

· 综述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2015.28.037

结肠癌筛查和诊疗的研究进展*

康清杰 综述, 向 征[△] 审校

(重庆医科大学附属第一医院胃肠外科 400016)

[关键词] 结肠肿瘤; 筛查; 诊断; 治疗

[中图分类号] R735.3

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2015)28-4001-03

结肠癌是胃肠道常见的恶性肿瘤,以 41~65 岁发病率最高,近年来结肠癌在我国的发病率呈明显上升趋势,尤其是在一些发达城市或地区,结肠癌的发病率已上升至第 2 位或第 3 位,在我国农村也上升至第 5 位^[1]。就全球范围来看,其发病率也在逐年增加,在美国结肠癌发病率占所有癌症的第 4 位,病死率为第 2 位。2012 年估计全美有 103 170 例结肠癌新发病例^[2]。

1 筛 查

粪便隐血检测是一种简单快速的结肠肿瘤筛查方法,大量循证医学证据证实粪便隐血检测是能有效降低结肠癌死亡率的筛检手段,但其存在假阳性和不能确诊的缺点。粪便脱落细胞及其基因检测(sDNA)为目前筛查结肠癌的最新前沿技术,研究发现,粪便基因检测对结肠癌的筛查敏感性高于粪便隐血检测^[3]。但是,由于其检费用昂贵,尚不能用于结肠癌的大规模人群筛查。结肠镜检查可以对整个结肠进行完整的观察,能够进行活检及切除发现的息肉,是目前各国推荐的主要筛查方法。但是其检出率与良好的肠道准备和内窥镜医师的操作水平和经验密切相关,所以在一定程度上限制了其在大规模人群中运用。CT 仿真肠镜能以 1~2 mm 的厚度进行断层扫描,对结肠癌的敏感度较高,适合用于筛查。但是检查前的肠道准备和不能活检也限制了其筛查运用。结肠胶囊内镜是 2009 年欧洲消化疾病周暨世界胃病大会上提的一种新型结肠癌筛查方法,其所携带的双摄像头及休眠功能可以对全结肠进行更广泛的检查,与传统结肠镜相比,它具有更好依从性,然而高昂费用仍可能限制其广泛应用。

2 术前诊断和分期

结肠癌的诊断主要依靠临床表现和辅助检查,早期结肠癌无明显症状或症状轻微,进展期结肠癌临床表现与肿瘤生长部位和大小有关,右侧结肠癌的临床症状以贫血和腹部包块为主,左侧结肠癌以便血、排便习惯改变和肠梗阻最为多见。结肠气钡双重造影和钡灌肠能显示肠腔内的病变和肠蠕动情况,对结肠癌的诊断有重要价值;B 超、CT 和 MRI 不仅能辅助结肠癌的诊断而且能很好地显示病变的浸润、淋巴结或远隔脏器的转移情况;肿瘤标志物如 CEA、CA19-9 的升高对结肠癌的诊断也有提示作用,但结肠癌诊断的“金标准”仍然是纤维结肠镜下的病理活检。

结肠癌的治疗正逐步走向规范,外科医生希望术前尽量准确了解肿瘤分期,以制订综合的治疗方案,目前常用的结肠癌的分期法有 Dukes 分期和 TNM 分期,主要根据肿瘤的浸润深度、与周围组织的关系、区域淋巴结的受累情况以及是否存在远处转移等确定分期的早晚。CT、MRI 和 PET/CT 不仅可以清楚地显示肠壁浆膜层及邻近组织脏器侵犯情况,为结肠癌的

术前 T 分期提供依据,而且可以判定淋巴结和远处的转移,辅助 N 和 M 分期的确定。

3 手术治疗

目前对可切除的非转移性结肠癌,手术治疗仍然是作为最为有效的治疗方式,手术需要遵循 CME 原则^[4]。具体的手术方式还需要根据肿瘤部位、拟切除的肠段的动脉供血范围和淋巴引流范围来选择。结肠癌伴肝和(或)肺的转移的患者,应由肿瘤外科(包括肝胆科或胸外科)来评估转移灶的可切除性。对于可切除的同时性转移瘤,在保证切缘阴性,功能足够的前提下,可同期或分期肝(肺)切除^[5]。如果患者肝/肺转移瘤属于潜在可转化为可切除,应该使用高反应率的化疗方案,每 2 个月评估可切除性,当转移瘤变为可切除时应尽早行同期或分期结肠切除加转移瘤切除^[6]。对于异时性转移的患者,应行 PET/CT 检查以进一步了解肿瘤转移的范围,如果范围局限,可以切除,则考虑手术切除联合 6 个月的围术期化疗^[7]。

腹腔镜下结肠癌根治术已被列为结肠癌的一种手术方式,它视野清晰、术后胃肠功能恢复快,而且并不改变传统开腹根治术的方式,术中严格遵循肿瘤根治原则^[8]。北美外科治疗临床疗效研究组的研究表明,结肠癌腹腔镜手术和开腹手术在复发率和 5 年生存率方面无明显差异,而且认为戳孔种植与操作者经验相关,并不能说腹腔镜手术增加了戳孔种植的概率^[9]。但腹腔镜手术有一定的适应证,对于肿瘤急性肠梗阻或穿孔、明显的局部组织器官浸润(T4)、有严重腹腔粘连的患者并不适用,而且对于男性、体质量指数偏高、术前放疗、肿瘤分期偏晚和位置偏低的肿瘤较容易中转开腹^[10]。美国国家癌症综合网络结直肠癌临床实践指南建议在能进行全腹腔镜探查的条件下,腹腔镜结肠切除术可以由有丰富经验的外科医生进行^[11]。目前认为,只要符合腹腔镜下结肠癌手术的适应证,应首选腹腔镜手术。近年来单孔腹腔镜和机器人辅助腹腔镜手术等新技术正蓬勃的发展,它将给患者带来更小的创伤,并同样达到治疗效果。

4 化 疗

结肠癌根治性手术后应根据患者具体情况选择辅助化疗,只要患者医学上可行,术后辅助化疗应该尽早开始,研究表明辅助化疗每延迟 4 周,总生存就降低 14%^[12]。而化疗方案的选择,主要根据患者 TNM 分期,Ⅰ期患者不需要任何辅助治疗,有关Ⅱ期患者是否需行辅助化疗,目前尚未统一的标准。最近一项对Ⅱ期结肠癌辅助化疗效果的分析表明,Ⅱ期患者并未从辅助化疗中获益,5 年生存率并没有改善^[13]。但是对于存在肿瘤穿孔、肠梗阻、组织学分化差,以及送检淋巴结小于 12 枚等高危的Ⅱ期患者可考虑化疗^[14]。对于Ⅲ期结肠癌患者,则需要行术后 6 个月的辅助化疗,研究表明^[15],Ⅲ期结

* 基金项目:重庆市渝中区科技项目(20130120)。 作者简介:康清杰(1989-),在读硕士,主要从事胃肠道肿瘤诊治的研究。 △ 通讯作者, Tel:18580707275; E-mail: xzly@medmail.com.cn。

肠癌患者经过术辅助化疗,总体生存时间有明显延长。

对于局部分期稍晚的患者可先给予新辅助化疗,通过术前化疗减小肿瘤负荷,提高肿瘤的手术完全切除率。新辅助化疗的疗程一般在 2~3 个月,通过评估在合适的治时候手术。且不能因为辅助化疗效果显著,就放弃手术治疗。对于手术后复发、转移或就诊时不能切除的肿瘤患者,可以通过化疗稳定肿瘤的生长,以争取长期“人瘤共存”。目前研究发现对晚期结肠癌有多种有效的药物:5-FU/LV、卡培他滨、伊立替康、奥沙利铂,其作用机制各异,无论是联合治疗还是单药治疗都可以延缓疾病进程^[16]。

5 放疗

术前放疗可以使那些肿瘤完全切除困难或因局部区域性因素限制而无法直接手术切除者获得手术治疗的机会。研究表明^[17],术前放疗可提高 Dukes B、C 期的结肠癌的手术切除率,使其局部区域复发率降低。但是对术前放疗能否提高结肠癌患者的生存率尚有争议,普遍的观点认为术前放疗对可手术的结肠癌患者的生存率无明显的改善,但可以适当延长晚期结肠癌患者的生存期。术中准确对肿瘤区域进行 1 次大剂量的照射既可增加放射疗效,减少局部区域的复发率,又可避免对正常组织的照射。研究发现,对于局部晚期结肠癌患者,术中放疗者手术切缘阴性率高于未行术中放疗者^[18]。但是目前我国术中照射技术开展较少,还需进一步探讨。术后放疗适合于手术切除时有可疑癌残存或术后复发的患者,以期消灭残存的肿瘤细胞,提高局部肿瘤的控制率,改善生存期。研究发现术后放疗对于 Dukes B、C 期患者的术后生存率无明显改善,但可以降低局部复发率^[19]。目前对术后放疗国内仍缺乏大样本的研究。

6 靶向治疗

血管内皮生长因子(VEGF)在肿瘤血管的形成中起关键作用,贝伐单抗通过阻断 VEGF 的生物活性达到抗肿瘤的目的,主要用于晚期结肠癌患者。研究显示,贝伐单抗联合 5-FU/LV 一线治疗转移性结肠癌能显著改善患者总生存时间^[20]。但是也有研究显示贝伐单抗对于 II/III 期结肠癌辅助化疗并没有明显的疗效^[21]。而且贝伐单抗的使用会增加老年患者动脉血管事件的发生率,减少中性粒细胞,停止贝伐单抗的治疗后可能使肿瘤复发加速^[22]。所以贝伐单抗的使用需严格控制指征。表皮生长因子受体(EGFR)通过与表皮生长因子结合激活下游信号通路,在肿瘤细胞生长过程中起着重要的作用。西妥昔单抗和帕尼单抗通过与 EGFR 结合,产生抗肿瘤作用,主要用于晚期结肠癌。研究表明,西妥昔单抗或帕尼单抗 KRAS 基因野生型的转移性结肠癌患者有效,而对突变的个体无效^[23]。

7 免疫治疗

主动性免疫治疗是指通过提高机体自身免疫反应来消除或延迟肿瘤,主动性免疫治疗又分为特异性和非特异性主动免疫治疗。非特异性主动免疫治疗是直接注射卡介苗、左旋咪唑、IL-2 等。国外关于卡介苗和左旋咪唑研究较多,已证实结肠癌患者单独使用 IL-2 治疗有抗癌作用,但反复输入 IL-2 毒性作用较大^[24]。特异性主动免疫治疗可以通过合适的结肠癌抗原引起特异性的免疫反应消除肿瘤细胞,大量的关于肿瘤疫苗的临床研究正在进行,如:糖蛋白黏液素、热休克蛋白等,研究结果令人期待。被动性免疫是指机体被动接受有抗肿瘤活性的淋巴细胞或抗体,选择性杀伤肿瘤细胞。研究报道,将淋巴因子激活的杀伤细胞-LAK 细胞和 IL-2 回输结肠癌患者体内,可以使肿瘤有部分缩小^[25]。目前对肿瘤的免疫治疗研究

仍处于起步阶段,进一步理解免疫诱导的机制和识别特异性肿瘤抗原,将会更有力地推动免疫治疗的发展。

综上所述,目前结肠癌的诊断以结肠镜和影像学检查为主要方式,确诊和分期的金标准仍然依靠病理检测,治疗方式趋向于以手术治疗为主,辅以化疗、放疗、靶向治疗和免疫治疗的综合治疗方式。临床医生将根据患者的综合情况,采用标准化及个性化疗法相结合的方式,争取在“消灭肿瘤”与“保护机体”二者之间达成一个平衡,最终达到提高患者的生存质量及延长其寿命的目的。虽然目前在预防结肠癌的发生,早期诊断结肠癌及改善患者的生存质量等方面还存在诸多不足,但有理由相信,不久的将来结肠癌的诊疗定会有所突破。

参考文献

- [1] 张思维,雷正龙,李光琳,等.中国肿瘤登记地区 2006 年肿瘤发病和死亡资料分析[J].中国肿瘤,2010,19(6):356-365.
- [2] Siegel R,Naishadham D,Jemal A,et al. Cancer statistics [J]. JAMA,2013,310(9):982.
- [3] Kolligs FT. Screening for colorectal cancer. Current evidence and novel developments [J]. Radiologe, 2012, 52(6):504-510.
- [4] Bertelsen CA,Bols B,Ingeholm P,et al. Can the quality of colonic surgery be improved by standardization of surgical technique with complete mesocolic excision? [J]. Colorectal Dis,2011,13(10):1123-1129.
- [5] Nordlinger B,Sorbye H,Glimelius B,et al. Perioperative chemotherapy with FOLFOX4 and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC Intergroup trial 40983): a randomised controlled trial[J]. Lancet,2008,371(9617):1007-1016.
- [6] Bartlett DL,Berlin J,Lauwers GY,et al. Chemotherapy and regional therapy of hepatic colorectal metastases: expert consensus statement [J]. Ann Surg Oncol,2006,13(10):1284-1292.
- [7] Adair RA,Young AL,Cockbain AJ,et al. Repeat hepatic resection for colorectal liver metastases [J]. Br J Surg, 2012,99(9):1278-1283.
- [8] Millo P,Rispoli C,Rocco N,et al. Laparoscopic surgery for colon cancer [J]. Health News,2002,8(9):8.
- [9] Fleshman J,Sargent DJ,Green E,et al. Laparoscopic colectomy for cancer is not inferior to open surgery based on 5-year data from the COST Study Group trial [J]. Ann Surg,2007,246(4):655-662.
- [10] Mirza MS,Longman RJ,Farrokhyar F,et al. Long-term outcomes for laparoscopic versus open resection of non-metastatic colorectal cancer [J]. J Laparoendosc Adv Surg Tech A,2008,18(5):679-685.
- [11] National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology, colorectal cancer (NCCN guidelines) [M]. Philadelphia,2011:20-21.
- [12] Biagi JJ,Raphael MJ,Mackillop WJ,et al. Association between time to initiation of adjuvant chemotherapy and survival in colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis [J]. JAMA,2011,305(22):2335-2342.
- [13] O'connor ES,Greenblatt DY,Loconte NK,et al. Adjuvant

- chemotherapy for stage II colon cancer with poor prognostic features [J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29 (25): 3381-3388.
- [14] Sobrero A. Should adjuvant chemotherapy become standard treatment for patients with stage II colon cancer? For the proposal [J]. *Lancet Oncol*, 2006, 7(6): 515-516.
- [15] Hsu TC, Chen HH, Yang MC, et al. Pharmacoeconomic analysis of capecitabine versus 5-fluorouracil/leucovorin as adjuvant therapy for stage III colon cancer in Taiwan [J]. *Value Health*, 2011, 14(5): 647-651.
- [16] Van Cutsem E, Tabernero J, Lakomy R, et al. Addition of aflibercept to fluorouracil, leucovorin, and irinotecan improves survival in a phase III randomized trial in patients with metastatic colorectal cancer previously treated with an oxaliplatin-based regimen [J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30 (28): 3499-3506.
- [17] Hong TS, Ritter MA, Tomé WA, et al. Intensity-modulated radiation therapy: emerging cancer treatment technology [J]. *Br J Cancer*, 2005, 92(10): 1819-1824.
- [18] Cantero-Munoz P, Urién MA, Ruano-Ravina A. Efficacy and safety of intraoperative radiotherapy in colorectal cancer: a systematic review [J]. *Cancer Lett*, 2011, 306 (2): 121-133.
- [19] Daly ME, Kapp DS, Maxim PG, et al. Orthovoltage intraoperative radiotherapy for locally advanced and recurrent colorectal cancer [J]. *Dis Colon Rectum*, 2012, 55(6): 695-702.
- [20] Loupakis F, Bria E, Vaccaro V, et al. Magnitude of benefit of the addition of bevacizumab to first-line chemotherapy for metastatic colorectal cancer: meta-analysis of randomized clinical trials [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2010, 29: 58.
- [21] Hurwitz HI, Lyman GH. Registries and randomized trials in assessing the effects of bevacizumab in colorectal cancer: is there a common theme? [J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30 (6): 580-581.
- [22] Ranpura V, Hapani S, Wu S. Treatment-related mortality with bevacizumab in cancer patients: a meta-analysis [J]. *JAMA*, 2011, 305(5): 487-494.
- [23] Vale CL, Tierney JF, Fisher D, et al. Does anti-EGFR therapy improve outcome in advanced colorectal cancer? A systematic review and meta-analysis [J]. *Cancer Treat Rev*, 2012, 38(6): 618-625.
- [24] Brivio F, Fumagalli L, Lissoni P, et al. Pre-operative immunoprophylaxis with interleukin-2 May improve prognosis in radical surgery for colorectal cancer stage B-C [J]. *Anticancer Res*, 2006, 26(1B): 599-603.
- [25] Iwasaki M. Cancer incidence and novel therapies developed in Japan [J]. *J Stem Cells Regen Med*, 2012, 8(3): 203-204.
- 综 述 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2015.28.038

(收稿日期: 2015-04-17 修回日期: 2015-06-22)

化学发光免疫法在肿瘤生物标志物检验中的应用*

肖忠华 综述, 黄海兵 审校

(重庆三峡医药高等专科学校, 重庆万州 404120)

[关键词] 化学发光免疫法; 纳米材料; 肿瘤生物标志物; 核酸适配体; 化学发光能量共振转移

[中图分类号] R446.6

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2015)28-4003-02

恶性肿瘤严重威胁人类健康, 肿瘤生物标志物检验对于恶性肿瘤筛查、早期诊断、预后、疗效评估具有重要意义。化学发光免疫法指利用标记在抗体上物质发光检验的方法, 灵敏度高, 选择性好, 通常包括酶标化学发光和无酶标记化学发光方法。化学发光免疫法广泛应用于肿瘤生物标志物检验。随着纳米金、石墨烯和多碳纳米管等纳米材料, 核酸适配体, 磁性微球, 脂质体, 人工模拟酶等的应用^[1-3], 肿瘤生物标志物化学发光免疫法检验取得了较大的进步。本文就近年来化学发光免疫法在肿瘤生物标志物检验研究进展进行综述。

1 构建功能界面

对磁性微球、纳米金等纳米材料等进行亲水性改造, 构建负载双抗夹心中的一抗和竞争或非竞争免疫反应中的标记抗原或标记抗体的功能界面, 可提高非均相免疫反应中免疫复合物浓度可以降低检测限, 提高检测灵敏度。直径在 1~100 nm 的纳米金指金的微小颗粒, 具有高电子密度、介电特性和催化作用; 石墨烯是仅有单原子厚度的二维碳原子晶体, 具有较大的比表面积; 纳米金和石墨烯均易与多种生物分子相结合且不

影响其活性。应用纳米金和石墨烯两种纳米材料功能化微免疫反应单元后 链霉亲和素化后连接上亲和素化 AFP 捕获抗体, AFP 检测限低至 0.61 pg/mL^[4], 全部免疫反应时间缩短为 24 min, 如与仅以链霉亲和素连接生物素标记 AFP 捕获抗体功能化微免疫反应单元化学发光信号强度相比较, 纳米金和石墨烯联用信号强度增加了近 7 倍, 单用氧化石墨烯或单用纳米金信号强度增加几乎一致, 只增加了约 2 倍。

磁性微球是具有一定磁性及特殊结构的复合微球, 可通过共聚及表面改性等方法赋予其表面功能基(如 -OH、-COOH、-CHO、-NH₂ 等), 在外加磁场作用下还具有导向功能。比表面积较大的磁性微球不仅可以包被更多的捕获抗体, 同时也起着分离免疫复合物的作用, 便于增大非均相反应中免疫复合物浓度, 提高线性范围和降低检测限, 缩短反应时间, 如化学发光免疫双抗夹心法检验 CEA、甲胎蛋白(AFP)、PSA 中^[5-7], 而将抗体包被于磁性微反应管中则效果相对较差。正如纳米金具有催化作用一样, 应用磁性纳米球在快速灵敏检验肿瘤生物标志物中有更好的前景, Zhang 等^[8]比较包被磷脂酰

* 基金项目: 重庆市教委科学技术研究项目(KJ131804)。 作者简介: 肖忠华(1974—), 硕士, 副教授, 主要从事生物分析化学的研究。