

局部复发性直肠癌的中西医治疗进展

陈小朝¹,徐航²

(1. 成都肛肠专科医院,四川成都 610017;2. 贵州中医药大学,贵州贵阳 550025)

【摘要】直肠癌是危害人类健康的重要疾病,局部复发性直肠癌(LRRC)是导致其高死亡率的主要原因。西医治疗是目前治疗LRRC的主流方式,能有效消除病灶,但其副作用较大,不良反应较多。近年来,将传统中医与西医相结合治疗LRRC取得了较好的临床疗效。本文就LRRC的中西医治疗进展进行综述,为临床选择LRRC治疗方案提供参考。

【关键词】局部复发性直肠癌;西医治疗;中医治疗

【中图分类号】R735.37 **【文献标识码】**A **DOI:** 10.11851/j.issn.1673-1557.2024.03.018

根据国际癌症研究中心 GLOBOCAN 项目的统计数据显示,2020 年我国新发结直肠癌病例约 55 万例,死亡病例约 29 万例,分别位居我国恶性肿瘤发病率和死亡率的第 2 位和第 5 位^[1]。直肠癌的盆腔局部复发是其导致高死亡率的主要原因,探讨直肠癌局部复发的治疗相关研究对降低直肠癌死亡率有积极意义。本文就局部复发性直肠癌(local recurrent rectal cancer, LRRC)的中西医治疗进展进行综述,为临床选择 LRRC 治疗方案提供参考。

1 西医对 LRRC 的认识

1.1 概述 LRRC 是患者接受直肠肿瘤切除术后于原发肿瘤部位或手术野范围局部再度出现的病变,其病理性质虽与原发肿瘤相同,但既不同于肿瘤转移,又不属于晚期阶段,是一种复杂的疾病,通常难以治疗。疼痛是 LRRC 最典型表现,通常为会阴区、下肢疼痛,可能还伴有相邻脏器功能不全症状,如排尿困难。LRRC 可分为中央型、前方型、后方型、侧方型、会阴部等类型^[2]。导致 LRRC 的原因主要有低位直肠癌远切缘不足、术前评估不充分、未重视新辅助治疗及肿瘤细胞种植转移^[3]。

1.2 诊断方法 直肠肿瘤切除术后不断随访和体检对 LRRC 的诊断十分重要,对保肛手术的患者进行肛门直肠指诊是不可忽略的。LRRC 的诊断方法主要有以下几种。(1)肿瘤标志物检查:肿瘤标志物检查的创口小、灵敏度高,简单易行,在直肠癌术后的规律随访研究中十分重要,其中癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)应用普遍且灵敏度高。如患者血清 CEA 水平高于正常,提示应多次复查,若多次检查其水平仍高于正常或进行性升高时,应警惕是否出现疾病复发或转移^[4]。(2)CT、MRI 与弥散加权成像(diffusion

weighted imaging, DWI):当怀疑局部复发时,CT 常作为首选的检查方法,但是 CT 不能鉴别肿瘤复发、纤维瘢痕和炎性反应组织。常规 MRI 成像软组织分辨率高,对肿瘤复发、纤维瘢痕和炎性组织进行鉴别时具有较高的准确性,但确定纤维瘢痕组织中小体积复发灶仍有困难^[5],且会因为吻合口存在丰富血供,使检查率上升,误诊增多^[6]。有研究指出,DWI 诊断直肠癌术后局部复发的特异度、灵敏度、约登指数、阳性预测值、阴性预测值均高于 MRI,误诊和漏诊率低于 MRI^[7]。(3)纤维结肠镜检查与病理学组织检查:纤维结肠镜检查可以明确上次手术进行低位吻合患者的下消化道情况及吻合口复发病灶大小,并可以得到复发的病理学证据,而病理学组织检查是 LRRC 的确诊手段^[8]。

2 西医治疗 LRRC

2.1 手术治疗 有研究指出,手术治疗患者的中位生存期高于仅行放化疗而未做其他处理的患者^[9],手术为治疗 LRRC 的首选方案。

2.1.1 可切除性评估 术前是否使用放化疗、是否使用新辅助治疗、病灶是否可切除对手术结果会产生一定影响,故术前应采用多学科协作(multiple disciplinary team, MDT)诊疗模式进行讨论。MDT 团队除常规直肠癌团队外,尚需纳入妇科、泌尿外科、骨肿瘤科、血管外科、介入科等学科成员。术前通过 MDT 讨论将治疗目标定为不可切除、潜在可切除和可切除^[10]。不可切除的局部复发病灶包括肿瘤侵犯广泛盆腔侧壁、髂外血管、坐骨大切迹及坐骨神经、第 2 骶骨水平及以上^[11]。

2.1.2 手术方式 (1)根治性手术:主要适用于中央型 LRRC。对于累及泌尿系统或生殖系统的 LRRC(前方型 LRRC),若仅累及膀胱穹窿和阴道后壁等局部区域,除切除复发肿瘤外,还可联合切除部分器官,但该

术式应以保证切缘阴性 (R0) 为前提;若累及范围较广,应行无须联合神经、血管或骨切除的全盆腔切除术,以保证较高的 R0 切除率,减少术后并发症。对于后方型 LRRC,若侵犯至耻骨,可经会阴入路将尿道切除并酌情不同程度地切除耻骨;若侵犯至骶骨,累及低位骶骨可切除复发肿瘤与骶骨,累及高位骶骨则因较高的术后并发症而不考虑手术切除。(2) 扩大根治性手术:适用于牵涉到主要血管神经的 LRRC 患者。(3) 姑息性手术:适用于不可行根治性手术的患者^[12]。

2.2 放射治疗 手术虽然为治疗 LRRC 的首选方式,但其难度较大,目前 LRRC 患者应用放射治疗更为普遍。张文全^[13]研究指出,LRRC 患者经过 1 个月放射治疗后,瘤体缓解有效率为 56.6%,疼痛缓解率为 69.0%,正常组织急性反应较轻,随访 3 年发现患者的 1 年、2 年、3 年生存率分别为 56.6%、37.7%、5.7%,中位生存期为 14.5 个月。

2.3 内科药物治疗 LRRC 首先应考虑再次手术切除、放射治疗,若患者仅能接受全身治疗,可根据直肠癌晚期药物治疗原则用药。目前,晚期直肠癌治疗常用的化疗药物包括伊立替康、卡培他滨、雷替曲塞和 5-FU/LV 等,靶向药物包括贝伐珠单抗、西妥昔单抗、呋喹替尼和瑞戈非尼,免疫检查点抑制剂药物包括程序性死亡受体-配体 1 单抗或程序性死亡受体 1 单抗^[14]。

2.4 新辅助治疗 有研究证实,新辅助治疗可以提高直肠癌手术的 R0 切除率^[15]。有学者正在研究将其运用于 LRRC 治疗,具体方法有诱导化疗 + 放疗 + 巩固化疗、单纯放疗/同步放化疗、诱导化疗 + 同步放化疗等^[15]。

3 中医对 LRRC 的认识

中医将 LRRC 归为“肠中积聚”“锁肛痔”等范畴。《内经》言“人之善病肠中积聚者,何以候之? ……蓄积留止,大聚乃起。”清朝《外科大成》曰:“锁肛痔……里急后重,便粪细而带扁,时注臭水,此无法治。”其所述症状与直肠癌排便习惯改变、大便变形等临床症状相符。中医学关于直肠癌复发病因较为认可的是伏邪理论,《灵枢》所言“故邪留而未发”是对该理论最早的论述。后世医家吸收先辈结果,加上自己的临床经验和思考,进一步发展了伏邪理论^[16],其中周仲英教授提出的“伏毒论”为恶性肿瘤的病因提供了理论基础^[17]。中医学认为,在直肠癌术后缓解期,手术创伤加上放化疗使人体元气受损,气血两亏,遗留之癌毒潜伏隐匿,并渐进积累消耗人体正气,待外邪诱导便易复发,与伏邪特性一致,故直肠癌复发是伏邪所致^[18]。

新世纪第 2 版《中医内科学》将大肠癌分为湿热郁毒、瘀毒内阻、脾肾双亏和肝肾亏虚证型^[19]。司富春等^[20]总结出大肠癌有湿热内蕴、瘀毒内阻、脾肾阳虚、气滞血瘀、肝肾阴虚、脾虚湿困和气血双亏证型。LRRC 的中医分型也大约与大肠癌的中医分型一致。

4 中医治疗 LRRC

中医治疗结合不同的西医治疗能发挥不同优势,如手术治疗患者同时接受中医治疗,可有效提升手术成功率,降低术后并发症发生率;若放化疗患者同时接受中医治疗,则可有效提高患者的免疫力,减轻毒副反应^[21]。癌毒为强烈实邪,侵袭人体,正邪交争,大伤正气,直肠癌复发的基本病机为正虚邪实,伏毒伺机而发,因此基于正虚毒结这一整体证型,防治肿瘤复发的主要治则为扶正祛毒,扶正是攻邪的起始支点,邪去正复为其最后终点^[22]。此外,癌毒之邪极易阻碍气机,加上机体正气亏虚,气机更为不畅,又因气既可行津又能行血,故津液输布不畅则为痰,血液运行不畅则成瘀,癌毒易携痰瘀之毒,具致病隐匿、病情多变、病势凶顽、损害正气、病邪难消之性^[23]。故治疗 LRRC 可结合患者自身情况,适当佐以化痰散结、祛瘀解毒之品。

4.1 补虚扶正,调整阴阳 恶性肿瘤患者多有乏力气短、面色萎黄、脘腹胀满、体重减轻、纳差等脾肾两虚症状。手术切除患者往往脾胃功能减弱,放化疗患者常伴有脾肾不足之症^[24]。孙桂枝教授认为,直肠癌虽在大肠,其根却在脾胃,脾气虚不得运化水湿,湿浊下注于大肠,疾病方生,其术后复发使患者脾肾愈发虚弱^[25]。肾主藏精,是生命之源,为先天之本;脾主运化,是气血生化之源,为后天之本,故调整脏腑阴阳重在脾肾。健脾益肾补气汤可扶正固本、益气养血、降逆和胃,为健脾益肾、调整肿瘤治疗后患者自身阴阳的代表方^[26],可杀死并抑制肿瘤细胞转移及提高患者自身免疫力,减轻癌因性疲乏及化疗所导致的各种症状。方中以熟地、人参为君,熟地可填精益髓、养阴补血,还能促进小鼠淋巴细胞增殖,并通过刺激 IgM 抗体形成细胞产生 IgM,刺激小鼠单核细胞产生肿瘤坏死因子-α,刺激小鼠 B 淋巴细胞产生 IgG 等,增强免疫反应^[27];人参大补元气,有研究表明,人参皂甘 Rg3 可通过诱导细胞凋亡对直肠癌细胞产生抑制作用^[28];白术可健脾益气,所含的挥发油、多糖及内酯类化合物等具有抗肿瘤的活性成分,对包括结直肠癌在内的多种癌症具有显著抑制作用^[29];茯苓宁心健脾,所含的多糖成分可激活机体免疫反应,其中茯苓乙酸乙酯组分和粗糖组分还具有一定的抗肿瘤活性功效^[30];当归调经补血,黄芪补中益气,二者配伍可有效改善癌症患者在放化

疗过程中出现的骨髓抑制^[31];白芍滋阴补血,所含的白芍总苷具有改善T细胞免疫调节效果,以及对B淋巴细胞低浓度抑制、高浓度促进的双向调节作用^[32];川芎可祛风止痛、行气活血,所含的川芎嗪有抑制肿瘤细胞增殖、改善血液高凝状态及抗肿瘤血管生成等作用^[33],配伍升麻、麻仁、炙甘草等,共奏补肾健脾之功。

4.2 因势利导,透邪外出 直肠癌驱邪之法常用直攻之法,以达到驱邪外出的目的,但LRRC却不可以完全按照此法进行治疗。LRRC为伏邪深藏于体,如若直攻,不仅不易驱邪,还会误伤正气,故应因势利导,透邪外出。治疗LRRC的具体方法为驱邪应使清透之法,加用行气机、通经络、泻腑实之药使邪有出路,可采用以下中药:(1)旋覆代赭汤降逆化痰、益气和胃;逍遥丸疏肝健脾、养血调经,二者皆可调畅气机,以防邪停体内、气机阻滞而成积聚。(2)桑枝祛风湿、利关节,鸡血藤活血补血、调经止痛、舒筋活络,此皆通经活络之品,可循经驱邪外出。(3)大黄泻下攻积、逐瘀通经,车前子、滑石等利尿通淋,可使邪从二便排出体外^[34]。

4.3 佐以化痰散结,祛瘀解毒 痰湿凝聚是某些肿瘤或肿瘤发展至某些阶段的主要病机,此时当以化痰散结为主要治则^[35],故治疗LRRC应佐以化痰散结、祛瘀解毒。祛痰散结法能提高直肠癌术后患者的免疫水平,可予以贝胆南星、半夏、全蝎、茯苓、蜈蚣、黄芪、鸡内金、山慈姑、山药、枳实、薏苡仁等祛痰除湿散结^[36]。恰当使用活血化瘀药物治疗直肠癌,一来可调畅血脉、调节血流,使肿瘤细胞随血流循行四周,而非停聚于某处;二来可抗血小板凝集,预防、减少癌栓形成;三来可参与血管内层与整体形态的修复,保持血管内壁光滑,有利于肿瘤治疗^[37]。

5 小结与展望

LRRC具有发病隐匿、病情复杂多变、损害人体免疫力、死亡率高的临床特征,应根据患者病情及实际情况选择不同的西医治疗方案,并辅以适当的中医治疗,以改善预后,提高患者满意度。

参考文献:

- [1] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3): 209-249.
- [2] MOORE H G, SHOUP M, RIEDEL E, et al. Colorectal cancer pelvic recurrences: determinants of resectability [J]. Dis Colon Rectum, 2004, 47(10): 1599-1606.
- [3] 宋海勤,冯波.局部复发性直肠癌腹腔镜再手术难点与对策[J].中国实用外科杂志,2022,42(11):1308-1311.
- [4] 姜雅聪,张旭初,王剑杰,等. 血清肿瘤标志物测定联合应用对结直肠癌术后复发与转移探测的临床诊断价值[J]. 标记免疫分析与临床,2021,28(7):1106-1109.
- [5] 韦军葆,朱小东,陈龙,等. 磁共振扩散加权成像和动态增强成像对结直肠癌术后局部复发诊断价值 Meta 分析[J]. 中华肿瘤防治杂志,2015,22(5):392-398.
- [6] 徐中阳,王帅,沙钧平. MR 弥散加权成像诊断直肠癌治疗后局部复发的价值研究[J]. 影像研究与医学应用,2022,6(6):82-84.
- [7] 孙召龙,孙爱国,郭影,等. MRI 与 DWI 在直肠癌术后局部复发中的诊断价值[J]. 肿瘤影像学,2021,30(3):204-208.
- [8] 顾晋,赵军. 直肠癌术后局部复发诊治临床路径[J]. 中国实用外科杂志,2011,31(4):277-280.
- [9] HAGEMANS J A W, VAN REES J M, ALBERDA W J, et al. Locally recurrent rectal cancer; long-term outcome of curative surgical and non-surgical treatment of 447 consecutive patients in a tertiary referral centre [J]. Eur J Surg Oncol, 2020, 46(3): 448-454.
- [10] 严力,王志刚. 局部晚期和复发性直肠癌手术治疗新进展[J]. 结直肠肛门外科,2020,26(2):123-127.
- [11] 中华医学会肿瘤学分会,国家卫生健康委员会医政司. 中国结直肠癌诊疗规范(2023 版)[J]. 协和医学杂志,2023,14(4):706-733.
- [12] 黄晓,项建斌. 局部复发直肠癌的外科治疗进展[J]. 中华结直肠疾病电子杂志,2021,10(6):643-647.
- [13] 张文全. 直肠癌术后局部复发的放射治疗研究分析[J]. 世界最新医学信息文摘,2015,15(62):184.
- [14] 国家卫生健康委员会医政司,中华医学会肿瘤学分会,顾晋. 国家卫健委中国结直肠癌诊疗规范(2023 版)[J]. 中国实用外科杂志,2023,43(6):602-630.
- [15] 蒋嘉睿,汤坚强. 诱导化疗后放化疗与单独放化疗对局部复发性直肠癌新辅助治疗效果的比较:一项多中心、开放标签、平行组、随机对照研究(PelvEx II)[J]. 结直肠肛门外科,2021,27(4):394-396.
- [16] 赵明芬,安冬青,汪建萍. 试论伏邪理论的源流及发展[J]. 中医杂志,2016,57(3):189-192.
- [17] 肖乔,沈影,韩凤娟. 伏邪理论与 BRCA1/2 基因突变:一个中西医结合视角下的卵巢癌发病机制探析[J]. 天津中医药大学学报,2019,38(5):427-429.
- [18] 谷珍珍,周芮,吴娇,等. 基于“癌毒伏邪”理论探讨结直肠复发转移[J]. 中国中医药信息杂志,2023,30(11):20-24.
- [19] 周仲瑛. 中医内科学[M]. 长沙:湖南科学技术出版社,1988:32-33.
- [20] 司富春,岳静宇. 近 30 年大肠癌中医证型和用药规律分析[J]. 中华中医药杂志,2012,27(7):1929-1931.
- [21] 王琳,唐燕萍. 中医治疗肿瘤的两种方法和三大优势[J]. 家庭生活指南,2023,39(4):135-137.

- [22]张玉人,林洪生,张英. 基于“伏毒”学说的扶正祛毒法防治恶性肿瘤转移的理论探讨[J]. 北京中医药大学学报, 2014, 37(9): 586-588, 597.
- [23]程海波. 癌毒病机理论探讨[J]. 中医杂志, 2014, 55(20): 1711-1714.
- [24]于彬,顾恪波,王逊,等. 孙桂芝治疗恶性肿瘤学术思想浅析[J]. 北京中医药, 2017, 36(10): 909-912.
- [25]顾恪波,王逊,何立丽,等. 孙桂芝教授诊疗大肠肿瘤经验浅析[J]. 天津中医药, 2013, 30(7): 388-390.
- [26]李竹生. 健脾益肾补气汤对大肠癌术后患者免疫功能及癌因性疲乏的影响[J]. 江西中医药大学学报, 2019, 31(4): 43-45.
- [27]李玮. 中药地黄对 BALB/c 小鼠免疫功能影响的实验研究[D]. 石家庄:河北医科大学, 2003.
- [28]孙丹丹. 环糊精纳米粒共递送人参皂苷 Rg3 和槲皮素抗结直肠癌免疫治疗研究[D]. 长春:吉林大学, 2022.
- [29]龙家英,李小芳,王娴,等. 白术抗肿瘤活性成分及其抗肿瘤机制研究进展[J]. 中药与临床, 2021, 12(1): 65-71.
- [30]徐旭,窦德强. 荸苓对免疫低下小鼠免疫增强的物质基础研究[J]. 时珍国医国药, 2016, 27(3): 592-593.
- [31]陈凌波,张珂胜,黄小平,等. 黄芪当归配伍对骨髓造血功能抑制小鼠造血祖细胞增殖的影响[J]. 中草药, 2016, 47(24): 4395-4400.
- [32]马丽,李作孝. 白芍总苷的免疫调节功能及其临床应用[J]. 中国实验方剂学杂志, 2010, 16(17): 244-246.
- [33]迟笑怡,周天,胡凯文. 川芎对恶性肿瘤侵袭与转移影响研究进展[J]. 中医学报, 2019, 34(3): 495-500.
- [34]蔡铁如,余建文. 孙光荣研究员内外兼治直肠癌经验简析[J]. 湖南中医药导报, 2000(6): 9-10.
- [35]柴可群. 培本化痰解郁治法理念在恶性肿瘤临床中的应用探讨[J]. 浙江中医杂志, 2013, 48(11): 785-787.
- [36]曾笛,张聪敏,郭金培,等. 祛痰散结方治疗结直肠癌术后患者的疗效及对免疫功能的影响[J]. 中国中医药信息杂志, 2023, 30(1): 148-152.
- [37]唐德才. 活血化瘀药在抗肿瘤及转移中的运用思考[J]. 南京中医药大学学报, 2019, 35(1): 1-4.

(收稿日期:2023-09-19)

(上接第 214 页)

- [25] LIANG J Y, ZHANG S Q, LI Q, et al. Review of secukinumab-induced adverse events of special interest and its potential pathogenesis [J]. Dermatol Ther, 2022, 35(8): e15599.
- [26] 吴琼,刘业强. 司库奇尤单抗及依奇珠单抗治疗中重度斑块型银屑病小样本短期疗效评价[J]. 中国皮肤性病学杂志, 2022, 36(1): 48-53.
- [27] OHTSUKI M, MORITA A, ABE M, et al. Secukinumab efficacy and safety in Japanese patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: subanalysis from ERASURE, a randomized, placebo-controlled, phase 3 study [J]. J Dermatol, 2014, 41(12): 1039-1046.
- [28] VAN DE KERKHOF P C M, GRIFFITHS C E M, REICH K, et al. Secukinumab long-term safety experience: A pooled analysis of 10 phase II and III clinical studies in patients with moderate to severe plaque psoriasis [J]. J Am Acad Dermatol, 2016, 75(1): 83-98.
- [29] LEBWOHL M, DEODHAR A, GRIFFITHS C E M, et al. The risk of malignancy in patients with secukinumab-treated psoriasis, psoriatic arthritis and ankylosing spondylitis: analysis of clinical trial and postmarketing surveillance data with up to five years of follow-up [J]. Br J Dermatol, 2021, 185(5): 935-944.
- [30] PAUL C, LACOUR J P, TEDREMETS L, et al. Efficacy, safety and usability of secukinumab administration by

autoinjector/pen in psoriasis: a randomized, controlled trial (JUNCTURE) [J]. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2015, 29(6): 1082-1090.

- [31] WANG X F, SUN R, HAO X L, et al. IL-17 constrains natural killer cell activity by restraining IL-15-driven cell maturation via SOCS3 [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2019, 116(35): 17409-17418.
- [32] 魏泰,吴立玲,俞光岩. 白介素-17 在恶性肿瘤发生发展过程中作用及其机制的研究进展[J]. 生理科学进展, 2016, 47(5): 335-339.
- [33] LEE M G, HUANG Y H, LEE J H, et al. Secukinumab demonstrates superior efficacy and a faster response in clearing skin in Asian subjects with moderate to severe plaque psoriasis compared with ustekinumab: Subgroup analysis from the CLEAR study [J]. J Dermatol, 2019, 46(9): 752-758.
- [34] 李思倩,汪丽,边琪. 司库奇尤单抗联合预防性抗痨治疗斑块型银屑病致急性肾损伤 1 例报告[J]. 海军军医大学学报, 2023(10): 1-5.
- [35] 张正勇,章鹏飞,王凤,等. 司库奇尤单抗治疗老年中重度斑块状银屑病临床疗效及其对代谢和肝脏酶学指标的影响[J]. 中国老年学杂志, 2022, 42(15): 3700-3703.
- [36] 冀召帅,毛乾泰,艾超. 司库奇尤单抗不良反应文献分析[J]. 中南药学, 2022, 20(4): 955-960.

(收稿日期:2023-11-14)