

· 综述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2018.11.018

T3 期直肠癌不同亚期的治疗进展

刘 昆¹, 汪子淳¹综述, 刘立业²审校

(1. 第四军医大学学员旅, 西安 710032; 2. 成都军区总医院胃肠外科, 成都 610083)

[摘要] 直肠癌是威胁我国居民健康最常见的恶性肿瘤之一, 由于直肠癌早期临床症状不明显, 超过 75% 的患者在确诊时已属于进展期。T3 期肿瘤占进展期直肠癌的比例较大, 是进展期肿瘤的重点治疗对象。T3 期直肠癌可分为 T3a、T3b 和 T3c 3 个亚期, 不同 T3 亚期的预后也有较大差异。目前对 T3 期直肠癌不同亚期具体的治疗策略尚无一致意见, 治疗方法也不尽相同。现就不同 T3 亚期的治疗策略及方法进行综述如下。

[关键词] 直肠肿瘤; T3 亚组; 治疗

[中图分类号] R735.37 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2018)11-1502-03

目前第 7 版 AJCC 癌症分期^[1]未对 T3 期直肠癌进一步划分。北美放射协会(RSNA)按肿瘤侵犯直肠固有肌层的最远距离将 T3 期直肠癌细分为 T3a 期(<5 mm)、T3b 期(5~10 mm)和 T3c 期(>10 mm)^[2-3]。国际抗癌联盟(UICC)亦按此细分为 T3a (<1 mm)、T3b(1~5 mm)、T3c(>5~15 mm)以及 T3d(>15 mm)4 个亚期^[4]。但影像学测量肿瘤浸润直肠系膜深度小于 1 mm 比较困难, 加之中国人系膜较少超过 15 mm, T3d 的分期意义不大。相较 RSNA 分期, UICC 标准不切合中国实际, 而 RSNA 分期更具实用性和临床相关性^[5]。

一项基于 RSNA 亚分期的研究表明, T3a、T3b 和 T3c 期直肠癌患者 3 年无病生存率分别是 86%、69% 和 43% ($P < 0.05$)。提示亚分期是影响 T3 期直肠癌预后的独立危险因素^[4]。其中 T3a 亚期与 T3b、T3c 亚期之间差异较大^[5-7], 因此对 T3 期直肠癌进一步亚分期并选择个体化的治疗策略尤为重要。

1 T3a 期可单纯手术治疗或尝试降低术后放疗强度

1.1 预后较好的 T3a 期直肠癌患者不建议行新辅助化疗(neoadjuvant chemoradiotherapy, CRT) 目前 CRT 后行全系膜切除术(total mesorectalexcision, TME)是治疗 T3 期直肠癌的标准规范。但放疗不良反应较大, 对复发风险相对较低的 T3a 期直肠癌患者术前是否行新辅助放疗还值得慎重考虑。有学者建议对预后较好的 T3aN0 以及直肠系膜筋膜(mesorectal fascia, MRF)阴性和肠壁外脉管侵犯(extramural vascular invasion, EMVI)阴性的直肠癌患者直接手术治疗, 不建议术前行 CRT。首先, 直接手术治疗可减少 CRT 带来的并发症, 提高患者的生活质量。再者, T3a 期直肠癌患者在 CRT 中获益受限, 5 年生存率与单纯手术治疗差异无统计学意义^[8]。李智勇

等^[5]回顾性的研究亦表明, T3a 亚组 CRT 与 NCRT 的 3 年无病生存率为 82.4% vs. 81.8% ($P = 0.837$)、局部复发率为 5.8% vs. 5.9% ($P = 0.658$)。即 CRT 可能无法改善 T3a 期且环周切缘(circumferential resection margin, CRM)阴性低位直肠癌患者的预后。最近两项 Meta 分析也指出, CRT 也并未能提高这部分患者的根治性切除率以及保肛手术率。

综上所述, 对于术前评估 CRM 阴性、淋巴转移阴性等预后较好的 T3a 期直肠癌可直接进行手术治疗, 若术后病理报告存在淋巴结转移或 CRM 阳性等不良预后因素, 再行补充放疗。若术前评估发现 CRM 阳性等不良预后因素, 应接受 CRT, 通过 CRT 使癌灶缩小, 期待达到 CRM 阴性后再行手术治疗。

1.2 T3a 期直肠癌患者可尝试保肛手术 直肠癌手术方式的选择不仅需考虑肿瘤的浸润深度还需考虑肿瘤的位置、病理条件以及患者体型等诸多因素。中上段 T3 期直肠癌患者可行低位前切除术(low anterior resection, LAR)不仅能有效切除肿瘤, 且保留了肛门括约肌, 患者生存质量较好。

低位 T3 期直肠癌患者, 传统的腹会阴联合切除术(abdominal-perineal, APR)不能保留肛门, 患者术后需永久性造口。T3a 期肿瘤对肠壁肌层侵犯较浅, 若肿瘤仅侵犯肛门内括约肌, 可考虑经肛门括约肌间切除术(intersphincter resection, ISR)。根据内括约肌的切除范围, ISR 分为部分、次全和完全 ISR。在部分 ISR 的基础上, 王振军等^[9]提出若肿瘤向一侧肛门侵犯较多, 可保留对侧一部分齿状线, 从而尽量保留肛门功能。对于累及肛门外括约肌的肿瘤, SAITO 等^[10]尝试了内括约肌全切除术及部分外括约肌切除术(partial external sphincter resection PESR), 患者术后肛门功能尚可且未增加局部复发率。亦有学者在 PESR 基础上提出癌灶侧纵向切除肛门内外括约肌,

剩余括约肌重建肛门的术式^[11]。但该类扩大切除范围的 ISR 手术,其适应范围和远期疗效还有待进一步考证。总而言之,行 ISR 与 APR 相比,并未增加 T3 期肿瘤的局部复发率,但 ISR 术后患者生存质量相对较好^[12]。目前对手术方式的选择愈加重视患者术后的生存质量。对于浸润较浅的 T3a 期肿瘤,若综合条件允许,可积极尝试 ISR 等保肛手术。

1.3 T3a 期直肠癌可以适当降低术后化疗强度

由于全直肠系膜切除术已显著降低了直肠癌术后复发率。T3a 这一亚组被定义为“中度风险”,无论是直接手术还是行新辅助治疗后再手术治疗,都会取得相对较好的预后。这部分患者可根据病情在后续治疗上降低强度^[13]。如 5 Gy×5 短程放疗,有文章表明其与常规放疗的局部控制率和总体生存率都相似,但是不良反应更小^[14]。对于预后较好的 T3a 期直肠癌患者,可以尝试短程放疗代替常规化疗。

2 T3b 及 T3c 期直肠癌患者的治疗

2.1 T3b 及 T3c 期直肠癌有必要行 CRT

CRT 可使 T3 期直肠癌降期,提高手术切除率,增加患者保留肛门括约肌的机会,延长患者无病生存期^[15]。虽 CRT 对 T3a 期直肠癌的作用有限,但是对浸润深度较深的 T3b 及 T3c 亚期的直肠癌疗效明显。李智勇等^[5]采用高分辨率 MRI 对 223 例 T3 期低位直肠癌按照 RSNA 分期标准再分期,探讨 CRT 对 T3 各亚分期预后的影响。T3b、c 亚期的 CRT 与 nCRT 预后分别为:3 年无病生存率 72.8% vs. 42.4% ($P=0.060$)、局部复发率 2.4% vs. 18.2% ($P=0.021$)。研究证实 CRT 能改善 T3b、T3c 亚期直肠癌患者的预后,进一步验证了 CRT 对 T3 期直肠癌亚分组的疗效。虽 CRT 可能会有骨髓抑制、恶心、呕吐等不良反应。但是 CRT 对 T3b、T3c 亚期直肠癌患者带来的利远大于弊,所以对于 T3b 及 T3c 亚期的直肠癌患者进行术前 CRT 是非常有必要的。

目前,T3 期直肠癌的术前化疗用药和治疗模式都在进一步探索当中,尚缺乏针对 T3 期直肠癌各个亚组的具体治疗方案。有学者指出术前同步化疗中口服卡培他滨和静脉输注 5-Fu 疗效相当,且用药方式更加方便,完全可作为代替方案^[16]。再者,奥沙利铂、伊利替康等化疗药物以及贝伐单抗或西妥昔单抗等靶向药在同步放化疗中的应用还有待进一步验证。对治疗模式而言,诱导药物是否可常规推荐,术前巩固化疗的应用时间,以及彭健宏等在研究中提出的“三明治”联合化疗等治疗模式都有待更多的随机对照研究以及长期的临床观察加以验证^[17]。

2.2 T3b 及 T3c 期直肠癌外科方式的探索

若距齿状线 2 cm 以上或经过 CRT 使癌灶缩小,可实行 LAR、ISR 等保肛手术固然较好。但对于位置过低或

浸润较深的 T3b、T3c 亚组若保肛手术不被允许,以往首先考虑腹会阴联合切除术(abdominal perineal resection,APE)。随着医疗技术的进步和对解剖认识的深入,APE 的局限性变得愈见突出。2009 年,SHIHAB 等^[18]在 APE 的基础上提出了肛提肌外腹会阴联合切除术(extralevator abdominoperineal excision,ELAPE),该手术方式既具备柱状经腹会阴联合切除术(cylindrical abdominoperineal resection,CAP)可切除更多癌灶周围组织的优点,也解决了 APE 手术“外科腰”的困扰,显著降低了 APE 术中穿孔率和 CRM 阳性率^[19]。但开放式 ELAPE 手术创伤较大,术后会阴并发症发生率较高。而腹腔镜手术需要术中变换体位,手术缺乏连贯性。韩加刚等^[20]用自制的手术器械制造了一个括约肌外的可封闭腔隙,可以同时行腹和会阴双腹腔镜下肛提肌外腹会阴联合切除术(TP-ELAPE),避免了术中翻身,简化手术流程,又具有腹腔镜手术创伤较小等优点。这种经腹和会阴双腹腔镜的手术思路值得进一步探讨。

2.3 T3b 及 T3c 期直肠癌患者有必要术后化疗

遵循全系膜切术虽可将直肠癌术后局部复发率降低到 10% 以下^[21],但 T3 期直肠癌局部复发率仍较高,生存率依然较低^[22]。而对于 T3b、c 以及不良预后的 T3a 亚期患者,术后化疗可以降低其复发率,提高生存率^[23]。有学者指出,直肠癌术后复发率高居不下的主要原因是微转移灶的形成^[24]。一是术前已经存在的微转移灶,术前原发肿瘤可抑制微转移灶,但术后原发肿瘤被切除,微转移灶则开始迅速生长。二是由于手术过程中未采取隔离措施,肿瘤本身或周围血液和淋巴内的癌细胞播散种植。张静等^[25]则尝试术后早期化疗(化疗开始时间在术后 3 周内),与晚期化疗(化疗开始时间为术后 3~8 周)相比,早期化疗显著延长了 T3 期结直肠癌患者无进展生存期、降低复发率且没有增加化疗的风险性。近年来有学者尝试腹腔热灌注化疗,有研究表明试验组与对照组局部复发率 6.7% vs. 18.3%,远处转移率 8.3% vs. 23.3% ($P<0.05$),对局部复发及远处转移疗效较好。但患者低蛋白血症和低钠血症以及粘连性肠梗阻等并发症较高,长期疗效也有待进一步随访。

随着对直肠癌研究的深入,针对患者的个体化治疗愈加重视。对 T3 期直肠癌患者亦不能一概而论。对于 T3 各个亚期如何选择合适的手术方式,肿瘤浸润深度和 CRT 如何影响保肛手术的选择。愈后较好的 T3a 期直肠癌应采取怎样的放化疗方案。以及如何控制肿瘤的复发转移都有待进一步探究和长时间观察。

参考文献

[1] EDGE S B,COMPTON C C. The American joint commit-

- tee on cancer; the 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM[J]. *Ann Surg Oncol*, 2010, 17(6):1471-1474.
- [2] CHO S H, KIM S H, BAE J H, et al. Prognostic stratification by extramural depth of tumor invasion of primary rectal cancer based on the Radiological Society of North America proposal[J]. *AJR Am J Roentgenol*, 2014, 202(6):1238-1244.
- [3] KAUR H, CHOI H, YOU Y N, et al. Mr imaging for preoperative evaluation of primary rectal cancer: practical considerations[J]. *Radiographics*, 2012, 32(2):389-409.
- [4] YOO H Y, SHIN R, HA H K, et al. Does T3 subdivision correlate with nodal or distant metastasis in colorectal cancer[J]. *Korean Soc Coloproctol*, 2012, 28(3):160-164.
- [5] 李智勇, 林维文, 官国先, 等. 新辅助放化疗对 mrT3 期低位直肠癌患者不同浸润深度远期疗效的影响[J]. *中国肿瘤临床*, 2015, 42(5):277-282.
- [6] 申丽君, 童彤, 张慧, 等. 浸润深度对 T3 期直肠癌患者新辅助放化疗治疗效果的预测[J]. *中华胃肠外科杂志*, 2014, 17(6):551-555.
- [7] POLLHEIMER M J, KORNPAT P, POLLHEIMER V S, et al. Clinical significance of pT sub-classification in surgical pathology of colorectal cancer[J]. *Int J Colorectal Dis*, 2010, 25(2):187-196.
- [8] TAYLOR F G, QUIRKE P, HEALD R J, et al. Preoperative high-resolution magnetic resonance imaging can identify good prognosis stage I, II, and III rectal cancer best managed by surgery alone: a prospective, multicenter, European study[J]. *Ann Surg*, 2011, 253(4):711-719.
- [9] 王振军, 梁小波, 杨新庆, 等. 经肛门内外括约肌间切除直肠的直肠癌根治术疗效评价[J]. *中华胃肠外科杂志*, 2006, 9(2):111-113.
- [10] SAITO N, SUGITO M, ITO M, et al. Oncologic outcome of intersphincteric resection for very low rectal cancer[J]. *World J Surg*, 2009, 33(8):1750-1756.
- [11] CONG J C, CHEN C S, ZHANG H, et al. Partial longitudinal resection of the anorectum and sphincter for very low rectal adenocarcinoma: a surgical approach to avoid permanent colostomy[J]. *Colorectal Dis*, 2012, 14(6):697-704.
- [12] KUO L J, HUNG C S, WU C H, et al. Oncological and functional outcomes of intersphincteric resection for low rectal cancer[J]. *J Surg Res*, 2011, 170(1):e93-e98.
- [13] MERCURY STUDY GROUP. Extramural depth of tumor invasion at thin-section Mr in patients with rectal cancer: results of the mercury study[J]. *Radiology*, 2007, 243(1):132-139.
- [14] BUJKO K, NOWACKI M P, NASIEROWSKA-GUTTMEJER A, et al. Long-term results of a randomized trial comparing preoperative short-course radiotherapy with preoperative conventionally fractionated chemoradiation for rectal cancer[J]. *Br J Surg*, 2006, 93(10):1215-1223.
- [15] BOSSET J F, COLLETTE L, CALAIS G A, et al. Chemotherapy with preoperative radiotherapy in rectal cancer[J]. *N Engl J Med*, 2006, 355(11):1114-1123.
- [16] RAMANI V S, SUN MYINT A, MONTAZERI A, et al. Preoperative chemoradiotherapy for rectal cancer: a comparison between intravenous 5-fluorouracil and oral capecitabine[J]. *Colorectal Dis*, 2010, 12(Suppl 2):37-46.
- [17] 彭健宏, 潘志忠. 直肠癌术前放化疗的研究热点及进展[J]. *中华胃肠外科杂志*, 2016, 19(6):612-617.
- [18] SHIHAB O C, HEALD R J, RULLIER E, et al. Defining the surgical planes on MRI improves surgery for cancer of the low rectum[J]. *Lancet Oncol*, 2009, 10(12):1207-1211.
- [19] WEST N P, ANDERIN C, SMITH K J, et al. Multicentre experience with extralevator abdominoperineal excision for low rectal cancer[J]. *Br J Surg*, 2010, 97(4):588-599.
- [20] 韩加刚, 王振军, 高志刚, 等. 经腹和会阴双腹腔镜下肛提肌外腹会阴联合切除术在低位直肠癌中的应用[J]. *中华胃肠外科杂志*, 2016, 19(6):654-658.
- [21] MAURER C A, RENZULLI P, KULL C, et al. The impact of the introduction of total mesorectal excision on local recurrence rate and survival in rectal cancer: Long-term results[J]. *Ann Surg Oncol*, 2011, 18(7):1899-1906.
- [22] BHATTI I, PATEL M, DENNISON A R, et al. Utility of postoperative CEA for surveillance of recurrence after resection of primary colorectal cancer[J]. *Int J Surg*, 2015, 16(Pt A):123-128.
- [23] 陈敏, 周航, 杨姝, 等. 局部晚期直肠癌新辅助同步放化疗疗效初步观察[J]. *齐齐哈尔医学院学报*, 2014, 35(2):171-172.
- [24] SHIMADA Y, AJIOKA Y, WAKAI T. Detection of micrometastasis in patients with colorectal cancer[J]. *Nihon Rinsho*, 2014, 72(1):89-94.
- [25] 张静, 陆晔, 崔新华, 等. 术后早期化疗对 III 期结直肠癌患者临床预后的影响[J]. *中国普通外科杂志*, 2016, 25(4):492-496.

(收稿日期:2017-09-21 修回日期:2017-12-13)