

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2017.07.051

恶性消化道肿瘤患者的治疗进展*

丁 玎¹ 黄宗文^{1△} 宋 怡² 黄凤敏³ 夏桂香⁴

(四川大学华西医院 1 中西医结合科; 2 干部医疗科 四川 成都 610041;

3 国光电器股份有限公司医院普内科 四川 成都 610041; 4 高新龙翔医院 四川 成都 610041)

摘要:姑息治疗是世界卫生组织(WHO)定义的癌症基本处理原则之一,消化道恶性肿瘤的姑息治疗与患者发病率、死亡率提高和治疗成本增加密切相关。根据患者指征将急诊或姑息性治疗分为两类。包括肿瘤相关并发症与其他在治疗过程中可能出现的症状。虽然存在非手术、内镜及介入治疗方式多种治疗方法,但手术治疗仍是应用最多且最有效的方法。患者治疗方案的选择需考虑多种因素,包括患者总体预后、体力状态等。西医治疗对改善症状、维持并延长生命更有效。而中医治疗对改善患者症状,加速疾病好转,提高患者生活质量的作用也非常重要。

关键词:姑息治疗;消化道肿瘤;疗效

中图分类号:R735 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2017)07-1394-04

The Research Process of Palliative Treatment of Patients with Malignant Digestive Tract Tumor*

DING Ding¹, HUANG Zong-wen^{1△}, SONG Yi², HUANG Feng-min³, XIA Gui-xiang⁴

(1 Department of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, West China Hospital, Chengdu, Sichuan, 610041, China;

2 Cadre medical department, West China Hospital, Chengdu, Sichuan, 610041, China; 3 Department of Internal medicine, The hospital of Guoguang Electric Appliance Co., Ltd, Chengdu, Sichuan, 610041, China; 4 The Long-Xiang of Chengdu Hi-tech Development Zone, Chengdu, Sichuan, 610041, China)

ABSTRACT: Palliative treatment is one of the basic treatment principles of cancer defined by WHO. Palliative treatment on digestive tract cancer has close relation to the incidence and mortality of patients and cost of treatment. According to the indications of the patients, emergency or palliative treatment is divided into two categories. Considerations include tumor related complications and other symptoms that may occur during the course of the treatment. Although there are many kinds of treatment methods including non operation, endoscopic and interventional treatment, operation treatment is still the most widely used and the most effective method. The treatment options need to consider a variety of factors, including the patient's overall prognosis, physical condition, etc. Western medicine treatment is more effective in improving symptoms, maintaining and prolonging life. While Chinese medicine treatment also play a very important role in improving the symptoms of patients, accelerating the improvement of the disease, and improving the quality of life of patients.

Key words: Palliative treatment; Gastrointestinal cancer; Curative effect

Chinese Library Classification(CLC): R735 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2017)07-1394-04

前言

预防、早期诊断、根治治疗与姑息治疗是世界卫生组织(WHO)定义的癌症基本处理,而临床上姑息治疗是肿瘤学发展的重要方向。与择期手术相比,急诊手术与患者发病率、死亡率提高和治疗成本增加密切相关^[1,2]。临床上姑息治疗和紧急手术适应症对消化道晚期恶性肿瘤患者的治疗带来巨大挑战。患者选择手术治疗需要考虑的因素众多,包括:总体预后、体力状

态、手术或非手术治疗的风险及手术对未来治疗方案的影响^[3]。按照患者指征不同可将急诊或姑息治疗大致分为二类。首先应具体考虑肿瘤相关并发症,比如出血、梗阻或穿孔等,其次是在恶性肿瘤的积极治疗过程中可能出现的症状,比如气腹、肠壁囊样积气症或腹膜炎等。

1 肿瘤相关并发症

肿瘤相关的并发症与急诊手术后肿瘤转移患者预后差相

* 基金项目:四川省科技厅科技支撑项目(0040205318D68)

作者简介:丁玎(1985-),女,主治医师,主要研究方向:中西医结合治疗肠梗阻

△ 通讯作者:黄宗文,四川大学华西医院中西医结合科,18980601725

(收稿日期:2016-10-23 接受日期:2016-11-20)

关。近几十年来出现了多种避免术后并发症的非手术方法,这些治疗方法可以缓解患者病情,而不会给患者带来其他风险,但这种治疗情况并非普遍存在^[4]。

1.1 肿瘤出血

无论出血肿瘤的血液进入胃肠道还是其他地方,其出血量一般都较少,而肿瘤出血可以通过非手术治疗进行控制。据统计,肿瘤出血占上消化道出血的5%,胃癌是最常见的病因。胃肠道肿瘤可通过内镜进行诊断和治疗,虽然胃肠道肿瘤会发生较为频繁的再次出血,但重复进行内镜治疗通常有效。行姑息性前肠切除术的患者有较高的发病率与死亡率,因此对其采用内镜治疗非常必要的。而且治疗的过程中应尽力避免行急诊胃或食道切除术^[5]。研究表明,内镜治疗胃癌所致肿瘤出血的成功率为31%-100%,这一结果与消化道溃疡出血患者的内镜治疗成功率接近,但比再出血治疗的成功率显著提高(41-80% vs. 8-24%)^[6]。

对于消化道血管性出血且血流动力学不稳定的患者,内镜治疗可能会有较高的失败风险。近年来,经导管动脉栓塞术(TAE)快速发展并广泛普及。研究表明,TAE治疗胃肠道肿瘤成功率高(最高达到100%)且发病率小。对于内镜手术不可行或内镜手术失败的患者,可以考虑采用TAE姑息手术^[7]。

晚期转移性疾病和/或接受化疗的患者通常会出现血小板减少症,应该输注计数 $<40,000/\text{mm}^3$ 的血小板,以便在干预治疗前纠正凝血。通常情况下会为急性上消化道出血患者推荐内窥镜下止血联合PPI治疗方案,但质子泵抑制剂或是促胃肠动力药,对有肿瘤出血患者产生何种影响目前还不得而知^[8]。慢性贫血通常不是手术指征,也不是多数全身或靶向治疗的禁忌症。姑息性放疗对于难治性轻度出血可能同样有效。

1.2 肿瘤引起梗阻

由于肿瘤生长导致的胃肠道梗阻可能在多处发生(往往是存在癌症的情况下),或只在单独一点发生。骨髓弥漫性病变患者和单个局灶性梗阻患者的治疗方案有所不同,研究表明,有单个病灶的患者进行手术治疗的成功率高,而有癌症和多级梗阻的患者手术治疗成功率较低,近期出现的恶性肿瘤细胞减灭术越来越成熟,更适合用于癌症和多级梗阻的患者。同时经皮内镜下胃造瘘术(PEG)也可以对骨髓弥漫性病变梗阻的患者有更好的疗效。

1.3 直肠和结肠梗阻

高达20%的结肠直肠癌患者会发生急性结肠梗阻。其中约有50%可以进行根治性切除术。对存在阻塞性、不可切除结肠肿瘤的患者,结肠造口术一直是治疗的主流^[9]。急性结肠梗阻的管腔内支架植入术也是一种可行的非手术治疗方案。

van den Berg MW^[10]的一项前瞻性队列研究,选取48例接受自膨式金属网支架(SEMS)植入术治疗的急性恶性结肠梗阻患者,结果显示患者的短期和长期临床成功率达到85%和48%。SEMS相关死亡率为13%(6/48),SEMS相关穿孔是这些患者死亡的主要原因。SEMS相关疾病发病率为38%,穿孔形成率为15%。Alvarez JA^[11]等进行了一项包括83例接受急诊手术治疗大肠梗阻患者的回顾性分析,结果显示患者发病率和死

亡率与接受SEMS手术患者的发病率和死亡率接近(分别为32.5%和10.8%)。围手术期输血和高美国麻醉师协会(ASA)分级是发病率的独立预测因素,而急性生理与慢性健康II(APACHE II)评分较高是患者死亡的独立预测因素。

而国医国药对于治疗消化道肿瘤造成的直肠和结肠梗阻也有较高的疗效。中医认为:虚、毒、痰、瘀交接而致患者发病,其中又以毒、痰、瘀为标,以虚为本。瘀毒互结、腑气不通是癌症肠梗阻的病理基础。许春明^[12]等的研究选取了98例恶性肠梗阻患者,将患者随机分为对照组42例与治疗组56例。患者均采用一般治疗,治疗组加用大承气汤加味煎汤灌肠,结果显示,治疗组的有效率显著高于对照组(66.07% vs 19.04%, $P < 0.05$)。左明煊^[13]等的研究以行气活血、通里攻下、清热解毒为辨证论治原则,采用大承气汤灌肠治疗76例恶性肠梗阻,总有效率达到81.6%。

1.4 食道和胃食道交界处梗阻

食道和胃恶性肿瘤可能会导致食道与胃食道(GE)交界处完全梗阻,这种梗阻非常少见,超过50%患者的最初患有不可切除肿瘤;多数患者需要姑息治疗。SEMS植入术可以紧急缓解吞咽困难症状,这是最常用的姑息治疗方案。在结肠梗阻的情况下,食道支架置入术可能与一些疾病的发病率提高相关,这些疾病包括疼痛、重度返流、肿瘤远端转移及食物团或组织过度生长而导致的梗阻。抗返流阀门的新型支架可以减轻手术的副作用与支架植入手术并发症(包括返流和肿瘤远端迁移)。外粒子束放疗同样是一种有效的治疗方案,在治疗前需要放置一个空肠营养管,可能造成疾病进一步恶化。其它治疗方案还有热疗与光动力疗法、内镜扩张术、姑息性化疗和腔内放疗(短距离放射治疗)^[14]。

Philips P^[15]等的一项前瞻性临床试验评价了食道支架植入术对食道癌和吞咽困难患者的疗效,结果显示,在支架植入术后10周,患者吞咽困难得到显著改善,95%的患者能够完成化疗或放疗,在实验中有63%的患者发生了支架移位。Dai Y^[16]等进行的对食道癌患者吞咽困难干预治疗的meta分析,选取了53项研究和3684例患者,研究同样证实SEME植入术是减轻中晚期食道癌患者吞咽困难症状的最佳治疗方式。作者指出,某种特定的抗返流支架可以减轻支架术后患者胃食管反流病(GERD)症状,而其它研究则未发现传统支架与抗返流支架之间的差异。高辐射量的腔内照射是一种可行的替代疗法,这种疗法可能延长患者生存时间并提高患者生存质量。其他研究表明,腔内近距离放射治疗与植入术有着相似的疗效和安全性。热疗或化学消融术可能改善吞咽困难,但这些疗法的不良反应更多,且需要重新干预治疗^[17]。姑息性切除手术对于食道和GE交界处肿瘤的疗效是非常有限的。

1.5 胃出口梗阻、近端十二指肠梗阻及胆道梗阻

原发性胃、十二指肠或胰腺恶性肿瘤以及其它部位肿瘤转移患者可能会出现胃出口梗阻、近端十二指肠梗阻和胆道梗阻。多数胰腺癌患者在疾病初期发生或随后发展为十二指肠梗阻或胆道梗阻。70%的壶腹周围肿瘤患者会出现胆管梗阻,20%的患者会发展为十二指肠梗阻^[18]。对于可切除肿瘤患者,姑息

性旁路手术或非手术治疗(如支架植入术)可以缓解肠道梗阻或胆道梗阻症状。

胆道支架植入术可以有效治疗不可切除肿瘤患者在支架植入术后发生的单独胆道梗阻,该疗法成功率高、并发症发生率低。可以应用各种金属和覆膜支架,还可以在局灶性梗阻中为胆管系统有效减压。在胆道支架无法缓解的梗阻性黄疸中,可以采用肝管空肠吻合术联合胃空肠吻合术,这种治疗方法通常比十二指肠空肠旁路术更加安全有效。有研究将晚期壶腹周围肿瘤患者进行随机分组,实施预防性胃空肠吻合术和肝管空肠吻合术,或单独应用肝管空肠吻合术。结果显示,患者在进行预防手术后,未发生明显的胃出口梗阻。约 19-21%未接受预防性胃空肠吻合术的患者会发生胃出口梗阻,而接受预防性双旁路术的患者则较少发生,且术后并发症未增加^[9]。ACS NSQIP 数据库(2005-2011)的回顾性分析显示,1126 例胰腺癌患者的旁路手术包括单独应用胃空肠吻合术(33%)、胆道旁路术(27%)、胃空肠吻合术联合胆道旁路术(31%)、胃空肠吻合术联合胆肠吻合术(9%)。有 20%的患者出现了重大并发症,30 天死亡率为 6.5%。十二指肠支架植入术对于寿命较短的患者(<6 月)或不适合进行其它手术的患者十二指肠梗阻有一定疗效^[20]。对于播散性、转移性胰腺癌而导致十二指肠梗阻的患者,支架植入术可能是最佳的治疗方案。

1.6 肿瘤穿孔

肿瘤穿孔是极具治疗挑战性的并发症之一,通常需要进行手术治疗。对肿瘤穿孔患者可以实施肿瘤切除手术。在肿瘤无法切除的情况下,可以采用隔离穿孔区域的治疗方法,如可进行近端造口或排口以及旁路进行治疗。

2 肿瘤患者发生气腹、肠壁囊样积气症及普通外科急症

癌症患者由于多种原因可能发生气腹、积气或腹膜炎(阑尾炎、憩室炎、内脏穿孔等)。多种因素可导致癌症患者嗜中性粒细胞减少、骨髓抑制及诊断延迟,并最终使患者发病率和死亡率都增加。这些因素包括营养不良、同步放化疗及恶性肿瘤的治疗等。

临床上,对中性粒细胞减少的癌症患者腹痛的诊断与治疗是比较困难,且与患者较高的死亡率相关。导致这类患者腹痛的原因众多,医师必须同时考虑常见的外科急症、恶性肿瘤及与治疗相关的因素。Badgwell BD^[21]等的包含 60 例出现嗜中性白血球减少(中性粒细胞绝对计数<1000 个/mL)和腹痛的癌症患者的回顾性研究显示,患者疾病主要为中性粒细胞减少性小肠结肠炎(28%)及小肠梗阻(12%)。35%的患者病因未确定。9 例术后患者 30 天与 90 天死亡率分别为 30%和 52%,嗜中性粒细胞减少、严重脓毒症与患者预后较差相关,而手术治疗与生存率提高相关。中性粒细胞减少性小肠结肠炎最常见的特征是发热、腹痛以及肠壁增厚,这些症状与死亡率显著提高相关,通常可以采用手术治疗。而对其它治疗方案还有广谱抗生素治疗、增加中性粒细胞计数治疗及针对并发症治疗,直至患者中性粒细胞计数恢复。

气腹(腹腔内有游离空气或气体)及肠壁囊样积气(肠壁内

积存气体)是影像学表现,提示患者腹腔内病变(如肠缺血或穿孔),通常需要实施剖腹探查术。Badgwell^[22]等人的研究表明,癌症患者在遇到多种风险因素后容易发生这种并发症,这些风险因素包括肿瘤局部浸润、抑制免疫反应、化疗、放疗及频繁内镜手术或其他手术。气腹症的首选治疗方法就是手术。对于手术治疗无法改善生存率的癌症末期患者可以进行舒适护理。对于疾病重症期及手术会带来多种高风险的患者,可以进行非手术治疗。10%的气腹是良性或自限性的。

3 手术选择和风险评估的指标

急诊手术患者的发病率和死亡率风险均较高,而疾病重症期则会将这种风险放大。与择期治疗相比,紧急和急诊手术成本显著增加。Dimick JB^[23]等的分析表明,紧急和急诊外科手术术后并发症将治疗成本至少增加 11,000 美元。在普通外科手术患者中,最有可能存在并发症的患者通常有更多的合并症、较高的 ASA 评分。研究表明,实施紧急胆囊切除术的患者的住院费用要比择期手术费用高 90%。鉴于此,一些学者开发了旨在改善晚期恶性肿瘤患者手术选择的工具。

Roses RE^[24]等的系列研究评价了在 4 年内所有癌症患者的急诊手术,手术最常见指征是胃肠道梗阻(59%)、气腹或腹膜炎(来自于阑尾炎、憩室炎、肠穿孔等)(36%)及活动性出血(5%)。56%的患者因肿瘤相关并发症而进行手术。在急诊手术时,尽管存在活跃的恶性肿瘤,但无法预测患者其术后 30 天的死亡率。30 天死亡率的独立相关因素包括 ASA 评分>3 及白蛋白<2.8。术后总体生存率下降的独立因素包括 ASA 评分>3,肌酐>1.3 及肿瘤相关的急诊或姑息治疗手术指征。作者应用这些因素创建了一种风险或姑息治疗指数评分,然后应用这种评分来将患者分配至不同预后的小组进行分层。Tseng WH^[24]等人创建诺模图,评估播散性恶性肿瘤患者术后 30 天的发病和死亡风险。他们的多因素分析表明,年龄、呼吸功能受损、腹水、血清蛋白减少、肌酐升高及白细胞异常是发病率与死亡率增加的独立预测因素。

4 结语

根据指征可将急诊或姑息性干预治疗大致分类。包括肿瘤相关并发症(出血、梗阻或穿孔),及其他在恶性肿瘤的积极治疗过程中可能出现的症状,比如气腹、肠壁囊样积气或腹膜炎等。虽然可以应用非手术、内镜及介入治疗方式,但对于如小范围肠梗阻与肿瘤穿孔等,手术治疗仍是唯一有效的方法。西医治疗对改善症状、维持并延长生命更有效。而中医治疗对改善患者症状,加速疾病好转,提高患者生活质量的作用也不容怀疑。选择手术患者需要考虑的因素包括总体预后、体力状态等。选择和风险评估工具虽然可以反应患者疾病恢复风险与能力,但更需要医师进行细致入微的临床判断。

参考文献(References)

- [1] Li Qiang, Yao Guo-qiang, Lin Hai, et al. Analysis on the Clinical Effects of Palliative Care for Elderly Patients with Malignant Tumor [J]. Anti-tumor Pharmacy, 2016, 6(1): 74-77

- [2] Ingraham AM, Cohen ME, Raval MV, et al. Comparison of hospital performance in emergency versus elective general surgery operations at 198 hospitals[J]. *J Am Coll Surg*, 2011, 212(1): 20-28
- [3] Cao Xiao-fei, Liu Guo-long, Chen Xiao-jun, et al. Comparison of the Clinical Effects between Local Palliative Radiotherapy and Oral Opioids on Pain in Patients with Bone Metastases from Cancer[J]. *Antitumor Pharmac*, 2016, 6(3): 189-192
- [4] Roses RE, Tzeng CW, Ross MI, et al. The palliative index: predicting outcomes of emergent surgery in patients with cancer [J]. *J Palliat Med*, 2014, 17(1): 37-42
- [5] Kim YI, Choi JJ. Endoscopic management of tumor bleeding from inoperable gastric cancer[J]. *Clin Endosc*, 2015, 48(2): 121-127
- [6] Sheibani S, Kim JJ, Chen B, et al. Natural history of acute upper GI bleeding due to tumours: short-term success and long-term recurrence with or without endoscopic therapy [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2013, 38(2): 144-150
- [7] Sun CJ, Wang CE, Wang YH, et al. Transcatheter arterial embolization of acute gastrointestinal tumor hemorrhage with Onyx [J]. *Indian J Cancer*, 2015, 51 Suppl 2:e56-9
- [8] Kim KB, Yoon SM, Youn SJ. Endoscopy for nonvariceal upper gastrointestinal bleeding[J]. *Clin Endosc*, 2014, 47(4): 315-319
- [9] Alvarez JA, Baldonado RF, Bear IG, et al. Presentation, treatment, and multivariate analysis of risk factors for obstructive and perforative colorectal carcinoma[J]. *Am J Surg*, 2005, 190(3): 376-382
- [10] Van den Berg MW, Ledebor M, Dijkgraaf MG, et al. Long-term results of palliative stent placement for acute malignant colonic obstruction[J]. *Surg Endosc*, 2015, 29(6): 1580-1585
- [11] Alvarez JA, Baldonado RF, Bear IG, et al. Obstructing colorectal carcinoma: outcome and risk factors for morbidity and mortality [J]. *Dig Surg*, 2005, 22(3): 174-181
- [12] Xu Chun-ming, GU Hong-fang, Ding Ling-chi. Treatment of 56 Cases of Cancerous Intestinal Obstruction by Enema with Traditional Chinese Medicine and Acupuncture [J]. *Journal of Nanjing University of Traditional Chinese Medicine(Natural Science)*, 2008, 24(6): 419-420
- [13] Zuo Ming-huan, Li Quan-wang, Sun Tao, et al. Clinical Observation on 76 Cases of Cancerous Intestinal Obstruction Treated by Enema with Traditional Chinese Medicine [J]. *China Journal of Traditional Chinese Medicine and Pharmacy*, 2007, 22(9): 654-655
- [14] Pavlidis TE, Pavlidis ET. Role of stenting in the palliation of gastroesophageal junction cancer: A brief review [J]. *World J Gastrointest Surg*, 2014, 6(3): 38-41
- [15] Philips P, North DA1, Scoggins C1, et al. Gastric-Esophageal Stenting for Malignant Dysphagia: Results of Prospective Clinical Trial Evaluation of Long-Term Gastroesophageal Reflux and Quality of Life-Related Symptoms[J]. *J Am Coll Surg*, 2015, 221(1): 165-173
- [16] Dai Y, Li C, Xie Y, et al. Interventions for dysphagia in oesophageal cancer[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2014, (10): CD005048
- [17] Bhatt L, Tirmazy S, Sothi S. Intraluminal high-dose-rate brachytherapy for palliation of dysphagia in cancer of the esophagus: initial experience at a single UK center[J]. *Dis Esophagus*, 2011, 26(1): 57-60
- [18] Bartlett EK, Wachtel H, Fraker DL, et al. Surgical palliation for pancreatic malignancy: practice patterns and predictors of morbidity and mortality[J]. *J Gastrointest Surg*, 2014, 18(7): 1292-1298
- [19] Lawson AJ, Beningfield SJ, Krige JE, et al. Percutaneous transhepatic self-expanding metal stents for palliation of malignant biliary obstruction[J]. *S Afr J Surg*, 2012, 50(3): 54, 56, 58 passim
- [20] Han SH, Lee JH. Colonic stent-related complications and their management[J]. *Clin Endosc*, 2014, 47(5): 415-419
- [21] Badgwell BD, Cormier JN, Wray CJ, et al. Challenges in surgical management of abdominal pain in the neutropenic cancer patient[J]. *Ann Surg*, 2008, 248(1): 104-109
- [22] Badgwell B, Feig BW, Ross MI, et al. Pneumoperitoneum in the cancer patient[J]. *Ann Surg Oncol*, 2007, 14(11): 3141-3147
- [23] Dimick JB, Chen SL, Taheri PA, et al. Hospital costs associated with surgical complications: a report from the private-sector National Surgical Quality Improvement Program [J]. *J Am Coll Surg*, 2004, 199(4): 531-537
- [24] Tseng WH, Yang X, Wang H, et al. Nomogram to predict risk of 30-day morbidity and mortality for patients with disseminated malignancy undergoing surgical intervention [J]. *Ann Surg*, 2011, 254(2): 333-338