

文章编号:1005-6947(2005)10-0783-02

动态·进展

美国结、直肠癌当代诊治研究热点

刘为民¹, 彭彦辉¹, 王春城¹执笔 高毅²审校

(1. 河北省人民医院 普通外科, 河北 石家庄 050011; 2. 第一军医大学珠江医院 普通外科, 广东 广州 510180)

摘要: 1 100多名医生参加了今年5月初在费城召开的美国结、直肠外科医生学会年会。会议报告了相关疾病诊、治的最新进展。笔者根据会议资料归纳总结成文,以飨同道。

关键词: 结直肠肿瘤; 综述文献

中图分类号: R735.35; R44

文献标识码: A

结、直肠癌在美国是第三位常见恶性肿瘤,居恶性肿瘤死因的第二位。全美每年有近十五万新增病例,其中约30%病变发生于直肠。尽管大多数患者须行手术治疗,但辅助药物和放射治疗仍是有益的。本次会议总结了过去25年临床资料发现大肠癌病人的生存状况均得到改善,可能是因为得到早期诊断和合理治疗之故。

1 结、直肠癌的病因学研究

基因印迹与大肠癌基因印迹正成为癌症研究的重要领域。在一项多中心的研究中,Zhao等研究了胰岛素生长因子基因(IGF-2)丢失对大肠肿瘤形成的影响。他们提示该基因片段丢失可导致IGF-2水平上升,进而引起大肠黏膜细胞更新的变化。这一发现可以帮助进一步洞察大肠癌的形成机制。

2 早期诊断

早期诊断是改善癌症患者总体生存率的最好方法,包括肠道肿瘤。结

肠肿瘤可通过肠镜和放射学筛查探知。但在美国仅有18个州通过了投资筛查发现结肠癌的立法,而已有47个州乳腺癌筛查的保险基金制度被强制实行。作为非侵入性试验的大便聚合酶链反应可探测到肿瘤粪便中的细胞种类,但是另一种更好、更易被接受的诊断方法是简单可信的血液试验。英国伊丽莎白医疗中心Suggert等应用表面增强激光解吸离子化蛋白质组学方法于71例大肠癌患者,60例非大肠癌患者,试验的特异性100%,早期肿瘤敏感性60%,晚期肿瘤敏感性达100%。与常采用的CEA检测结果相似。提示当前蛋白质组学不适于作为发现早期癌肿的筛查方法。Park等报道了应用PET/CT扫描对汉城早期80例大肠癌病人准确性的评价。总体的敏感性和特异性均明显高于常规CT扫描,两种技术联合应用改善了25%患者的处理方法。

3 治疗

3.1 术前放疗

放疗作为直肠癌的治疗方法已应用很久,最初此法仅用于术后病人,但晚近也被用于术前。有关长期疗效方面,瑞典J. Folkesson等报道了随机分组的908例病人术前给予1周放疗或未行放射治疗的结果,经过平均13年的随访,治疗组总体生存率为38%;而对照组为30%,放射治疗组局部复

发率仅为9%,对照组为26%。提示接受术前放疗者明显长期受益。

3.2 早期直肠癌治疗原则

俄亥俄州克里夫兰诊所Pokala等回顾分析了66例术前化疗的早期患者。他们发现对放、化疗后明显满意地反应并不能预示淋巴转移患者的不复发。德克萨斯大学医院Gagliardi等回顾分析了12例患者,这些患者最初实行了直肠肿瘤的局部切除,但因离体标本提示的侵袭特征补行了根治手术。其中5例存在肿瘤残留,此5例中4例在淋巴结中探及残留肿瘤。这一发现证实,继局部切除之后的根治性切除患者其淋巴结被累及的患者并不罕见。明尼苏达大学J. Goldberg报道,对直肠癌患者未接受附加辅助治疗的局部切除病例随访平均6.4年发现,T1期21%病人复发,而T2期复发率为45%。讨论期间,有的中心报道局部切除后复发率明显为低,因此与会者认为,外科操作技术的重要性应予强调。在诊疗中他们遵守了另一原则,即如果局部切除后肿瘤提示存在侵袭特征,则应行根治性切除术。这些研究阐述了一些与直肠癌局部切除相关的问题,反驳了最近发表的一些观点,即认为早期患者虽未经良好的外科处理,行辅助治疗亦可取得良好结果。早期肿瘤的处理存在争议,而这些争议须经大量的随机临床研究方可解决。

收稿日期:2005-07-21;

修订日期:2005-09-26。

作者简介: 刘为民(1964-),男,河北蠡县人,河北省人民医院副主任医师(河北医科大学研究生),主要从事大肠肿瘤方面的研究。

通讯作者: 彭彦辉 电话:13933120221;
E-mail:yhpeng1858@sina.com。

3.3 术前肠道准备

因为低位结肠中含有大量致病菌,手术前预防性应用抗生素以减少感染机会似乎很有必要。但那一种治疗策略为最佳选择,美国芝加哥伊利诺斯大学 R. L. Nelson 回顾了已发表的 197 项涵盖应用 49 种抗生素的研究结果,抗生素与安慰剂组相比能明显减少感染:相关危险性为 0.3,95% 可信区间 = 0.22 ~ 0.41,包括厌氧菌与需氧菌混合感染。联合口服和单纯静脉注射药物均具有良好的预防作用。研究者认为,任何抗生素或者抗生素联合使用均具有良好疗效,静脉与口服联合应用更显示出独特疗效。传统肠道准备的另一组成部分为机械性清洁肠道。然而最近的报道显示,伴随抗生素与当代外科技术的应用,机械性清洁肠道不再被认为是必须的。

3.4 新的全身治疗

二十世纪后半叶的大部分时间,氟尿嘧啶在肠道肿瘤的治疗中几乎是惟一有效药物,与甲酰四氢叶酸联合应用时,氟尿嘧啶会出现大约 20% 的客观有效反映率,约可延长生命 5 ~ 6 个月。Drexel 大学医学院 Michael J. O'Connell 发表了一篇题为《结、直肠癌新全身治疗》的文章。讨论了有关方面的问题。

3.4.1 细胞毒性药物 O'Connell 讨论了几个可用于大肠辅助治疗新的细胞毒性药物。标准的以铂类为基础的细胞毒性药物(如 cisplatin)证明对治疗结、直肠癌是无效的。但奥沙利铂(oxaliplatin)作为一种新型的铂类药物已被证明有神奇的疗效。而且,当与 5-FU 联合应用时,奥沙利铂被认为是一种增效剂。奥沙利铂于 2002 年被美国食品与药品管理局(FDA)批准应用于进展期大肠癌。在奥沙利铂被作为一线药物的 FOLFOX 方案(5-FU + 甲酰四氢叶酸钙 + oxaliplatin)中,奥沙利铂增加了肿瘤治疗的反应率,延长了非转移性,进展期大肠癌患者的缓

解时间。

3.4.2 单克隆抗体 Cetuximab 是一种单克隆抗体,它通过抑制表皮生长因子受体起作用。可以单独给予,也可与细胞毒性药物联合给予,已于 2004 年被 FDA 批准用于治疗进展期大肠癌。此药似乎可加强 irinotecan 等化疗药物的效果。Bevacizumab(另一种单克隆抗体)可通过阻止肿瘤血供发挥作用。这一概念倡导者 Judah Folkman 指出,没有足够血供,肿瘤不可能生长。一项最近随机临床研究认为,5-FU 为基础的化疗方案中 Bevacizumab 可明显使患者获益。目前该药已获准成为进展期大肠癌患者一线用药。此制剂也正在进行其他肿瘤(肺、乳腺、肾癌等)的临床试验,并被证明有效。其作用机制是通过阻止肿瘤血管内皮生长因子受体限制肿瘤血供,此法应该能对抗所有种类肿瘤。令人担心是,此药物可阻塞肿瘤血管,因而也可能会影响伤口愈合。然而,到目前为止,尚无伤口愈合方面并发症增加的报道,例如伤口裂开。

O'Connell 透露目前有 400 余种制剂在研究中。激动人心的研究方向聚焦在对患者有预测作用的特异性标志物的识别,这些标志物能够帮助医生给不同的患者以特异性的药物。个体化治疗方案将对患者提供有较低毒性和较高的反应率的药物。

4 术后肠梗阻

4.1 术后肠梗阻

术后肠梗阻是大肠手术后病态的一个主要原因,因为它推迟了营养摄入的恢复,导致住院时日延长。对其发病机制仅有部分了解,可能与手术时释放的炎症介质和抑制性神经源性刺激物有关,因为术后肠梗阻发生在腹腔镜手术后较传统开腹手术后明显减少,因此认为它也与手术操作有关。在与之相关的一项多中心研究中,Senagor 等通过近 200 000 例患者

的资料分析显示,9% 的病人术后发生了肠梗阻,与未发生肠梗阻患者不同之处在于:年长 10 岁;病情严重;手术时间长和使用了较多的阿片类药物。术后病态者死亡率方面:存在肠梗阻者为 3.7%,无肠梗阻者为 2.3%,($P < / = 0.05$)。肠梗阻者平均住院天数为 10.6d;未出现梗阻者为 5.4d。前者总花费为 16 000 美元;后者为 10 000 美元。

4.2 术后肠梗阻的预防

4.2.1 胃管减压 外科医生一直认为插入鼻胃管到胃中以抽出气体、减少咽下进入小肠中的气体量有益于预防肠梗阻。这一方法已逐渐受到质疑。最近报道的一项 4 194 例患者资料的回顾分析表明,未使用胃管组患者肠功能恢复时间明显提前($P < 0.00001$),与对照组相比,未发生更多的并发症。

4.2.2 药物 到目前为止,尚无有效药物可用于阻止或减少肠梗阻。因为鸦片类药物被认为可导致术后肠梗阻。Delaney 等报道了三项三期临床研究资料,研究了 Alvimopan 预防术后肠梗阻的效果。1 594 例患者被随机分为三组,分别为 Alvimopan 6mg、12mg 及安慰剂组,任何剂量水平的 Alvimopan 组患者均明显减少了术后肠梗阻的发生机率、缩短了住院时间、减少了再住院率。没有发现影响肠吻合口完整性的副作用。目前此药物正接受 FDA 的评估中。

4.2.3 环氧合酶抑制剂 任何能减少术后鸦片样效应的药物均能减少术后肠梗阻的发生率。新加坡 Tan Tock Seng 医院 Sim 发表了关于择期大肠手术患者应用环氧合酶抑制剂 valdecoxib 的随机研究结果。治疗组肠功能恢复时间明显缩短,相应的减少了阿片样药物治疗疼痛的必要。但因其有心血管方面副作用,故目前使用该药预防做肠梗阻尚无可能。