

消化系统癌诊断治疗的最新进展

[美] Bernard Levin 主编

李明科 胡发明 秦天智 译

秦兆寅 审校

陕西科学技术出版社

责任编辑 朱壮湧
封面设计 曹 刚

消化系统癌诊断治疗的最新进展

〔美〕 Bernard Levin 主编

李明科 胡发明 秦天智 译

秦兆寅 审校

陕西科学技术出版社出版发行

(西安北大街131号)

新华书店经销 西安向阳印刷厂印刷

787×1092毫米 16开本 11.5印张 254千字

1991年6月第1版 1991年6月第1次印刷

印数: 1—2,000

ISBN 7—5369—0978—0/R·284

·定价: 11.50元

译 者 前 言

本书由美国著名肿瘤专家Bernard Levin于1988年主编。全书共分33章，系统而又全面地阐述了消化系统(大肠、食管、胰腺、肝、胆道及胃)恶性肿瘤的临床、基础理论研究和治疗的最新进展。文中立论精辟，广泛收集了世界众多重要医学文献的最新内容并加以评价，内容极为丰富明了。作者文笔精炼、编排紧凑、层次分明，在理论和实践两方面都达得了一定的深度和广度，本书对广大临床医师和专业肿瘤研究人员颇有指导和参考价值。

全书由长庆石油勘探局职工医院李明科、胡发明、秦天智翻译，西安医科大学附属二院秦兆寅教授审校。为节省篇幅，原书中的插图和参考文献均未予刊印。

由于译者外文水平和相应专业知识有限，加之翻译时间短促，错误在所难免，万望读者不吝赐教。

译 者

1990年10月

原 版 前 言

本书旨在介绍消化系统恶性肿瘤的临床和基础研究及治疗的最新进展。在美国，消化系统的恶性肿瘤居癌症死亡人数之冠。国内外专家对大肠、食管、胰腺、肝、胆道以及胃部肿瘤的病因、发病机理、生物学及治疗方面，均积累了宝贵的资料。

本书将着重讨论结直肠癌。据估计，美国1988年约有140,000人患此病，死亡人数多达60,000例。尽管早期发现的大肠癌，可成功地手术切除，继而采用包括化疗、放疗及免疫疗法在内的辅助方法治愈，但该病常于晚期方被确诊，而此时仅能施行姑息治疗。因此，早期诊断和预防极为重要。

在大肠癌的预防方面颇有希望的动向是，现已建立对结直肠癌高危患者（尤其是伴有遗传倾向的人群）进行监测的特殊医疗中心。最近，分子遗传学研究证明，家族性肠息肉病和散发性结直肠癌患者的染色体5有特异性异常。这些资料为进一步的临床研究提供了重要的线索。人们还致力于寻找影响大肠癌自然病史的抗癌食物、早期诊断方法的改进及对癌前病变（如腺瘤）患者的系统研究。

其它重要的预防研究试图抑制而后演变为肿瘤的异常胃肠细胞的发生。最近的研究表明，易恶变为胃肠癌的病变中，可有上皮细胞增生变异。在肿瘤的营养性治疗研究中，现已能对细胞增生和变异的“媒介生物标记物”进行测定，并用于估价与这类标记物的出现相关联的恶性肿瘤可否被抑制。

显著的流行病学特征激发了许多学者对识别食管癌的饮食、癌细胞的培养以及环境致病因素的探索。该病的死亡率和发病率已基本查明。尸体解剖研究表明，大多数食管癌患者，肿瘤在确诊时或其后不久即已播散。因此，局限于对原发肿瘤及食管周围组织的治疗方法，常致失败。这促使许多学者联合采用局部治疗和全身化疗，以控制亚临床型转移。业已证明，术前化疗有助于缩小肿瘤的大小，以便日后完全切除之，并可减少发生药物耐受细胞的可能性。对于病变不能切除的患者，内窥镜激光疗法亦可有效地缓解咽下困难、营养不良以及胸痛。

本书将阐述内分泌性胃肠癌、肝细胞癌以及胃腺癌治疗进展的综合评价。癌前病变的病理学解说及其有关的流行病学研究，将有助于加深对人胃癌生物学的理解。对胃癌治疗中化学药物治疗的应用和限制因素亦作了透彻的介绍。

本人作为第30届临床讨论年会的会长和本书的编者，能与参与本书编辑和对本书作出卓越贡献的权威专家合作，感到十分的荣幸。本书的编撰工作均达到了预定的目标，即对消化系统癌的基础生物学机理作了较深的阐述，对现行的方法进行了重新评价，并试图确定较好的诊断与治疗方法。作者相信，本书将引起医学界的广泛注意，并使读者以新的振奋人心的态度，正视这些难以置信的临床与研究的挑战。

目 录

第一章	结直肠癌辅助手术治疗的尝试、错误和成就	(1)
第二章	结直肠癌的自然病史: 治疗时机	(8)
第三章	便血试验	(12)
第四章	实验性化学预防剂: 抑制动物胃肠道癌	(18)
第五章	生物媒介标记物和大肠癌预防的重大进展	(21)
第六章	生长因子与结肠癌	(24)
第七章	人结直肠癌转移生物学的体内模型研究	(31)
第八章	体外腺瘤研究: 脂肪衍生物在结肠癌发生中的作用	(38)
第九章	家族性结肠癌: 临床亚组的病因与治疗	(41)
第十章	内窥镜诊断和治疗结直肠肿瘤	(55)
第十一章	肿瘤特别诊所对家族性结肠癌的处理	(60)
第十二章	直肠癌的手术治疗	(64)
第十三章	早期直肠癌的放射疗法	(69)
第十四章	胃肠癌的术中放疗	(73)
第十五章	结直肠癌辅助免疫疗法的现状	(79)
第十六章	晚期结直肠癌的化疗	(83)
第十七章	结直肠癌肝转移的生物学展望和新的治疗方法	(88)
第十八章	5-Fu和丝裂霉素C双侧髂动脉灌注姑息治疗结直肠癌的盆 腔 复 发	(96)
第十九章	单克隆抗体对结直肠癌的诊断和治疗	(99)
第二十章	食管癌	(103)
第二十一章	食管癌的新型辅助化疗: 顺铂、长春碱、博来霉素	(108)
第二十二章	食管癌的放射治疗	(112)
第二十三章	食管癌: 化疗的作用	(117)
第二十四章	食管癌的激光疗法	(122)
第二十五章	胰腺癌的生物学与诊断现状	(128)
第二十六章	经皮胆道引流术	(133)
第二十七章	经内窥镜治疗恶性梗阻性黄疸	(139)
第二十八章	肝细胞癌: 临床表现、病因学及其预防	(142)
第二十九章	神经与内分泌性肝转移癌的栓塞疗法	(148)
第三十章	胃癌及其先兆: 形态学改变的临床意义	(154)
第三十一章	胃癌治疗的现状	(158)
第三十二章	胃肠道癌前病变与发育异常的检测、诊断及临床意义	(163)
第三十三章	顺铂治疗实性肿瘤	(170)

第一章 结直肠癌辅助手术治疗的 尝试、错误和成就

美国1986年约有140000人患结直肠癌，死亡人数达60000例，死亡率仅次于肺癌。尽管大多数大肠癌可以切除，且早期病变可经手术治愈。但是，必须承认大多数患者就诊时已不可能被治愈。国家统计资料表明，半数以上患者死于罹患的疾病。早期诊断与预防颇受赞赏，但目前尚无有力的证据提示，在不久的将来可以达此目标。因此，最切合实际的希望在于改进治疗方法。尽管对晚期结直肠癌患者化疗和免疫疗法已投入了巨大的人力和物力，但成就不大。作者已知上述治疗可延长患者生命，但痊愈者甚少。然而，作者相信，非手术治疗（最常为放疗，少数为化疗）具有确实的抗肿瘤作用。动物模型研究显示，上述各种方法对早期病变都具有很大的治愈潜力，此种情况常见于结直肠癌。通常，可见的全部恶性病变已被切除，但病理分级显示，很可能残留导致复发和死亡的微小病变。此时，最适宜于采用现行的抗肿瘤方法辅助手术治疗。这方面的研究已为在近几年内提高胃肠癌患者生存率带来了最现实的希望。本章主要反映作者在结直肠癌辅助手术治疗方面所做的工作，也涉及某些产生令人难以解释结果的方法学问题，并讨论正在进行的已取得初步成果的最新研究。

辅助手术试验中考虑的方法学

随机对照方法是一种确定辅助手术方法对癌症患者是否具有实际价值的必不可少的研究方法。肿瘤学文献曾对许多治疗方法给予浮夸的褒奖，但如采用这种合理的科学方法检验时，则常不能证实。然而，随机试验无疑较为费力耗时，但已有许多对策可用于克服困难，最常采用的方法可能是历史对照试验。为此，可以假定，回顾过去某一年代医治的一组选择性患者与前瞻性的采用新方法治疗的相类似的一组患者进行比较。显然，在这种比较中，可能隐藏着无数处偏见，这种研究所显示的差异可能恰好是患者人群的差异，而非治疗作用的差异。对结直肠癌辅助手术试验所选用的历史对照，通常辨解为在过去30年中，手术方法学无重大改进，故手术结果基本是相同的。对于辅助手术治疗，作者认为，重要的是应当仔细考虑上述假定是否适用于目前对大肠癌的研究。40年间的统计资料提示，每个年份分期，均有相当部分的病例其病情可予切除。事实上，在40年内生存率呈不断上升趋势（局部病变的生存率为53~78%、区域性病变的生存率为27~45%）。然而，实际情况可能并不如此乐观。例如，作者认为这可能仅代表病理分期方法的改进，而非手术的改进。若病理学家观察得越仔细，检查的淋巴结越多，那末

将有较多的患者由局限性病变归入区域性病变组。因此，各组的生存率将增高。显然，倘若我们采用任何一种结直肠癌辅助手术方法，来比较相同疾病分期的过去与现在的疗效，那末，不论辅助疗法是否有效，均可获得阳性结果。实践证明，以往声称的胃癌的历史对照研究中获得的阳性结果均不可靠，因在后来进行的随机试验均未被证实。

有人认为，如所选择的历史性对照患者与治疗患者采用同一适宜的标准，若历史对照组是最近治疗的患者，而这些病例又是经同一组研究者治疗，那末，这种历史对照试验就较为可信。同样，历史性对照研究中如利用已知的预后参数和进行多种因素分析，则可纠正许多偏见。最近的两项研究与此争论有关。第一个是由 Pocock 于 1977 年所做，他们采用了东方肿瘤学协作组的资料，即由同一研究组对同一疾病分期的相同类型恶性肿瘤患者，使用相同的合适标准和治疗方法进行连续的研究。在 19 份比较资料中，同一治疗方案的生存率相差 21%，具有统计学意义 ($P < 0.02$)。换言之，误差为机率的 10 倍。即使无偏见这种机率也是存在的。冠状动脉药物研究表明，试图探索和纠正隐性偏见是徒劳的。在此研究中，对照组患者服用了安慰剂至少 80% 的患者，其生存期明显长于服药不足 80% 者。其 P 值小于 10^{-15} 。在校正了 40 多个可能影响预后的参数后， P 值的变化仅达 10^{-8} ，所得出的结论是安慰剂法仍优于安慰剂法。

迄今尚无其它方法可取代随机对照研究方法，以获得正确的临床试验结果，即使随机对照研究仍为临床研究的良好标准，但在实际上，这样进行的研究并不能确保结果的正确性。在随机试验的实施过程中或对其结果解释时的错误和偏见，均可能产生非常错误的资料，特别是因这种试验的可信性已获普遍承认。如果治疗程序的质量不佳，无疑会出现问题。在采用大剂量放疗作为辅助手术治疗时，此类问题尤为突出。在最近报告的某些研究中，主要的治疗偏差，即剂量错误或照射部位不当高达 39%。在化疗和免疫疗法试验中亦曾有类似问题。在这些情况下，必须严密注意一种治疗方案可能被认为毫无价值，但当应用适宜时，则可能很有实用价值。

倘若原先参加随机研究的病人中的很大部分因不符合预定标准而被除名，或在编入治疗组后自动退出，则此项随机试验将面临难题。这类问题对国际或国内的大宗协作研究尤为重要。据统计，在进行大协作研究时，最初进入研究的病人中，约有 30% 的分析结果时因不合标准，中途退出或违反主要规定而被弃之。这种情况产生的偏差，通常不易识别，但由此所致研究结果的失真是显而易见的，不同治疗组间的疗效差为 10~15% 时即可构成阳性结果。最近，美国两个大宗协作组联合使用氟尿嘧啶和甲基 CCNU 辅助治疗胃癌的研究，就发生过这种典型的例子。胃肠道肿瘤研究组 (GITSG) 中，治疗患者的 5 年生存率达到了 15%，此数值具有统计学意义。但是，东方肿瘤协作组 (ECOG) 的存活曲线与此部分相符合。GITSG 研究组中，因不符合标准等原因而无法分析的病人数占 16%。ECOG 组中因类似质量问题，不能分析者为 15%。GITSG 研究中治疗组与对照组间的差异为 15%，但 ECOG 研究未予证明。遗憾的是，这两个研究均未对这种特殊治疗方案提出令人信服的证据，亦未否定其价值。

辅助手术治疗研究的另一个有关问题是，常有一些正在进行的研究报告，但该项研究是半途而废的或在所有计划的病人进行研究之前即予报告。这类情况通常见于间断进行的研究或生存曲线分布很广，足以使 P 值 < 0.05 时。为了估价这类研究结果，Thomas

Flhming 采用计算程序模拟中,假定治疗完全无效的辅助手术疗法。患者进入研究 2 年和观察 3 年之后,治疗组和对照组生存率达显著差异 ($P < 0.5$) 的错误机率达 5 %。如因研究中断而作分段分析,则每年分析一次时(同样按 $P < 0.5$ 计)时,假阳性的可能性从 5 %增至 17%,每 6、3 个月分析一次,其可能性分别达 21% 与 26%。简言之,治疗组间生存率差值报告错误的可能性增加了 5 倍。

在分析结直肠癌辅助治疗试验结果时,经常遇到的另一实际问题是,某些研究者对于按原先设计分析属完全阴性的结果,有意按研究人群的不同亚组(诸如、分期、手术类型、年龄与性别)单独进行分析,以求得出阳性的结果。这显然属于资料的处理和归纳,因为单就机率而言,只要研究组中分析的亚组达到足够数量,总可发现显著的差异。亚组分析仅在假设形成时方有价值,其后必须通过独立的互不相关的研究进行前瞻性评价。在以后的讨论中,将介绍一些例子,即原先研究中各亚组间存在显著差异,但在以后的检验中,即使同一亚组亦未能证实任何差异。简言之,读者在复习结直肠癌辅助手术治疗文献时,必须仔细检查实验设计和分析所采用的方法及研究质量,然后再确信其最后结果。

结肠癌辅助手术的结果

最初用于结直肠癌辅助手术治疗的药物是硫喹啶,这是对重病患者几无抗肿瘤作用的一种药物。医科大学外科进行的研究均为阴性。退伍军人管理局的一项研究列举了无效的辅助手术治疗的潜在危害。对照组 5 年的生存率明显优于治疗组。以后人们对氟尿嘧啶、5-氟尿嘧啶和氟脱氧尿嘧啶作为辅助手术治疗,发生了极大的兴趣,因为这些药物至少对某些晚期病例有效。然而,作者收集了所有发表的随机研究结果,病例总数达 3000 例。第一个研究是由 Li 与 Ross 报告。他们手术后连用两个疗程的静脉输注 5-Fu 后,声称 Dukes B 和 C 期病例的生存率有显著改善。然而,这是历史对照性研究。退伍军人管理采用同样方法进行随机试验,生存率无改变。其后,同一组病例静脉给予 5-Fu 治疗一年,治疗组与随机对照组仍无显著差异。该组采用氟脱氧尿嘧啶(5-Fu 的核苷衍生物)治疗的患者,亦未显示裨益。实际上,该项研究中,对照组的生存率略高于治疗组。癌症中心研究组采用了毒性剂量的 5-Fu,尽管治疗组的生存率略高,但此无统计学意义。苏联一项研究采用小剂量 5-Fu 治疗方案治疗 3 个月,结果显示对照组生存率高于治疗组。瑞典进行的口服 5-Fu 治疗患者的生存曲线与安慰剂对照组完全相同。

Roussetot 及其同事设计了一种新方法,他们将 5-Fu 溶液注入切除肿瘤的结肠节段内,希望药物在瘤细胞播散的血管和淋巴途径达到高浓度。作者声称,治疗患者的生存率明显优于对照组。Walter Lawrence 及其同事采用同样的方法进行随机对照研究发现存活率无任何差异。Roussetot 氏采用随机对照研究试图证实他们的结果,同样得出完全阴性的结果。当然,尚无更生动的例子来说明采用历史对照的方法是完全不恰当的。

有些研究者分析氟嘧啶治疗病人的各个亚组或将各个研究之课题合并起来,试图得出一些阳性结果,但是,一些分类不当的资料,不可能得到可靠的结果。我们必须断定,

包括几千例患者系统治疗的随机研究结果表明,作为结直肠癌辅助手术治疗的氟嘧啶是无效的。

定期非特异性免疫疗法是颇有吸引力的。据称其疗效已在历史对照研究方法中得已证实。但在联合王国的研究中, *Cornnebacterium Parvum* 治疗组的生存率不优于对照组。而大规模国际辅助手术治疗乳腺癌研究(NSABP)亦证实 *Bacillus Calmette-Guerin*(BCG) 同样无效。

继单剂药物无效后,美国又进行了联合化疗或化疗加免疫疗法的研究。某些动物模型作了这些研究。某些人评价了5-Fu加甲基CCNU的效果后发现,此方案作为啮齿类动物移植性结肠癌的辅助手术治疗是有效的。MER BCG(甲醇提取的BCG之残余物质)因在移植性结肠癌模型中具有相同的疗效,亦引起了人们极大的兴趣。这些结果为GTTSG研究中的随机不辅助治疗、辅助免疫疗法加MER BCG、5-Fu加甲基CCNU以及化疗与免疫疗法合用提供了理论基础。然而,包括所有动物研究在内,这项研究(600例患者)所显示的存活曲线极其混乱。VASOG使用5-Fu与甲基CCNU亦同样为阴性结果。

就辅助手术治疗结肠癌的某些领先探讨而言,最有希望的观察是欧洲的两项重要研究。第一项研究是Irving Taglor博士及其同事所做。他们最初直接在术中经门静脉灌注5-Fu 7天。此操作简单易行、毒性小。这种方法是合理的,因为肝脏是结肠癌最常见的转移部位。在完成了200例病人的研究之后,这些研究者声称,就总存活率和肝转移而言,治疗组具有显著的生存率提高。然而,该报告的杂乱特点是治疗组和对照组的术后并发症均很多。实际上,分期的5年生存率(与同期经验相比)很低,即Dukes B病变的生存率为50%,Dukes C病变为15%以下。北方癌症中心治疗组和NSABP正在进行肯定性的随机研究。在未完成肯定性研究之前,暂不可将此方案作为常规手术治疗方法。

第二项具有阳性结果的研究包括左旋四咪唑(这是一种用于治疗第3世界人和美国家禽寄生虫病感染的主要药物),本品具有一定的免疫调节作用。过去10年中,左旋四咪唑阳性结果的随机研究多于其它药物研究。目前存在的问题是,这些结果尚无肯定性的研究。最近,加拿大国际癌症协会报告了左旋四咪唑的研究。这些研究发现,在低危恶性黑色素瘤的辅助手术中,左旋四咪唑组的生存率和无病变复发的时间明显优于对照组。然而,相同的研究证实,左旋四咪唑联用BCG时,根本无任何治疗优点。Verhagen在一小组大肠癌术后患者中,对比了左旋四咪唑与安慰剂的结果。结果表明,左旋四咪唑组的生存率具有显著的统计学意义的提高。由此,作者及其同事对左旋四咪唑产生了极大的兴趣。作者认为,在一种难治性治疗状况下,这种重要的结果需要进一步探讨。就单凭经验而言,作者也愿选择评价左旋四咪唑加5-Fu的效果,这样或许能达到某些附加的治疗作用。本研究共有480例患者参加,研究质量颇高,被弃除或不合格者仅占2.7%。更为重要的是,治疗耐受性很好。因此,治疗的顺应性极高。3个治疗组的预后因素完全平衡。早在1986年就报告了这个前瞻性研究结果。平均随访56个月,最长达20个月。单就所有病人的病情进展而言,左旋四咪唑与左旋四咪唑加5-Fu组的优势显著大于手术组($P \approx 0.04$ 与 0.02),这种优势尤以Dukes C期最为显著($P \approx 0.15$ 与 0.04)。不

成熟幸存观察就已提示有治疗优势（左旋四咪唑， $P=0.04$ ；左旋四咪唑¹加 5—Fu， $P\approx 0.16$ ），且在Dukes C期中幸存优势最显著（ $P\approx 0.02$ 与 0.04 ）。这些结果显然是重要的，它至少对预后不良结直肠癌的辅助手术治疗有一定效果。作者的P值并非很强硬，这恰好反映出阳性结果是单纯的机运。作者认为，有必要进行大宗组患者的肯定性研究。目前准备进行包括3个大协作组的这种研究。预计1987年将有1200例患者参加此项研究。在大宗组研究未证实作者的这种结果之前，还不能认为这些方法就是标准性的。

直肠癌的辅助手术治疗

大肠直肠段癌的辅助手术治疗面临着一场特殊的挑战和机会。多年来，作者已采用非手术方法有效的治疗了许多晚期病例。作者复习了Mayo报告的157例不能切除或复发性直肠癌仅行单纯放疗的效果。结果发现，患者的症状显著缓解，这似与剂量有关，因剂量自3500增至5000cGy时，症状缓解率亦自50%升到90%以上。接受5000cGy剂量的患者，存活期相当长（平均20个月）。少数病人长期存活，5年存活率约为8%，其中某些病例被治愈。作者的这种结果完全可与其它学者的研究相比美。鉴于上述观察，人们现已考虑到将放疗作为切除之直肠癌的辅助手术疗法。事实上，内科肿瘤学家和放射肿瘤学家偏重相信少量无对照研究和作者的术前、术后放疗结果所做的过高结论。他们可能恰好相信了无对照的化疗研究。然而，随机大量病例的研究提供了完整的观点。第一个研究是由退伍军人管理局所完成。该组患者术前放疗剂量为2000~2500cGy，700例患者随机分为治疗组或对照组，两组的肿瘤可切除率相等。453例根治性切除患者中，术前作过放疗患者的5年幸存率为48%，无治疗对照组为39%，此差异接近统计学意义，但未达到。然而，许多学者声称，这在施行腹会阴切除肿瘤的患者具有明显优势。再者，纽约一家医院进行了类似研究，他们发现作过放疗患者的手术死亡率较高，且无存活优势。以后，退伍军人管理局进行了大剂量放射（3150cGy）试验，该组患者仅限于需行前后切除者，但其复发或幸存率无差异。

Rider及其同事在玛格丽特女王医院进行了一组研究，他们对比了术前即刻给予一剂500cGy放射量与模拟放疗的效果。如上所述，此项研究并未显示有治疗作用。然而，这些学者声称，放疗对Dukes C病变患者的幸存具有明显好处。最近，医学研究理事会为验证此结果研究了800例患者。这些研究同样验证了退伍军人管理局使用术前2000cGy的方法。验证发现，治疗组与无治疗对照组的存活曲线相重叠。局部复发率仅有轻微差异。当验证Dukes C期病变的亚组患者时，亦发现无论那种术前放疗方法，都无存活或复发优势。

有人研究将术前放射量提到3450cGy，结果发现，该组400例患者的总存活率仅有极小差异。放疗对施行根治性切除的317例患者的存活率略有改善，但此无意义。然而，就时间与进展而言，放疗恰好具有统计学意义的优势。手术组的局部复发为42例，而放疗组仅有17例。

若能改变先后顺序和术后放疗，或许会得到明显的益处。手术分期可使早期病变和

术前未发现已经有远处转移患者免遭不必要的放疗。同理,延缓放疗可作出一种比较明确的研究分析,这样就可避免这类病人对治疗对比的淡化作用。术后放疗的弊端是可能发生严重放射性肠炎。然而,最近研究表明,通过慎重仔细的治疗计划,即可使此并发症降低到最低程度。GITSG采用4000~4800cGy放射量评价了一大组术后放疗的效果。他们发现,复发率极低,但无明显的延迟,局部复发率略有减少。Danish研究者进行了大宗组前瞻性研究,随机494例患者接受单纯手术或手术加术后放疗(5000cGy)。结果发现,总复发率和存活率并不差异。仅见局部复发率略有降低。然而,该组Dukes C亚组的局部复发明显延迟。纵观这些研究(包括几千例患者)发现,术前或术后单纯放疗(3450~5000cGy),可延迟总复发,亦可降低局部复发率,但不能提高生存率。

放疗辅助手术治疗,是寄希自体内释放出大量的增强性抗肿瘤作用。动物研究显示,5-Fu增强放疗作用,且可能是一种真正的放疗激酶剂。几年前,作者设计了快速注射5-Fu和照射骨盆的方案,并将其与安慰剂加放疗进行了对比。结果发现,接受5-Fu组较单纯放疗者具有明显益处。此发现对动物模型研究的5-Fu与甲基CCNU化疗增加了希望,这对近期完成的GITSG奠定了基础。有人对可切除之Dukes B₂和C直肠癌患者,随机进行了18个月的不作进一步治疗、单纯化疗、单纯术后放疗、术后放疗加5-Fu、5-Fu加甲基CCNU化疗的研究。这项研究存在好几个问题,即大量病人不符合要求被除外,放疗偏差率相当高(39%)。再者,由于展现的重复性间歇分析复发曲线,半数以下的患者其治疗计划失败。无论如何,该结果是重要的。联合方法治疗的无复发时间($P=0.009$)与存活($P=0.005$)均明显优于未治疗对照组。联合治疗组的局部复发率亦大大降低。然而,联合治疗组并不优于单纯放疗或化疗组。

为GITSG研究起见,作者推出了联合方法组,作者依然寄希术后放疗或许较实际报告效果为好。回顾性分析或许对联合方法组的设计适宜与否会有疑问。在该组中术后3~4个月内并未使用甲基CCNU和5-Fu,且手术后5~6个月未给予全量化疗。再者,大量患者因其病变很快复发或放疗后出现持续性白细胞减少,以致未能接受联合化疗。这也许并非辅助手术性化疗最理想的处境。最近,作者在北美癌症中心组的研究中论述了这些问题。随机直肠癌患者对术后单纯放疗或全新联合方案均预后不良,作者选用单纯放疗作为对照组,因为作者认为以前的阳性研究已确立了放疗患者的情况,并不比未治疗患者差,或许略优,至少局部复发延迟。作者也不愿遗留悬而未决的问题,最新推出的方案并不优于已定论为适当剂量的放疗。作者认为,协作组研究使用的5000 cGY最大剂量可能是明智的。最初作者选用5-Fu联合甲基CCNU,并在放疗和使用5-Fu之前,给予饱和量的全疗程。作者寄希延期9周后的放疗不致于损害局部疗效。放疗后仅给予一周5-Fu和甲基CCNU。据信,以往认为长期治疗更为有效的观点并未得到证实。作者认为,大大降低甲基CCNU的总量,就能降低本品对白细胞的破坏作用。实际上,作者未遇见1例罹患白血病。作者评价了200例合格病人(总数209例)。此研究质量极好,仅9例患者不合格未做分析,两组治疗患者的临床与病理特点颇为平衡。作者观察了联合方案的临床可耐受毒性(主要为血液系统),但未见有药物致死者。本组仅7例发生严重放射性肠炎,且仅死亡1例。联合化疗并未使此并发症增加。作者联合组

的前瞻性研究表明,无复发时间具有极其显著的延长($P=0.005$)。如若观察该研究的几个亚组,发现其治疗作用与疾病分期无关。然而,重要的是,本组施后前位切除的患者,无复发生存曲线呈部分一致。作者完整治疗方案的益处显现于前位的切除组。联合治疗方案的显著优势达到一种极有意义的水平($P=0.00025$)。就复发部位而言,联合用药组局部复发几乎减少了50%,这与远端转移的复发减少相匹敌。这些差异在每例患者都是显著的。存活曲线恰好够分开。作者不可能预示预后。然而,将此作为以后复发曲线的相同模式则是可能的(单纯采用放疗的患者,复发者占15例,但无死亡,而联合治疗组仅复发6例)

作者认为,对于预后不良直肠癌患者,采用化疗并术后放疗后的复发率显著降低和存活率提高的证据是令人信服的。通过实施慎重的治疗计划,就可降低复发率,提高存活率,且可最大限度的减少与治疗有关的并发症。对作者GITSG研究和晚近NCCTG研究提出的一个尖锐问题是,作者的满意治疗效果是否归处于甲基CCNU,或单纯使用5-Fu即可达得同样效果且可避免罹患白血病。业已表明,大肠癌的重复对照试验中,单纯使用5-Fu从未证实有益。再者,重要的是,退伍军人管理局研究的亚组表明,5-Fu对直肠癌的疗效最为满意。癌症中心组研究表明,5-Fu对亚组直肠癌具有极为显著的益处。更为重要的问题是,作者能否提高已经取得的满意疗效。5-Fu加放疗是作者两项研究中最关键的要点。5-Fu致敏放疗疗效的提高,或许意味着要长期使用5-Fu。实验室证据支持此观点。大量无对照研究中,已常规使用5-Fu和放疗,其毒性可耐受,许多研究者认为治疗效果令人满意。然而,作者认为,必须通过对照试验来证实持续滴注5-Fu的益处。因此,作者最近的研究中,采用单纯5-Fu或5-Fu加甲基CCNU。继后,随机接受5-Fu(注射一次或持续滴注)与放疗。

作者擅长治疗直肠癌,这也许是化疗对大肠癌辅助手术治疗确实有效的第一个例证。

简 介

作者计划进一步研究胃肠癌的辅助手术治疗。作者深信,有证据表明外科、放射科或内科肿瘤医生经过努力都能有所建树。然而,若作者能够对自己的病人提供最好的培训和研究,这样就能朝着最佳治疗研究方向迈进。作者同样认为,当今必须将科研工作者引进作者的多种培训临床组(药理学家、免疫学者、细胞生物和放射学者)。要从癌症基础研究的结果中达到此点,那么这些学者就应深入临床病人,甚至参与手术。毫无疑问,当今生物统计学者,对所有研究结果都应进行充分的透彻的研讨。当今,若对每个预后不良的结肠癌患者都示为临床研究对象,若临床研究具有科学方法和无瑕疵的质量,就能大胆预示,明天的结肠癌患者的辅助手术治疗将会有显著的提高。

第二章 结直肠癌的自然病史:治疗时机

近年来,人们对结直肠癌自然病史的认识有了长足的进展。随着实验室研究和临床技术的提高,这种进展为控制本病提供了新型且令人振奋的技术基础。目前,结直肠癌的自然病史,可以回顾性观察预后——开始,即腺癌到腺瘤伴发育异常、粘膜表现型正常以及最后到异常因基型和敏感病灶、这些均对治疗提供了良机。

检出早期腺癌

治疗的第一次良机是腺癌,在无症状患者中,采用粪便血试验和乙状结肠镜早期检测,可能对结直肠癌患者的长期生存提供一个机会,且可减少筛选人群中本病的死亡率。已有4个对照试验认为,粪便血试验对结直肠癌的筛选是具有价值的。结论是这些试验方法简便易行、确实或有效。可行性包括病人的顺应性、阳性率、试验的预示价值、敏感性、特异性以及诊断性试验的结果。

4个对照试验证实,最初使用便血试验的顺应性为39~80%。经过训练和交谈病人的顺应性则高于此。使用未水化大便的四个对照试验的阳性率为1.7~4.0%,而经反复水化过大便的阳性率增到5.4~9.8%。阳性率增加,其敏感性亦增到比较满意之水平,但其特异性反而降低。

人们试图推出一种不失特异性的比较敏感的载片试验。近年来开展了免疫化学试验,即便如此,这些试验远不能广泛用于筛选工作。最近已不主张进行大宗组试验评价。

已显示愈创树脂载片的阳性率直接与筛选病人的年龄和是否为首次检查有关。首次检查或许可能发现好发病的发生率高,以后的检查则示其发生率低。

筛选的确实性

四组对照试验的早期结果证实,筛选组中早期(Dukes A、B)癌肿的比率高(65~90%),而对照组早期癌肿的发生率为33~40%,早期癌肿患者的手术率为44%、作者寄此提高存活率,实际上这已在Memorial Sloan-Kettering 癌症中心(Mskcc)发现。

美国癌症筛选科学指导委员会的作法是,鼓励人们进行普查。对伴有症状的人群进行详细的诊断估价,估价危险因素,并对50岁以上的无症状人群进行普查,定期作大便血试验和乙状结肠镜检查,充分评价伴有阳性结果的人群。

有目的的健康人群中进行便血试验是简便易行的。作者的医院内，涂片检查的顺应性为80%，其阳性发现甚少。

筛选结果的长期评价可能是至关重要的。迄今，预后的最终测定和Dukes分期已有长足的进展。况且，长期存活对确定筛选方法的有效性具有极为重要的因素。然而，Dukes分期与存活仅仅是前瞻性有效参数。如果筛选确实有效，那末，研究组中结直肠癌的死亡率必定低于对照组。

必须回答检出与切除腺瘤的价值问题，因为这种病变更较痛多见。必须牢记的是，识别并切除这些患者的结肠腺瘤，就可减少结肠癌的死亡率。不幸的是，在全部筛选人群中，经便血试验检出的结肠腺瘤病例数可能很少。

在任何一种筛选程序中顺应性都是重要的。作者曾分析了1100例患者检查的顺应性。业已知道，顺应性与社会经济状况、既往医疗史、领悟易感性，对无症状疾病的认识以及对结直肠癌的认识有关。顺应性与该试验或涂片准备工作中的限制饮食无多大关系。作者研究中，最初顺应性高的原因是，参加者均为志愿者。然而，在以后的再次检查中顺应性特别不尽人意。由此可见，要使无症状患者对筛选保持持久的兴趣是很困难的。

方法学变化

在筛选程序中，材料学或方法学的任何改变，显然对其效果具有重要的影响。实验室资料提示，反复水化大便可增加其敏感性，使其更容易辨认，并能清除由粪便贮存产生的假阴性结果。然而，筛选程序观察提示，反复水化此载片极敏感，且急剧增加假阳性，从而降低了这种方法的值。为了尽可能降低假阳性率，因此就需做更为特异性的大便潜血试验。这样就可以消除发生于非人血色素、饮食以及细菌产生的过氧化酶作用。免疫化学试验较单纯生化潜血试验更为复杂，目前正在从事该试验的应用。然而，使用这种试验并不能减少非肿瘤性出血（如：生理性失血、血管发育畸形、憩室病以及痔）的假阳性。其它的方法是使用过氧化酶抑制剂形成一种过氧化酶基础的试验（如HemoQuant试验）。

作者必须对假阳性进行研究。这就需要既不降低特异性，又能增强敏感性的试验。目前尚不可能广泛应用过氧化酶基的愈创树脂试验。但已从事免疫生化定量研究，可望解决这个问题。

结直肠癌的哪种筛选程序都具有两个重要的直接目的。首先，大部分无淋巴结转移和无远处转移的局限性结直肠癌患者都应当能够施行手术切除，且其长期存活要良好。其次，应当能够识别无症状性结肠腺瘤患者，将其切除进一步降低发生结直肠癌的危险性。

腺瘤患者的随访

人们知道，腺瘤的治疗机会最为难得。腺瘤患者发生结肠癌的危险性明显高于一般人群。各种年龄组均可发生腺瘤，且已知北美和欧洲的发生率高。尸解研究提示，美国

人口中，半数以上年逾40岁成人，结肠上至少有一个腺瘤。这其中有一种密切的年龄关系。多发性腺瘤患者伴发结直肠癌的发生率高于单一腺瘤者。据信，伴有单一腺瘤的半数患者，常可发现有第2个同源性指标腺瘤。由于同源性腺瘤的发生率高，因此，早期治疗应当包括全结肠镜检和切除全部息肉。

对于切除腺瘤后的患者，应当进行严密的随访。据信，其变化率为30—50%。但对于其随访时间长短、且是否应当进行结肠镜和钡灌肠复查尚有争议。尚不能肯定这到底来自于几种因素。不同的放射医科生所做的钡灌肠结果各有差异，气钡灌肠的准确性受经验和技術问题的影响。在检测息肉中，双重对比钡剂灌肠较单纯钡剂灌肠敏感。钡剂灌肠准确性的一重要因素是病人自身的服药准备。几个研究提示，在切除息肉后的随访检查中，结肠镜检较钡剂灌肠敏感。结肠镜为取活检和切除息肉提供了有利条件，但它为侵入式方法且费用较高。

国际息肉研究

国际息肉研究（NPS）是由8个医疗中心参与的多中心试验，Mskcc为研究总部。进入本研究的患者，必须具备的条件是，进入本研究时，病人必须切除一个以上的腺瘤，且既往无息肉切除史，曾作过全结肠镜检查。病人随机分为经常和很少随访组。男性居多。本研究中45%患者患有一个以上的腺瘤。5年随访资料证明，结肠上很快重新出现腺瘤、但大多数新的腺瘤较小，形态为管状、伴有轻度发育异常、以近端居多。前3年随访资料显示，腺瘤的复发率略高，但仍为小管状腺瘤。然而，此前是腺瘤遍布结肠。腺瘤的显著发育异常与病人的年龄、腺瘤的组织学特点、大小及多重性有关。复发率亦与腺瘤的组织学类型和多重性相关。

NPS致力于解决几项基本问题。其一是确定息肉切除后随访监测间隔的指导方针。本研究同样对此钡剂灌肠与结肠镜检对病人的敏感性、并发症以及顺应性。在这些随访检查中，均于结肠镜检之前施行钡剂灌肠。

NPS采集的资料包括病人特征（年龄、性别、种族、家族史）、指标性腺瘤的数量，被切除腺瘤的大小、所在部位、组织学以及发育异常程度。这些将有助于提示可能处于发生异时性腺瘤或结肠癌抑或两者的高危状态。

随着年龄的增长，腺瘤样息肉亦随之增多。老年人中所见的都是较大的且发育异常程度严重及伴有多发性腺瘤。若存在一个直径大于2cm以上的指标性腺瘤，那末，发生异时性病变的危险性就大于小腺瘤者。几个研究提示，指标性腺瘤数量的增加，则预示异时性腺瘤的危险性亦增加。在切除单一指标性腺瘤时，异时性病变的发生率为35%，而多发性指标腺瘤的异时性病变率为55~63%。

NPS的另一目的旨在收集综合性家族史资料。详细调查病人的病史、发生的癌肿以及有关第1、2代亲属的死亡原因。为控制大肠癌，最有效的方法是对施行息肉切除后的患者进行严密的长期监测，这对于中断腺瘤——癌肿结局提供了一个良机。

异常显性

其它的治疗机会是基于已知腺瘤和腺癌系来自于显性异常的粘膜内，这些病变可经内窥镜检查所取标本分析证实。显性异常包括细胞增生和变异、基因表现度、生理性细胞反应、细胞修复等等。作者研究的细胞增生已达数年、病变很清楚。现认为，一旦发生一种肿瘤，则全结肠粘膜均处于一种癌前状态。结肠上皮细胞的增生特点与发生腺瘤和癌肿的危险性相关。低危患者仅有局限于腺囊的静止性少量增生性细胞，而高危患者则有大量增生细胞向腺囊表面扩散。在结肠细胞分化和血循环中单核细胞修复中伴有这些改变则视为异常。最近，常用这些异常来确定营养治疗对结肠内膜的影响。已发现补充钙剂可能减少细胞增生，从而使少数患者的粘膜危险状态得以改善。补钙研究显示，这种显性异常可能由遗传所决定的。但可以通过控制环境来调节，这是今后研究的重点课题。

遗传学

业已提示，结直肠癌的遗传基础可能是对环境因素表现度的一种易感性。迄今已知，少见的遗传综合征〔如，家族性息肉病、Gardner氏综合征及非息肉病性遗传性结肠癌综合征（特殊部位结肠癌、家族性癌症综合征）〕，仅占当今结肠癌患者的少数，可能为5000例／年。以前被认为大范围内的非遗传性散发病例，目前则认为是遗传所致，或许是一种常染色体显性极低表现型。Utah的研究支持此学说，但有待进一步的研究证实。对于癌危患者，应用营养治疗和筛选对策是比较有效的，这不仅有价值，而且还能提高病人的顺应性。

结 论

在不久的将来，人们对结直肠癌的自然病史，必将会有更大的认识。作者希望以此推出控制结直肠癌简便有效的方法，从而更深入的了解本病的生物性质。近来，作者对结直肠癌自然病史的认识有了长足的进步。有效的研究必将有助于人们确定能否通过改变本病的自然病史，为危险人群提供一种良好的预后。