

术中放疗在直肠癌治疗中的应用

蒋奕玫 赵任



赵任

【摘要】 放疗与手术、化疗是治疗肿瘤的主要手段,术中放疗在直肠癌中的应用仍处于起步阶段。直肠癌患者接受术中放疗有术前或者术后放疗无法超越的优势,术中放疗可提高局部进展期直肠癌的局部控制率,可提高局部复发性直肠癌的总体生存率。总体而言,术中放疗是安全可行的,在直肠癌中的应用前景光明。

【关键词】 直肠肿瘤; 放射治疗,术中; 应用前景

Intraoperative radiotherapy for rectal cancer Jiang Yimei, Zhao Ren. Department of General Surgery, Ruijin Hospital North, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 201821, China
Corresponding author: Zhao Ren, Email: zhaorensurgeon@aliyun.com

【Abstract】 Radiotherapy, surgery and chemotherapy are the main treatments for cancer. Though intraoperative radiotherapy (IORT) for rectal cancer is still at its preliminary stage in China, patients can get more benefits from IORT than pre- or post-operative radiotherapy. IORT improves local control for locally advanced rectal cancer and improves overall survival rate of locally recurrent rectal cancer. In general, IORT is safe and feasible. It will be widely used for patients with rectal cancer in the future.

【Key words】 Rectal neoplasms; Intraoperative radiotherapy; Future application

放疗、化疗与手术,是治疗肿瘤的主要手段。虽然放疗的历史悠久,但直到本世纪初才有了显著的飞跃。放疗按照射部位的不同可以分为外照射放疗和近距离放疗。临床上应用较为广泛的是外照射放疗,主要有高剂量短程放疗(5×

5 Gy)和低剂量长程放疗(44~50 Gy)。短程和长程放疗都能用于术前放疗;术后放疗主要指长程放疗,在欧美国家已广为应用。近距离放疗主要包括腔内放疗和术中放疗。相对外照射放疗,近距离放疗的应用还不成熟,临床适应证、并发症和疗效等都在研究中。

术中放疗最早于 1906 年在子宫内膜癌患者中应用,19 世纪 30~50 年代,术中放疗相继在胸部、腹部、头部和颈部等不同种类的肿瘤患者中开展。在可移动放疗设备未出现之前,需要接受术中放疗的患者在手术过程中不得不从手术室转移到放疗室,这不仅不利于手术安全,而且增加了手术时间。直到 19 世纪 90 年代,新一代可移动放疗设备的诞生,标志着术中放疗技术在全球的推广。

不同于其他部位的肿瘤,直肠位于盆腔和骶前,很多情况下定位残余的肿瘤组织有一定难度。直到目前,定位直肠前壁的残余肿瘤组织仍是一大难题。直肠癌患者接受术中放疗具有术前或者术后放疗无法超越的优势,体现在以下 3 个方面:(1)术中放疗在直视下进行,可针对肿瘤准确照射;(2)术中可以尽量使重要的器官避开照射野,从而减少并发症;(3)术中放疗的剂量较小,可增加局部可应用的放射剂量,一般术中 18~20 Gy 的放射剂量就相当于 50 Gy 的体外放射剂量^[1]。

一、术中放疗在局部进展期直肠癌中的应用

局部进展期直肠癌 (locally advanced rectal cancer, LARC) 的综合治疗一直是外科医生关注的焦点,即使有了全直肠系膜切除的手术方式,但仍有 30% 的直肠癌患者可能环周切缘阳性,从而导致肿瘤复发^[2,3]。为了提高患者的生存率,降低复发率,许多非手术治疗手段逐渐被写入诊疗规范。在 LARC 的综合治疗中,放疗是非常重要的治疗方式。早期的研究主要侧重于术后放疗,在临床上开展的时间也最长。之后,学者们逐渐把眼光放到术前治疗中。研究发现,术前放疗组患者的总死亡率、肿瘤相关死亡率以及局部复发率都显著低于单纯手术组,所以有了“新辅助治疗”的方法^[4]。但学者们为了使患者能应用更优化、更便捷的治疗方式,研究逐渐从外照射放疗过度到近距离放疗,以致术中放疗的报道逐渐增多。

术中放疗由于场地和设备等原因,至今开展不多。现有的文献大多数是小规模的临床报道,尚未见大规模的临床随机对照研究。术中放疗国际组织 (International Society of Intraoperative Radiation Therapy, ISIOR) 是目前研究术中放疗最大的数据库,收入了包括直肠癌、乳腺癌和前列腺癌等在内的所有实施术中放疗的病例,其欧洲组已纳入了 514

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2014.03.003

作者单位: 201821 上海交通大学医学院附属瑞金医院北院普通外科

通信作者: 赵任, Email: zhaorensurgeon@aliyun.com

例接受术中放疗的 LARC 患者,目前只公布了入组及技术情况,尚待更进一步的研究结果^[5]。

术中放疗的优势在于可提高局部控制率。相比于传统外照射放疗,术中放疗可提高 8% 的局部控制率^[6-7]。在 Roeder 等^[8]和 Krempien 等^[9]的报道中,这个数据高达 18%。在一项系统性回顾中,接受术中放疗的 LARC 患者 5 年局部控制率可超过 80%^[10]。但术中放疗并没有提高保肛率,经腹会阴联合切除术的比例相对单纯手术组甚至有所增加^[11]。可能的原因是,接受术中放疗的患者多为中低位 LARC 患者;另外,肿瘤的退缩需要时间,传统术前放疗到手术之间需要至少 2 周的时间才能达到肿瘤降期,术中放疗的作用往往在术后而非术中体现。早期有报道显示,术中放疗在降低复发率和提高生存率方面的作用令人鼓舞,较单纯手术具有优势^[12-13]。但最近一项欧洲的荟萃分析发现,虽然接受术中放疗的 605 例患者中高危组局部复发率仅为 12%,但与仅接受术前放疗者相比未能体现优势^[14]。法国的一项多中心研究纳入了 142 例接受术中放疗的 LARC 患者,结果术中放疗组在总体生存率和无病生存率方面没有优势^[15]。

二、术中放疗在局部复发直肠癌中的应用

局部复发性直肠癌 (locally recurrent rectal cancer, LRR) 是困扰外科医生的一大问题。为了提高局部控制率, T₂-T₃ 的患者在术前已接受过短程放疗,而另外一些 T₄ 的患者为了缩小肿瘤或降期,也接受了常规术前放疗。虽然他们术后也会根据情况接受放化疗,但仍有 3%~15% 的患者出现了局部复发^[16-17]。这些患者面临着三大问题:一是手术难度大, R₀ 切除率低;二是再次放疗可能要加大剂量,放疗不良反应会更加明显;三是如何提高其生存率。再次选择何种综合治疗模式值得探讨。

目前已达成共识的是,在 LRR 患者治疗过程中,主要是采取以手术为主的综合治疗模式。在非手术治疗中,放疗占有非常重要的地位。据统计,放疗可缓解 80%~90% 因盆腔受压引起的疼痛,减少 70%~80% 的直肠出血,减轻 50%~80% 的直肠肛门症状^[18]。即使经过评估患者可以再次接受手术,在许多情况下手术都无法再次达到 R₀ 切除,而术中辅助放疗可提高其局部控制率和生存率。放疗的剂量应根据手术情况而定:接近 R₀ 切除的患者,采用 7.5~12.5 Gy 的放射剂量; R₁ 切除的患者,采取 10~15 Gy 的放射剂量; R₂ 切除的患者,采取 15~20 Gy 的放射剂量^[19]。

术中放疗对复发性直肠癌的疗效令人颇为满意。在开展比较早的研究中, Haddock 等^[20]报道了 1981—2008 年在 Mayo 中心治疗的共计 607 例患者的资料,这些患者因直肠癌复发接受术中放疗,结果平均生存时间达 36 个月, 5 年生存率为 30%。之后也有类似结果。在一项包含了 15 个研究的荟萃分析中,接受术中放疗的 LRR 患者 5 年局部控制率为 50%, 总体生存率为 30%^[10]。近年来的研究结果似乎更令人满意。Tan 等^[21]研究中入组了 23 例接受术中放疗的 LRR 患者,结果 2.5 年的无复发率为 68%, 治疗成功率为 37%, 总体生存率为 82%。Guo 等^[22]的研究中, LRR 患者接受术中放疗

的 3 年生存率为 43%, 但还需要更长时间的随访。

三、术中放疗的安全性

术中放疗能否在临床广泛开展, 主要依据两方面因素: 一是临床效果; 二是安全性; 两者缺一不可。术中放疗特有的并发症集中在手术区域, 例如手术区域感染、疼痛和骶前脓肿等。早期报道术中放疗的并发症可高达 30%~40%, 明显高于单纯手术组^[23]。导致其未能在临床广泛应用。但随着放疗技术的日益改善, 手术区域并发症明显减少。直接与放疗并发症有关的因素是放疗的剂量, 小于 12.5 Gy 的放疗剂量产生的并发症明显较少^[24]。其次有关的因素是放疗范围, 应用腹腔镜技术可以更直观准确地定位残余肿瘤组织, 减少受照射的正常组织, 从而减少并发症。Skrovina 等^[25]报道了腹腔镜联合术中放疗的直肠癌根治术, 在 17 例患者中仅有 1 例 (5.9%) 出现骶前脓肿。所以, 要避免手术区域并发症, 主要在于控制放疗剂量和准确定位放疗部位。

术中放疗的另一些并发症有些与外照射放疗类似, 例如尿路和胃肠道功能受损等。以往报道, 接受术中放疗后并发症明显升高, 2%~16% 的患者会出现膀胱功能障碍, 14% 左右的患者会发生胃肠道功能紊乱, 还有 8%~19% 的患者会出现周围神经炎^[26-27]。有观点认为, 经过局部高剂量放疗之后的组织会缺氧, 是导致此类并发症的原因。经过改良, 近年来报道的并发症发生率明显减少。Klink 等^[11]入组了 52 例接受术中放疗的患者, 膀胱功能受损仅为 8%, 吻合口瘘发生率为 11%, 再手术率为 4%, 都与单纯手术组差异无统计学意义。术中放疗在术后 30 d 内产生的短期并发症最为多见, 大多数可控制, 以泌尿系统并发症多见, 消化道并发症少, 总体病死率低; 而 30 d 后发生的并发症较少见, 多以周围神经病变为主, 最严重的并发症是髂动脉大出血; 结合术后放疗的患者可能肛门受损的概率更高, 这些长期并发症较难处理且后果严重^[28-29]。解决这些并发症才能使术中放疗应用更广泛, 开展更持久。

总结与展望 术中放疗对直肠癌局部控制率的提高目前已得到证实。虽然尚无证据提示术中放疗在患者总体生存率、无病生存率和保肛率等方面的优势, 但仍需大规模随机对照试验进一步研究。总体而言, 术中放疗是安全可行的。随着放疗器械的发展和放疗理念的更新, 相信术中放疗能长期有效地开展并造福更多的患者。

参 考 文 献

- [1] Willett CG, Czito BG, Tyler DS. Intraoperative radiation therapy[J]. J Clin Oncol, 2007, 25: 971-977.
- [2] Wiig MD, Johan N, Carlsen E, et al. Mesorectal excision for rectal cancer: a view from Europe [C]// Seminars in surgical oncology. John Wiley & Sons, Inc., 1998, 15: 78-86.
- [3] Nagtegaal ID, Quirke P. What is the role for the circumferential margin in the modern treatment of rectal cancer? [J]. J Clin Oncol, 2008, 26: 303-312.
- [4] Cammà C, Giunta M, Fiorica F, et al. Preoperative radiotherapy for resectable rectal cancer: A meta-analysis [J].

- JAMA, 2000,284:1008-1015.
- [5] Kregli M, Calvo FA, Sedlmayer F, et al. Clinical and technical characteristics of intraoperative radiotherapy. Analysis of the ISORT-Europe database [J]. *Strahlenther Onkol*, 2013,189:729-737.
- [6] Mathis KL, Nelson H, Pemberton JH, et al. Unresectable colorectal cancer can be cured with multimodality therapy[J]. *Ann Surg*, 2008,248:592-598.
- [7] Kusters M, Holman FA, Martijn H, et al. Patterns of local recurrence in locally advanced rectal cancer after intra-operative radiotherapy containing multimodality treatment [J]. *Radiother Oncol*, 2009,92:221-225.
- [8] Roeder F, Treiber M, Oertel S, et al. Patterns of failure and local control after intraoperative electron boost radiotherapy to the presacral space in combination with total mesorectal excision in patients with locally advanced rectal cancer [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2007,67:1381-1388.
- [9] Krempien R, Roeder F, Oertel S, et al. Long-term results of intraoperative presacral electron boost radiotherapy (IOERT) in combination with total mesorectal excision (TME) and chemoradiation in patients with locally advanced rectal cancer [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2006,66:1143-1151.
- [10] Cantero-Munoz P, Urién MA, Ruano-Ravina A. Efficacy and safety of intraoperative radiotherapy in colorectal cancer: a systematic review[J]. *Cancer Lett*, 2011,306:121-133.
- [11] Klink CD, Binnebösel M, Holy R, et al. Influence of Intraoperative Radiotherapy (IORT) on Perioperative Outcome after Surgical Resection of Rectal Cancer [J]. *World J Surg*, 2013, In press.
- [12] Alektiar KM, Zelefsky MJ, Paty PB, et al. High-dose-rate intraoperative brachytherapy for recurrent colorectal cancer[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2000,48:219-226.
- [13] Lindel K, Willett CG, Shellito PC, et al. Intraoperative radiation therapy for locally advanced recurrent rectal or rectosigmoid cancer[J]. *Radiother Oncol*, 2001,58:83-87.
- [14] Kusters M, Valentini V, Calvo FA, et al. Results of European pooled analysis of IORT-containing multimodality treatment for locally advanced rectal cancer: adjuvant chemotherapy prevents local recurrence rather than distant metastases [J]. *Ann Oncol*, 2010,21:1279-1284.
- [15] Dubois JB, Bussières E, Richaud P, et al. Intra-operative radiotherapy of rectal cancer: results of the French multi-institutional randomized study [J]. *Radiother Oncol*, 2011,98:298-303.
- [16] Kapiteijn E, Marijnen CA, Nagtegaal ID, et al. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer [J]. *N Engl J Med*, 2001,345:638-646.
- [17] Ferenschild FT, Vermaas M, Nuyttens JJ, et al. Value of intraoperative radiotherapy in locally advanced rectal cancer[J]. *Dis Colon Rectum*, 2006,49:1257-1265.
- [18] 正木忠彦. 局部晚期直肠癌的放疗: 术中 (IORT) 或体外 (EBRT) 优缺点[J]. 2010 中国结直肠癌肛门外科学术年会暨第十四届中日大肠肛门病学学术会/第二十届上海长海国际肛肠外科周论文集, 2011 年 8 月 19 日.
- [19] Bouchard P, Efron J. Management of recurrent rectal cancer [J]. *Ann Surg Oncol*, 2010,17:1343-1356.
- [20] Haddock MG, Miller RC, Nelson H, et al. Combined modality therapy including intraoperative electron irradiation for locally recurrent colorectal cancer [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2011,79:143-150.
- [21] Tan J, Heriot AG, Mackay J, et al. Prospective single-arm study of intraoperative radiotherapy for locally advanced or recurrent rectal cancer [J]. *J Med Imag Radiat Oncol*, 2013,57:617-625.
- [22] Guo S, Reddy CA, Kolar M, et al. Intraoperative radiation therapy with the photon radiosurgery system in locally advanced and recurrent rectal cancer: retrospective review of the Cleveland clinic experience[J]. *Radiat Oncol*, 2012,7:110.
- [23] Díaz-González JA, Calvo FA, Cortés J, et al. Prognostic factors for disease-free survival in patients with T3-4 or N+ rectal cancer treated with preoperative chemoradiation therapy, surgery, and intraoperative irradiation [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2006,64:1122-1128.
- [24] Mathis KL, Nelson H, Pemberton JH, et al. Unresectable colorectal cancer can be cured with multimodality therapy[J]. *Ann Surg*, 2008,248:592-598.
- [25] Skrovina M, Soumarova R, Duda M, et al. Laparoscopic abdominoperineal resection with intraoperative radiotherapy for locally advanced low rectal cancer [J]. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*, 2012, In press.
- [26] Sadahiro S, Suzuki T, Ishikawa K, et al. Preoperative radio/chemo-radiotherapy in combination with intraoperative radiotherapy for T3-4Nx rectal cancer [J]. *Eur J Surg Oncol*, 2004,30:750-758.
- [27] Mathis KL, Nelson H, Pemberton JH, et al. Unresectable colorectal cancer can be cured with multimodality therapy[J]. *Ann Surg*, 2008,248:592-598.
- [28] Zhang Q, Tey J, Yang Z, et al. Intraoperative Radiotherapy in the Combination of Adjuvant Chemotherapy for the Treatment of pT3N0M0 Rectal Cancer After Radical Surgery [J]. *Am J Clin Oncol*, 2014,37:8-12.
- [29] Turley RS, Czito BG, Haney JC, et al. Intraoperative pelvic brachytherapy for treatment of locally advanced or recurrent colorectal cancer[J]. *Tech Coloproctol*, 2013,17:95-100.

(收稿日期:2013-12-18)

术中放疗在直肠癌治疗中的应用

作者: [蒋奕玫](#), [赵任](#), [Jiang Yimei](#), [Zhao Ren](#)
作者单位: [201821, 上海交通大学医学院附属瑞金医院北院普通外科](#)
刊名: [中华胃肠外科杂志](#) 
英文刊名: [Chinese Journal of Gastrointestinal Surgery](#)
年, 卷(期): 2014, 17(3)

本文链接: http://d.wanfangdata.com.cn/Periodical_zgwcwkzz201403003.aspx