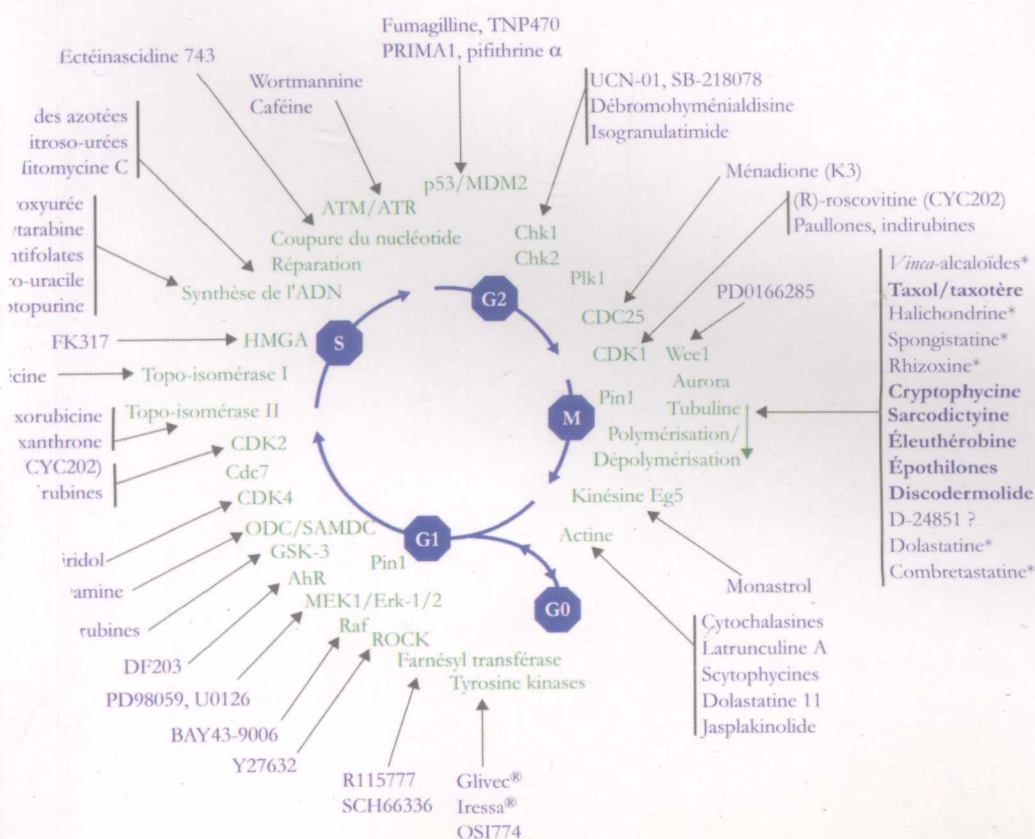


Bulletin du Cancer

癌症通报

审 赵 平

译 张文慧
邵滋暘
沈 镭
孙静芬



癌 症 通 报

Bulletin du Cancer

审 赵 平

译 张文慧 邵滋旻 沈 镭 孙静芬

中国医药科技出版社

图字：01-2008-0457

第1、2、3、4、5、6、7、8章翻译自 Bulletin du Cancer, 其版权归 John Libbey Eurotext 所有。
第9、10、11章的版权归各原作者所有。

图书在版编目 (CIP) 数据

癌症通报/张文慧等编译. —北京: 中国医药科技出版社, 2007. 7

ISBN 978-7-5067-3720-3

I. 癌… II. 张… III. 癌-研究-文集 IV. R73-53

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2007) 第 108850 号

美术编辑: 陈君杞

责任校对: 张学军

出版 中国医药科技出版社

地址 北京市海淀区文慧园北路甲 22 号

邮编 100082

电话 责编: 010-62266373 发行: 010-62244206

网址 www.cspyp.cn www.mpsky.com.cn

规格 A4

印张 4½

版次 2008 年 1 月第 1 版

印次 2008 年 1 月第 1 次

印刷 北京市昌平区百善印刷厂

经销 全国各地新华书店

书号 ISBN 978-7-5067-3720-3

定价 20.00 元

本社图书如存在印装质量问题 请与本社联系调换

Bulletin du Cancer 中方编委会

(中国医学科学院肿瘤医院)

主 编 赵 平

副主编 王明荣 石远凯 赫 捷

编辑办公室 付凤环 钟 梅 谭颖波 彭南雁

编委 (按姓氏笔划排序)

王明荣 石远凯 乔友林 刘芝华

孙 莉 孙耘田 齐 军 吴 宁

吴令英 张叔人 张保宁 李长岭

李晔雄 杨治华 林东昕 郑 容

赵 平 赵晓航 赵清正 唐平章

徐宁志 徐兵河 高燕宁 储大同

程书钧 詹启敏 赫 捷 潘秦镜

目 录

1. 头颈部肿瘤的诊治进展	1
咽喉部癌治疗中器官的保留	1
淋巴结转移	4
流行病学和分子生物学诊断技术	5
治疗策略和随访的最近进展	5
靶向治疗	6
临床研究前景	6
结论	6
参考文献	7
2. 消化肿瘤学的近期进展	8
消化道肿瘤总论	8
食管癌	8
胃癌	9
结肠癌	9
肝细胞癌	11
结论	11
参考文献	11
3. 胰腺肿瘤的进展	13
转移性胰腺癌的化疗	13
局部进展的胰腺癌的治疗	14
外科切除肿瘤后胰腺癌的辅助治疗	14
新辅助治疗	15
治疗费用	15
胰腺内分泌肿瘤	16
遗传倾向, 筛查	16
参考文献	17
4. 2005 年肉瘤研究新进展	19
影响预后的因素	19
临床试验	20
总结	23
参考文献	23
5. 老年肿瘤学在组织方式上的新进展	26

在法国的发展	26
总结	28
参考文献	28
6. 近距离放射治疗新进展	30
镭的发现到调强适形近距离放疗	30
定义	30
放射生物学	31
现代近距离放疗技术	31
近距离放疗的优点	31
近距离放疗的缺点	32
医疗机构和医学经济方面	32
治疗适应证	32
展望	36
结论	36
参考文献	36
7. 戒烟在癌症患者中的地位如何?	38
方法	38
戒烟的益处	38
戒烟的动力	39
戒烟的益处	39
现存措施的有效性	40
展望	41
结论	41
参考文献	41
8. 乳腺癌患者生存期的改善	44
材料和方法	44
结果	46
讨论	50
致谢	51
参考文献	51
9. 原发性腹膜后软组织肉瘤预后因素分析	52
材料和方法	52
结果	53
讨论	54
参考文献	54
10. 肺癌中 Fhit 蛋白表达的高通量组织微阵研究	56
材料与方法	56
结果	57

讨论	59
参考文献	60
11. 子宫内膜癌前哨淋巴结识别的初步探讨	
资料与方法	61
结果	62
讨论	62
参考文献	64

头颈部肿瘤的诊治进展

Jean Lacau Saint-Guily, Sophie Périé

摘要: 在法国流行病学调查中, 头颈部鳞状细胞癌仍然很常见。诊断和治疗方面都取得一定进展。预计今后几年内, 手术、放疗、化疗、靶向法、高性能成像、分子生物学和肿瘤标记等技术仍有很大的发展。手术治疗在保留功能方面有改进, 同时非手术治疗手段(化疗) 进一步提高疗效。对最优治疗策略的选择, 既要考虑到疗效还要保证患者的生活质量。

关键词: 鳞状细胞癌; 器官保存; 头颈部; 术前化疗; 部分喉切除术

头颈部肿瘤是指上呼吸道和消化道肿瘤(VADS, voies aerodigestives superieures), 在男性较常见。近10年来, 在这领域有很多诊断和治疗方面的演变, 也存在许多争议。最近的进展表现为微创外科技术、放疗和化疗技术更为有效, 新的细胞毒性药物的应用和靶向治疗的出现。综合应用这些方法也提出了新的治疗策略问题。

流行病学研究提示, 从1970年起, 随着烟和酒的消费量减少, VADS肿瘤的发病率明显降低。然而, 无传统易患因素的VADS肿瘤患者的比例不断增加, 年轻人和女性患者比例增加。有关上呼吸道和上消化道肿瘤的几方面特征需要提出。

VADS肿瘤大多是上皮细胞性肿瘤, 但存在特异的组织学表现。根据肿瘤的起源部位不同, 其诊断、治疗和预后有很大差别。鼻咽部肿瘤可是不同程度分化的上皮样癌, 也可是未分化癌。筛窦癌多属腺癌, 通常是林业工人的职业性癌。这些部位也存在神经内分泌肿瘤, 主要见于喉部。不同解剖部位的上皮样肿瘤的预后明显不同。喉腔内癌的预后较好, 比声带下喉癌和咽腔癌的预后明显更好。肿瘤生长快慢不同与起源部位相关。所以诊治患者时需要确切评估肿瘤局部侵犯的范围, 以决定治疗的方法, 采用外科手术还是采用放疗。

VADS肿瘤的预后首先取决于局部因素, 局部复发是治疗失败的主要表现, 常见于治疗后第1年内。大多数VADS肿瘤是亲淋巴性的, 预后与颈淋巴结转移相关。喉腔内癌患者中20%~30%有淋巴结受累; 而位于口腔, 口咽和咽喉部的肿瘤75%有淋巴结受累。为此, 即使病情是在N0期, 原则

上采用全身性治疗是有理由的。半数患者表现为颈部淋巴结肿大。与此不同的是声门癌和声带以下的肿瘤较少侵犯淋巴结, 仅5%以下。VADS肿瘤进展的特征还表现在对治疗的反应, 以及患者常有第二部位的肿瘤。第二部位的肿瘤可以是同时出现的, 也可以是异时的, 甚至在第一肿瘤治疗后数年才出现。如果患者的吸烟饮酒等易患因素持续存在, 第二肿瘤就较常见。这个概念是重要的, 在治疗第一部位的肿瘤时就应考虑, 特别是在采用放疗措施时。

全身治疗的概念是指现代处理头颈部肿瘤患者要注意到两方面, 一是要达到肿瘤的局部治愈, 特别是增加局部的控制能力; 同时要保护好呼吸道和消化道的相关功能, 保持通过自然途径的呼吸、发音和吞咽。目前, 对患者和医师来说, 保持患者的生活质量的概念越来越占主导地位。在20世纪最后10年重视保护器官功能的做法。现在, 头颈部肿瘤的治疗方法有局部外科开放性手术、内镜下手术、淋巴结外科手术、放射治疗和化学药物治疗, 并出现了前瞻性的辅助靶向治疗。需要特别指出的是, 大部分肿瘤的治疗, 尤其是晚期病例, 在接受根治手术治疗后, 还需要联合这些方法作综合治疗。这些肿瘤的一系列治疗措施的顺序, 也与肿瘤的部位有关, 但目前还没有建立理想的联合治疗方案。对不同部位的肿瘤存在不同的可应用的治疗策略是合理的。

咽喉部癌治疗中器官的保留

VADS肿瘤累及呼吸道和消化道交界处的器

官, 肿瘤的治疗或多或少会影响呼吸、吞咽和发音功能。而且这些生理功能的改变是外部可见的。每个患者的不同治疗方法造成的后遗症与生活质量损害相关, 咽喉癌患者的反射功能总会受损。1950 年代时, 梨状窝肿瘤的放疗的 5 年生存率是 5%。以后采用根治性完全喉咽切除术, 在加上根治性同侧放疗一次, 随后再做全疗程放疗提高局部的治疗效果, 5 年生存率已提高到 35% 左右。这种根治性手术使患者失去发音功能。20 世纪最后 10 年努力寻找既能有效杀伤肿瘤, 同时又能减轻常见后遗症的方法, 如在切除喉后, 在气管和食管连接处安装人工发音装置。

保留部分咽喉部的部分外科手术

咽切除和喉完全切除并不是喉部肿瘤的唯一手术方式。在 20 世纪已描述多种所谓部分切除技术, 既切除肿瘤, 又尽量保留咽喉的功能。在 T3 和 T4 期患者, 可切除肿瘤又保留气道和消化道交叉处的功能, 或重建解剖结构。但如果肿瘤损害了关键性结构, 如环状软骨, 勺状软骨, 喉上神经或喉下神经, 或舌根部, 气咽交叉部位的功能不可能一点不受损。与此不同, 部分外科手术允许保持气咽交叉部位的主要功能, 即做部分喉切除或完全咽切除。这些手术要根据严格的手术指征; 也需要具有良好经验的喉科医师, 并对肿瘤的解剖和局部肿瘤扩展有深入的认识。开放方法的部分外科手术可用于治疗声门上肿瘤, 声门肿瘤和喉的边缘, 或会厌谷的肿瘤。1930 年 Huet 等创建了保留声门平面的声门上喉切除术, 用于治疗喉前庭的肿瘤, 喉前缘或侧缘和会厌部位的肿瘤, 这种手术可保留声门平面, 主要是为了保留发音功能。在环状软骨以上作喉切除, 是指范围更大的部分切除手术, 也称为喉次全切除术, 术中切除甲状软骨和声门下的喉内容物, 保留环状软骨和至少一个勺状软骨。通过环状软骨和舌骨连接, 可重建咽道。连接两个结构的操作包括环-舌骨固定术 (CHP) 和环-舌骨-会厌固定术 (CHEP)。这些手术在 1960~1970 年间在法国 (Labayle, Piquet) 和奥地利 (Majer) 广泛应用, 但在美国仅开展 10 年左右。这类手术扩大了肿瘤切除的可能性, 在声门前庭癌切除后保留喉的功能, 包括 T2 和某些 T3 期肿瘤, 以及 T2 或双侧 T1b 声门癌。梨状窝和两侧边缘的 T1 或 T2

肿瘤也存在咽喉部分切除的指征。喉侧壁肿瘤或梨状窝前角外壁处的肿瘤, 可采用环状软骨上咽喉半切除术 (Henri Lauoureye, Paul Andre), 保留梨状窝的底, 同时保留声带的运动。

这些部分外科手术需要有严格的适应证。首先应分析肿瘤的范围、患者的临床情况、放射学影像资料和内镜检查结果。接着应动态评估是否能保留咽喉功能。严格选择的手术患者应当全身情况和肺功能良好, 年龄适当, 原则上大于 75 岁的患者应慎用这类手术。术后恢复期可能是很长的, 常会遇到困难, 因为手术虽然保留了部分功能, 事实上气道和消化道交叉处的功能总是受损伤的。在外科手术中可能会做气管切开术, 术后应尽可能早拔除气管插管 (术后第 3~5 天), 以利残留的咽喉功能恢复。一般在术后第 2 周末到第 3 周末开始进食, 通常是延晚的, 以避免食物误吸引起吸入性肺炎。术后并发症的风险是很高的, 因为喉门关闭功能丧失。因此, 环咽上喉切除伴 CHP, 或环状软骨上半边咽喉切除的术后恢复期更长, 并发症比声门上切除或 CHEP 更易发生。

完成这类手术需要有一组熟练的医师和辅助人员, 能在良好的条件下正确进行术后处理。护士应熟悉术后护理, 并进行巡视。正音科医师指导患者的发音和吞咽。护工人员帮助喂食。康复医师指导术后患者的呼吸和活动。营养师应逐日调整每日的食物质量和质地。所有人员对患者术后功能的理想恢复都具有关键意义。术后恢复情况可能主要是由手术处理决定的, 但术后的环境因素也可能起作用。尽管对术后条件提出苛刻的要求, 但有时还是不容易做到。

咽喉镜下治疗

多年来人们致力于发展经内镜用二氧化碳激光切除肿瘤, 并尽量减少对咽喉功能的影响。内镜下治疗主要用于早期病变 (T1 期肿瘤和微浸润) 和声门水平的癌前期病变 (原位癌)。内镜治疗的优点是损伤最小, 没有瘢痕, 住院时间很短。这对早期没有侵犯声带肌层的肿瘤的治疗, 有利于最好地保留发音功能。从这点来看, 目前可称为声音外科肿瘤学。内镜下治疗只能切除很狭的超短的边缘肿瘤, 或单纯黏膜切除 (1 型声带切除), 或黏膜和韧带切除 (2 型声带切除)。两种手术都只产生很小的声带后遗症。限制这种手术的因素是局部肿瘤的范围、喉暴露于激光的

可能性和肿瘤对二氧化碳激光照射的可接受性。内镜下手术可替代放疗,或替代外科部分垂直声门手术。而通过甲状软骨切开和前咽喉切除术则和开放手术相同。内镜下3型和4型声带切除术或多或少会损伤声带。局限于声带的T1a肿瘤可行内镜下手术。局限于声门平面的开放式手术,不需要气管切开,通过重建声门水平成型术,达到改善声带功能的结果。但在内镜下切除声带术是做不到的。虽然经内镜手术在咽喉肿瘤治疗中的应用越来越广,但还有争议,因为在咽喉结构中部的肿瘤用经内镜和激光是达不到治疗效果的。

新辅助化疗

最先化疗只用于给不能手术的患者作姑息治疗。以后化疗用于进展期肿瘤,达到减小肿瘤体积和减少肿瘤转移的目的。从1980年代起,联合铂类(顺铂,DDP)和5-FU治疗头颈部癌,有局部明显效果,60%~80%病例的肿块缩小50%以上。10%~50%的患者达到临床完全有效,5%~30%病例达到组织学完全有效。至今没有其他联合化疗方案能证明有效率超过这个方案。

20年来诱导化疗或新辅助化疗一直有争议,即加用化疗的手术或放疗,是否比手术、放疗或手术加放疗效果更好。多项随机试验没有显示加用全身化疗对总生存期带来明显益处。然而,最近的荟萃分析报道,DDP-5FU的各种用药方式均有利。事实上,采用新辅助化疗的想法是尽可能保留器官,从而达到生存期相同而功能损害尽量减少这一个治疗策略。退伍军人研究组在喉肿瘤研究中应用了保留器官的概念。研究患者中一大组行全喉切除随后放疗,另一大组先用新辅助化疗。在新辅助化疗后根据肿瘤缩小的情况再分为两个亚组。肿瘤减小50%以上的患者亚组随后进行放疗;肿瘤减小不到50%的患者亚组随后做喉全切治疗。两大组患者的总生存期相同,但先用新辅助化疗的第二大组患者中有60%患者得以保留喉功能。初始的概念曾是对新辅助化疗有效的患者对放疗也敏感,这就允许选择化疗有效的患者采用随后放疗;而对化疗无效者需行外科根治术。但是评估对新辅助化疗有效的定义,在不同的时期的不同试验中有一定的差别。一般明显疗效,不是完全有效,是指肿瘤比原先减小50%,但临床医师在评估中有一定的主观性。另

一方面,组与组之间的比较差异很小。

在EORTC试验中,观察到用咽喉全切除和放疗治疗的梨状窝T3肿瘤患者之间,不存在生存期差异,这就提出了治疗中保留器官的概念。然而,不能提高总生存期也是反对应用新辅助化疗的主要原因。很久以来,新辅助化疗治疗原发性肿瘤的重要疗效,并没有改变治疗的指征。但是,存在新辅助化疗后临床完全有效的患者,伴有一定比例的组织学完全有效患者,导致喉全切除手术的指征改变。原先需要做喉切除的患者,现在只需要做化疗加放疗。大多数患者在接受新辅助化疗后,只再做放射治疗。Lecanu报道一组手术后复发的喉癌患者,用新辅助化疗后,80%以上的患者仅需再做环状软骨上的部分喉切除术,或咽喉切除术后加用放疗,结果与喉全切或加放疗的患者相比,生存期和局部控制率并无差异。Lacoreye报道一组回顾性研究,喉全切后又复发的进展期喉癌病例用新辅助化疗后,能施行环状软骨上后切除。这一研究表明,化疗增加保留器官的可能性,化疗能使原来肿瘤的体积呈非向心性缩小。化疗使咽喉全切除和部分切除的指征发生改变。回顾性研究结果提示,需要并值得做前瞻性研究。

考虑到放化疗的有效性和治疗指征的变化,也要考虑放化疗对黏膜的毒性,以达到放化疗对经选择的患者有更好的疗效。放疗和化疗之间有较好的相关性,导致治疗策略中放疗和化疗序贯进行。新辅助化疗中反应好的患者能从放化疗方案得益。多项不同的研究显示放疗和化疗联合是可实现。在治疗VADS上皮肿瘤时,连续的、序贯的应用放疗和化疗的指征由局部观察到的治疗效果决定。以前,化疗长期应用铂类和5-FU联合,其疗效长时间未被超越。考虑到患者的全身情况常较虚弱,新的联合化疗方案值得作进一步评估。加用多西他赛于铂类和5FU方案,可取得比传统的CDDP-5FU方案明显更高的疗效。目前的问题是要考虑到这一联合治疗对黏膜的毒性,今后是否可以作为新辅助治疗的标准方案还不清楚。现在只有散在的研究提示加多西他赛的化疗方案可以作为标准方案,还需要强有力的前瞻性研究。

提高治疗有效率的研究需要有一定数量的病例。对新辅助化疗有效的患者,应评估多种治疗方法的效果,包括外科手术的指征转变、放化疗的方案、靶向治疗等。几种治疗方法可能同

样增加有效反应的比例。

放化疗

长期以来,放疗只作为不能做喉切除的患者的替代治疗。因放疗的局部肿瘤控制率低,仅在不能完全切除肿瘤或喉切除后复发的情况下应用。为了寻找提高放疗疗效的方法,要改变放疗总剂量的不同分割方式。放疗的治疗效果提高常见的代价是急性黏膜炎和继发性纤维化增多。高选择性的放疗照射技术发展,使放疗达到更好的治疗效果,同时减少了继发性口腔干燥,这是放疗造成唾液腺损伤的重要后果。

Amifostine 是一种健康组织细胞的保护因子,具有亲唾液腺的特性,可减轻引起口腔干燥的严重病变。因此,今后放疗中要求应用该药。

最近 15 年放疗方案的最大改变是加入了化疗。事实上,应用顺铂提高肿瘤局部控制率后,放化疗已成为局部肿瘤进展不能手术的患者标准治疗。手术后的患者,特别是一些有局部病变复发风险的病例,越来越多应用放化疗作补充治疗。Forastiere 等发表了一系列文章,结论是这类病例用放化疗是有效的。在可手术的进展期咽喉肿瘤患者中,加用放化疗明显提高了保留器官的可能性。放化疗也可成为替代喉切除术的治疗方法。上述作者建议,放化疗可作为咽喉肿瘤的金标准治疗,包括治疗早期癌。对这些文章的反应和评论已发表在新英格兰医学杂志上。

有几点需着重指出,现在推荐的方案还是非理想的方案,缺少与非完全切除的保留器官的手术治疗的比较。因此,放化疗在 VADS 肿瘤,特别是咽喉癌的治疗中的地位是有两面性的,虽对肿瘤有治疗作用,但放化疗对黏膜的毒性和对全身情况的毒性可能导致功能受损。事实上,肿瘤患者常全身虚弱,伴有内脏病变,放化疗对黏膜毒性的增加后,随后再行外科手术是很困难的。有关放化疗后患者生活质量的研究提供了令人重视的结果。一项研究比较了用放化疗治疗和用喉切除手术的两组患者的生活质量,未显示差异。此外,大多数医师接受的意见是,保留一个没有功能的器官是没有意义的。基于这个理由,目前对手术后怎样进行系统性的放化疗还没有共识意见。一方面,放化疗方案的进展使治疗有效性越来越高,但黏膜毒性增加;另一方面,肿瘤外科手术的创伤性和致残性减小,将来的

治疗方案将是不同治疗手段的组合。

淋巴结转移

Robbins 的淋巴结局部解剖分类已为众所接受。这个分类的最大优点是允许临床医师、影像学医师(放射科和核医学医师)、病理解剖医师能在诊断治疗中对需治疗的淋巴结区域达到意见一致化。事实上,淋巴结区域定位是治疗 VADS 上皮样癌的要害。最近几年在淋巴结治疗领域有明显的进展,要求选择最好的治疗方法。实际上,VADS 肿瘤是亲淋巴结的,所以不论用临床方法或传统影像学方法是否存在可检出的淋巴结转移,原则上都应采用针对淋巴结转移的治疗,实施外科淋巴结切除或放射治疗。然而,当做病理解剖检查时,大多数淋巴结是未受肿瘤侵犯的。按 1998 年的淋巴结转移 TNM 分期,不仅要根据临床检查结果,也要根据影像学检查决定诊断。虽然 CT 能可靠检出临床未能触及的淋巴结转移,但小的转移灶并不能检出。通过脱氧葡萄糖正电子发射断层显像(PET)或通过核医学符合发射断层显像(CDET),也不能检出淋巴结内小于 5mm 的转移灶,因此就不能检出可避免淋巴结清除的病例。

近几年来,VADS 肿瘤研究中应用了前哨淋巴结的概念,其目的是仅在前哨淋巴结阳性时,包括病理解剖阳性和核素传送染色技术阳性鉴定出的肿瘤转移灶,才做淋巴结清扫。对头颈部肿瘤总体来说,第一站的淋巴结转移部位常是 II a 组(颈二腹肌下的淋巴结组),其上覆盖有淋巴解剖通路。但有些下咽喉部肿瘤可能先在其他淋巴结组(III 或 IV 组)发生转移。此外,也可能跳过第一站淋巴结发生转移,但这一概念在临床上使用还是不可靠的,其发生频率还值得研究。

在口腔肿瘤中,特别是小肿瘤时,应用前哨淋巴结的技术特别有益,可避免医源性双侧淋巴结清扫。口腔肿瘤患者容易接受示踪剂注射方法的检查;与此不同,口咽或咽喉部位的肿瘤患者就不易接受示踪剂注射检查。小的口腔肿瘤可通过口腔途径进行手术,对这些患者来说,不做淋巴结清扫是有实在的益处的。对需外科开放手术的咽喉肿瘤患者来说,其好处还是假设性的。

在 VADS 肿瘤淋巴结转移领域的另一个值得重视点是,用病理组织学方法和免疫组织学方法

还不能检出微转移灶, 而用分子生物学方法 (RT-PCR) 可检出微转移灶。这些微转移灶在治疗和预后中的意义, 还有待评估。检出微转移灶在应用前哨淋巴结概念时特别有意义。淋巴结区的治疗是这些肿瘤处理中的关键点。在新辅助化疗和放射治疗中, 经常存在原发肿瘤灶和淋巴结转移灶的治疗反应不一致的情况。由此产生目前的治疗倾向是治疗原发肿瘤和治疗淋巴结转移采用不同的方法, 特别是在保留器官的治疗方案中。因此, 开始诊断时就有淋巴结转移, 而且原发肿瘤对新辅助化疗示临床完全有效, 淋巴结清扫就成为放化疗的辅助治疗。

流行病学和分子生物学诊断技术

传统流行病学概念认为头颈部肿瘤与吸烟和酒精有关, 还有其他的致病因素存在, 可涉及治疗和预后等方面。乳头状病毒与子宫颈癌的发病有关, 在咽喉的乳头状癌的发生中也起重要作用, 在 50% 的口咽癌病例中已发现有乳头状病毒的致癌基因。资料显示, 在不吸烟的 VADS 肿瘤患者中, 乳头状病毒的感染率高, 明显高于吸烟者。与乳头状病毒阴性者相比, 伴乳头状病毒感染的 VADS 患者中, 表现无 P53 突变的比例高, 对新辅助化疗的反应好, 总生存期和无复发生存期较长。伴乳头状病毒感染的口咽肿瘤患者的流行病学、预后和治疗值得作重点研究。

寻找细胞学诊断方法和预测治疗效果和预后的标志, 是当前临床研究的主题。有关分子细胞学标志的益处已有很多研究题目。总的原则是测定组织中有关基因的表达水平和检出基因的改变, 包括基因缺失、失活、过度表达、变异等。

区分癌或癌前病变与正常细胞的标志是一个重要的研究题目。确定外科手术切除标本的边缘是否存在正常组织, 还是存在染色体变异, 对判断辅助治疗的潜在指征是有帮助的。上皮样肿瘤内的 P53 蛋白属野生型或变异型的研究, 有助于预测化疗和放疗的效果, 可能有助于建立临床有用的指征。新的药物毒素能提高治疗 VADS 的有效率, 但对体弱患者的化学毒性较大。新药带来的值得重视的题目是怎样在肿瘤本身中检出预测化疗效果的因子。在肿大的淋巴结中和在循环血液中检出肿瘤的微转移灶也依赖于分子生物学技术。基因改变可在循环血

液中或唾液中检出, 可作为在高危人群中检出肿瘤的手段。最后, 某些基因突变的预后价值还正在研究中。现阶段对不同肿瘤标志的应用还在开始发展, 今后肿瘤标志将成为 VADS 肿瘤治疗计划的决策树的组成部分, 特别是对判断肿瘤的进展与基础医学和临床表现的关系是有用的。

治疗策略和随访的最近进展

新型 CT、MRI、超声和用氟-脱氧葡萄糖 (FDG) 的正电子发射断层显像 (PET)

最近几年诊断技术的发展是重要的, 能更好地评估治疗效果。检查技术的改进提高了局部肿瘤侵犯和颈淋巴结转移的检出, 提高了治疗方案的效果。新一代超声诊断仪的分辨率更高, 超声的最大优点是非创伤性检查, 有利于判断颈部淋巴结, 特别是位于治疗侧的淋巴结, 而且可指引细针穿刺作细胞学检查。多层 CT 的普及使颈部和胸部的检查可一次完成。多层 CT 还能作矢状面检查, 费用降低, 容易检出转移灶和第二个病变的位置。可视内镜软件和灌注软件将能够看到肿瘤的新生血管, 是将来的可预见的进步。通过图像重建技术, CT、MRI 和 PET 对诊断和随访都具有特别重要的地位。PET 能测定病变的代谢功能, 对评估原发肿瘤和检出复发病变都有重要价值。放射治疗用于未能切除的病变时, 如果病变位于邻近中枢神经的区域, 则采用带三维成像软件的 CT 帮助分析病变的体积和周围结构的组成, 使放射治疗不损害中枢神经组织。PET 检查是根据肿瘤细胞能摄取 FDG 显像, 在法国发展很快, 安装了很多台仪器。PET 能做全身扫描, 检查颈部淋巴结, 第二个肿瘤部位和转移灶。然而小于 5~7mm 的转移灶还是不能被检出。将 PET 列入初始诊断检查方案会造成一定数量的假阳性 (炎性病变)。但用 PET 在检查原发肿瘤时能同时检出颈部的淋巴结转移灶, 而用传统的技术不能检出。PET 检查技术还需要与传统技术和临床作比较评估。图像融合技术、放射性药物显像扫描技术和新的代谢显像技术都是可预见的进步。

新的内镜技术

由于内镜技术的进步, 可以检查浅表的黏膜病变, 发现异型增生和原位性新生物, 是新的研究题

目。窄波内镜检查是一项创新技术,应用光学纤维对病变作大体观察,可能检出咽喉部的原位癌斑块或食管原位癌,以及肿瘤周围的微血管增生。食管胶囊内镜技术正在评估,能检查 VADS 患者的食管。胶囊内镜和纤维内镜一样容易操作,其应用地位有待于医学和经济学评估结果。

靶向治疗

像其他肿瘤部位一样,靶向治疗在 VADS 肿瘤的治疗中也是大有前途的。靶向治疗涉及到选择靶向治疗的方式,作用于肿瘤发生和细胞死亡的几个步骤,还需要在临床实践中进一步验证。从目前起,各种新的治疗方法的组合,在预后差的或现行方案治疗失败的患者中试用,以研究其有效性和在治疗中的地位。有好几种肿瘤发生步骤已经确定并试用靶向治疗。现已表明,烟草可在肿瘤的发生机制中起作用,使肿瘤抑制基因(P53)失活,或使不稳定基因(非整倍体基因)发生肿瘤转化。上皮生长因子过度表达在 VADS 占有较高的比例,阻断上皮生长因子是一项治疗目标,是单克隆抗体西妥昔单抗和酪氨酸激酶受体竞争抑制的作用靶。用这些药物治疗的毒性反应是可接受的,主要在皮肤。在合用西妥昔单抗和顺铂作化疗的病例中,显示可增加疗效,但在对顺铂耐药的病例中,疗效增加有限。这些临床试验结果的发表主要还只是以壁报的形式,资料还是较少的。目前,这种治疗试用于复发病例或已有转移的肿瘤患者。在治疗进展期肿瘤患者时,用靶向治疗和化疗或放疗组合,是否能保存喉的功能,也是需要评估的指标。对 VADS 肿瘤的新生血管的靶向治疗作用,是需要观察的另一途径。血管内皮生长因子(VEGF)在某些 VADS 肿瘤中的过度表达,可被抗体抑制。同样存在抑制血管生长因子,如沙利度胺或 angiostatin,能抑制内皮细胞的增殖。然而,临床应用还只是假设性的,只是传统治疗的补充方法。对 P53 的作用是值得重视的途径,研究显示,携带野生型 P53 的肿瘤,与带变异型 P53 的肿瘤相比,对新辅助化疗效果较好,而且生存期延长。

感染 E155KDA (ONYX015) 型肠道病毒的肿瘤细胞,可用做靶向治疗的一种形式。这种肠道病毒破坏带有 P53 变异的肿瘤细胞,而保护健

康细胞(正常细胞)。在注射肠道病毒的 I 期和 II 期临床肿瘤试验中,显示本法有效。目前还在评估这种用肠道病毒的靶向治疗与化疗合用的疗效。

总之,存在许多靶向治疗的途径,还只有几种被提起,很多组合是有希望的,现已进入评估不同方案的时间,如靶向治疗与新辅助化疗,与放疗或放化疗的联合。

临床研究前景

临床研究的主要问题是组合应用现有可使用的治疗方法,确定哪些病例需要高强度治疗;而与此不同,哪些病例需要选择性的治疗,用放化疗或外科手术是有效的治疗,联合应用治疗对肿瘤的杀灭和器官功能的影响如何?外科技术存在两方面的作用,切除肿瘤和对功能的建立,关键是治疗效果的可重复性决定该方法能广泛应用。

现在可用的细胞毒性药物增多,可增加组织学完全有效率。各种治疗方法的组合方式,特别是新辅助化疗的方式,是值得重视的问题:先作放化疗可能允许更有效的指征;先做手术加新辅助化疗可能带来完全的组织学反应;术后放疗可提高生活质量。

既往的治疗试验对口咽和咽喉肿瘤治疗有效,但很难证明一种治疗方法比另一种方法更有效。特别是耳鼻喉科的肿瘤,因为病例组常有异质性,也因为在顺序治疗时前一种方法会影响后一种方法的疗效。所以,需要有能论证疗效的分子生物学标志,或是能预测治疗效果,或评估疗效。

结 论

VADS 肿瘤的治疗在不断的演变,也有飞跃,工作不能停留在带有希望的阶段。今后应有新的治疗方案的进展,达到 VADS 肿瘤根治性治疗。依赖已知的外科,放疗技术的进步,化疗和靶向治疗的可能性,影像学和分子生物学的诊断手段进展,在临床实践中必须争取做到肿瘤的局部控制和保持患者理想的生活质量。

参考文献

1. Brasnu D, Laccourreye O, Hans S, Ménard M, de Monès E, Behm E. *La chirurgie conservatrice des cancers du larynx et du pharynx*. Paris : Amplifon Éditions, 2005.
2. Zeitels SM. Premalignant epithelium and microinvasive cancer of the vocal fold : the evolution of phonomicrosurgical management. *Laryngoscope* 1995 ; 67(suppl.) : 1-51.
3. Remacle M, Eckel HE, Antonelli A, Brasnu D, Chevalier D, Friedrich G, et al. Endoscopic cordectomy. A proposal for a classification by the Working Committee, European Laryngological Society. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2000 ; 257 : 227-31.
4. Pignon J, Baujat B, Bourhis J. Apport des méta-analyses sur données individuelles au traitement des cancers ORL. *Cancer Radiother* 2005 ; 9 : 31-6.
5. Department of Veterans Affairs laryngeal cancer study Group. Induction chemotherapy plus radiation compared with surgery plus radiation in patients with advanced laryngeal cancer. *N Engl J Med* 1991 ; 324 : 1685-90.
6. Lefebvre JL, Chevalier D, Lubinski B, Kirkpatrick A, Collette L, Sahnoud T. Larynx preservation in pyriform sinus cancer : preliminary results of a European Organization for Research and treatment of Cancer phase III trial. EORTC head and neck cancer cooperative group. *J Natl Cancer Inst* 1996 ; 88 : 890-9.
7. Lecanu JB, Monceaux G, Périé S, Angelard B, Lacau St Guily J. Conservative surgery in T3T4 squamous cell carcinoma of the pharyngolarynx : an alternative to radiation therapy and to total laryngectomy for good responders to induction chemotherapy. *Laryngoscope* 2000 ; 110 : 412-6.
8. Laccourreye O, Brasnu D, Biacabe B, Hans S, Seckin S, Weinstein G. Neo-adjuvant chemotherapy and supracricoid partial laryngectomy with cricohyoidopexy for advanced endolaryngeal carcinoma classified as T3-T4 : 5-year clinical results. *Head Neck* 1998 ; 20 : 595-9.
9. Posner MR, Colevas AD, Tishler RB. The role of induction chemotherapy in the curative treatment of squamous cell cancer of the head and neck. *Semin Oncol* 2000 ; 27 : 13-24.
10. Haddad R, Tishler RB, Norris CM, Mahadevan A, Busse P, Wirth L, et al. Docetaxel, cisplatin, 5-fluorouracil (TFB)- based induction chemotherapy for head and neck cancer and the case for sequential, combined-modality treatment. *Oncologist* 2003 ; 8 : 35-44.
11. Vermoken JB, Remenar E, Van Hepen C, Lluch G, Stewart S, Gorlia T, et al. Standard cisplatin/infusional 5-fluorouracil (PF) docetaxel plus PF as neoadjuvant chemotherapy for non resectable locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck : a phase III trial of the EORTC head and neck cancer group (EORTC # 24971). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2004 ; 22 ; abstr. 5508.
12. Brizel DM, Wasserman TH, Henke M, Stmad V, Rudat V, Monnier A, et al. Phase III randomized trial of amifostine as a radioprotector in head and neck cancer. *J Clin Oncol* 2000 ; 18 : 3339-45 ; (Erratum in *J Clin Oncol* 2000 ; 18 : 4110-1).
13. Huguenin P, Beer K, Allal A, Rufibach K, Friedli C, Davis JB, et al. Concomitant cisplatin significantly improves locoregional control in advanced head and neck cancers treated with hyperfractionated radiotherapy. *J Clin Oncol* 2004 ; 22 : 4665-73 ; (Erratum in *J Clin Oncol* 2005 ; 23 : 248).
14. Forastière AA, Goepfert H, Maor M, Pajak TF, Weber R, Morrison W, et al. Concurrent chemotherapy and radiotherapy for organ preservation in advanced laryngeal cancer. *N Engl J Med* 2003 ; 349 : 2091-8.
15. Weinstein GS. Less than total laryngectomy. An alternative. *N Engl J Med* 2004 ; 350 : 1049.
16. Hanna E, Sherman A, Cash D, Adams D, Vural E, Fan CY, et al. Quality of life in patients following total laryngectomy chemoradiation for laryngeal preservation. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2004 ; 130 : 875-9.
17. El-Deiry M, Funk GE, Nalwa S, Karnell LH, Smith RB, Buatti JM, et al. Long-term quality of life for surgical and non surgical treatment of head and neck cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2005 ; 131 : 879-85.
18. Robbins KT, Clayman G, Levine PA, Medina J, Sessions R, Shaha A, et al. Neck dissection classification update. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2002 ; 128 : 751-8.
19. Périé S, Montravers F, Kerrou K, Angelard B, Tassart M, Talbot JN, et al. Fluorodeoxyglucose imaging using a coincidence gamma camera to detect head and neck squamous cell carcinoma and response to chemotherapy. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2002 ; 111 : 763-71.
20. Alex JC. The application of sentinel node radiolocalization to solid tumors of the head and neck : a 10-year experience. *Laryngoscope* 2004 ; 114 : 2-19.
21. Werner JA, Dunne AA, Folz BJ, Moll R, Behr T. Value of sentinel lymphadenectomy in head and neck cancer. *Ann Surg Oncol* 2004 ; 11 : S267-S270.
22. Byers RM, Weber RS, Andrews T, McGill D, Kare R, Wolf P. Frequency and therapeutic implication of « skip metastases » in the neck from squamous carcinoma of the oral tongue. *Head Neck* 1997 ; 19 : 14-9.
23. Shores CG, Yin X, Funkhouser W, Yarbrough W. Clinical evaluation of a new molecular method for detection of micrometastases in head and neck squamous cell carcinoma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2004 ; 130 : 937-42.
24. Syrjänen S. HPV infections and tonsillar carcinoma. *J Clin Pathol* 2004 ; 57 : 449-55.
25. Fourret PJ, Monceau G, Temam S, Laccourreye L, Lacau St Guily J. Human papillomavirus in head and neck squamous cell carcinomas in nonsmokers. *Arch Otolaryngol* 1997 ; 123 : 513-6.
26. Dahlstrand H, Dahlgren L, Lindquist D, Munck-Wikland E, Dalianis T. Presence of human papillomavirus in tonsillar cancer is a favourable prognostic factor for clinical outcome. *Anticancer Res* 2004 ; 24 : 1829-35.
27. Temam S, Flahault A, Périé S, Monceaux G, Coulet F, Callard P, et al. p53 gene status as a predictor of tumor response to induction chemotherapy of patients with locoregionally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. *J Clin Oncol* 2000 ; 18 : 385-94.
28. Cabelguenne A, Blons H, de Waziers I, Carnot F, Houllier AM, Soussi T, et al. p53 alterations predict tumor response to neoadjuvant chemotherapy in head and neck squamous cell carcinoma : a prospective series. *J Clin Oncol* 2000 ; 18 : 1465-73.
29. Fourret P, Temam S, Charlotte F, Lacau St Guily J. Tumour stage, node stage, p53 gene status, and bcl-2 protein expression as predictors of tumour response to platin-fluorouracil chemotherapy in patients with squamous-cell carcinoma of the head and neck. *Br J Cancer* 2002 ; 87 : 1390-5.
30. Shinagawa Y, Kawamata H, Omotehara F, Nakashiro K, Hoque MO, Furihata T, et al. Evaluation of the chemosensitivity of head and neck cancer cells based on the diverse function of mutated-p53. *Int J Oncol* 2003 ; 22 : 383-9.
31. Périé S, Talbot JN, Monceaux G, Grahek D, Kerrou K, Montravers F, et al. Use of a coincidence gamma-camera to detect primary tumor with [18F]-fluorodeoxyglucose in cervical lymph node metastases from an unknown origin. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2000 ; 109 : 755-60.
32. Barry B, de Raucourt D. *Surveillance des cancers des VADS traités. Recommandations pour la pratique clinique*. Société française d'ORL et chirurgie de la face et du cou, 2005.
33. Muto M, Katada C, Sano Y, Yoshida S. Narrow band imaging : a new diagnostic approach to visualize angiogenesis in superficial neoplasia. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005 ; 3 : S16-S20.
34. Eliakim R, Yassin K, Shlomi I, Suissa A, Eisen GM. A novel diagnostic tool for detecting esophageal pathology : the PillCam esophageal video capsule. *Aliment Pharmacol Ther* 2004 ; 20 : 1083-9.
35. Bonner JA, Giralt J, Harari PM. Phase III evaluation of radiation with and without Erbitux (cetuximab) for locoregionally advanced head and neck cancer. *J Clin Oncol* 2004 ; 22 : abstr. 5507.
36. Khuri FR, Nemunaitis J, Ganly I, Arseneau J, Tannock IF, Romel L, et al. A controlled trial of intratumoral ONYX-015, a selectively replicating adenovirus, in combination with cisplatin and 5-fluorouracil in patients with recurrent head and neck cancer. *Nat Med* 2000 ; 6 : 879-85.

消化肿瘤学的近期进展

Dominique Elias

摘要: 本文论述有关胃肠道肿瘤 (不包括胰腺) 的新资料, 主要集中于肿瘤形成的分子学基础进展和分子靶向治疗的费用/效益平衡。

关键词: 消化道癌; 食道癌; 胃癌; 结肠癌; 腹腔热灌注化疗

最近有关消化道肿瘤的研究很多, 本文先总体介绍消化道肿瘤, 然后逐个脏器介绍。

消化道肿瘤总论

消化道肿瘤的研究以蛋白组学为代表的基因时代到来了。正如乳癌、卵巢癌、前列腺癌一样, 消化道肿瘤的蛋白组学已经得到。蛋白组学分析基因表达的很多种蛋白质因数目巨大, 分子更小, 比基因研究更困难。然而, 理论上蛋白组学比基因准确可靠, 因为基因突变可能不表达, 或相反, 基因突变表达为细胞调控的关键蛋白质。最后, 蛋白质是真正异常的执行者。蛋白组学的研究是反映体外分子水平的改变。用激光分离得到的单株细胞可被溶解, 并移到载体物复制到足够数量, 再用特异性的抗体作探针, 测定其功能和信号。蛋白组学的特别意义是可以检出循环血中的蛋白质。提取的技术是 SELDI - TOF - MS 技术 (表面增强激光解析离子化质量光谱分析)。提取的蛋白质固定在生物芯片上, 该芯片又覆盖以一层照相激活基质层, 激光导致该芯片曝光而释放出离子, 这样我们就可以记录到电流。

德国的一个研究小组的工作显示, 仅用血液蛋白组学分析, 就能区分是否患胃癌。同样的技术能检出胃癌切除后的患者是否有微转移灶, 用化疗是否能够改变病程。如果蛋白组学技术成为可靠的标准方法, 将是理想的技术, 但还有很长的距离。

正电子发射断层显像 (PET) 不仅能分析肿瘤的浸润范围, 也被应用于测定存活的有功能癌细胞的分布。因此, 食管癌行放化疗后作 PET 复

查, 如果 PET 显像上信号减弱, 反映治疗效果较好, 2 年生存率 60%; 否则 2 年生存率仅 34%。食管癌患者放化疗后如果 PET 阴性, 无需再作手术治疗, 因为 PET 阴性提示只有 18% 存在微转移灶的可能。同样 PET 能评估化疗或放疗的早期疗效。开始治疗 14 天后 PET 显像上病灶摄取放射性减少, 提示生存率提高。

外科医师的工作量直接影响治疗的结果。治疗很多病人的医院的治疗效果, 比治疗病人少的医院效果好。工作量大的医院选择病例的指征、手术质量和术后管理都比较好。反之, 工作清闲的医院不具备好的诊治能力。需要制订工作量界限来判断医院是否合格做恶性肿瘤手术治疗。

食管癌

早期食管癌 (0, I, II 期) 的治疗以单纯手术占主导地位, 5 年生存率可达到 59%, 代价是手术死亡率 1%~2%。在专科病区的术后病残率是 30%~40%。然而专科病区的病例中有 20% 组织学检查淋巴结阳性, 3 个以上淋巴结侵犯表示预后不良。对食管癌术前放疗的随机对照研究虽多, 但结论均是无用。同时日本 Ura 的研究报道 73 例患者, 单用放化疗未做手术的患者 (60Gy, 5 - Fu 和顺铂) 5 年生存率是 70%, 也就是达到了与手术治疗相同的效果。另一组日本的研究报道, 单用放疗 (64 Gy) 治疗 34 例患者, 或加用内照射治疗 (52 Gy + 8~12 Gy), 5 年生存率是 59%, 无复发生存率是 68%。这样, 我们不禁要问, I 期患者是否也应像 III 期患者一样,

不做手术,而使手术仅限于Ⅱ期食管癌患者。因此,需要大样本对照研究,观察单用放疗和手术治疗早期食管癌患者的效果。至今,还没有任何医院敢逾越组织学和伦理学的障碍而实施这种研究。

晚期食管癌患者的姑息疗法中,高剂量内照射治疗较传统的支架放置术效果更好。一项荷兰的随机对照研究观察了209例患者,在自膨胀支架部位作12 Gy内照射治疗。支架治疗使吞咽困难消失更快;但内照射治疗的疗效持续时间更长。加内照射治疗组患者的生活质量较好,而支架治疗组的并发症发生率高。两组的治疗费用相似。

胃 癌

有关胃癌的发生机制的研究已取得很大进展。美国的研究组发现,小鼠胃黏膜感染螺杆菌后导致黏膜慢性炎症,使干细胞分化成异常的黏膜细胞;骨髓干细胞因慢性感染而行为异常,不能正常分化,而成为肿瘤细胞。干细胞也能直接成为肿瘤的基质。

10年前发表的荷兰的随机对照研究引起了有关胃癌手术中淋巴结清扫术(D1, D2)的争论。现在的结论是否定的。还有医院认为需做大范围的D2式根除术,但应保留脾脏和胰尾(改良D2术),可减少手术死亡。最近有一项纳入15篇研究的荟萃分析(2篇随机,2篇非随机对照,11篇群体研究)未显示胃癌根治手术有利。对改良的根治手术D2未做评估,还有争论。有关胃癌手术的争议不再引起法国外科医师的兴趣,因为现在法国外科医师已看不到多少标准的胃癌手术。事实上,由于广泛应用冷藏保存食品,法国的胃癌发生率大幅度减少。治疗贲门或食管下段癌不用考虑D2术式。

英国Magic试验比较了3个疗程用表阿霉素、顺铂、5-Fu和ECF术前或术后作辅助化疗或新辅助化疗,显示治疗组可明显提高胃癌的可切除率,5年生存率提高(36%对24%)。加用这个化疗方案已成为目前的标准治疗。现已注意到用LV5-FU2-伊立替康的化疗方案较传统的5-Fu-顺铂方案的耐受性更好。T3或淋巴结阳性的胃癌患者,如术后发现有15个以上淋巴结阳

性,只要患者一般情况尚好,应根据McDonald的原则,用LV5-FU2化疗替代Fulfol方案。可以在术前就行辅助化疗,也可按McDonald原则作术后辅助化疗。对晚期胃癌患者,用伊立替康、泰素和奥沙利铂化疗可替代传统的含顺铂的方案。卡倍他滨可替代5-Fu。

结 肠 癌

这一领域有很多新的进展。

预防

美国和以色列各发表一项研究结果,提示长期服用他汀类药物可明显减少结肠癌的发生率(也能减少其他几种肿瘤的发生),可能是由于他汀类药物具有抗炎特性。

筛查

建议给每位50岁以上的法国人做大便隐血检查,因已明确隐血检查阳性者中结肠癌的死亡率增高。2005年费加罗报提出,未做大便隐血检查筛查结肠癌可成为向法院控告的理由,因为只有40%~60%的结肠癌患者做了这项检查。但是有25%的晚期结肠癌患者的大便隐血是阴性的,检出方法还在不断研究改进。

寻找基因变异或基因甲基化可能是将来的方向。如果每天脱落 10^{10} 个结肠上皮细胞,患有肿瘤的患者粪便中的DNA可能增加4~5倍。但是非肿瘤患者中也可以有DNA改变。因此,检查技术的局限性是肿瘤的遗传缺少单一的分子标志。目前的研究方向是测定线粒体DNA的变化和SFRP基因甲基化异常。

生化和基因

除了前面提到的蛋白组学的技术外,Wang等的研究显示,有23个基因与结肠肿瘤复发有关,可靠性达到73%。这项结果还需在常规大样本研究中确定。复发率高的患者可能需要加强辅助化疗,更频繁随诊。

手术治疗

随着多种药物化疗的治疗效果提高,有关已出现转移病灶的结肠癌患者是否应切除原发灶的

争论也增多。传统上认为,切除原发肿瘤灶是必须的,原发灶比转移灶更易扩大播散。最近一项研究提出,6例切除原发灶的患者与未切除的相比,似乎切除原发灶是不利的。从正电子发射断层显像(PET)见到,切除原发肿瘤后,PET显像上留存的转移灶摄取活性增高。同时也注意到,切除原发肿瘤的病例血液中,两种抑制新生血管生成的内源性物质浓度(endostatin和angiostatin)明显降低,似乎原发肿瘤灶可分泌抑制肿瘤生成的物质。切除原发肿瘤去除了这一抑制功能,使转移灶增大。这种现象在动物实验模型中也已显示。现在的倾向是,在已有多发性转移,不能一起手术切除的情况下,除非原发灶引起症状,在化疗前不切除原发灶。

已有越来越多的资料表明,结肠癌手术前的肠道准备不是必要的。以色列的一项随机对照研究说明这一点。329例结肠癌患者分为肠道准备和非准备组,两组的手术死亡率和病残率无明显差异。法国的一项前瞻性多中心观察剖腹手术和腹腔镜手术治疗结直肠癌1421例,结果是手术死亡率3.4%,病残率是35%。本组资料大部分是急诊手术,全身情况较差,包括有70岁以上的患者。外科医师在手术前是否要将术前肠道准备的益处和不利处告诉患者,还是未定的。

腹腔镜

美国的Cost研究是纳入863例结肠癌患者的随机对照试验,有48家医院的66名外科医师参加,用剖腹手术或结肠镜做结肠切除术,不包括横结肠癌和直肠癌。腹腔镜手术组中有21%病例需改用剖腹手术。腹腔镜组的手术时间较长(150分钟比90分钟),两组的切缘组织学和淋巴结清扫结果相同,远期存活率也相同。腹腔镜组患者的舒适度较好。两种技术的费用相似。这样,到2005年腹腔镜手术也和剖腹手术一样,成为一种标准的手术治疗方式,都能向病人推荐,但手术方式要根据外科医师的经验决定。

有关赞成还是反对腹腔镜手术的15年争论已有结果,腹腔镜只是与剖腹手术不同的通路。

由于费用问题,美国医师越来越重视缩短手术后康复住院的时间。一项随机对照研究以最短的住院时间为主导思想,比较60例剖腹手术和腹腔镜手术的住院时间,两组未见差异,手术后只

住院仅2天。难道今后还可以门诊做结肠切除手术?

化疗

2004年美国临床肿瘤协会(ASCO)年会上的随机对照研究显示新的“靶向”治疗的效果。在有转移的结肠癌患者中,在一线IFL化疗方案(伊立替康,甲酰四氢叶酸,5Fu)上,添加抑制VEGF的贝伐单抗(商品名:阿瓦斯丁),中位生存期延长4.7个月(15.6个月比20.3个月)。加用西妥昔单抗(爱必妥)也能增加治疗效果,特别是化疗方案中同时有伊立替康。2005年的ASCO年会介绍的研究表明,一线化疗方案FOLFOX或CAPOX(卡培他滨口服代替5Fu静脉注射)加用贝伐单抗,将可作为今后的标准化疗方案,有效率为70%~75%。该方案用做二线治疗时,有效率也是明显的。在已对一线化疗耐药的患者中,在伊立替康外再加贝伐单抗或西妥昔单抗,35%有效。

MOSAIC研究结果提示,Ⅱ期或Ⅲ期结肠癌手术切除后的辅助化疗是FOLFOX4比LV5FU2效果好些(3年无复发生存率78.2%比72.9%)。所以对Ⅲ期患者应该用FOLFOX4替代原用的化疗方案(3年无复发生存率73.2%对65.3%)。但在Ⅱ期患者,由于方法学问题,效果未能证实。2005年ASCO年会也肯定了这些结果。目前上述化疗方案未能使全体结肠癌患者生存期延长。美国的NSABP试验结果也相似。所以,对Ⅱ期结肠癌的辅助化疗方案仍有争议。两个随机试验(ACCORD和PEFACC)评估了用LV5FU2±伊立替康的FOLFIRI方案治疗Ⅲ期结肠癌患者手术切除后的生存期,结果是没有益处,生存期未能延长。与此不同,FOLFOX方案还是不可忽略的。

经济

在医学文献中有关经济问题的考虑是较少的。靶向治疗的费用约每周1000欧元,带来的中位生存期延长仅有3~5个月。因此,有必要建立在普通法国人的水平上,靶向治疗延长生存期每月或每年所需的费用。由于法国不能给患者提供全部治疗费用,需要在公共健康的政策作出选择,将经费用于广泛开展靶向治疗,还是用于全面的结肠癌症筛查。现阶段还有怀疑,决策者是否有能力作出决定并且向公众作出解释。