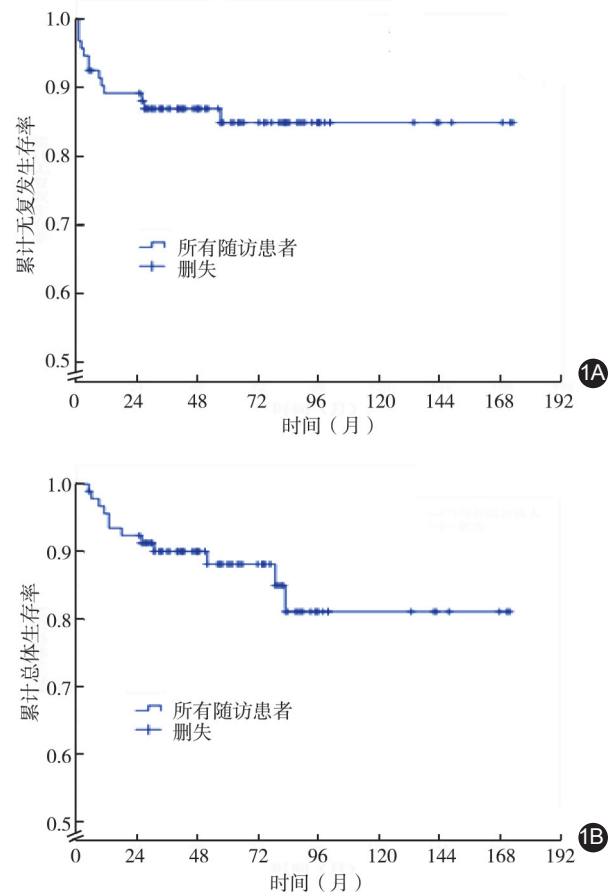


图 1 93 例原发性阑尾肿瘤患者的生存曲线 1A. 无复发生存曲线; 1B. 总体生存曲线

肿瘤的恶性程度较高以及伴发 PMP 的患者预后较差;多因素分析结果提示,恶性程度高和 PMP 形成是影响预后的独立危险因素(均  $P < 0.05$ )。见表 2。

四、不同手术方式治疗 LAMN 的效果分析

排除其他恶性肿瘤根治术中发现的 LAMN,共计纳入 66 例原发 LAMN。其中,42 例行阑尾切除术或盲肠部分切除术,24 例行右半结肠切除术。两组手术方式在术后病理证实的肿瘤大小和合并 PMP 方面,差异无统计学意义(均  $P > 0.05$ );但右半结肠切除术组在手术时长、出血量和并发症发生率均高于阑尾或盲肠部分切除术组(均  $P < 0.05$ ),见表 3。值得注意的是,右半结肠切除术组中有 7 例患者为在阑尾切除术后,又接受了补救的右半结肠切除术(同期补救

6 例,二次补救 1 例),术后病理均未见肿瘤残余。

术后 62 例患者获得完整随访,中位随访时间 58(5~172)个月。4 例出现腹腔复发,其中阑尾或盲肠部分切除术组 3 例,复发时间为术后 18 个月;右半结肠切除术组 1 例,复发时间分别为术后 13、57、68 个月,差异无统计学意义( $\chi^2=3.336, P=0.516$ );CT 和 B 超提示,腹水和腹腔多发黏液性肿块,未见远处转移。62 例 LAMN 患者 5 年无复发生存率为 93.4%,5 年总体生存率为 97.0%。阑尾或盲肠部分切除术组 5 年无复发生存率和总体生存率分别为 85.5% 和 86.6%,右半结肠切除术组 5 年无复发生存率和总体生存率分别为 85.0% 和 82.2%,差异均无统计学意义(均  $P > 0.05$ ),见图 2。

表 2 93 例原发性阑尾肿瘤患者单因素和多因素预后分析结果

临床病理因素	单因素分析		多因素分析	
	5 年总体生存率(%)	P 值	HR(95% CI)	P 值
性别		0.494	-	-
男	88.3			
女	88.4			
年龄(岁)		0.130	-	-
>50	84.5			
≤50	90.5			
癌胚抗原( $\mu\text{g/L}$ ) <sup>a</sup>		0.209	-	-
>5	89.9			
≤5	78.4			
糖类蛋白 19-9( $\text{kU/L}$ ) <sup>b</sup>		<0.001	1.820(0.425~7.795)	0.419
>37	28.1			
≤37	91.1			
手术切除范围		0.177	-	-
阑尾切除和盲肠部分切除术	92.2			
右半结肠切除术	86.4			
肿瘤恶性程度		<0.001	25.881(2.827~236.935)	0.004
低 <sup>c</sup>	96.5			
高 <sup>d</sup>	46.9			
合并腹膜假黏液瘤		<0.001	42.166(3.470~512.439)	0.003
否	100			
是	44.7			

注:<sup>a</sup>完成随访的癌胚抗原>5  $\mu\text{g/L}$  和≤5  $\mu\text{g/L}$  者各 30 例;<sup>b</sup>完成随访的糖类蛋白 19-9>37  $\text{kU/L}$  45 例,≤37  $\text{kU/L}$  者 8 例;<sup>c</sup>包括低级别阑尾黏液性肿瘤、阑尾神经内分泌肿瘤、锯齿状腺瘤、淋巴瘤、平滑肌瘤、神经鞘瘤;<sup>d</sup>包括黏液腺癌、黏液腺癌伴印戒细胞癌、杯状细胞类癌;“-”表示无数据

表 3 阑尾或盲肠部分切除术组与右半结肠切除术组治疗 66 例低级别阑尾黏液性肿瘤的基线资料和手术情况的比较

项目	阑尾或盲肠部分切除术组 (42 例)	右半结肠切除术组 (24 例)	统计值	P 值
男性[例(%)]	16(38.1)	12(50.0)	$\chi^2=0.086$	0.364
年龄[岁, $M(P_{25}, P_{75})$ ]	59(52.5, 67.5)	62.5(54.5, 72.0)	$Z=-0.594$	0.553
合并腹膜假黏液瘤[例(%)]	4(9.5)	6(25.0)	$\chi^2=2.845$	0.092
腹腔镜手术[例(%)]	22(52.4)	14(58.3)	$\chi^2=0.218$	0.640
肿瘤大小( $\text{cm}, \bar{x} \pm s$ )	5.3±3.9	6.3±2.2	$t=-1.098$	0.277
手术时间[ $\text{min}, M(P_{25}, P_{75})$ ]	76.5(59.0, 100.0)	182.5(145.2, 225.0)	$Z=-5.589$	<0.005
出血量[ $\text{ml}, M(P_{25}, P_{75})$ ]	15.0(10.0, 30.0)	100.0(70.0, 100.0)	$Z=-6.101$	<0.005
术后并发症[例(%)]	2(4.8)	6(25.0)	$\chi^2=5.873$	0.015

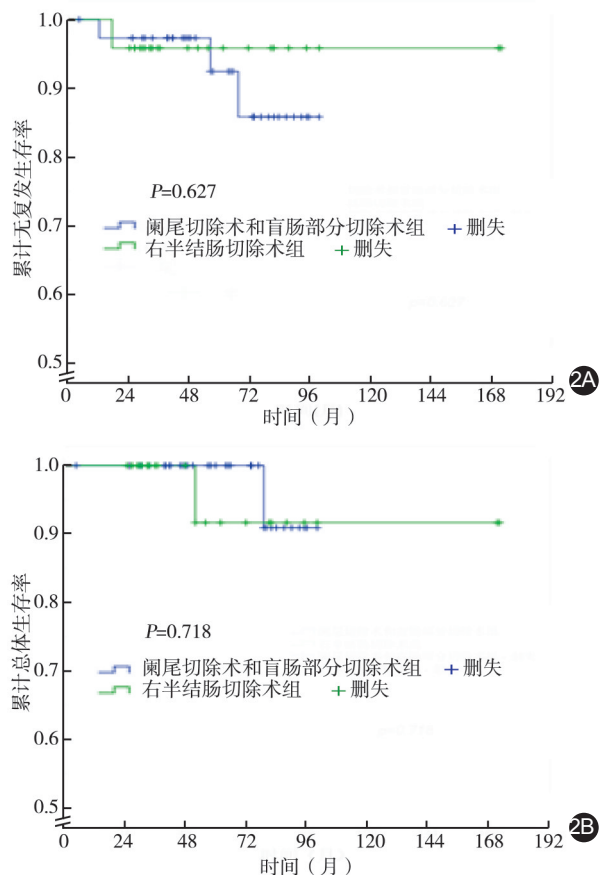


图2 62例低级别阑尾黏液性肿瘤行手术治疗的生存曲线比较  
2A. 无复发生存曲线; 2B. 总体生存曲线

## 讨 论

本中心同时期因“阑尾疾病”行阑尾切除(包括单纯阑尾切除、盲肠部分切除、右半结肠切除等手术方式)7 958例,经术后病理诊断阑尾肿瘤的比例占1.45%,与其他研究1%的比例接近<sup>[6]</sup>。原发性阑尾肿瘤起病隐匿和进展缓慢,术前通常难以发现并诊断,本研究中有44.3%的病例被误诊为阑尾炎,CT和B超的术前准确率均较低。阑尾肿瘤堵塞管腔继发管壁水肿、增厚,难以与炎性反应鉴别,而肿瘤增长迅速或继发PMP时,通常难以与卵巢肿瘤和阑尾周围脓肿进行区分,进而导致漏诊和误诊<sup>[7]</sup>。此外,部分阑尾肿瘤病例可于术中偶然发现,本研究结果显示,伴发于结直肠癌和妇科疾病的比例分别为14.8%和4.3%。国外一篇样本量为43例的回顾性研究证实,14%的阑尾肿瘤可伴发于结肠癌手术中<sup>[8]</sup>。

本文中,在所有经术后病理证实的原发性阑尾肿瘤中,LAMN占比为72.2%,均高于国内外的研究报道<sup>[9-10]</sup>,可能与此前对该病认识不足或命名混乱有关。然而,随着近年来影像学检查水平的提高,

LAMN现已成为最常见的阑尾黏液性肿瘤<sup>[9-11]</sup>。其中一个导致LAMN比例升高的原因是,卵巢肿瘤手术中切除阑尾。卵巢黏液性肿瘤可由消化道肿瘤(尤其是阑尾黏液性肿瘤)转移所致,关于是否同期行阑尾切除术,目前尚存争议<sup>[12]</sup>。Cheng等<sup>[13]</sup>结合其回顾性研究及Meta分析结果,建议在卵巢肿瘤的手术过程中充分探查阑尾,建议切除形态异常的阑尾以判断肿瘤来源,而不必切除完全正常的阑尾。

此前,局限于阑尾的LAMN的手术策略是阑尾切除术,如果肿瘤>2 cm、浸润浆膜、切缘可疑阳性或肿瘤分化呈现更高级别者,术中改行或术后补行右半结肠切除术<sup>[14]</sup>。Arnason等<sup>[15]</sup>回顾性分析了16例阑尾切除术后切缘阳性的LAMN病例,6例接受补救手术均未发现肿瘤残余,所有病例均无复发和PMP形成,认为切缘阳性的LAMN患者可考虑随访而非接受补救手术。然而,更多的研究强调肿瘤完整切除和切缘阴性的重要性。Fournier等<sup>[16]</sup>研究则表明,手术切缘阳性显著降低了LAMN患者的无复发生存率。国内一项包括50例样本的研究证明,仅针对LAMN原发灶的切除足以达到良好的预后,无需接受补充的右半结肠切除术<sup>[17]</sup>。也有研究显示,右半结肠切除术未能提高阑尾黏液性肿瘤患者的总体生存率<sup>[18]</sup>。

LAMN不同于黏液腺癌和杯状细胞类癌,极少发生淋巴结转移,即便是更高级别的LAMN,淋巴结转移率也低于2%<sup>[16]</sup>。本研究中,LAMN术后检出的淋巴结无一出现转移,补行右半结肠切除术均未发现肿瘤残余。相比于右半结肠切除术,单纯阑尾切除和盲肠部分切除术可以显著缩短手术时间、减少手术并发症,却未降低无复发生存率和总生存率。因此,我们认为,对于拟诊LAMN的患者,术中应根据肿瘤与盲肠的关系评估手术切除范围,须保证切缘阴性而无需清扫区域淋巴结,可采用术中冰冻病理明确肿瘤性质和切缘,阑尾切除和盲肠部分切除亦可达到良好的根治效果。

本文单因素结果显示,CA19-9异常的患者预后较差,多因素分析未显示相同结果,可能与检验例数较少有关,但仍不能忽略其提示意义。国外文献曾报道,LAMN患者接受手术时的CA19-9水平升高,DFS会显著降低<sup>[16]</sup>。Kozman等<sup>[5]</sup>研究结果证明,CA19-9可预测接受减瘤术和腹腔热灌注治疗的低级别PMP患者总体生存时间。另一个影响阑尾肿瘤患者预后的重要因素是PMP的形成。PMP多

由阑尾黏液性肿瘤穿孔所致,表现为腹腔内形成大量的黏蛋白和种植物,通常缓慢且持续地进展<sup>[19]</sup>;其与胃肠道肿瘤种植转移的区别在与黏蛋白的形成<sup>[20]</sup>。虽然部分 LAMN 病例中,肿瘤尚未侵透阑尾管壁,但仍可形成 PMP<sup>[21]</sup>。LAMN 与黏液腺癌形成的 PMP 在进展程度和预后方面相差甚远<sup>[20]</sup>。LAMN 导致的 PMP 多表现为轻度异型的肿瘤细胞和胞外大量的黏液,尽管容易复发且难以治愈,却进展缓慢<sup>[20]</sup>。正如本中心手术记录中描述,LAMN 的 PMP 呈多发、散在分布的胶冻样团块和黏液性腹水,多发生在右下腹、盆底及邻近肠壁,而黏液腺癌导致的 PMP 通常广泛累及腹膜、大网膜、卵巢和肠壁,形成质硬结节并形成黏液腹水。Legué 等<sup>[22]</sup>提出,对于各类阑尾肿瘤导致的 PMP,均应行减瘤术和腹腔热灌注化疗。Chua 等<sup>[23]</sup>通过 2 298 例阑尾肿瘤 PMP 患者的近、远期随访数据得出,全身化疗联合减瘤术和腹腔热灌注化疗可以有效延长腹膜播散性黏液腺癌的生存时间。分析本研究中 PMP 患者生存时间较短的原因,一是因为半数患者为恶性程度较高的黏液腺癌,其二可能与本中心此前较少进行减瘤术和尚未开展腹腔热灌注治疗有关。

发生于阑尾的 NEN(aNEN)约占消化道神经内分泌肿瘤的 38%,多为无功能性肿瘤<sup>[24]</sup>。本组 aNEN 所占比例为 7.8%,且肿瘤均<1 cm,其中 1 例患者于外院诊断急性阑尾炎行阑尾切除术,病理证实切缘阳性,补行右半结肠切除术发现肿瘤残余,其余患者均行阑尾切除术。本研究 aNEN 病例数较少,均为 G1、G2 期,预后较好,与国内研究结论一致<sup>[25]</sup>。国内外专家共识均建议,对术后发现肿瘤>2 cm、位于阑尾根部或切缘阳性者行右半结肠切除术<sup>[26-28]</sup>。然而,一项纳入 215 例 aNEN 的回顾性分析指出,由于 aNEN 淋巴结转移的生物学特殊性,补行右半结肠切除术尽管可检出转移的淋巴结,但并不改善预后,单纯阑尾切除术即可达到较好的预后,进而提出右半结肠切除术在 aNEN 中可能存在过度治疗的观点<sup>[29]</sup>。关于 aNEN 的手术决策尚存争议,仍需多中心、大样本的临床研究予以证实<sup>[30]</sup>。此外,杯状细胞类癌,作为一种特殊分化的神经内分泌癌,几乎均起源于阑尾,目前已不再纳入 NEN 的范畴<sup>[31]</sup>。其细胞学特点是包括腺癌和类癌两种成分,腺癌成分比例越高提示预后越差<sup>[32]</sup>。

此外,本研究诊断的 2 例杯状细胞类癌中,1 例行右半结肠切除术,1 例先行阑尾切除术,2 周后补

行右半结肠切除术,术后腺癌成分均少于 25%,未发现淋巴结转移,截止随访均生存且无复发(28 个月和 42 个月)。目前关于杯状细胞类癌的治疗,指南推荐行右半结肠切除术,对于术后发生淋巴结转移者,推荐行辅助化疗,方案参考腺癌化疗方案,发生腹膜转移者同样推荐减瘤术及腹腔热灌注化疗<sup>[27-28]</sup>。

本研究结果亦发现其他罕见阑尾肿瘤病例,如锯齿状腺瘤、平滑肌瘤、神经鞘瘤和淋巴瘤。前三者由于均为良性肿瘤,阑尾切除术已能达到良好的根治效果和远期生存。关于阑尾淋巴瘤的大样本研究较少,国外文献证实,相比于阑尾切除和盲肠切除,右半结肠切除并不增加生存获益,治疗关键在于系统的全身治疗<sup>[27-28]</sup>。

综上,原发性阑尾肿瘤临床症状不典型,术前诊断率低,多由术后病理确诊。最常见的 3 种病理型依次为 LAMN、黏液腺癌和 aNEN。本文重点讨论了 LAMN 的手术决策。尽管 LAMN 可形成 PMP,但其进展缓慢、恶性程度低,阑尾切除术和盲肠部分切除术可达到阴性切缘并获得较好的预后。肿瘤恶性程度高和 PMP 形成是影响原发性阑尾肿瘤患者预后的独立危险因素。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

## 参 考 文 献

- [1] Shankar S, Ledakis P, El Halabi H, et al. Neoplasms of the appendix: current treatment guidelines [J]. *Hematol Oncol Clin North Am*, 2012, 26(6): 1261-1290. DOI: 10.1016/j.hoc.2012.08.010.
- [2] Bosman FT. WHO classification of tumours of the digestive system [M]. Lyon: IARC Press, 2010.
- [3] Carr NJ, Cecil TD, Mohamed F, et al. A consensus for classification and pathologic reporting of pseudomyxoma peritonei and associated appendiceal neoplasia: the results of the peritoneal surface oncology group international (PSOGI) modified delphi process [J]. *Am J Surg Pathol*, 2016, 40(1): 14-26. DOI: 10.1097/PAS.0000000000000535.
- [4] Whitfield CG, Amin SN, Garner JP. Surgical management of primary appendiceal malignancy [J]. *Colorectal Dis*, 2012, 14(12): 1507-1511. DOI: 10.1111/j.1463-1318.2012.03052.x.
- [5] Kozman MA, Fisher OM, Rebollo B, et al. CA 19-9 to peritoneal carcinomatosis index (PCI) ratio is prognostic in patients with epithelial appendiceal mucinous neoplasms and peritoneal dissemination undergoing cytoreduction surgery and intraperitoneal chemotherapy: a retrospective cohort study [J]. *Eur J Surg Oncol*, 2017, 43(12): 2299-2307. DOI: 10.1016/j.ejso.2017.09.009.
- [6] Hatch QM. Appendiceal neoplasms [J]. *Dis Colon Rectum*, 2017,

- 60(12):1235-1238. DOI:10.1097/DCR.0000000000000983.
- [7] 张瑜,张广文,刘会佳,等. 阑尾低级别黏液性肿瘤的 CT 表现[J]. 放射学实践, 2019, 34(2):174-178. DOI:10.13609/j.cnki.1000-0313.2019.02.012.
- [8] Bucher P, Mathe Z, Demirag A, et al. Appendix tumors in the era of laparoscopic appendectomy[J]. Surg Endosc, 2004, 18(7):1063-1066. DOI:10.1007/s00464-003-9255-x.
- [9] Kunduz E, Bektasoglu HK, Unver N, et al. Analysis of appendiceal neoplasms on 3544 appendectomy specimens for acute appendicitis: retrospective cohort study of a single institution[J]. Med Sci Monit, 2018, 24:4421-4426. DOI:10.12659/MSM.908032.
- [10] 杜舟,韩少良,贾曾荣,等. 原发性阑尾肿瘤的临床病理特点与外科治疗[J]. 中华普通外科杂志, 2014, 29(8):617-619. DOI:10.3760/cma.j.issn.1007-631x.2014.08.016.
- [11] Shaib WL, Assi R, Shamseddine A, et al. Appendiceal mucinous neoplasms: diagnosis and management [J]. Oncologist, 2017, 22(9):1107-1116. DOI:10.1634/theoncologist.2017-0081.
- [12] Mukhopadhyay D, Rajab R, Nobbenhuis M, et al. Outcome of appendectomies at surgery for mucinous ovarian neoplasms: report from a UK center and review of literature[J]. Int J Gynecol Cancer, 2016, 26(6):1020-1026. DOI:10.1097/IGC.0000000000000719.
- [13] Cheng A, Li M, Kanis MJ, et al. Is it necessary to perform routine appendectomy for mucinous ovarian neoplasms? A retrospective study and meta-analysis[J]. Gynecol Oncol, 2017, 144(1):215-222. DOI:10.1016/j.ygyno.2016.10.041.
- [14] Yantiss RK, Shia J, Klimstra DS, et al. Prognostic significance of localized extra-appendiceal mucin deposition in appendiceal mucinous neoplasms[J]. Am J Surg Pathol, 2009, 33(2):248-255. DOI:10.1097/PAS.0b013e31817ec31e.
- [15] Arnason T, Kamionek M, Yang M, et al. Significance of proximal margin involvement in low-grade appendiceal mucinous neoplasms [J]. Arch Pathol Lab Med, 2015, 139(4):518-521. DOI:10.5858/arpa.2014-0246-OA.
- [16] Fournier K, Rafeeq S, Taggart M, et al. Low-grade appendiceal mucinous neoplasm of uncertain malignant potential (LAMN - UMP): prognostic factors and implications for treatment and follow-up[J]. Ann Surg Oncol, 2017, 24(1):187-193. DOI:10.1245/s10434-016-5588-2.
- [17] Li X, Zhou J, Dong M, et al. Management and prognosis of low-grade appendiceal mucinous neoplasms: a clinicopathologic analysis of 50 cases [J]. Eur J Surg Oncol, 2018, 44(10):1640-1645. DOI:10.1016/j.ejso.2018.06.037.
- [18] González-Moreno S, Sugarbaker PH. Right hemicolectomy does not confer a survival advantage in patients with mucinous carcinoma of the appendix and peritoneal seeding [J]. Br J Surg, 2004, 91(3):304-311. DOI:10.1002/bjs.4393.
- [19] Young RH. Pseudomyxoma peritonei and selected other aspects of the spread of appendiceal neoplasms [J]. Semin Diagn Pathol, 2004, 21(2):134-150. DOI:10.1053/j.semmp.2004.12.002.
- [20] Mittal R, Chandramohan A, Moran B. Pseudomyxoma peritonei: natural history and treatment [J]. Int J Hyperthermia, 2017, 33(5):511-519. DOI:10.1080/02656736.2017.1310938.
- [21] Misdrayi J. Appendiceal mucinous neoplasms: controversial issues [J]. Arch Pathol Lab Med, 2010, 134(6):864-870. DOI:10.5858/134.6.864.
- [22] Legué LM, Creemers GJ, de Hingh I, et al. Review: pathology and its clinical relevance of mucinous appendiceal neoplasms and pseudomyxoma peritonei [J]. Clin Colorectal Cancer, 2019, 18(1):1-7. DOI:10.1016/j.clcc.2018.11.007.
- [23] 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. DOI:10.1200/JCO.2011.39.7166.
- [24] Ellis L, Shale MJ, Coleman MP. Carcinoid tumors of the gastrointestinal tract: trends in incidence in England since 1971 [J]. Am J Gastroenterol, 2010, 105(12):2563-2569. DOI:10.1038/ajg.2010.341.
- [25] 毛威麟,吕洋,浦宁,等. 阑尾神经内分泌肿瘤临床病理特征及预后分析[J]. 中华胃肠外科杂志, 2018, 21(5):564-568. DOI:10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2018.05.015.
- [26] 中国临床肿瘤学会神经内分泌肿瘤专家委员会. 中国胃肠胰神经内分泌肿瘤专家共识(2016年版) [J]. 临床肿瘤学杂志, 2016, 21(10):927-946. DOI:10.3969/j.issn.1009-0460.2016.10.013.
- [27] Pape UF, Perren A, Niederle B, et al. ENETS Consensus Guidelines for the management of patients with neuroendocrine neoplasms from the jejunum - ileum and the appendix including goblet cell carcinomas [J]. Neuroendocrinology, 2012, 95(2):135-156. DOI:10.1159/000335629.
- [28] Boudreaux JP, Klimstra DS, Hassan MM, et al. The NANETS consensus guideline for the diagnosis and management of neuroendocrine tumors: well-differentiated neuroendocrine tumors of the jejunum, ileum, appendix, and cecum [J]. Pancreas, 2010, 39(6):753-766. DOI:10.1097/MPA.0b013e3181ebb2a5.
- [29] Alexandraki KI, Griniatsos J, Bramis KI, et al. Clinical value of right hemicolectomy for appendiceal carcinoids using pathologic criteria [J]. J Endocrinol Invest, 2011, 34(4):255-259. DOI:10.1007/BF03347081.
- [30] Ramage JK, De Herder WW, Delle FG, et al. ENETS Consensus Guidelines Update for Colorectal Neuroendocrine Neoplasms [J]. Neuroendocrinology, 2016, 103(2):139-143. DOI:10.1159/000443166.
- [31] Gui X, Qin L, Gao ZH, et al. Goblet cell carcinoids at extra-appendiceal locations of gastrointestinal tract: an underrecognized diagnostic pitfall [J]. J Surg Oncol, 2011, 103(8):790-795. DOI:10.1002/jso.21863.
- [32] Taggart MW, Abraham SC, Overman MJ, et al. Goblet cell carcinoid tumor, mixed goblet cell carcinoid - adenocarcinoma, and adenocarcinoma of the appendix: comparison of clinicopathologic features and prognosis [J]. Arch Pathol Lab Med, 2015, 139(6):782-790. DOI:10.5858/arpa.2013-0047-OA.