

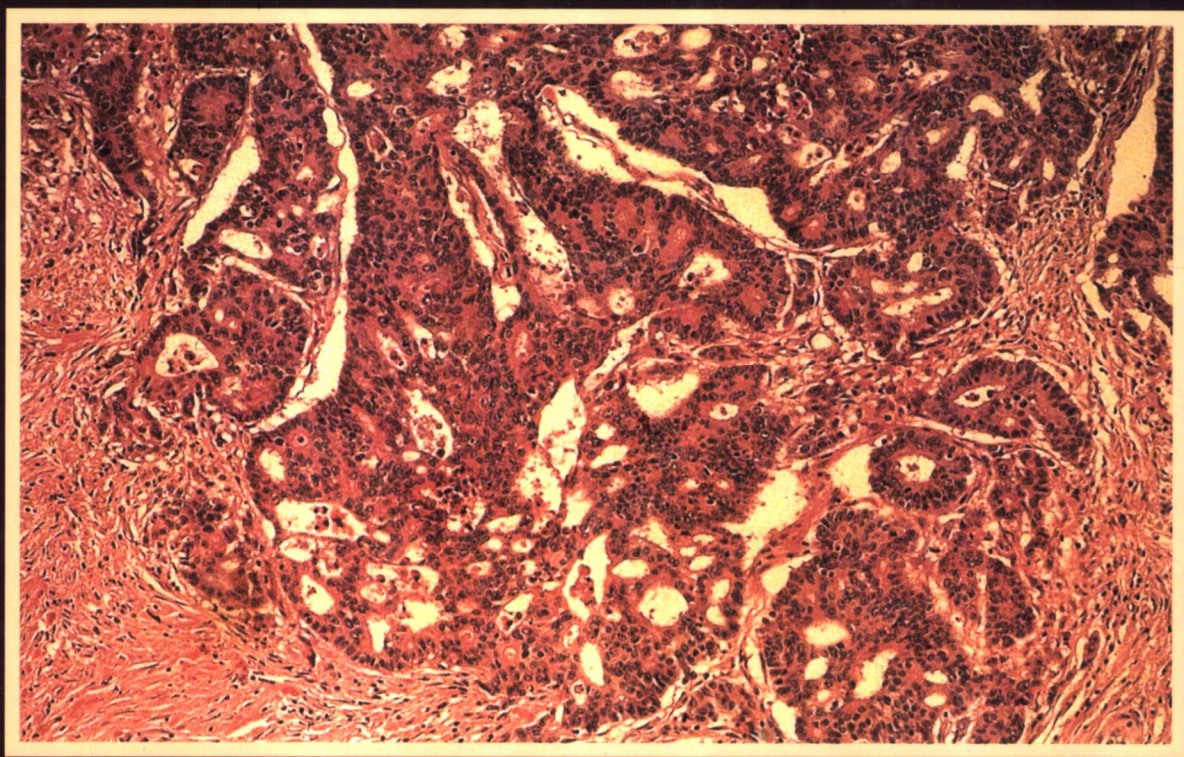
CANCER OF THE LOWER GASTROINTESTINAL TRACT

下消化道肿瘤学

主编 Christopher G. Willett

主译 顾 晋

主审 徐光炜 王 怡



美国癌症协会

WILLETT

北京大学医学出版社

美国癌症协会
临床肿瘤学图解

下消化道肿瘤学

Christopher G. Willett, MD

放射肿瘤科，麻省总医院，教授
哈佛大学医学院，波士顿，马萨诸塞

主译 顾 晋

主审 徐光炜 王 怡

翻译审校人员（以姓氏笔划为序）

王 怡	王 崑	王洪义	刘毅强	肖绍文	李 明	李 健
李 洁	吴 齐	张小田	张珊文	武爱文	姚云峰	钱红纲
顾 晋	顾振东	徐 博	徐光炜	隋国平	颜 博	

北京大学医学出版社

XIAXIAOHUADAO ZHONGLIUXUE

©2001 美国癌症协会版权所有。本书任何部分之文字及图片，如未获得本公司之书面同意不得用任何方式抄袭、节录或翻印。

The original English language work has
been published by B. C. DECKER, INC.
Hamilton, Ontario, Canada
Copyright ©2001 American Cancer Society.
All rights Reserved.

北京市版权局著作权合同登记号：01—2004—3500

图书在版编目 (CIP) 数据

下消化道肿瘤学 / (美) 威利特 (Willett, C. G.) 著;
顾晋主译. —北京: 北京大学医学出版社, 2004. 3
书名原文: Cancer of Lower Gastrointestinal Tract
ISBN 7-81071-534-8

I. 下… II. ①威…②顾… III. 肠疾病: 肿瘤—
诊疗 IV. R735.3

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2004) 第 005656 号

下消化道肿瘤学

主 译: 顾 晋

出版发行: 北京大学医学出版社 (电话: 010-82802230)

地 址: (100083) 北京市海淀区学院路 38 号 北京大学医学部院内

网 址: <http://www.pumpress.com.cn>

E-mail: booksale@bjmu.edu.cn

印 刷: 莱芜市圣龙印务书刊有限责任公司

经 销: 新华书店

责任编辑: 药 蓉 责任校对: 焦 娟 责任印制: 郭桂兰

开 本: 889mm×1194mm 1/16 印张: 14 字数: 383 千字

版 次: 2004 年 7 月第 1 版 2004 年 7 月第 1 次印刷

标准书号: ISBN 7-81071-534-8

定 价: 99.00 元

版权所有, 违者必究

(凡属质量问题请与本社发行部联系退换)

本书由

北京大学医学部

科学出版基金资助出版

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

KENNETH K. TANABE, MD
Chief, Division of Surgical Oncology
Massachusetts General Hospital
Associate Professor of Surgery
Harvard Medical School
Boston, Massachusetts

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

*Surgical Management of Metastatic 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

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*

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

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*

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

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*

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*

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

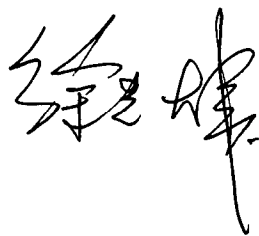
我的朋友和同事 Ira J. Spiro, MD, PhD。

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

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1.7²。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。采用哪种直肠癌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_{任侧},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_{任侧},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_{任侧},M0 → 放化疗后采用5-FU/leucovorin方案化疗
- 病理T4,N_{任侧},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_{任侧},M0 → 考虑放化疗后采用5-FU/leucovorin方案化疗
- 临床T4,N_{任侧},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

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 Engl 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, Figuer A, Seymour M, et al. Leucovorin and fluorouracil with or 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.

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 000⁴。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 1/17²。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发现; 因此其频率的恰当度量是患病数 (例如, 通过内镜的