维普资讯 http://www.cqvip.com

文章编号：0253-3626(2001)02-0214-03

直肠癌的综合治疗

张 涛 综述：陈晓品 审校

（重庆医科大学临床学院肿瘤科 重庆 400016）

【中国图书分类法分类号】R735.37 【文献标识码】A 【收稿日期】2000-11-15

直肠癌是我国具有高发病率的九类癌症之一，我国的直肠癌具有以下特点：(1)腹膜返折以下的低位直肠癌占大多数。(2)直肠癌以溃疡型病变居多。(3)<30岁的直肠癌的发病率远较国外多见。据报道[1]我国<30岁的直肠癌占全部直肠癌的12%。

直肠癌作为一种以局部表现为主的全身性疾病，对于有适应症的患者目前仍以外科手术为首选。自Miles（1907）提出经腹会阴联合根治术治疗直肠癌后，其术后长期生存率有了明显提高。目前国外的平均5年生存率在40%～50%之间[2]，但较高的局部复发率至今仍困扰着外科医生，国内报道术后局部复发率达30%～65%[2]，加之，直肠癌根治术所致的永久性结肠造瘘，肛门括约肌功能的丧失给患者精神和身体带来的巨大创伤，因此，有必要研究综合治疗来提高疗效，改善患者生活质量。

1 直肠癌的术前综合治疗

直肠癌的术前综合治疗，最常见的是术前放疗和以5-Fu为主的全身化疗同时使用，是目前国内外研究直肠癌综合治疗较多的方向。

1.1 术前放疗的主要作用

术前放疗的作用包括：（1）减小肿瘤体积，提高手术可切除率。国内张殿中等报道[3]：术前放疗可使肿瘤侵犯肠腔1周且局部固定者，根治切除率由单独手术的19.6%上升至50.9%。（2）控制淋巴结转移灶的作用。文献报道[4]：术后病检淋巴结阴性者，其局部复发率4%～8%，而淋巴结阳性者局部复发率则达到41%，因此良好的控制淋巴结转移灶有助于降低局部复发率。国内孙光倚等报道[5]：术前放疗其术后淋巴结转移率27.5%，而单独手术者则为43.4%（$P<0.01$）。（3）降低局部复发率。国内陈志贤等报道[6]：随机分组研究DukesB期及C期患者、单独手术及术前放疗两组的局部复发率，前者为37%，后者为14%（$P<0.05$）。EORTC报道[13]：术前给予34.5GY的放疗，对于直肠癌Dukes B期及C期，其术后复发率为15%，而对照单独手术组则为30%。（4）缩小手术范围，增加保留肛门括约肌功能的机会。NgAK等报道[7]：经过高剂量的术前放疗（Dose：50-60GY/5.5周）可使接近80%的局部进展期或不能手术的肿瘤可接受保留肛门的手术。而Minsky等报道[8]不但证实了这一点，而且还认为高剂量的术前放疗加保留肛门的手术是安全可靠的，其局部复发率17%，4年生存率75%，肛门括约肌功能良好率77%。（5）降低癌细胞活力，减少局部蔓延及手术操作时可能引起的血道、淋巴道转移。（6）提高生存率，欧洲多中心研究有11个随机对照组研究，术前放疗对生存率的益处，但统计学无显著意义[2]，除瑞典实验组证实有显著性差异以外。

1.2 术前放疗的方法

术前放疗采用俯卧位及多野照射技术（三野及四野技术），这样做的目的即是尽可能的将周围正常组织排除在高剂量放射范围外，减少放射相关性并发症的发生率。另一个重要因素即是放射治疗的时间分割方式。国际多中心试验采用过多种剂量和分割方式，其结果如表1[11]。

表中所示多种分割方式，对于局部控制的好处是显而易见的，但这并不意味着任何分割方式的术前放疗都值得被推荐。近期来自瑞典试验组的报道：其短期快速放疗（25GY/5F）组患者在接受根治术后存在较高的急性毒性反应发生率。例如：吻合口瘘，会阴部感染，血液学毒性等。这可能与每日放疗分割量大，前后野对穿两野放疗及放疗与手术时间间隔过短有关。因此，短期快速术前放疗应谨慎运用。

作者介绍：张 涛（1971- ），男，重庆云阳人，住院医师，主要研究方向：直肠癌的放射治疗。

维普资讯 http://www.cqvip.com

表1 多种术前放疗剂量分割方式及单独手术的疗效比较

患者	25GY/5F	35GY/20F(%)	30GY/10F(%)	40-50GY/22-28F(%)	单独手术者(%)
局部控制率	88%	94%	100%	94%	67%
5年生存率	58%	70%	62%	67%	40%

表2 不同病理分期患者单独手术及术后放疗疗效比较

分期	单独手术局部复发率（%）	手术加放疗局部复发率（%）
B2	22% （10/44）	9% （5/53）
B3	53% （8/15）	0% （0/7）
C1	50% （2/4）	20% （2/10）
C2	47% （16/34）	21% （16/71）

1.3 术前综合治疗

目前术前综合治疗中的全身化疗多采用小剂量甲酰四氢叶酸加持续静脉注射5-Fu两周期，在放疗第1周和最后1周与放疗同时使用。国外已有报道：术前综合治疗较术前放疗有更好的病理上降期。现EORTC关于术前综合治疗是否较术前单独放疗更有效的随机对照研究正在进行中，其结果指日可待。

1.4 术前综合治疗的缺点

术前放疗作为术前综合治疗的一部分，其首要缺点既是对于早期患者或临床未发现已有远地转移的晚期患者，术前放疗可能是一种过度的治疗。临床上提高影像学技术，例：盆腔CT及直肠内B超，可使患者选择更准确、避免过度治疗。缺点二有放射相关性并发症及化疗并发症。Charirs, Rich TA及Stryker SJ[9]等均有各自的关于术前综合治疗的并发症的报道：其3级毒性反应发生率为20%～25%。Kenneth R.Stevens报道[10]：常规分割术前放疗(50GY/5-6W)与单独手术组在伤口愈合,伤口感染及吻合口瘘方面地发生率是相近的。Enker WE等的研究[11]得出的结论则是术前综合治疗可致手术时间延长，局部出血增加，但并不延长患者住院时间，亦不增加伤口感染及吻合口瘘的发生率、当然他们所推荐的也是常规分割放疗。

2 直肠癌的术后综合治疗

直肠癌的术后综合治疗在直肠癌综合治疗中研究进行的最早、也是最成熟的。它包括术后放疗和术后化疗两方面。

2.1 直肠癌的术后放疗

Brodsky等研究表明：分化好或分化中等的肿瘤未穿透粘膜层的和分化好的未穿透肌层的肿瘤，局部肿瘤切除术是安全可靠的治疗。而Minsky等研究发现[12]：Dukes A期肿瘤单纯局部手术的局部复发率在3%～6%之间，而Dukes B1期病例则在9%～12%之间。因此，Willet等认为[11]：术后放疗仅适用于Dukes B2期及其以上的患者。而这已为大多数学者所接受。

直肠癌术后放疗的作用：（1）减少肿瘤局部或区域复发，Willet等的研究，其结果如表2示[11]。（2）控制局部或区域残留肿瘤，尤其对于根治术后镜下残留的肿瘤，具有良好的控制。（3）有助于保留肛门括约肌功能的局部肿瘤切除术的实施。对于中低位直肠癌，侵犯范围局限，又不愿意永久性结肠造瘘的患者，术后放疗的实施可使局部肿瘤切除术成为安全可行的治疗方法。Willet等报道[11]：经过局部肿瘤切除术加术后放疗的Dukes B期患者，其局部复发率15%（4/26）。Minsky及CoCo等证实了他们的局部复发率为14%（3/21）和7%（1/15），其肛门括约肌功能良好。

直肠癌的术后放疗体位仍推荐使用俯卧位，放疗时尽量使膀胱充盈、三野或四野照射，对于残留病灶还需及时缩野加量。术后放疗剂量，Kenneth R. Stevens[10]认为术后单独放疗剂量低于50GY，其术后局部复发率是不可接受的。目前推荐剂量：在化疗配合下至少要高于50GY，对于残留病灶则必须达到60GY。

2.2 直肠癌的术后化疗

直肠癌的术后化疗多以5-Fu为主，可提高患者长期生存率。NSABP R0-1（1988）试验随机对照研究[13]：术后化疗与单独手术的Dukes B及C期患者的5年无瘤生存率，结果前者42%，后者30%，$P=$

维普资讯 http://www.cqvip.com

0.006，统计学上有显著性差异。

2.3 直肠癌的术后综合治疗

1990年National Cancer Insititue Consensus Conference提出[14]：对于T3-T和/或N1-N2M0期的患者的标准治疗模式为手术加术后综合治疗。NSABP R0-2试验[15-17]将术后患者随机分为MOF方案加/不加放疗，5-FU方案加/不加放疗四个组，初步分析结果示两组术后综合治疗比两组单独化疗更显著地降低了局部复发率，前者为70%，后者为11%（P=0.045）。GITSG和Mayo/NCCTG 79-47-51的随机对照研究则提示：术后放疗加静推5-Fu/MeCCNU，可明显提高局部控制率(Mayo/NCCTG).和生存率（GITSG和Mayo/NCCTG），其中Mayo/NCCTG 79-47-51的试验还得出这样两个结论：（1）MeCCNU并不能提高局部控制率和生存率[16]。（2）持续静脉注射5-Fu较静推5-Fu在术后综合治疗中运用能更明显降低肿瘤的复发率（37%:47%，P=0.01）降低远地转移发生率（31%:40%，P=0.03）改善4年生存率（70%:60%，P=0.005）[17]。

INT0144试验组[18]则着重研究术后化疗药物的选择，将患者随机分单用5-Fu、5-Fu +甲酰四氢叶酸、5-Fu +左旋咪唑及5-Fu +甲酰四氢叶酸 + 左旋咪唑四组。经过中位期为4年的随访，四组病例在局部控制率及生存率方面皆无明显差异，其毒性反应的发生率亦相近，因此术后综合治疗的全身化疗理所当然的选择是持续静注5-Fu。

4 术后综合治疗的缺点

术后综合治疗的首要缺点即：放射相关性并发症及化疗并发症。例如：放射性小肠炎、直肠炎、小肠梗阻、腹泻及粒细胞缺乏症，通过多野及缩野技术的改进和粒细胞集落刺激因子的使用，这些问题将逐渐解决。其次，则是因为术后肿瘤床或残余肿瘤血供因素的干扰，肿瘤的放射敏感性或化疗药物浓度均较术前治疗差。

5 术前综合治疗与术后综合治疗的比较

目前国内外随机对照研究术前放疗与术后放疗疗效的报道很有限。Uppsala试验组[19]471例患者随机分成术前放疗组与术后放疗组，虽在局部复发率上前者为13%，后者为22%，P=0.02，但在5年生存率上则无差异，术前综合治疗与术后综合治疗的比较则正在随机对照研究中。

6 总 结

在直肠癌的辅助治疗中，放疗能减少局部复发率，全身化疗则进一步增强局部控制和改善长期生存率。与术后综合治疗相比术前综合治疗有较小的毒副作用和更多的增强保留肛门括约肌功能的机会。虽然两者在局部控制率和生存率方面的随机对照研究正在进行中，但其结果是可以期待的。

参 考 文 献

[1] 吴阶平，裘法祖，黄家驷. 外科学[M]. 第六版，北京：人民卫生出版社，1999;1193-1194.

[2] 张天泽. 肿瘤学[M]. 第一版，天津：天津科学出版社，1992;1669-1674.

[3] 张毅中. 直肠癌术前放疗远期疗效初步总结[J]. 中国肿瘤临床，1987;14(3):3.

[4] Ohiuddin,Regine WF. High dose preoperative radiation and the chanllenge of sphincter preservation surgery for cancer of the distal 2cm of the rectum[J]. Int.J Radiat. Oncol Biol Phy. 1998;40(3):569-574.

[5] 孙光愉. 直肠癌术前放疗观察－附426例分析[J]. 中国放射肿瘤学，1990;4(4):242.

[6] 陈志贤，钱图南. 直肠癌术前放射治疗[J]. 肿瘤防治研究.1987:14(2):79.

[7] NgAK，Aecht A，Busse PM. Sphincter reservation therapy for distal rectal carcinoma[J]. Cancer，1997;79(4):671-683.

[8] Minsky BD. Sphincter---preservation in Retal Cancer preoperative radiation therapy followed by low anterior resection with coloanal anastomsis. Semin radiat oncal. 1998;8(1):30-35.

[9] Rich TA. Infusional chemoradiation for operable rectal cancer:post-,pre-, or nonoperative mannnagement?[J]. Cancer, 1997;11:295-315.

[10] Kenneth R, Stevens. Jr. The Colon and Rectum. The Principles and Prachice of Radiation Oncology[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phy，2000;48:845-856.

[11] Enker WE. Merchant N, Cohen AM, et al. Safety and efficacy of low anterior resection for rectal cancer: 681 consective cases from a specially service [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phy. 1998;40:30-32.

（下转第222页）

维普资讯 http://www.cqvip.com

Natl Acid sci USA. 1992;89:3030-3034.

[13] Lauweys GY. Scott GV. Hendricks J. et al. Immunohistochemical evidence of aberrant bcl-2 protein expression in gastric epithelial dysplasia[J]. Cancer. 1994;73: 2901-2908.

[14] Oltrai ZN. Cell. 1993;74:609-617.

[15] Murray AW. Creative blocks:cell-cycle check points and feed back controls[J]. Nature. 1992;359:599-604.

[16] 许岸高，李韶光，刘集鸿，等. 胃癌癌前病变演化与细胞凋亡的关系[J]. 中华医学杂志，1999;79:185-186.

[17] 刘海峰，刘为纹，房殿春，等. 胃癌和癌旁组织中bax蛋白表达及其与细胞凋亡的关系[J]. 中华消化杂志，1998;6: 325-327.

[18] 卢放根，林礼茂，凌奇荷，等. 胃癌细胞增殖与凋亡机制的研究[J]. 中华消化杂志，1999;19:62-64.

[19] 付晓颖，张颂文，冉瑞琼，等. 外源性P16基因对wtP53型人肺癌细胞生长的影响[J]. 中华肿瘤杂志，1999; 21:102-104.

（上接第216页）

[12] Minsky BD, Cohen AM, Enker WE, et al. Combined modality therapy of rectal cancer: D ecreased acute toxicity with the pre-operative approach [J].J Clin Oncol. 1992;10:1218-1224.

[13] Rockette H, Deutsch M, Petrelli N, et al. Effect of postoperative radiation therapy (RTX)when used with adjuvant chemotherapy in Dukes B and C rectal cancer: Results from NSABP R0-2[J]. Proc Am Soc Clin Oncol.1994;13:193.

[14] National institute of Health Consensus Conference: Adjuvant therapy for patients with colon and rectal cancer. JAMA. 1990;264:1444-1450.

[15] Oconnell MJ, Martenson JA, Weiand HS, et al. Improving adjuvant therapy for rectal cancer by combining protracted infusion fluorouracil with radiation therapy after curative surgery [J]. N Eng J Med. 1994; 331:502-507.

[16] Fish B, Wolmark N, Rockette H, et al. Postoperative adjuvant chemotherapy or radiation therapy for rectal cancer: Results from NSABP protocol R0-1[J]. J Nat Cancer Inst. 1988; 80:21-29.

[17] Wagman R, Minsky BD, Cohen AM, et al. Sphincter preservation with pre-operative radiation therapy (RT) and coloanal anastomosis :Long term follow-up[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phy. 1998;42:51-57.

[18] Tepper Je, oconnell Mj, Petroni N, et al. Adjuvant postoperative fluorouracil-modulated chemotherapy combined with pelvic radiation therapy for rectal cancer :Initial results of Intergroup 0114[J]. J Clin Oncol. 1997;15:2030-2039.

[19] Frykholm GJ, Glimelius B, Pahlman L. Preoperative or postoperative irradiation in adenocarcinoma of the rectum: Final treatment results of a randomized trial and an evaluation of late secondary effects[J]. Dis Colon Rectum. 1993;36:564-572.

本刊加入“万方数据——数字化期刊群”的声明

为了实现科技期刊编辑、出版发行工作的电子化，推进科技信息交流的网络化进程，我刊已入网“万方数据——数字化期刊群”。所以，向本刊投稿并录用的稿件文章，将一律由编辑部同意纳入“万方数据——数字化期刊群”，进入因特网提供信息服务。凡有不同意者，请另投它刊。本刊所付稿酬包含刊物内容上网服务报酬，不再另付。

“万方数据——数字化期刊群”是国家“九五”重点科技攻关项目。本刊全文内容按照统一格式制作，读者可上网查询浏览本刊内容，并征订本刊。

刊物网址：http://www.wanfangdata.com.cn

http://www.periodicals.com.cn

http://www.chinainfo.gov.cn/periodical

《重庆医科大学学报》编辑部

2001年5月1日