

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2023.02.001
文章编号: 1005-8982 (2023) 02-0001-05

专家述评

中晚期直肠癌术中放疗的发展现状

王旻

(吉林大学第二医院 普外科, 吉林 长春 130041)



专家简介 王旻, 中共党员, 吉林大学第二医院副院长。医学博士、主任医师、教授、博士研究生导师。中国医师协会结直肠肿瘤专业委员会委员、中国医师协会结直肠肿瘤分会肝转移专业委员会委员、中国医师协会结直肠肿瘤专业委员会并发症管理专业委员会委员等。处理急重症及各种疑难杂症及腹腔镜手术方面的能力突出。发表科研论文50余篇, SCI收录19篇、EI收录1篇, 拥有发明专利1项, 实用新型专利4项。

摘要: 中国消化道恶性肿瘤的发病率及病死率逐年升高。直肠癌是消化道恶性肿瘤的重要组成部分, 严重危害患者身心健康。随着经济高速发展, 人们生活方式逐渐西方化, 中晚期直肠癌患者占比也逐渐升高。目前中晚期直肠癌的治疗方式主要包括手术、术后放化疗、新辅助放化疗、术中放疗(IORT)等。近年来IORT模式逐渐兴起, 对于IORT的优势与局限性尚无完善的循证医学证据, 该文将近年IORT的发展作一综述。

关键词: 直肠癌; 中晚期; 术中放疗

中图分类号: R735.3

文献标识码: A

Advances in the intraoperative radiation therapy for advanced rectal cancer

Wang Min

(Department of General Surgery, The Second Hospital of Jilin University, Changchun, Jilin 130041, China)

Abstract: The incidence and mortality of gastrointestinal cancers in China are increasing year by year, where rectal cancer accounts for an essential part and severely endangers the physical and mental health of patients. With the rapid development of economy and the gradual westernization of lifestyle, the proportion of patients with advanced rectal cancer is also on the rise. At present, the treatment of patients with advanced rectal cancer mainly includes surgery, postoperative radiotherapy and chemotherapy, neoadjuvant radiotherapy and chemotherapy, and intraoperative radiation therapy (IORT). In recent years, there has been an upsurge of IORT, while evidence-based advantages and limitations of IORT have not been well documented. This article intends to review the development of IORT over the past years.

Keywords: rectal cancer; advanced; intraoperative radiation therapy

收稿日期: 2022-11-14

1 中晚期直肠癌常用治疗手段

目前癌症死亡占全球死亡人数近20%。根据肿瘤类型分布、基于患者及肿瘤相关特征的医疗模式、癌症管理创新不同,全球范围内癌症病死率和发病率区别很大。此外,多学科合作有助于寻找不同治疗的组合,以获得更高的治愈率,并保留患者器官和提高生活质量^[1-2]。结直肠癌是全世界第三常见的癌症^[3]。越来越普及的西方生活方式与直肠癌发病率升高相关。5%~10%直肠癌患者存在局部晚期直肠癌^[4-5]。低位直肠癌的癌灶下缘距肛门边缘<5 cm。远切缘、环切缘均与局部复发和无病生存密切相关^[3]。美国国立综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)推荐的中低位进展期直肠癌治疗方案是新辅助放化疗(以下简称化疗)+全直肠系膜切除术+术后辅助化疗。这种方法可以降低局部复发率,但是远处转移仍是患者的主要死亡原因^[6]。

结直肠癌的治疗是多学科的,需要不同医学领域(消化系统、医学肿瘤学、放射治疗肿瘤学和放射诊断等)专家合作才能有效控制疾病。治疗的选择取决于多种因素,如患者资料(年龄、合并症、意愿、偏好等)、肿瘤(解剖位置、组织学、疾病分期等)和治疗特征(耐受性、疗效、安全性等)^[7]。在过去的30年里,直肠癌的治疗有了广泛的发展。目前局部晚期直肠癌的治疗模式包括:①术前长期放射治疗(以下简称放疗)结合放射增敏化疗;②术前单纯短程放疗,术后辅助化疗;③诱导化疗加放化疗的全新辅助治疗^[8-10]。手术是目前结直肠癌治疗的重要组成部分。由于骨盆远端宽度有限,以及手术远端游离切除边缘>5 cm的规则,患者通常行腹会阴切除术,这会导致患者生活质量低下及精神心理创伤^[3]。而且由于局部(盆腔)复发风险增加,总体预后较差,直肠癌的治疗在外科技术、放疗的使用和化疗实施等方面与结肠癌不同。除了确定手术的意图(治疗性或姑息性),还必须考虑如何维持或恢复肛门括约肌,以及正常泌尿生殖和性功能^[7]。

放疗最初被作为一种补救方法,但是近年来研究表明放疗作为手术的辅助手段可以降低局部复发率^[8-10]。同时,直肠癌术中全直肠系膜切除的常规做法进一步改善了预后^[9]。虽然经全直肠系膜切除术后患者肿瘤复发率较低,但与早期肿瘤相比,局

部晚期直肠癌不太容易完成R0切除。肿瘤的完全切除取决于直肠系膜不受侵犯。如果直肠系膜有肿瘤转移,则需要降低肿瘤分期并完全切除,因此需要额外的治疗策略^[10]。新型治疗模式包括:①新辅助化疗和放疗;②在复发风险较高的患者中增加强化和靶向新辅助治疗方案;③复发风险较低的患者仅接受新辅助化疗;④新辅助放化疗后治愈患者行非手术治疗;⑤近距离治疗等^[10]。

目前,对可行根治切除术的中晚期直肠癌患者术前先行化疗或放化疗结合,降低肿瘤分期,提高R0切除率^[11]。一项NCCN的分析表明,近10年直肠癌新辅助放疗的使用率显著增加^[12]。然而,术前放化疗虽然可以增加局部控制率,但是未能提高长期生存率,由于术前同步放化疗治疗时间较长,晚期患者极有可能发生肿瘤进展,导致可切除病灶进展为不可切除,从而错过最佳治疗时机,而术中放疗(intraoperative radiation therapy, IORT)无须术前等待,效果较好,有望成为治疗中晚期直肠癌的新模式^[11]。一旦确诊为转移性直肠癌,治疗需采用多学科方法,并已证明可改善患者预后。局部和远处病灶切除后的治愈潜力决定了治疗策略,具体方法取决于转移性病灶的可切除性及原发性直肠病灶症状的严重程度。因仍存在显著个体差异,迄今为止,对于伴有同步转移的IV期直肠癌的治疗顺序尚未达成共识^[2]。

复发性肿瘤的完全切除是提高骶前复发直肠癌患者生活质量和总体生存率的关键。然而,复发性肿瘤通常延伸到骶骨平面以外。复发性肿瘤侵犯邻近组织、解剖层面的改变、放疗引起的纤维化大大增加了手术难度。这些并发症通常需要进行盆腔切除术,这会破坏盆腔和盆壁的解剖结构^[13]。IORT通过在手术期间对肿瘤和肿瘤床进行照射来实现高精度放疗,从而在保留正常组织的同时最大限度地提高肿瘤辐射剂量^[13]。IORT可最大限度地降低高危患者(尤其是疑似切缘阳性的患者)的局部复发风险^[14]。IORT允许向肿瘤边缘递送高剂量辐射,同时最小化邻近组织的剂量。对于局部复发风险高的患者,其可以作为标准治疗的补充^[14]。尽管IORT的研究有显著异质性,但仍可以提高结直肠癌患者5年局部控制率、无病生存率和总生存率^[13]。

2 IORT的优势与局限性

IORT是20世纪70年代引入的一种技术,用于改善局部晚期和无法切除肿瘤的局部控制,通常与术前或术后外照射放疗相结合^[15]。实时手术探查与外照射相结合的局部癌症治疗是一种非常精准和有效的局部治疗方法。将微创外科技术的优点与术中电子照射的精确传递相结合,可实现有效的综合治疗^[16]。IORT定义为直接对肿瘤床、残留肿瘤或手术期间淋巴引流区域进行单次高剂量放疗。IORT具有潜在的剂量增加、缩短整体治疗时间、增加患者便利性等优点^[3]。进行IORT手术,应注意保护肛门直肠功能。放疗可能导致直肠周围纤维化,从而影响直肠顺应性。

尽管改进了新辅助治疗方案和根治性手术程序,但是局部晚期和局部复发直肠癌患者的局部复发率和总体生存率均高于局限于直肠系膜的原发性直肠癌患者^[17-18]。IORT被建议作为这些具有挑战性患者的外科治疗辅助工具^[17]。以实践为导向的局部晚期肿瘤的定义是如果不在切除部位留下显微镜下或肉眼可见的残留疾病,就无法切除肿瘤^[19]。由于这些患者手术效果不佳,因此增加了放疗和化疗来改善预后。国际指南建议对切缘很近或正切缘的直肠癌(尤其是T₄和复发癌)使用IORT^[15,19]。术中给药使操作员能够以最佳时机更准确地瞄准最大关注区域,并在手术干预的情况下提高组织氧张力带来的放射敏感性^[20]。直肠癌外照射放疗可以最大限度地减少对膀胱、输尿管、前列腺、阴道和子宫的毒性,同时也有助于保护小肠^[17,21]。IORT在不影响肿瘤预后的情况下,可以完全保留盆腔自主神经,有助于保留直肠癌患者术后排尿和性功能^[22]。当肿瘤浸润骨盆骨(通常是骨盆侧壁和后壁)或主要骨盆血管时,尽管已行术前放化疗,但仍难实现R0切除。在这种情况下,IORT可用于局部控制,但这可能导致盆腔脓肿或瘘管^[23]。YANG等^[23]认为IORT可以杀死癌细胞,但也可能通过辐射诱导的旁观者效应改变手术伤口的生物活性,因此这些患者在盆腔放疗后因辐射引起的损伤而面临脓肿和瘘管风险。由于伤口愈合的原因,术后≤2周不适用辅助性放疗。在此期间,残留的肿瘤细胞可能会重新生长和/或转移,从长远来看,会导致局部复发。在这方面,IORT有肿瘤床即时灭菌的优势,这在多种

腹腔内肿瘤、复发性结直肠癌、复发性妇科癌症和软组织肿瘤、乳腺癌、脑肿瘤和软组织肉瘤中被证明是高效的^[18]。

新辅助放疗可以降低肿瘤分期,提高Ⅲ或Ⅳ期患者的切除率,但也会影响肛门提肌,阻碍术后肛门功能的恢复。此外,为了防止术后复发,大多数患者采用术后辅助放疗,且周期较长。术前或术后放疗虽可以覆盖更大的区域,但由于毒性和对周围结构的暴露更轻微,IORT可以直接将设计的辐射剂量传递到切除肿瘤的危险区域^[24]。WANG等^[24]的研究首次报道了腹腔镜下经括约肌间切除术联合IORT在局部晚期超低位直肠癌患者中的应用,该方法优点如下:①美容效果令人满意,不仅避免了伤口感染的可能性,而且患者满意和可接受;②总体治疗时间缩短,同时抑制残留肿瘤细胞的增殖和转移;③由于多功能综合手术室、多部门协作及IORT仪器的移动性,患者避免了运输过程中心脏骤停和感染等巨大风险^[24];④局部剂量升级可以针对最高复发风险的病灶,同时最小化IORT区域内的正常组织,并将高度敏感的正常组织(例如小肠)移到IORT区域外。选择性使用IORT可为局部晚期直肠癌患者提供一个意向性治疗的机会,因为这类患者单靠手术不太可能获得持久的局部控制^[25]。IORT也存在局限性:①IORT剂量曲线跌落快,照射边缘区剂量较低,可能无法达到肿瘤根治剂量;②IORT增加了手术时间,手术风险相对升高;③治疗范围由放疗仪器的种类和尺寸决定,治疗范围和深度受限;④IORT是一次性照射,且照射剂量受到周围正常组织耐受剂量的限制,生物学效应较分次外照射治疗较差^[26-27];⑤IORT相关的常见剂量限制毒性因素是周围神经病变。IORT相关神经病变通常具有亚急性、晚发性,表现为持续性疼痛,无虚弱或感觉丧失^[25]。

3 IORT在中晚期直肠癌治疗中的地位

局部晚期直肠癌可能具有挑战性,需要结合高度专业化和统一的影像学资料(尤其是磁共振成像),明智地使用新辅助化疗和放疗,执行明确的手术计划,最大限度地提高治愈率^[28]。实现R0切除是治疗局部晚期和局部复发直肠癌最重要的目标^[29-30]。全直肠系膜切除术强调扩大切除和必要时

切除邻近器官以实现R0切除边缘的重要性^[28]。ANSELL等^[31]发现行IORT的R0切除患者总生存率和无复发生存率明显优于IORT的R1-R0切除患者,结果表明在第一次整体切除尝试中获得R0对于改善肿瘤预后至关重要,并且外科医生不能依靠再次切除肿瘤至阴性边缘来取得与首次行IORT的R0患者同样疗效。如果固定的骨性部位有潜在阳性边缘,可以在手术时进行额外增强放疗,以降低局部复发风险^[28]。总体上看,IORT研究仍相对较少,需更多的研究数据支持。

IORT常用于治疗高风险局部晚期和复发性直肠癌。尽管从未以随机对照试验进行研究,但IORT被认为可以降低手术边缘阳性患者的局部复发风险^[14]。LIU等^[32]对IORT的10余项研究进行Meta分析,认为IORT的优势主要体现在5年的局部控制,但在5年总生存率、5年无病生存率和并发症方面无差异。最近有研究表明,通过冷冻切片确定边缘状态后进行术中近距离放疗,能显著降低阳性病变边缘漏诊率,因此该研究认为在治疗原发性或复发性局部晚期结直肠癌时使用IORT有利于局部控制^[14, 33]。MASAKI等^[34]研究证明,IORT可能加速低位直肠癌患者出现肝转移,考虑为辐射增强了癌细胞的迁移和侵袭,具体机制仍需大量基础实验证据。

患者治疗前需进行一般状态评估,是否采用IORT治疗还取决于围手术期的病理学评估。重要的是,放射肿瘤学专家和外科医生要进行协同判断,以确定术后局部复发的最高风险区域,并确定IORT靶点的最佳位置,并通过对手术标本进行冰冻切片分析,确定切除边缘^[35]。同时,行IORT治疗的局部复发直肠癌患者需要完备、彻底的护理。在术后最初几天,应监测所有生命体征和临床参数,并特别注意血液检测,包括肝肾功能、排便和其他症状的出现。在IORT结合手术切除后,患者仍可能会接受进一步治疗,包括术后辅助性全身治疗。在治疗完成和患者出院后应尽早开始后续计划^[35]。

4 结论与展望

随着科学技术的不断提高,手术联合术中放疗的治疗模式正逐渐从理论走向临床应用。术中放疗与新辅助放化疗优劣性的判断尚需更多高质量

循证医学证据。但是对于中晚期直肠癌的局部控制率,术中放疗已显示其优越性。随着研究进一步深入,相信术中放疗有望取代术前新辅助放疗,真正成为肿瘤辅助治疗的常规模式。

参 考 文 献 :

- [1] CALVO F A, SERRANO J, CAMBEIRO M, et al. Intra-operative electron radiation therapy: an update of the evidence collected in 40 years to search for models for electron-FLASH studies[J]. *Cancers (Basel)*, 2022, 14(15): 3693.
- [2] COWAN M L. Management of stage IV rectal disease - how to incorporate radiation therapy, chemotherapy and surgery[J]. *Semin Colon Rectal Surg*, 2019, 30(2): 89-93.
- [3] XUE W S, WANG S, ZHAO Z Y, et al. Short-term outcomes of laparoscopic intersphincteric resection with intraoperative radiotherapy using low-energy X-rays for primary locally advanced low rectal cancer: a single center experience[J]. *World J Surg Oncol*, 2020, 18(1): 26.
- [4] FADEL M G, AHMED M, MALIETZIS G, et al. Oncological outcomes of multimodality treatment for patients undergoing surgery for locally recurrent rectal cancer: a systematic review[J]. *Cancer Treat Rev*, 2022, 109: 102419.
- [5] COMMINS I, MCCORMICK J, SMART P, et al. Advanced applications of transanal total mesorectal excision (taTME): beyond taTME planes (a cohort study)[J]. *Ann Laparosc Endosc Surg*, 2020, 5: 34.
- [6] 翟志伟, 张坤宁, 王琛, 等. 中低位局部进展期直肠癌新辅助治疗与全程新辅助治疗的近期疗效和安全性比较[J]. *中华胃肠外科杂志*, 2020, 23(3): 274-280.
- [7] PÉREZ LARA F J, HEBRERO JIMENEZ M L, MOYA DONOSO F J, et al. Review of incomplete macroscopic resections (R2) in rectal cancer: treatment, prognosis and future perspectives [J]. *World J Gastrointest Oncol*, 2021, 13(9): 1062-1072.
- [8] YANG X Y, YANG S, HU T, et al. What is the role of lateral lymph node dissection in rectal cancer patients with clinically suspected lateral lymph node metastasis after preoperative chemoradiotherapy? A meta-analysis and systematic review[J]. *Cancer Med*, 2020, 9(13): 4477-4489.
- [9] CHAN T, SMITH R K. History of neoadjuvant therapy for rectal cancer[J]. *Semin Colon Rectal Surg*, 2019, 30(2): 58-62.
- [10] ORONSKY B, REID T, LARSON C, et al. Locally advanced rectal cancer: the past, present, and future[J]. *Semin Oncol*, 2020, 47(1): 85-92.
- [11] 康天华, 于雷, 边丽, 等. 直肠癌伴肝肺转移术中放疗1例报道[J]. *中国实验诊断学*, 2018, 22(1): 165-166.
- [12] NARANG A K, MEYER J. Neoadjuvant short-course radiation therapy for rectal cancer: trends and controversies[J]. *Curr Oncol Rep*, 2018, 20(9): 68.
- [13] GAO Z Y, GU J. Surgical treatment of locally recurrent rectal cancer: a narrative review[J]. *Ann Transl Med*, 2021, 9(12): 1026.

- [14] KHAN Z, ROONEY M K, DAS P, et al. Intraoperative radiation after pelvic short course radiation-based total neoadjuvant therapy for patients with rectal adenocarcinoma at high risk for local recurrence[J]. *Clin Colorectal Cancer*, 2022, 21(3): 204-211.
- [15] PATEL A, CHANG G, WALE A, et al. Session 3: intra-operative radiotherapy-creating new surgical boundaries[J]. *Colorectal Dis*, 2018, 20 Suppl 1: 65-75.
- [16] CALVO MANUEL F Á, SERRANO J, SOLÉ C, et al. Clinical feasibility of combining intraoperative electron radiation therapy with minimally invasive surgery: a potential for electron-FLASH clinical development[J]. *Clin Transl Oncol*, 2022. DOI: 10.1007/s12094-022-02955-z. Epub ahead of print.
- [17] FAHY M R, KELLY M E, POWER FOLEY M, et al. The role of intraoperative radiotherapy in advanced rectal cancer: a meta-analysis[J]. *Colorectal Dis*, 2021, 23(8): 1998-2006.
- [18] POTEVIN S, KÜBLER J, UVAROV I, et al. Intraoperative radiotherapy as an immediate adjuvant treatment of rectal cancer due to limited access to external-beam radiotherapy[J]. *Radiat Oncol*, 2020, 15(1): 11.
- [19] CALVO F A, SOLE C V, RUTTEN H J, et al. ESTRO/ACROP IORT recommendations for intraoperative radiation therapy in primary locally advanced rectal cancer[J]. *Clin Transl Radiat Oncol*, 2020, 25: 29-36.
- [20] JOECHLE K, GKIKI E, GROSU A L, et al. Intraoperative radiotherapy-indications and options in visceral surgery[J]. *Chirurg*, 2020, 91(9): 743-754.
- [21] TAM S Y, WU V W C. A review on the special radiotherapy techniques of colorectal cancer[J]. *Front Oncol*, 2019, 9: 208.
- [22] MASAKI T, MATSUOKA H, KISHIKI T, et al. Intraoperative radiotherapy for resectable advanced lower rectal cancer—final results of a randomized controlled trial (UMIN00021353) [J]. *Langenbecks Arch Surg*, 2020, 405(3): 247-254.
- [23] YANG H, RUI Y Y, CHEN H. Management of a pelvic abscess and abdominal fistula after palliative total pelvic exenteration with intraoperative radiotherapy in recurrent rectal cancer without NPWT: a case report[J]. *Adv Skin Wound Care*, 2021, 34(12): 675-679.
- [24] WANG M, XUE W S, ZHAO Z Y, et al. Laparoscopic intersphincteric resection with intraoperative radiotherapy using low-energy X-rays for locally advanced ultra-low rectal cancer[J]. *World J Surg Oncol*, 2018, 16(1): 133.
- [25] JETHWA K R, HADDOCK M G, HALLEMEIER C L. The use of intraoperative radiation therapy in the management of locally recurrent rectal cancer[J]. *Semin Colon Rectal Surg*, 2020, 31(3): 100763.
- [26] 张建锋, 马洪庆, 高相鑫, 等. 术中放疗在局部晚期直肠癌临床治疗中的研究进展[J]. *实用医学杂志*, 2020, 36(24): 3445-3448.
- [27] 陈献则, 程兮, 赵胜光, 等. 腹腔镜手术联合术中放射治疗局部进展期直肠癌的回顾性研究[J]. *外科理论与实践*, 2021, 26(1): 48-53.
- [28] WATERS P S, PEACOCK O, LARACH T, et al. Utilization of a transanal TME platform to enable a distal TME dissection en bloc with presacral fascia and pelvic sidewall with intraoperative radiotherapy delivery in a locally advanced rectal cancer: advanced application of taTME[J]. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*, 2020, 30(1): 53-57.
- [29] VOOGT E L K, van REES J M, HAGEMANS J A W, et al. Intraoperative electron beam radiation therapy (IOERT) versus high-dose-rate intraoperative brachytherapy (HDR-IORT) in patients with an R1 resection for locally advanced or locally recurrent rectal cancer[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2021, 110(4): 1032-1043.
- [30] YOU Y N, HARDIMAN K M, BAFFORD A, et al. The American Society of Colon and Rectal Surgeons clinical practice guidelines for the management of rectal cancer[J]. *Dis Colon Rectum*, 2020, 63(9): 1191-1222.
- [31] ANSELL J, PERRY W R G, MATHIS K L, et al. Re-resection of microscopically positive margins found on intraoperative frozen section analysis does not result in a survival benefit in patients undergoing surgery and intraoperative radiation therapy for locally recurrent rectal cancer[J]. *Dis Colon Rectum*, 2022, 65(9): 1094-1102.
- [32] LIU B, GE L, WANG J, et al. Efficacy and safety of intraoperative radiotherapy in rectal cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. *World J Gastrointest Oncol*, 2021, 13(1): 69-86.
- [33] JOHNSON B, JIN Z H, HADDOCK M G, et al. A curative-intent trimodality approach for isolated abdominal nodal metastases in metastatic colorectal cancer: update of a single-institutional experience[J]. *Oncologist*, 2018, 23(6): 679-685.
- [34] MASAKI T, MATSUOKA H, KISHIKI T, et al. Changing patterns of distant metastasis in patients with lower rectal cancer undergoing intraoperative radiotherapy[J]. *In Vivo*, 2020, 34(6): 3655-3659.
- [35] CALVO F A, SOLE C V, RUTTEN H J, et al. ESTRO/ACROP IORT recommendations for intraoperative radiation therapy in locally recurrent rectal cancer[J]. *Clin Transl Radiat Oncol*, 2020, 24: 41-48.

(童颖丹 编辑)

本文引用格式: 王旻. 中晚期直肠癌术中放疗的发展现状[J]. *中国现代医学杂志*, 2023, 33(02): 1-5.

Cite this article as: WANG M. Advances in the intraoperative radiation therapy for advanced rectal cancer[J]. *China Journal of Modern Medicine*, 2023, 33(02): 1-5.