本书由

北京大学医学部

科学出版基金资助出版

需要全本请访问 www.ertongbook.com

原著者名单

DAVID S. ALBERTS, MD
Arizona Cancer Center
University of Arizona
Tucson, Arizona
Prevention of Colorectal Cancer: Epidemiological Evidence and Chemoprevention

ANTHONY L. BACK, MD
Associate Professor
VA Puget Sound Health Care System
University of Washington
Seattle, Washington
Palliative Care for Patients with Lower Gastrointestinal Tract Malignancies

WILLIAM R. BRUGGE, MD
Director, Gastrointestinal Endoscopy
Massachusetts General Hospital
Harvard Medical School
Boston, Massachusetts
Endoscopic Management of Colon and Rectal Cancer

JEFF CLARK, MD
Massachusetts General Hospital
Dana Farber Cancer Institute
Assistant Professor in Medicine
Harvard Medical School
Boston, Massachusetts
Systemic Therapy Approaches for Colorectal Cancer

CAROLYN C. COMPTON, MD, PHD
Professor and Chair
Department of Pathology
McGill University
Montreal, Quebec
Pathology and Staging

EDWARD GIOVANNUCCI, MD, SCD
Associate Professor of Medicine
Channing Laboratory
Department of Medicine
Brigham and Women's Hospital & Harvard Medical School
Associate Professor of Nutrition and of Epidemiology
Departments of Nutrition and Epidemiology
Harvard School of Public Health
Boston, Massachusetts
Prevention of Colorectal Cancer: Epidemiological Evidence and Chemoprevention

TIMOTHY D. JENKINS, MD
Instructor of Medicine
University of Pennsylvania
Philadelphia, Pennsylvania
Genetics of Colorectal Carcinoma

BERNARD LEVIN, MD
Vice President for Cancer Prevention
MD Anderson Cancer Center
The University of Texas
Houston, Texas
Colorectal Cancer Prevention and Early Detection

MARÍA ELENA MARTÍNEZ, PHD, RD
Arizona Cancer Center
University of Arizona
Research Assistant Professor
College of Public Health
Tucson, Arizona
Prevention of Colorectal Cancer: Epidemiological Evidence and Chemoprevention

MARK L. MONTGOMERY, MD
Scott and White Clinic
Texas A & M Health Science Center
Temple, Texas
Diagnostic Radiology of Colon and Rectal Cancer

PETER R. MUELLER, MD
Professor of Radiology
Harvard Medical School
Massachusetts General Hospital
Boston, Massachusetts
Diagnostic Radiology of Colon and Rectal Cancer

MARK J. OTT, MD
Massachusetts General Hospital
Division of Surgical Oncology
Assistant Professor of Surgery
Harvard Medical School
Boston, Massachusetts
Surgery of Primary Colon and Rectal Cancer

JEAN-PIERRE E.N. PIERIE, MD, PHD
Chief Resident in Surgery
Department of Surgery
University Medical Center Utrecht
Utrecht, The Netherlands
Surgery of Primary Colon and Rectal Cancer

ANIL K. RUSTGI, MD
T. Grier Miller Associate Professor of
Medicine & Genetics
Chief of Gastroenterology
University of Pennsylvania
Philadelphia, Pennsylvania
Genetics of Colorectal Carcinoma

DAVID P. RYAN, MD
Instructor in Medicine
Harvard Medical School
Assistant in Medicine
Massachusetts General Hospital
Boston, Massachusetts
Colon and Rectal Carcinoma: An Overview
Anal Cancer

KENNETH K. TANABE, MD
Chief, Division of Surgical Oncology
Massachusetts General Hospital
Associate Professor of Surgery
Harvard Medical School
Boston, Massachusetts
Surgical Management of Metastatic Colon and Rectal Cancer

ROGER J. WALTZMAN, MD
Mount Sinai Medical Center
Mount Sinai School of Medicine
Division of Medical Oncology
New York, New York
Palliative Care for Patients with Lower Gastrointestinal Tract Malignancies

CHRISTOPHER G. WILLETT, MD
Professor, Harvard Medical School
Clinical Director
Department of Radiation Oncology
Massachusetts General Hospital
Boston, Massachusetts
Colon and Rectal Carcinoma: An Overview
Radiation Therapy in Colon and Rectal Cancer
Anal Cancer

SAM S. YOON, MD
Fellow, Division of Surgical Oncology
Massachusetts General Hospital and
Harvard Medical School
Boston, Massachusetts
Surgical Management of Metastatic Colon and Rectal Cancer

序　言

《下消化道肿瘤学》作为美国癌症协会的一本专著，对结肠癌、直肠癌和肛管癌的生物学、诊断和治疗进行了及时的分析。该专著旨在为胃肠病学、肿瘤学和病理学专业的医生、科研工作者、医学生以及其他卫生工作者提供帮助。本书由来自不同专业领域的知名专家编写而成，笔法引人思考、深刻而明晰。

全书共分为13章。前一部分（第1～2章）论述了结直肠癌的病因、危险因素和预防，随后（第3～5章）详尽地介绍了恶性肿瘤在遗传学和病理学的突破性进展。第4章全面系统地回顾了结直肠癌的预防、早期诊断和目前肿瘤筛查的规范。其后是结直肠癌的内镜和放射学诊断（第6～7章）。第8～10章是一个整体，分别从外科、放射治疗和化疗各自优点的角度阐述了原发性结直肠癌的综合治疗。转移性结直肠癌治疗所面临的进展和挑战（外科、化疗、新方法和靶向治疗）在第10和11章中进行了表述。尽管本书的焦点是结肠癌和直肠癌，我们还是另辟一章，从流行病学、生物学和治疗进展等方面对肛管癌这种特殊类型肿瘤进行了全面的论述（第12章）。最后，本书对下消化道肿瘤姑息治疗过程中存在的复杂性难题进行了深入的讨论（第13章）。

非常感谢Bruce Chabner，MD和Glenn Steele，Jr，MD，PhD有益的建议。

Christopher G. Willett，MD

2000年8月

献　　给

我的朋友和同事 Ira J. Spiro，MD，PhD。

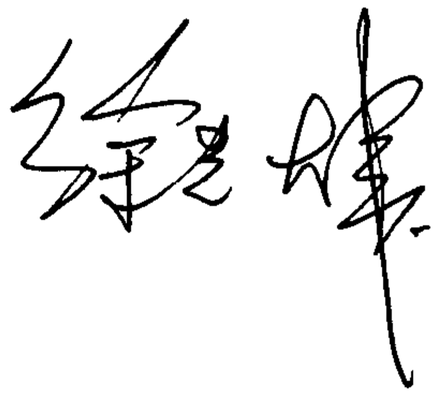
需要全本请访问 www.ertongbook.com

中译本序

随着经济的发展及饮食模式的改变，我国恶性肿瘤的发病瘤谱也随之而异。上消化道的食管癌、胃癌有下降之势，而下消化道的结直肠癌则呈现上升之态。

近年来，西方各国由于结直肠癌高发，因此对其病因、流行病学、预防、早期发现以及各种诊治方法均有较深入而全面的研究，且取得了不少具有重大意义的成就，成为在消化道肿瘤学术领域中最为活跃的部分。

本院以顾晋教授为首的一批具有一定实践经验的年轻同仁，多年来立志于此领域的研究，将美国癌症协会临床肿瘤系列专著中的《下消化道肿瘤学》专著介绍给国内同道，相信对推动我国下消化道肿瘤的防治及学术研究将会有所裨益。



2004 年 3 月 2 日

中译本前言

近年来，随着我国经济的快速发展，人民生活水平有了显著的提高，人们的饮食结构发生了很大的变化，下消化道肿瘤的发病率逐渐增加。如何提高下消化道肿瘤的诊断和治疗水平、改善患者术后的生活质量、实现对肿瘤的多学科交叉和个体化结合治疗是我国胃肠学者共同努力的方向。本人作为肿瘤外科工作者，将国外下消化道肿瘤防治的经验介绍给国内同仁是我多年的心愿，直至读到这本《下消化道肿瘤学》，并为其内容之精要、文笔之精炼所吸引。本书为美国癌症协会组织编写，详尽介绍了下消化道肿瘤的预防、病因以及诊治进展，其对姑息治疗的论述正体现了人文关怀的精神，其权威性、实用性、前沿性是该书的价值所在。

正因如此，我院一批中青年肿瘤学工作者，不辞辛苦，历时数月，将该书翻译成文，介绍给国内的肿瘤工作者。惟愿该书能对胃肠病学、肿瘤学、病理学专业的医师、科研工作者和医学生有所帮助。

主译

2004 年 3 月 19 日　　于北京

内容目录

1. **结直肠癌：概要** …… (1)
David P. Ryan, MD, Christopher G. Willett, MD
2. **结直肠癌的预防：流行病学证据及化学预防** …… (6)
María Elena Martínez, PhD, RD, Edward Giovannucci, MD, ScD, David S. Alberts, MD
3. **结直肠癌的遗传学** …… (29)
Timothy D. Jenkins, MD, Anil K. Rustgi, MD
4. **结直肠癌的预防与早期发现** …… (40)
Bernard Levin, MD
5. **病理及分期** …… (47)
Carolyn C. Compton, MD, PhD
6. **结直肠癌的内镜处置** …… (73)
William R. Brugge, MD
7. **结直肠癌的影像学诊断** …… (86)
Mark L. Montgomery, MD, Peter R. Mueller, MD
8. **原发性结直肠癌的外科治疗** …… (95)
Mark J. Ott, MD, Jean-Pierre E. N. Pierie, MD, PhD
9. **结直肠癌的放射治疗** …… (109)
Christopher G. Willett, MD
10. **结直肠癌的综合治疗** …… (130)
Jeff Clark, MD
11. **转移性结直肠癌的外科治疗** …… (146)
Sam S. Yoon, MD, Kenneth K. Tanabe, MD
12. **肛管癌** …… (167)
David P. Ryan, MD, Christopher G. Willett, MD
13. **下消化道恶性肿瘤患者的姑息治疗** …… (183)
Anthony L. Back, MD, Roger J. Waltzman, MD

1

结直肠癌：概要

DAVID P. RYAN, MD
CHRISTOPHER G. WILLETT, MD
（顾晋 译）

疾病的流行病学

在过去的几十年中，美国结直肠癌的发病率已经下降。1999 年美国有 129 400 新发病例，预期 56 600 人死于结直肠癌[1]。有多至 15%的结直肠癌患者具有明确的家族史，如果该患者至少有 1 个家属罹患结直肠癌，其发展成结直肠癌的相对危险系数为 1.7[2]。最常确定的两种遗传综合征是家族性腺瘤样息肉（familial adenomatous polyposis，FAP）和遗传性非息肉病性结直肠癌（hereditary nonpolyposis colorectal cancer，HNPCC）。FAP 是一种与生殖细胞染色体 5q21［结肠腺瘤息肉基因（adenomatous polyposis coli，*APC* gene）］突变有关的常染色体显性遗传疾病。在 FAP 患者中，数千枚息肉在 20 岁时发展成癌。在美国，每 5 000～10 000 人中即有 1 人罹患 FAP，但是由于在发现本病时常规采取结直肠切除术，使其发生结直肠癌者仅占所有结直肠癌的 1%。息肉一经发现，全结肠切除并直肠粘膜剥脱，随后同时行回肠肛管吻合是可行的治疗方法。当息肉伴有纤维瘤、骨瘤、表皮样瘤、皮脂腺囊肿和壶腹周围癌时，应考虑为 Gardner's 综合征。当 FAP 与脑瘤相关时，称为 Turcot's 综合征。

HNPCC 占结直肠癌的 5%～15%[3]。它是一种常染色体显性状态，与错配修复基因（mismatch repair genes）有关，后者导致了 DNA 复制错误并引起 DNA 不稳定。肠粘膜在组织学上可表现为正常、息肉或平坦腺瘤样，即便其数目远远少于 FAP。这类癌男性的发生年龄低于 50 岁。在女性常伴有子宫内膜癌和/或卵巢癌。伴有溃疡性结肠炎的患者发展成结直肠癌的危险性增加。

病　理

大多数结直肠癌被认为是一个渐进的发展过程，从正常上皮到腺瘤样息肉再发展成腺癌。每一步骤假定是一个或多个基因突变改变了细胞的生长，最终能够侵犯邻近结构转移。

大约 90%的结肠癌是腺癌。当前世界卫生组织（WHO）明确了几种不同的腺癌：包括印戒细胞癌和腺鳞癌[4]、未分化癌或髓样癌。腺癌近来已明确归在临床病理中，而过去这些未列在 WHO 的目录中[5]。印戒细胞癌和小细胞癌仅仅为结肠癌的一类组织类型，这种组织类型已经发现一直与预后呈分级负相关。髓样癌是一种罕见的腺癌，当与微卫星不稳定（microsatellite instability）相关时，和粘液腺癌（mucinous carcinoma）一样均预后较好。

肿瘤的分级（grade）是相对独立的，且易受观察者的影响。然而，许多研究已经表明，分化差的肿瘤预后差。这个发现派生出两个层次的系统：低级和高级。高级别的肿瘤分化差，而低级别的肿瘤则分化好或中等分化。

分　期

AJCC/UICC 对结直肠癌的 TNM 分期是国际上接受的分期系统，而且在北美已经取代了 Dukes 分期和改良的 Astler-Collier 分期系统[6]。对结直肠癌预后评估的最好方法是 TNM 系统定义的病理解剖范围。应当注意到病理分期和临床分期应分开使用，规定将“p”和“c”用于

TNM系统以确定是哪一种分期系统。病理分期源于原发肿瘤切除之后。而临床分期则基于临床医师依照分期研究课题的最终评价（常依照内镜检查和CT扫描）。在TNM系统内，“T”代表在诊断时原发肿瘤在整个结直肠癌粘膜的局部范围。“N”是指包括肿瘤在内的相邻组织的淋巴结且对其所累及的淋巴结数量进一步分成亚级。“M”意味着存在远处转移病灶。

临床治疗

治疗概述

结直肠癌从常规筛查或有关症状的主诉得到确诊。筛查方法的推荐因各不同单位而异[7]。大便潜血试验作为筛选工具已有许多年了，现在仍然为大多数机构所采纳。应用结肠镜进行筛查正变得日益普遍，尽管尚未证实结肠镜检查比可弯曲乙状结肠镜或气钡双重对比造影更有效。筛查应从50岁没有家族史的人群开始，而对于那些有家族史的患者，筛查从第一名亲属最初诊断为结直肠癌的年龄为界，提前其至少10年开始进行筛查（即第一名家族成员50岁诊断结直肠癌，其他亲属应以40岁开始进行筛查）。有广泛溃疡性结肠炎病史的患者应在诊断伊始的第10年开始每1～2年接受结肠镜检查。结直肠癌的症状各种各样，患者可表现为梗阻、痉挛性腹痛、乏力、经直肠便鲜血。

一旦疑有结肠或直肠癌，需要结肠镜检查了解疾病范围，进行活组织检查并除外大肠其他部位的同时性或多原发病灶。然后对肿瘤局部病变范围进行分级并判断是否存在远处转移。

结直肠癌惟一的根治治疗是外科切除所有病灶。对于进展期或存在有淋巴结转移的患者需要辅助化疗或放射治疗以改善他们的总体生存。在诊断时即有转移的患者一般认为难以根治，个别情况除外。对有早期病变的患者5年生存率至少达70%，其取决于粘膜受侵程度。对Ⅲ期患者5年生存率是30%～60%；Ⅳ期患者5年生存率小于10%[8]。

分期研究

如果一个患者的诊断考虑为结肠癌，最初的判断应包括物理检查、实验室分析（全血计数、电解质、肌酐、肝功能检查以及癌胚抗原）、全结肠镜、胸部X线检查。CEA升高预示将来会复发[9]。在缺少其他特征的情况下，肝功能试验能否提示肝转移，这类进一步分期的研究仍然存在争议。然而，应用腹－盆腔CT作为初步的术前分期正在被更广泛地采用。约有30%的患者就诊时已有转移病灶。

治　疗

由于结直肠癌主要治疗是手术治疗，故几乎所有结直肠癌患者均将接受外科手术切除。对于结肠肿瘤，治疗上应选择患侧半结肠切除，没有必要行全结肠切除。直肠癌的外科切除分两种方法：需要结肠造口的方法和保留肛门括约肌的方法。结肠造口是在腹壁上将结肠拖出，肠内粪完全从这个敞开的造口流入造口袋。采用哪种直肠肿瘤的切除方法取决于直肠肿瘤的位置。在肿瘤距肛缘6.0cm以内的直肠癌患者主要采用腹会阴联合手术（abdominal perineal resection，APR）。为了能完整地切除肿瘤，APR需要切除下1/3直肠，包括肛门括约肌以及靠近肿瘤的肛缘组织。在APR术后，患者在腹壁上留下了一个造口。括约肌保留的手术主要是指低位前切除术（low anterior resection，LAR）。此方法适用于直肠中、上段肿瘤。有时接受LAR的患者会做一个暂时性肠造口，最终二期还要将造口结肠送回腹腔。近年来，直肠癌的局部切除逐渐普及，即切除直肠下1/3肿瘤并保留肛门括约肌。这类方法对早期肿瘤是安全的，但需要进一步配合术后放疗和化疗。

对于Ⅰ期的结肠肿瘤和大多数Ⅱ期肿瘤，不需要做辅助化疗（图1－1）。辅助化疗适用于那些Ⅲ期结直肠癌患者（伴有淋巴结转移）。几个多中心研究已经证实辅助化疗能使整个生存率改善25%～30%[10－12]。标准的方案是氟尿嘧啶（5-FU）和甲酰四氢叶酸钙（leucovorin）。Leucovorin是一种B族维生素，可以增加5-FU对DNA合成的抑制作用。对于直肠癌沿肠壁播散T3或有淋巴结转移的患者，除化学治疗外还应采用放射治疗（图1－2）[13]。放疗期间应同时给予低剂量化疗，方法是让这些患者携带化疗泵24小时持续输注。结直肠癌的辅助治疗应做6～8

T1~2,N0,M0 ——→ 无需进一步治疗

T3,N0,M0 ——→ 有梗阻和穿孔表现的患者考虑5-FU/leucovorin辅助化疗

T4,N0,M0 ——→ 侵犯邻近脏器的患者考虑辅助性放化疗随后采用5-FU/leucovorin方案化疗

T4,N任何,M0 ——→ 侵犯邻近脏器的患者考虑辅助性放化疗随后采用5-FU/leucovorin方案化疗

T任何,N1~2,M0 ——→ 5-FU/leucovorin方案辅助化疗

图 1—1 结肠癌手术后治疗

个月。近来已有学者兴趣转向术前放射治疗和术前化学治疗 T3 或 T4 期直肠癌（图 1—3）。

辅助化疗完成后，患者应随访。随访规范指南（guidelines regarding follow-up vary）中对随访有不同规定。对复发患者，85％是在确诊后3年内发生。很少患者在最初诊断 5 年以后复发。

有转移病灶发生的患者通常不能根治，少数几种情况除外。单发的肝或肺部转移的患者，是转移灶切除的适应证[14,15]。但大多数发展成Ⅳ期病变的患者已经有广泛转移和不可切除的病灶。5-FU 作为治疗首选药物已应用多年，但近来除 5-FU 以外伊立替康（irinotecan）（Camptosar，Pharmacia &Upjohn，Inc.）已经表明治疗效果有改善（图 1—4）[16,17]。对于仅应用 5-FU 作为一线治疗的患者，用二线化疗药 irinotecan 可以延长应用 5-FU 后病情进展的患者生存期[18,19]。在美国没有人赞成三线化疗药。有转移的患者接受化疗后中位生存是 12～18 个月。

病理T1,N0,M0 ——→ 无需进一步治疗

病理T2,N0,M0 ——→ LAR/APR后：无需进一步治疗

——→ 局部切除后：放化疗

病理T3,N任何,M0 ——→ 放化疗后采用5-FU/leucovorin方案化疗

病理T4,N任何,M0 ——→ 放化疗后采用5-FU/leucovorin方案化疗

图 1—2 直肠癌的手术后评价

临床T1,N0,M0 ——→ 局部切除 vs APR/LAR

临床T2,N0,M0 ——→ 外科切除

——→ 局部切除后：放化疗

临床T3,N任何,M0 ——→ 考虑放化疗后采用5-FU/leucovorin方案化疗

临床T4,N任何,M0 ——→ 术前放化疗后术后5-FU/leucovorin方案化疗

图 1—3 直肠癌的手术前评价

一线治疗：5-FU/leucovorin/irinotecan

二线治疗：考虑奥沙利铂(oxaliplatin)为基础的方案

包括5-FU的不同方案，例如，口服氟尿嘧啶

考虑Ⅰ期试验

特殊考虑：孤立的肝或肺转移灶 ——→ 请教外科医生

图 1—4 转移性结直肠癌的治疗

支持治疗

由于伴转移的患者注定会死于癌症，晚期患者的支持措施就占有重要地位。用于癌痛治疗的麻醉性镇痛药物、抗生素、放射治疗和止吐药物需要经常使用。近来对因癌或治疗相关导致贫血的患者，使用皮下注射红细胞生成素已经表明可以减少对输血的需求。

研究和发展

筛查和预防

由于结肠镜变得低廉和安全，更多的内科医师对筛查患者选择这种方法，而非可弯曲乙状结肠镜。近年来已有这样的倾向：右半结肠癌更多见，因此支持了选择结肠镜方法的科学性。因为

需要全本请访问 www.ertongbook.com

乙状结肠镜不能到达右侧结肠。“仿真结肠镜(virtual colonoscopy)”是一项激动人心的新技术，应用螺旋CT扫描再现结肠三维图像[20,21]。初步研究结果表明这种方法可能是一项十分有效的筛选方法。仿真结肠镜为患者提供了一项无创筛查技术。

用饮食措施预防结直肠癌的经验正在总结。近来，高纤维素饮食并未表明可预防结肠癌[22]，但几种食物的摄入对预防结直肠癌可能是有益的。特别有兴趣的是叶酸的补充可能预防结直肠癌的发生[23,24]。叶酸补充的研究正在进行。对既往罹患息肉的患者钙的补充也已经表明减少了结肠再发生息肉的危险性[25]。研究表明有规律地应用阿司匹林可减少发生结直肠癌的危险[26]。新一代环氧合酶抑制剂如COX-2抑制剂目前正在进行临床前期的预防研究，结果提示这些COX-2抑制剂极可能预防结直肠癌发生[27]。

诊断/预后

对直肠肿瘤，磁共振（MRI）和超声检查正在普遍开展，原因是其能预测粘膜侵犯及淋巴结转移。但它们尚不能作为临床分期的标准评判方法。PET（positron emission tomography）扫描也可成为判断结直肠癌十分有用的评价工具[28]。

第18对染色体的等位基因即*DCC*基因（deleted in colon cancer）的部分缺失可能对淋巴结情况有主要的预测作用[29]。正在进行的研究可发现这种基因和其他几种重要的标志物，诸如*p53*，K-*ras*和微卫星不稳定（microsatellite instability）等均已被确定并进行临床前研究。

治 疗

除伊立替康（irinotecan）外，联合奥沙利铂(oxaliplatin，Eloxatin，Sanofi）和5-FU，作为一线化疗比单用5-FU已表明可提高无进展生存(progression-free survival)[30]。近来关于治疗转移性结肠癌患者的焦点已转向联合伊立替康和奥沙利铂作为一线化疗药物。1999年美国国家癌症研究院（NCI）资助的研究开始实施，患者被随机分为3组：5-FU/伊立替康，5-FU/奥沙利铂，伊立替康/奥沙利铂。

在辅助治疗方面，协作组正在进行随机试验比较联合化疗和5-FU/leucovorin联合的标准化疗方案。术前口服5-FU和胸苷合成酶抑制剂也正在进行辅助治疗试验，在转移发生时它们与5-FU疗效相似[31]。

NCI也正在资助一项辅助应用一种糖蛋白——抗17-1A单克隆抗体的研究。来自法国小样本研究提示：对治疗Ⅲ期结肠癌，这种单克隆抗体可能与5-FU的作用同样有效[32]。该项研究正在被NCI资助。

参 考 文 献

1. Landis SH, Murray T, Bolden S, et al. Cancer statistics, 1999. CA Cancer J Clin 1999;49:8–31.
2. Fuchs CS, Giovannucci EL, Colditz GA, et al. A prospective study of family history and the risk of colorectal cancer. N Engl J Med 1994;331:1669–74.
3. Aaltonen LA, Salovaara R, Kristo P, et al. Incidence of hereditary nonpolyposis colorectal cancer and the feasibility of molecular screening for the disease. N Engl J Med 1998;338:1481–7.
4. Jass JR, Sobin LH. World Health Organization histological typing of intestinal tumours. 2nd ed. New York: Springer-Verlag; 1989.
5. Lanza G, Gafa R, Matteuzzi M, et al. Medullary-type poorly differentiated adenocarcinoma of the large bowel: a distinct clinicopathologic entity characterized by microsatellite instability and improved survival. J Clin Oncol 1999;17:2429.
6. Cancer AJCC. AJCC Cancer staging manual. 5th ed. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1997.
7. Bond JH. Screening guidelines for colorectal cancer. Am J Med 1999;106:7S–10S.
8. Cohen AM, Minsky BD, Schilsky RL. Cancer of the colon. In: DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA, editors. Cancer: principles and practice of oncology. 5th ed. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1997.
9. Oncology ASoC. 1997 update of recommendations for the use of tumor markers in breast and colorectal cancer. Adopted on November 7, 1997 by the American Society of Clinical Oncology. J Clin Oncol 1998;16:793–5.
10. Investigators I. Efficacy of adjuvant fluorouracil and folinic acid in colon cancer. Lancet 1995;345:939.
11. Moertel CG, Fleming TR, Macdonald JS, et al. Fluorouracil plus levamisole as effective adjuvant therapy after resection of stage III colon carcinoma: a final report. Ann Intern Med 1995;122:321–6.
12. Haller DG, Catalano PJ, Macdonald JS, et al. Fluorouracil, leucovorin, and levamisole adjuvant therapy for colon cancer: five-year survival report of INT-0098. Proceedings ASCO 1998;17:A982.
13. O'Connell MJ, Martenson JA, Wieand HS, et al. Improving adjuvant therapy for rectal cancer by combining protracted-infusion fluorouracil with radiation therapy after curative surgery. N Engl J Med 1994;331:502–7.

14. Fong Y, Cohen AM, Fortner JG, et al. Liver resection for colorectal metastases. J Clin Oncol 1997;15:938–46.
15. Goldberg RM, Fleming TR, Tangen CM, et al. Surgery for recurrent colon cancer: strategies for identifying resectable recurrence and success rates after resection. Eastern Cooperative Oncology Group, the North Central Cancer Treatment Group, and the Southwest Oncology Group. Ann Intern Med 1998;129:27–35.
16. Douillard JY, Cunningham D, Roth AD, et al. Irinotecan combined with fluorouracil compared with fluorouracil alone as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: a multicentre randomised trial. Lancet 2000;355:1041–7.
17. Saltz LB, Cox JV, Blanke C, et al. Irinotecan plus fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer. N Eng J Med 2000; in press.
18. Cunningham D, Pyrhonen S, James RD, et al. Randomised trial of irinotecan plus supportive care versus supportive care alone after fluorouracil failure for patients with metastatic colorectal cancer. Lancet 1998;352:1413–8.
19. Rougier P, Van Cutsem E, Bajetta E, et al. Randomised trial of irinotecan versus fluorouracil by continuous infusion after fluorouracil failure in patients with metastatic colorectal cancer. Lancet 1998;352: 1407–12.
20. Ahlquist DA, Hara AK, Johnson CD. Computed tomographic colography and virtual colonoscopy. Gastrointest Endosc Clin N Am 1997;7:439–52.
21. Fenlon HM, Nunes DP, Clarke PD, et al. Colorectal neoplasm detection using virtual colonoscopy: a feasibility study. Gut 1998;43:806–11.
22. Fuchs CS, Giovannucci EL, Colditz GA, et al. Dietary fiber and the risk of colorectal cancer and adenoma in women. N Engl J Med 1999;340:169–76.
23. Giovannucci E, Stampfer MJ, Colditz GA, et al. Folate, methionine, and alcohol intake and risk of colorectal adenoma. J Natl Cancer Inst 1993;85:875–84.
24. Baron JA, Sandler RS, Haile RW, et al. Folate intake, alcohol consumption, cigarette smoking, and risk of colorectal adenomas. J Natl Cancer Inst 1998;90: 57–62.
25. Baron JA, Beach M, Mandel JS, et al. Calcium supplements for the prevention of colorectal adenomas. Calcium Polyp Prevention Study Group. N Engl J Med 1999;340:101–7.
26. Giovannucci E, Egan KM, Hunter DJ, et al. Aspirin and the risk of colorectal cancer in women. N Engl J Med 1995;333:609–14.
27. Reddy BS, Rao CV, Seibert K. Evaluation of cyclooxygenase-2 inhibitor for potential chemopreventive properties in colon carcinogenesis. Cancer Res 1996;56:4566–9.
28. Flamen P, Stroobants S, Van Cutsem E, et al. Additional value of whole-body positron emission tomography with fluorine-18-2-fluoro-2-deoxy-D-glucose in recurrent colorectal cancer. J Clin Oncol 1999;17: 894–901.
29. Shibata D, Reale MA, Lavin P, et al. The DCC protein and prognosis in colorectal cancer. N Engl J Med 1996;335:1727–32.
30. DeGramont A, Figer A, Seymour M, et al. Leucovorin and fluorouracil with of without oxaliplatin as a first-line treatment in advanced colorectal cancer. J Clin Oncol 2000;18:2938–47.
31. Cocconi G, Cunningham D, Van Cutsem E, et al. Open, randomized, multicenter trial of raltitrexed versus fluorouracil plus high-dose leucovorin in patients with advanced colorectal cancer. Tomudex Colorectal Cancer Study Group. J Clin Oncol 1998;16:2943–52.
32. Riethmuller G, Holz E, Schlimok G, et al. Monoclonal antibody therapy for resected Dukes' C colorectal cancer: seven-year outcome of a multicenter randomized trial. J Clin Oncol 1998;16:1788–94.

2

结直肠癌的预防：流行病学证据及化学预防

MARÍA ELENA MARTÍNEZ, PhD, RD
EDWARD GIOVANNUCCI, MD, ScD
DAVID S. ALBERTS, MD
（姚云峰 译，顾晋 校）

结直肠癌领域的最重要进展之一是已经认识到结直肠肿瘤的产生是经历了一个基因逐步断裂（stepwise disruption）的过程，而这些基因控制了细胞的复制、分化和凋亡及 DNA 修复。目前很多与结直肠癌产生有关的基因已经得到了充分的认识，但仍有许多新的基因被陆续发现[1]。通过多种机制基因组发生中断，包括点突变、缺失、扩增，及 DNA 甲基化的异常。近几年，在此方面取得显著的进步，明确了许多增加或降低结直肠癌危险的因素。结肠肿瘤地区分布的明显差异以及由低发区向高发区迁移的人群发病率的显著升高在早期就提示了环境的重要性。这些观察形成了多种假设的基础，而这些假设提出了影响结直肠癌发病的各种病因学因素。其中许多假设将持续在观测及干预试验中得到评价。本章总结了描述流行病学研究、分析流行病学研究、基因—环境相互作用的研究，以及对于结直肠癌和其癌前病变——腺瘤的化学预防的研究。

结直肠癌的描述流行病学研究

在男性及女性，结直肠癌都是第 3 位导致癌症死亡的因素，而在美国排到了第 2 位[2]。不采取预防手段，在美国将近 6%的个体都会在一生中的某个时间罹患结直肠癌[3]。确诊的患者将近一半将死于结直肠癌。这种恶性肿瘤的发病率在所有经济发达国家中很高并在经济发达的区域内持续增长。

美国结直肠癌的发病率及死亡率

US Surveillance Epidemiology and End Results Program（SEER）及 American Cancer Society（ACS）估计在 1999 年中，新诊断结肠癌病例 94 700 例，及直肠癌病例 34 700 例。在 1999 年估计死亡病例中，结肠癌 47 900 例，直肠癌 8 700例[2]。年龄 65 岁以内的个体每年发病率为 19.2/100 000．而年龄大于或等于 65 岁的个体每年发病率为 33.7/100 000[4]。在结肠及直肠的发病部位中，发病频率最高的部位在乙状结肠、直肠和盲肠[5]。在 1991 年至 1995 年，结直肠癌年龄标化发病率在男性为 54.5/100 000，女性为 38.2/100 000。在这一时期中，年龄标化死亡率男性（26.9/100 000）高于女性（14.9/100 000）。浸润型结直肠癌在小于 40 岁的个体很少被诊断而在中老年个体诊断率大大提高。浸润型结直肠癌的终身风险在男性及女性中均为 1/17[2]。尽管男性有着较高的年龄标化发病率，但新发病例和死亡病例的绝对数字在男女性几乎相等，因为女性寿命较长。

在美国，结直肠癌年龄标化死亡率在 20 世纪 40 年代达到峰值并从 20 世纪 50 年代至 1995 年逐渐稳定下降[6]；女性的死亡率下降更为明显。尽管左半结肠癌的发病率一直较高，但在 1976 年至 1987 年间右半结肠癌的发病率的增加远远超过左半结肠癌[5]。

大部分结直肠癌都源于腺瘤，由于腺瘤往往没有症状，经常在发生后许多年才被发现；因此其频率的恰当度量是患病数（例如，通过内镜的

患病数或尸检的患病数）。腺瘤的发病随年龄增加而增加，并且男性高于女性[7]。尸检的研究结果支持约 1/5～3/5 的个体患有腺瘤，对于平均风险（average-risk）人群的筛选研究发现 1/4～2/5的个体患有腺瘤[7]。

不同民族、种族发病率、死亡率和生存率的差异

在美国结直肠癌发病率和死亡率最高的种族为美国黑人。从 1990 至 1995 年间男性美国黑人标化年龄发病率为 59.4/100 000；而女性美国黑人的发病率为 45.5/100 000[8]。在相同的时期内，男性美国黑人死亡率为 28.0/100 000，女性美国黑人为 20.1/100 00。发病率最低的是本地出生美国人（男性 21.9/100 000，女性 10.5/100 000），但本地出生美国人死亡率的数据并没有取得。在女性，死亡率最低的为西班牙人(8.5/100 000)。就发病部位而言，1976～1987 年，盲肠癌及升结肠癌的发病并没有因为种族的差异而存在变化。黑种人横结肠癌及降结肠癌的发病率较高，而白种人则乙状结肠癌、直乙交界处癌、直肠癌的发病率更高[5]。另外，新墨西哥州肿瘤登记处（NMTR）的数据显示在 1969 年至 1994 年间结直肠癌的发病率和死亡率在男性及女性本地出生美国人与西班牙人中上升，而在同一地区非西班牙白人中降低[9]。

在美国从 20 世纪 70 年代至 80 年代末直到 90 年代初，结肠癌的 5 年生存率在白人由 50%升至 63%，在黑种人也由 46%升至 53%[2]。同白人相比，一半的黑种人生存率较低是因为在诊断时已经为肿瘤晚期[10]。较少就诊以及医疗保健质量的问题也是造成种族间差异的原因[11]。

病因因素的分析流行病学

结直肠癌发病率及死亡率在广泛的国际间的变化，从低发地区向高发地区的迁徙人群中结直肠癌发病率的变化频率提示：生活习惯及环境因素都会影响这一恶性肿瘤进展。以下是对分析流行病学研究结果的一个总结。这些研究是关于饮食因素、肥胖、体育活动以及绝经后激素的应用、烟草、酒精和非甾体类抗炎药（NSAIDs）的。此外，也在广义范围内对环境同基因间相互作用进行了回顾。可能存在着一些特殊因素作用于结肠抑或直肠或同时作用于两者，并且在结肠的各部位发病也可能存在病因学差异。一般说来对直肠癌的病因还知之甚少。

饮　食

饮食模式是造成结直肠癌的重要原因，相关的流行病学和实验依据正在受到关注。在西方文化中，约 50%的结直肠癌是由饮食因素引起的[12]。然而，一些特殊营养物质、食物，或二者的结合是造成结直肠癌进展的因素，这一观点目前还存在争论。各种各样的研究被设计来验证这些假设。大量的病因学研究对比了不同人群个体消耗量、癌症发病率及死亡率。病例对照研究报告让癌症患者回顾了过去的饮食情况，并以非肿瘤患者的饮食情况作为对照，前瞻性整体研究评价了非肿瘤个体的饮食情况及特定特殊因素和后续癌症发生的关系。

能量摄入

判断能量摄入同结肠癌之间的相互关系是一个挑战，因为总能量摄入本身同一些营养因素及非营养因素有关，而上述两者本身也可能同结肠癌发病率有关。同一人群中不同个体能量摄入的变化在很大程度上受体育活动水平、代谢率和体型因素的影响[13]。无论体重的增加或减少均由能量的摄入与消耗的平衡来决定，这两者轻微的不平衡都会引起较明显的体重变化。基于总能量摄入基础上得出的结果可能会造成一种误导，因为能量摄入可仅作为一种或多种决定因素的替代物，包括体育活动。而这些因素本身可能会有发生结肠癌的危险。

大多数已发表的病例对照研究显示总能量摄入同结肠癌危险性成正相关[14－26]。Howe[27]对 13 例病例对照研究进行了综合分析后发现：无论食物的来源是脂肪、蛋白质或是碳水化合物，总的能量摄入同较高的罹患结肠癌危险密切相关。Slattery 等[28]报道基于 3 项病例对照研究，同样发现：总能量摄入较具体的能量来源（即脂肪、蛋白质或碳水化合物）更重要。与病例对照研究所见相比，队列（cohort）研究的结果并没有显示总能量摄入同罹患结肠癌的危险性相关，甚至还显示了轻度的负相关[29－34]。在这些研究报告中的一项研究指出[34]，总能量摄入最高与最低的五分

位数（quintiles）之间，其具有统计学意义的相对危险度为 0.62。对于能量摄入与结肠癌的关系，从队列研究与病例对照研究的发现来看，两者存在差异，其原因尚不清楚，可能与实验方法学的偏差有关，如既往饮食情况回忆或说明中的差异、病例选择的差异，或病例对照研究中病例生存因素的差异。无论造成结果差异的原因是什么，从公众健康观察的角度出发，更重视检查影响能量摄入的决定因素如体育活动和体型是非常重要的，这一点在后面的章节还会被提及。

脂肪和红肉

结肠癌的发病率同全国人均动物脂肪和肉类的消耗量存在很大的相关性，相关系数为 0.8 到 0.9[35,36]。在日本二战后的几十年间，结肠癌发病的迅速增加同国民脂肪摄入呈 2.5 倍的增加情况相一致[37]。分析流行病学的研究结果也支持动物脂肪同结肠癌有关；大部分病例对照研究也表明结肠癌同摄入动物脂肪、饱和脂肪[14-17,19,20,22,24,38]、红肉[39-45]及一些其他物质存在正相关[26,46-48]。13 例对照研究的综合分析显示[27]，尽管发现总能量的摄入同结肠癌的发病明确相关，但总能量中的饱和脂肪、单不饱和脂肪及多不饱和脂肪的摄入与罹患结肠癌的危险性并不单独相关。更早期的结肠癌前瞻性队列研究（cohort study）表明脂肪或红肉的消耗同结肠癌发病关系并不一致[29,30,49-52]。而其他一些队列研究显示肉类的摄取同结肠癌的危险性关系有统计学意义或提示正相关[32-34]。健康专业随访研究（Health Professionals Follow-up Study）[32]的数据表明：红肉的消耗同结肠癌的发病存在直接的相关性，但没有发现同其他脂肪来源存在联系。在护士健康研究（The Nurses' Health Study）中，在女性摄取动物脂肪的最高及最低五分位数相比较时观察到了结肠癌发病风险呈双倍增长[31]。然而，当将红肉及动物脂肪的摄取列入同一多变模型中时，红肉的摄取依然是一个有统计学意义的危险因素，而发病风险同动物脂肪的摄取并不持续相关。

红肉的摄取为什么同结直肠癌的发病风险增加相关目前还不清楚，也许和它作为一种脂肪、饱和脂肪、蛋白质、致癌物质及铁的来源有关，而这些物质可以起到一种抗氧化剂催化剂的作用。一些研究的结果显示，在食用烹调后外层为深褐色肉类的人群结直肠癌发病率可能增高，而食用外层为浅褐色肉类的人群发病率并没有增高[39,45]。当肉类在高温下烤、炸、煮至一定时间后，通过同时加热氨基酸及肌酐的过程形成了一种致突变的杂环芳香胺[53-55]。在过去的十多年中，将近有 20 种致突变的杂环芳香胺被从烹调后的肉类食物中分离出来。正在进行的和今后进行的科研观察应致力于证实常规饮食中致突变的杂环胺类是一种致癌物质。

水果蔬菜及纤维素

早期的流行病学研究发现：大量的水果及蔬菜摄入同结直肠癌发病危险的降低有关。水果和蔬菜表现出的保护作用，其潜在机制包括抑制亚硝胺的形成，提供肿瘤抑制物质的合成底物，稀释及结合致癌物质，改变激素代谢，抗氧化剂作用，而且十字花科蔬菜（cruciferous vegetables）还有诱导解毒酶类合成的作用[56]。

大量已发表的研究表明：蔬菜的摄取同结肠癌的发病呈负相关，而结肠癌发病同水果摄入的负相关关系却较少被引用[19,20,24,38,40,42,43,45,46,50,57-62]。然而这些证据大多是建立在病例对照研究数据基础上的。Trock 等人[63]对 6 组病例对照研究进行综合分析发现大量摄取蔬菜同结肠癌发病相关，相对危险度（RR）的估计值，即比值比为 0.48（95%可信区间［CI］=0.41～0.57），结肠癌同纤维素的摄入存在一个较弱的负相关关系（高低对比分类 OR=0.58）。与纤维素摄取相比较，对蔬菜摄取的研究获得更加一致的结果：可能是由于对蔬菜来源纤维素的测量优于非蔬菜来源纤维素。富含纤维素的食物同结肠癌的发病风险成负相关，这一结论出现在大多数试验研究中[19,21-23,26,38,44,46,59,64]，而非所有研究[14,17,24,31,48]。对于 13 例病例对照试验所做的综合分析显示[65]，大量的纤维摄取与较低发病风险相关（OR=0.53，较高五分位数对比较低五分位数）。相对而言，大规模前瞻性研究已经表明纤维素同结肠癌的发病危险只存在很微弱的负相关或是不存在负相关[31-34,66]。在一项纤维素来源被分开检测的试验研究中，蔬菜成分同其他成分相比表现出更强的降低危险率的作用[17,18,21,23-26,31,32,39,40,42,44-46,59,67-73]。在最近大多数的综合前瞻性研究中，重点在研究纤维及其成分在结直肠肿瘤的发生过程中所起的作用，Fuch 等人[66]发现纤维并没有对结直肠癌及腺瘤的发生起

到保护作用。此外对于谷类、水果或蔬菜纤维的分析也没有发现重要的关联。造成病例对照研究同队列研究结论明显不一致的原因还不清楚。

微量营养物

钙和维生素 D 大量的试验研究设计已经用于探讨钙及维生素 D 在结直肠癌的产生过程中的作用，包括补钙效率的人群干预对细胞增殖作用的研究[74-80]；人体上皮细胞的体外研究[74]及试验动物模型[81-84]。目前认为[83,85]钙可能通过结合次级游离胆酸及离子化脂肪酸，从而在结肠腔内形成一种非溶性皂类进一步减少这些复合物对结肠粘膜的增殖性刺激作用。钙还可以直接影响结肠粘膜的增殖[75]。尽管目前已经积累了很多这方面的经验数据，但钙及维生素 D 抗结直肠癌的机制目前仍不清楚。分析流行病学试验对钙作为一种结直肠癌的危险因素作了研究，研究结果却是不一致的[86]。大量的队列研究试验结果并未发现明确负相关的剂量反应关系[86]。最近发表的一项前瞻性研究[87]，在 6 年多的时间内收集了 3 份前瞻性调查问卷，结果表明在 6 年（1986～1992）以上的时间内，并没有发现钙的摄取同结直肠癌的发病呈负相关。通过使用基础饮食调查问卷（RR＝0.80；95%CI＝0.60～1.07）、平均摄取调查问卷（RR＝0.74；95%CI＝0.35～1.50）及连续摄取调查问卷（RR＝0.70；95%CI＝0.35～1.39）得到的数据显示饮食中的钙同结直肠癌发病不存在明确的负相关。研究结直肠腺瘤复发的钙干预试验，其结果与上述试验结论是一致的（参照化学预防部分）。

研究钙及维生素 D 同结直肠癌关系的流行病学数据非常少。5 项前瞻性研究中的 4 项[30,87-89]报道了饮食中维生素 D 同结肠癌或结直肠癌的发病存在负相关，但这种明确的负相关关系只在西方电气研究中表现得比较明确[30]。在 3 项已发表的病例对照研究中，2 项不支持这种负相关关系[24,62]，1 项报道存在明确的负相关[90]。而有趣的是，当建议在这些试验中补充或全量摄入维生素 D 时（每日额外添加），维生素 D 同结直肠癌的关系表现为密切相关。在护士健康研究（The Nurses' Health Study）中[87]，维生素 D 同钙相比与结直肠癌的发病有更明显的负相关关系。3 份调查问卷的结果还显示对于维生素 D 的摄取量保持在较高三分位数的女性与处于较低三分位数的女性相比（RR＝0.33；95% CI＝0.16～0.70），摄入维生素 D 同结直肠癌的发病存在明显的负相关，同时总维生素 D 摄入量处于平均水平的女性也存在这种负相关关系（RR＝0.42；95% CI＝0.19～0.91）。然而，处于最高三分位数的女性服用复合维生素添加剂作为维生素 D 的主要来源；因此其他维生素及矿物质也可能起到重要作用。

叶酸及蛋氨酸 除动物试验资料以外[91]，一种日渐增多的流行病学体内证据表明：叶酸表现出潜在的减少结直肠癌发病危险的作用。5 组病例对照研究显示低叶酸摄入量的个体罹患结肠癌的危险性更大[26,62,90,92,93]。4 项前瞻性试验研究提供了叶酸同结肠癌相互关系的信息，其中 3 项[94-96]的结果支持较高的叶酸摄取者罹患结直肠癌较少，即同发病危险性存在负相关；另外 1 项没有综合饮食情况资料的研究[97]，结果显示血浆叶酸水平同结肠癌发病危险性呈负相关。一些小型试验研究也支持叶酸同大肠发育异常或与慢性溃疡性结肠炎并发癌存在负相关的关系[98,99]。大量的试验研究并没有直接评估叶酸，结果显示，作为摄入叶酸的主要来源，蔬菜含量高的饮食同结肠癌的发病危险性呈负相关[100]。叶酸的摄入始终与较低的结肠腺瘤患病风险有关[101-103]，这些腺瘤在最终发生恶变以前往往持续 10 年或更长的时间。最近的一些研究结果表明：通过添加剂增加叶酸的摄取在 15 年或更长的时间内可降低 75%的结肠癌发病[96]。亚甲基四氢叶酸还原酶（MTHFR）活性的遗传变异影响结直肠癌的发病危险是说明叶酸作用的另一佐证[97,105]。该酶是生成提供蛋氨酸合成所需甲基的某叶酸形式的关键酶[104]（图 2—1）。这种基因营养物质间的相互作用在后面的章节还要详细讨论。在最近发表的研究中，Martinez 等人[106]发现总叶酸量（饮食及添加剂含量）同腺瘤样息肉的 K-*ras* 突变率呈负相关。

叶酸降低癌症发生率的具体机制目前还不清楚。不同形式的内源性叶酸、5-甲基四氢叶酸和 5,10-亚甲基四氢叶酸分别对 DNA 的甲基化和 DNA 合成起到至关重要的作用（图 2—1）。在体内，5,10-亚甲基四氢叶酸是脱氧尿苷酸向胸核苷酸转化过程中所需的重要物质，当 5,10-亚甲基四氢叶酸的含量较低时，可能会在 DNA 合成过

需要全本请访问 www.ertongbook.com