

丛书主编 李树玲

常见恶性肿瘤防治
指导丛书

大肠癌

郑树主编

天津科学技术出版社

常见恶性肿瘤防治指导丛书

李树玲 丛书主编

大 肠 癌

郑 树 分册主编

天津科学技术出版社

责任编辑:徐玉兰
特邀编辑:里 群
祖越男

常见恶性肿瘤防治指导丛书

丛书主编 李树玲

大 肠 癌

郑 树 分册主编

*

天津科学技术出版社出版、发行
天津市张自忠路 189 号 邮编 300020
天津市大港华康印刷厂河北分厂印刷

*

开本 850×1168 1/32 印张 5.25 字数 120 000

1997 年 6 月第 1 版

1997 年 6 月第 1 次印刷

印数:1—2 000

ISBN 7-5308-2063-X
R·579 定价:8.00 元

编 者 的 话

恶性肿瘤是严重危害人民健康和生命的疾病。目前,它在我国人口总的死亡原因中已位居前列。其中,因患肺癌、食管癌、胃癌、大肠癌、肝癌、乳腺癌、宫颈癌、鼻咽癌及白血病这九种癌症而死亡的总数约占全部恶性肿瘤死亡的90%。为保障人民健康,对这些常见恶性肿瘤,积极采取有效的防治措施,以控制其发生和发展,应属当务之急。常见恶性肿瘤防治指导丛书即为此而编写。

为了保证本书的科学性和权威性,特邀全国各有关肿瘤的著名专家分别执笔,根据各家多年来从事各该学科的临床实践经验,参考国内外有关文献,结合我国具体情况,参照《中国常见恶性肿瘤诊治规范》,着重临床实用,共同写成。其目的主要在于提高基层医务人员对常见恶性肿瘤防治的基本知识和加强诊断及治疗的规范化,以期作到有效地降低恶性肿瘤患者的死亡率;同时希望通过本书,也能对广大人民群众起到进一步普及常见恶性肿瘤防治常识的宣传和教育作用,从而有助于早期发现和及时治疗。

作为肿瘤疾病防治论著,以专题分册形式出版,尚属较新尝试,难免有不足之处,谨希指正。

主编 李树玲

分册主编简介

郑树,女,教授,博士生导师,浙江医科大学校长,肿瘤研究所所长,中国医科院浙江分院院长,卫生部学位委员会委员,中国医科院学术委员会委员,国务院学位委员会评审组成员,全国肿瘤防治领导小组副组长,中华医学会常务理事。

郑树教授先后主持承担了国家“六五”、“七五”、“八五”攻关课题及多项国家自然科学基金基础课题,其大肠癌预防和乳腺癌雌激素受体的研究成果处于国际先进水平,并因此而多次获国家和省级科技进步一、二、三等奖。在八五攻关课题——中国人大肠癌基因研究中,获得数个新的候选抑癌基因。

《大肠癌》分册简介

著名大肠癌专家郑树教授,现任浙江医科大学校长、省肿瘤研究所所长、中国医科院浙江分院院长,她在大肠癌预防研究方面成果显著,居国际先进水平,并多次获国家奖。本书对大肠癌提出一级预防和二级预防。为提高大肠癌防治水平,还系统地讲述了如何有效应用现代技术,合理进行以手术为主的综合治疗,干预与阻断癌变的进程。

本书可做为培训基层医务人员或非肿瘤专业医务人员的教材,也适合广大人民群众阅读,将有助于大肠癌的早期发现,早期诊断,及时就诊治疗。

编写人员 (以姓氏笔划为序)

分册主编 郑 树

余 海	浙江医科大学肿瘤研究所	副所长
余心如	浙江医科大学附属一院	主任
余应年	浙江医科大学基础 医学研究所	所长
沈汉澄	浙江省肿瘤医院	副院长
吴金民	浙江医科大学附属二院	院长
杨 工	浙江医科大学肿瘤所	主任
张苏展	浙江医科大学附属二院	副院长
张鸿未	浙江省肿瘤医院	主任
戴惠芬	浙江省肿瘤医院	实习研究员

目 录

第 一 章	大肠息肉及腺瘤	郑树(1)
第一节	大肠息肉分类	(1)
一、	新生物性息肉	(2)
二、	错构瘤性息肉	(5)
三、	炎性息肉	(7)
四、	化生性息肉	(7)
第二节	大肠腺瘤与癌变	(8)
第三节	临床表现	(10)
第四节	大肠息肉的检查与诊断	(11)
第五节	治疗	(13)
一、	手术方法	(13)
二、	手术方法选择原则	(14)
第 二 章	大肠癌	郑树(16)
第一节	概况	(16)
第二节	大肠癌流行特征及可能的病因因素	杨工(17)
一、	大肠癌的流行特征	(17)
二、	结直肠癌可能的病因因素	(22)
第三节	大肠癌的发病学和病因学	余应年(32)
一、	结直肠癌发病学的分子基础	(33)
二、	结直肠癌病因学研究近况	(42)
第四节	大肠的解剖和生理	张苏展(45)
一、	大肠的胚胎发育	(45)

二、结肠解剖	(46)
三、直肠和肛管解剖	(49)
四、大肠生理	(51)
第五节 大肠癌的病理	余心如(52)
一、大肠癌的发生部位	(52)
二、大肠癌的大体类型	(52)
三、大肠癌的组织学类型	(55)
四、早期大肠癌、腺瘤癌变和癌旁移行粘膜	(58)
五、大肠癌的病理学研究进展	(61)
第六节 大肠癌的分期	郑树 余心如(65)
附:ICU 直肠癌 TNM 分期	(70)
第七节 大肠癌的诊断	郑树(72)
一、诊断方法	(73)
二、早期诊断	(80)
三、鉴别诊断	(83)
四、术后随访诊断	(84)
第八节 大肠癌的外科治疗	吴金民(87)
一、术前准备	(87)
二、手术的范围	(87)
三、特殊手术技术	(97)
四、紧急手术	(98)
五、卵巢切除	(98)
第九节 大肠癌的化疗	郑树(99)
一、单一用药	(99)
二、联合不同类型细胞毒药物	(101)
三、5-FU 与非细胞毒药物合并应用	(103)
四、生物反应调节剂及单克隆抗体治疗	(107)
第十节 大肠癌的放射治疗	张鸿未 沈汉澄 戴惠芬(108)
一、大肠癌的放射敏感性	(108)
二、放射治疗在结、直肠癌治疗中的地位	(109)
三、直肠癌的术前放疗	(110)

四、直肠癌的术中放疗	(111)
五、直肠癌的术后放疗	(111)
六、直肠癌的放疗、手术、综合治疗	(113)
七、直肠癌的放疗加热疗	(113)
八、大肠癌的放疗加现代近距离治疗的综合治疗	(114)
九、肛管直肠癌的单纯放疗	(114)
十、结肠癌的放疗	(116)
第十一节 大肠癌的辅助和综合治疗	张苏展(117)
一、辅助治疗	(117)
二、进展期病变的综合治疗	(122)
三、放射治疗	(125)
四、免疫治疗	(125)
第十二节 大肠癌病人的随访	(127)
一、大肠癌术后复发转移模式	(127)
二、大肠癌术后随诊方法	(128)
第十三节 大肠癌的预后	郑树(130)
一、影响预后的临床因素	(131)
二、影响预后的病理因素	(134)
第十四节 大肠癌的预防	余海(137)
一、一级预防	(138)
二、二级预防	(144)
第十五节 展望	郑树(152)

表 1 大肠息肉分类表

	单 发	多 发
1. 新生物性	腺瘤 管状 绒毛状 管状绒毛状	家族性(非家族性)多发性腺瘤病 Gardner 氏综合症 Turcot 氏综合症
2. 错构瘤性	幼年性息肉 Peutz-Jehers 息肉	幼年性息肉病 Peutz-Jepthers 氏综合症
3. 炎症性	炎性息肉 血吸虫卵性息肉 良性淋巴样息肉	假息肉病 多发性血吸虫卵性息肉 良性淋巴样息肉病
4. 化生性	化生性(增生性)息肉	化生性(增生性)息肉病
5. 其 他	粘膜肥大性赘生物	

一、新生物性息肉

(一)腺瘤 一般分管状、绒毛状及管状绒毛状腺瘤三类,其癌变率为 1.4%~9.2%。但也有人认为前两种成分一般均为混合存在,且均可发生不典型增生,故认为不必分出混合型三类,但大多数人仍沿用三型分类,以管状及绒毛状成分的多少而定型,有认为其中一种成分占 5%~25% 即属混合型,我国病理工作者新订标准为,某一种成分为 20%~80% 者属混合型。根据 Morson 报告,三种类型以管状腺瘤最为多见,占 75%;绒毛状为 15.3%,混合型 29.7%。浙江海宁的 1991 例中各占 92.7%、6.1%及 1.2%,但在有症状者发现的腺瘤中,混合型及绒毛状腺瘤所占比例高于普查或尸检者,从一个侧面反映了此二类型的症状较管状腺瘤型明显。

1. 管状腺瘤 又称腺瘤性息肉或息肉样腺瘤,此类腺瘤呈球状,椭圆形或不规则形,体积可自仅数毫米至数厘米,表面光滑或呈分叶状,色粉红或灰红,尤以大者大多有蒂,少数(15%)广蒂或无蒂。

2. 绒毛状腺瘤 又有称乳头状腺瘤,占 10%~20%。一般体

积较大,大多为广基或基底较宽,有蒂者多较小,癌变率约 30%~40%。

3. 管状绒毛状腺瘤 与管状腺瘤相似,但可见绒毛表面部分光滑部分粗糙,体积较大。

(二)家族性腺瘤病 为常染色体显性遗传性疾病(Familial Adenomatous Polyposis-FAP),根据 Morson 意见凡腺瘤多于 100 个者为腺瘤病,结、直肠内常布满息肉状腺瘤,如不及时治疗,35 岁以前约 3/4 癌变,至 50 岁以后几乎全部发展为癌。由于婴儿时期无息肉发现,故此病不属于先天性疾病,然肯定与家族遗传有关。男女均可遗传但无隔代遗传发现,即只限于有此病者传给下一代。新近研究表明本病与 5 号染色体长臂上 APC 基因的缺失与突变有关。最近于月波等在一家系的周围血淋巴细胞中发现 APC 基因丢失三例,其中一例已发现为 FAP,二例经纤维结肠镜检查发现已出现结肠多发腺瘤。

少数病人无明显家族史(约 10%~20%),但可遗传给下一代,认为系基因突变所致,但也可能系家系调查不全之故,故称为非家族性息肉病。

先天性视网膜色素上皮增生(Congenital hypertrophy of the rectinal pigment epithelium—CHRPE)1980 年 Blair 首先发现在 Gardner 氏综合症病人合并有 CHRPE,该类眼底病变为视网膜深层边界清楚的扁平病变,周边多有透亮光晕,根据 Berk 报道,CHRPE 与 FAP 合并率为 87%,Iulama 等为 58%。1993 年作者对中国人 FAP 中,检查 8 例眼底,8 例均见到 CHRPE。

治疗:FAP 的治疗应包括家系的处理,包括对至少三代的 FAP 家系的每一成员做家谱调查及健康教育定期检查等,10 岁后每年检查一次肠镜,及时治疗息肉或腺瘤以预防癌变。分子遗传学的研究为定期作肠镜检测高危人群提供了依据,对家族成员作周围血淋巴细胞 APC 基因的检测,其有无缺失或突变将有助于筛

选出特高高危人群或早期腺瘤病(FAP)患者。

手术是治疗的主要方式,包括:(1)全结直肠切除(Total proctectomy-TPC)行永久性回肠造瘘,往往不易被接受,故除非低位直肠有癌变者应用。(2)全结肠切除回直肠吻合(Total Abdominal colectomy-TAC),回直肠吻合易接受,手术相对较小,并发症少,但遗留的直肠,若有腺瘤可能会发展癌变,癌变率虽3%~4%(随访11年半),但严密随访及时处理遗留腺瘤或新生腺瘤仍极为重要。(3)全结肠肛门粘膜切除空肠直肠吻合(Ileoanal Reservoir Procedure-IAR)。为切除直肠粘膜,经肛门切除直肠下段粘膜至肛管上1~2cm处而保留下段直肠肌管、不游离直肠,减少创面保留肛门功能,是近年的趋势,该类患者多较年轻,终身回肠造瘘难以保证生存质量故尽可能避免回肠永久性造瘘。

随访是家族或非家族遗传腺瘤病的重要步骤,凡具有FAP家族史者,均作眼底与大便潜血检查,任一项或两项均阳性者,作60cm纤维肠镜或全结肠检查(包括X线或内窥镜检查),对两项均阴性者,凡年龄≤45岁者仍应定期(1年)随访,并鼓励定期作内窥镜检查,>45岁者根据自愿作内窥镜检查。

(三) Gardner 氏综合症 Gardner综合症为Gardner和Richard 1953年所报告,也是一种遗传性疾病,比家族性息肉病更少见。它的临床特征是除结、直肠息肉病外,还可并发以下各情况:

1. 腺瘤 大肠有多发腺瘤外,胃及小肠也可见到,腺瘤发生可较迟甚至30~40岁才出现。

2. 骨瘤病良性骨瘤或外生性骨疣,多见于颅面骨骼,尤以上下颌骨。

3. 皮肤软组织肿瘤常为多发性,位于皮肤或皮下,如表皮样囊肿,纤维瘤、神经纤维瘤、脂肪瘤,尤以位于腹部手术疤痕处,此外腹部手术时可见到肠系膜纤维瘤。

Gardner 氏综合症是显性遗传基因,与性染色体不相联,与家族性息肉病不属于同一遗传基因,但也有人认为不能完全排除这两种情况的基因相同,而外在表现有差异的可能性。Gardner 氏综合症癌变率较 FAP 为大,治疗原则相同。

(四)Turcot 氏综合症 为 Turcot H 1959 年所报告,兄妹两人除均有大肠息肉病外,一人并发神经管胚细胞瘤,另一人并发神经胶质母细胞瘤。此后发现为家族性腺瘤病并发中枢神经系统肿瘤者(包括脊髓母细胞瘤或胶质母细胞瘤等)均称为 Turcot 综合症。据认为可能是 Gardner 综合症的变种。治疗原则同 FAP。

二、错构瘤性息肉

(一)幼年性息肉及息肉病 又名先天性息肉、潴留性息肉或幼年性腺瘤,常见于幼儿,但成人亦可见,大多在 10 岁以下,70% 以上为单个但亦可多个(一般为 3~4 个),60% 发生于距肛门直肠 10cm 以内。浙江海宁县 2 次成人普查中幼年性息肉占全部息肉的 6.2%~7.2%,息肉外观多呈圆形球状,有蒂表面光滑粉红色,表面可见糜烂,有污秽渗出物被覆,切面可见大小不等潴留囊腔,充以粘液,镜下检为腺管排列分散,有腺管高度扩大成囊,内衬扁平上皮,内有脱落上皮及炎症细胞等,间质丰富,有大量炎症充血。

临床表现:(1)便血:大便表现附有血粘液、鲜血或便后滴鲜血或便血如内痔出血样。(2)有息肉样红色肿块状物脱出肛口,可在排便后突出也可自行脱出,息肉可自行脱落。肛门指诊常可触及息肉样肿物,但如息肉部位较高则肛诊常不能触及。

治疗:发现息肉为明确其性质应及时处理,以明视下电灼切除或结扎切除最稳妥,但亦有自行脱落的可能,对部位较高的息肉,尤其是小儿应作好充分准备进而切除结扎。

(二)黑斑息肉病 黑斑息肉病是一种少见的家族性疾病,又称 Peutz-Jeghers 综合症,1921 年 Peutz 首先描述此症,1943 年

Jeghers 等又进行了系统总结因而得名。其临床特点为口腔粘膜、口唇、口周、肛周及双手指掌足底有斑点色素沉着并伴胃肠道多发息肉,为一显性遗传病,男性与女性均可携带此遗传因子,30%~35%的病人有阳性家族史,息肉分布的部位可自胃到直肠的任何部位,以空肠及回肠最多见,其次为十二指肠,约 1/3 病例累及结肠,1/4 累及胃。

该息肉的病理特征为由正常的粘膜腺体组成,与管状腺瘤相似,其间包括粘膜肌层呈树枝状伸入腺管之间,故可见到中轴间质,有平滑肌纤维为其病理特征。

临床表现:大多为青少年,男女发病相等,特有的色素斑为本病的重要特征,常出现肠梗阻表现。如不明原因腹痛、脐周阵发腹痛、可自行消失的慢性腹痛等伴大便次数增多,腹泻或者呈急性慢性肠梗阻表现。便血亦为常见症状之一,约 40% 有不同程度的便血。腹部检查可触及包块伴压痛,大多属套叠肠袢,肠鸣音亢进等,亦可能无明显腹部体征。X 线低张造影可发现息肉存在,但息肉小于 0.5cm 者往往无特殊发现,故临床可疑患者,X 线检查阴性时并不能排除本病的可能。上、下消化道纤维内镜检查可能得到进一步确诊。

治疗与预后:以往认为错构瘤很少癌变,故提出具有一定适应症才行切除,归纳为:(1)肠套叠伴肠梗阻;(2)反复大量肠道出血;(3)发现明显息肉伴发作性腹绞痛。手术的目的主要为解除临床症状,而不是进行根治,术中尽量保留肠段,术后往往仍有复发。但近年来癌变病例的报道日益增多,其治疗原则基本与家族性腺瘤病相似。

(三) Cronkhite Canada 综合症 为 1955 年由 Cronkhite 及 Canada 首次报告,为皮肤色素斑及幼年性息肉病共存,色素分布在手指尖掌侧及手背,指甲萎缩,为幼年性息肉病合并外胚层的改变,前者具有典型的固有层增生、炎症细胞充填于扩大而移位的腺

腔中等形态,尚无足够证据说明其增加消化道恶性肿瘤的可能性。

三、炎性息肉

炎性息肉可归纳为两类,一为多个或单个息肉由炎症间质或肉芽组织与增生上皮所组成,一类为与粘膜炎症疾病有关又称假性息肉,如溃疡性结肠炎、克隆氏病、血吸虫性肉芽肿等,该类疾病病灶周围呈息肉表现,也可发生在肠道手术吻合口部位线结或溃疡边缘的炎性息肉。炎性息肉的诊断结合病变部位不难确定,但主要需根据病理检查。往往在原病变愈合后而可消退,是否癌变目前尚难定论,但溃疡性结肠炎及血吸虫病与大肠癌存在着正相关性,病理形态上可见到增生上皮与癌有移行,结合实验研究,该炎症病变对大肠癌的发生存在促进作用。

血吸虫性息肉,为虫卵所致息肉,伴有上皮增生或萎缩,后者又称虫卵性结节,切面灰黄色小结如伴钙化则呈硬结,血吸虫性息肉需与管状腺瘤伴虫卵沉着区别,不论虫卵多少,决定于背景是否为腺瘤。

四、化生性息肉

为较小半圆形突出粘膜面形似露珠状,无蒂,多于尸检或切除肠段标本中发现,亦常在普查中见到,镜检所见不同于局部粘膜,病变肥大突出粘膜面,腺管增生延长,管腔扩张,杯状细胞减少,胞浆红染。上皮细胞高低不一,故腺腔内缘呈锯齿状,酷似小肠粘膜的吸收上皮,化生性息肉大多自行消失。

最近报道大肠腺瘤的分类中,又增加了四个类型,即:

(一)小扁平腺瘤(Small flat adenoma) 是管状腺瘤样图像,病变粘膜增厚,异形上皮累及粘膜患部,向周围延伸,而不向底部垂直延伸。

(二)小凹隐腺瘤(Minute depressed adenoma) 即粘膜凹隐区

呈管状腺瘤结构,可占据整个粘膜层。

(三)微小腺瘤(microadenoma) 即仅在光镜下可发现的累及1—整个腺管的管状腺瘤。

(四)“锯齿状”腺瘤(Serrated adenoma) 腺瘤具有增生性息肉及管状腺瘤两种图像者,病体 $61.8\% < 1\text{cm}$ 。

第二节 大肠腺瘤与癌变

病理学基础:腺瘤发生率与大肠癌发生率的正相关性已被流行病学所证实,随着大肠癌发病率的上升,大肠腺瘤的发现率也上升,而且大肠癌发病率上升快,腺瘤发现率也迅速增加,从流行病学上证实二者密切相关。病理类型与癌变有关,绒毛状者最多癌变,管状腺瘤较少,前者癌变率可达 $29\% \sim 40\%$ 。大肠癌标本中有 10% 来自腺瘤,也有报告达 25% 。近年,Velgestein 从分子遗传学研究着手,从染色体水平证实基因突变与大肠癌发生相关,从而显示腺瘤与癌的相关性(图 1)。尽管如此但仍有 30% 左右(日本)直接发生自平扁粘膜,故腺瘤癌变不是大肠癌病变唯一发生发展的方式,此外也不是所有的腺瘤均发生癌变。有关腺瘤发展为癌,有人曾报告了 213 例的普查资料,均无症状,“息肉”的大小为 $0.2 \sim 1.5\text{cm}$ 大小,每 6~11 月复查一次共 3~5 年,随诊后 18% 的“息肉”消失, 8% 息肉有缩小, 70% 无变化, 4% 增大,只有 2 例癌变。故认为:腺瘤可以长期存在,而且生长可很慢。腺瘤癌变包括腺柱状上皮显著增大变圆,核仁明显,并可出现病理性核分裂,腺管增生假复层,或有不典型增生腺管向粘膜下层浸润。可见腺瘤的不典型增生与癌变的移行关系,Morson 发现 14.2% 的癌灶中有多少不一的腺瘤组织,无蒂腺瘤发生癌变后,侵入蒂部者不多。腺瘤类型中绒毛越多越易癌变,可达 $29.8\% \sim 40\%$,而管状腺瘤为 $4\% \sim 4.8\%$,绒毛状腺瘤的总癌变率明显大于管状腺瘤。小于