

直肠癌的放射治疗进展

孙溶溶^{1, 2}

1. 青海大学研究生院 青海西宁 810016

2. 青海大学附属医院放射肿瘤科 青海西宁 810012

摘要: 结直肠癌是最常见的胃肠道恶性肿瘤之一, 是发病率和死亡率最高的癌症之一。其中, 直肠癌约占结肠癌的三分之一, 我国直肠癌所占比例更高, 约56%~70%。外科手术是直肠癌的主要治疗方式, 对于局部进展期直肠癌, 推荐采用手术+放射治疗+化疗等综合治疗模式。放疗是放射治疗的简称, 发展至今已有100多年的历史, 与手术、药物治疗一起构成肿瘤治疗的三大手段, 放疗被誉为“隐形的手术刀”。在全直肠系膜切除(total mesorectal excision, TME)手术时代, 放射治疗在局部进展期直肠癌的治疗中仍起到至关重要的作用, 术前放疗更是具有提高直肠癌R0切除率、保留器官功能、提高局部控制率等优势。随着个体化精准化治疗的逐渐发展, 直肠癌的放射治疗也逐渐趋向于精细化和个体化。本文就近年来应用于直肠癌治疗的放疗技术及方式的进展加以综述。

关键词: 直肠癌; 精准放疗; 放疗

2023年最新癌症统计显示, 结直肠癌全球第三大最常见的恶性肿瘤, 其中约30%为直肠癌在中国^[1]。直肠癌的治疗应采取个体化综合治疗的原则, 通常采取以手术为主, 结合放疗和化疗的综合治疗。放疗是近一半癌症患者的有效抗癌治疗方法^[2]。近年来采用的全程新辅助治疗(total neoadjuvant treatment, TNT), 即“诱导化疗-同步放化疗-巩固化疗”模式, 可使局部进展期直肠癌患者肿瘤退缩, 能最大程度地使肿瘤降期, 缩小手术范围, 避免联合重要器官切除, 并可有效地降低治疗后局部复发风险; 另一方面, TNT模式可增加局部进展期直肠癌患者临床完全缓解(cCR)机会, 使一小部分患者可能达到病理学完全缓解(pCR)。因此, 对于手术前经新辅助放化疗, 或TNT模式治疗后达到cCR标准, 确有发展为pCR的局部进展期直肠癌患者选择“等待观察”策略, 有可能避免根治性手术, 保留肛门功能, 使生活质量和生存获益。直肠癌放疗是一个复杂的问题, 因为靶体的形状和需要尽量减少危及器官(OAR), 如小肠、膀胱和股骨头, 又要保证靶区照射剂量, 因此对于直肠癌患者而言, 寻求高效治疗途径显得极其重要, 而放射治疗是改善这些患者生活质量和预后的关键。

一、放射治疗技术的发展历程

具体说来, 放射肿瘤学发展可以分为四个阶段: 传统放疗(1950~1980)、精确放疗(1990~2000)、精准放疗(2010~2020)以及智慧放疗(2020~以后)。随

着影像计算机技术的快速发展, 放疗设备及技术也出现了突飞猛进的发展。实现了由传统放疗到精准放疗的质的飞跃。临床上常用的几种放疗技术包括3D-CRT(Three-Dimensional Conformal Radiation Therapy)、IMRT(Intensity-Modulated Radiation Therapy)、容积旋转调强放疗(volumetric-modulated arc therapy, VMAT)等。精准放射治疗的靶区定位精确、靶区照射精准、照射剂量分布均匀、适形度较好以及对靶区周围危及器官的损伤较小, 进而实现精度高、速度快、安全性好、疗效佳的治疗理念^[3], 被誉为是未来医疗保健的新时代。放射治疗技术的进步使精确放射治疗成为可能^[4], 显著改变了以往放疗“杀敌一千, 自损八百”的状况, 在提高临床效果的同时, 也大大降低了患者的不良反应。

1. 二维适形放疗

二维适形放疗(Two-Dimensional Conformal Radiation Therapy, 2D-CRT)。即用规则形状或用铅模遮挡方式取得的二维方向上不规则形状照射野。直肠癌的放疗通常采用3或4野照射技术。此技术较为古老, 对正常组织损伤大。常规放疗技术虽简单、经济、方便、易行; 但由于仅仅是获取二维方向上的不规则形状照射野, 往往与肿瘤在三维方向上的形状不相符, 而且照射野中正常组织较多, 容易造成较大的正常组织损伤。放疗体位采用仰卧位, 二维的常规2个野(前后对照)、3个野(1后2侧)或4个野(BOX野)技术, 这种放疗技术使盆腔的

部分小肠和大肠受到高剂量照射，易导致急、慢性放射损伤^[5]。

2. 三维适形放疗

三维适形放疗（3D-CRT）是利用计算机和治疗计划系统（treatment plan system, TPS）软件，重建患者肿瘤部位的三维结构信息，医生和物理师在“三维假体”上完成靶区和正常组织的勾画，然后从三维方向上进行剂量控制，按照肿瘤形状给靶区很高的致死剂量，同时保护肿瘤周围的正常组织不受照射，与2D-CRT相比，3D-CRT具有更好的靶区覆盖范围和显著降低对正常器官的毒性，因此在20世纪90年代后期被开发并证明是癌症的首选治疗方法^[6]。

3. 三维适形调强放疗

三维适形调强放射治疗（IMRT）是三维适形放疗的拓展，简称“调强放疗”，要求辐射野内剂量强度按一定要求进行调节。它是在各处辐射野与靶区外形一致的前提下，针对靶区三维形状和要害器官与靶区的具体解剖关系对束强度进行调节，单个辐射野内剂量分布是不均匀的，但是整个靶区体积内剂量分布比三维适形治疗更均匀。而在降低调强放疗的副作用方面常见类型有静态多叶准直器调强（static multileaf collimator, SMLC）和动态多叶准直器调强（dynamic multileaf collimator, DMLC）。它使用了现有三维适形放疗的所有技术，并通过使用计算机的各种优化算法，根据临床剂量要求逆向生成非均匀射束强度，可以更好地保护正常器官，同时增加靶区剂量，其剂量分布和靶区适形度较常规三维适形放疗有了极大改善，真正在三维空间上实现了剂量分布与肿瘤形状一致，由于其能够在肿瘤和正常组织之间提供高度适形的放疗计划和陡峭的剂量梯度，已被广泛用于各种骨盆恶性肿瘤^[7]。使治疗直肠癌放射治疗目标性更强、靶区剂量分布更均匀、危及器官受照射的剂量更低、体积更小等优势。剂量学研究证实，在过去十年中，在直肠癌全盆腔放疗计划中，IMRT比3DCRT更有利。三维适形放射治疗（3D-CRT）和IMRT的比较显示，IMRT更有利于OARs的保留，剂量学结果和靶标覆盖率；因此，IMRT已成为骨盆癌的标准放疗技术^[8]。

4. 容积旋转调强治疗技术

容积旋转调强放射治疗（VMAT）作为一种较先进的放射治疗技术，具有高效、快捷的特点，它通过旋转照射方向的方式，从多个不同的角度治疗肿瘤，使肿瘤得到更加均匀的剂量分布。既加强了肿瘤局部剂量，又

不增加危及器官的剂量。相关研究表明，与传统调强技术相比，VMAT具有更好的靶区适形度和均匀性，能够缩短治疗时间，减少危及器官的受量^[9]。直肠癌VMAT技术的优势在于兼顾控制多叶准直器运动速度、机架旋转速度和剂量率，使射线随着直肠肿瘤的厚度调强，同时避开夹在肿瘤中间或凹陷处的小肠、膀胱，使靶区获得精准的辐射剂量，有效杀灭肿瘤，保护周围正常组织，减少治疗不良反应。研究表明：VMAT有着更好的靶区适形度，与IMRT相比较可以降低机器的跳数以降低治疗时间，并对危及器官提供了更好的保护^[10]。

5. 螺旋断层放射治疗技术

螺旋断层放疗技术（helical tomotherapy, HT）是一种依托于螺旋断层放射治疗系统TOMO设备的放射治疗方法，是当今先进的放射治疗技术之一。该技术集IMRT、图像引导放射治疗（image guide radiation therapy, IGRT）等先进放疗技术于一体，在CT引导下360°聚焦断层照射肿瘤^[11]，实现一次照射多个肿瘤病灶，对多病灶的直肠癌放疗具有显著的优势，突破了传统加速器的诸多限制。TOMO技术与传统调强放疗相比在剂量分配、放疗反应、治疗时间等方面都有显著改善，能够更快、更准确地调节设定的参数，从而更好地满足患者的治疗需求^[12]，通过快速打开和关闭旋转准直器中的刀片，TOMO可以保持复杂形状肿瘤区域的辐射剂量，同时减少对周围器官和组织的辐射暴露^[13]。根据研究在相同临床靶体积（Clinical Target Volume, CTV）覆盖范围内对危险器官（Organs At Risk, OARs）的剂量进行评估，包括小肠、膀胱和双侧股骨头。用现代放射技术，俯卧位和仰卧位都不能提供更好的OARs价值，TOMO在节省剂量和规划质量参数方面优于IMRT和VMAT^[14]。TOMO治疗系统可实现直肠癌肿瘤的自适应放射治疗（adaptive radiation therapy, ART），充分保护盆腔正常器官，降低由于计划复杂导致的正常组织过度受照的风险，提高直肠癌患者的治愈率。TOMO可以在加速器自带的兆伏级CT引导下360度聚焦断层旋转照射，51个弧度，几万个照射野可实现40cm*160cm范围内各种剂量均匀分布，因此可以实现复杂病例如超长靶区以及全身、全皮肤、全骨髓、全淋巴结的连续放射治疗。缺点是治疗时间的延长和费用的增加，在治疗效果相似的情况下可选择VMAT。

二、不同的放射技术减少放疗不良事件的发生

虽然放射治疗的不良反应较多，但随着放射治疗标

准化及放疗技术和设备的提高，放疗后的不良反应严重程度在不断减低。与放射治疗相关的副作用可以使用先进的治疗方法和设备来减少；与适形放射治疗（CRT）相比，调强放射治疗（IMRT）通过限制对周围器官的辐射剂量来减少急性和晚期毒性^[15]。与IMRT相比，机架旋转的VMAT技术在更短的治疗时间内提供了更均匀的剂量分布。VMAT治疗局部晚期直肠癌患者有可能在不损害短期肿瘤学结果的情况下显著减少III~IV级急性及晚期毒性^[16]。

例如小肠是直肠癌放射治疗的主要剂量限制器官。肠道不良反应的发生率与肠道照射剂量和体积密切相关。研究观察到，大容量或大剂量照射肠道时，容易出现严重的肠粘连、肠梗阻，甚至肠穿孔等胃肠道症状。有研究比较分析表明，VMAT方案中小肠的V40和V50均低于IMRT，对保护小肠具有重要意义。同时还发现，大剂量VMAT对膀胱的照射体积和平均剂量也明显减少。MU数与治疗时间呈正相关，VMAT治疗时间短于IMRT。这反过来又有助于降低由于舒适度较低而导致的辐射风险。

在Bekir Hakan Bakkal的研究中，与3D-CRT计划相比，大多数OAR参数明显有利于IMRT计划。膀胱V40值的差异最大（V40值降低高达51.2%），有利于IMRT。与3D-CRT计划相比，IMRT计划几乎减少了直肠癌患者的所有OARs剂量^[17]。

Shih等人在《VMAT与IMRT在直肠癌根治术后辅助放射治疗中的剂量学对比研究》中报道，与调强放射治疗相比，VMAT提供了更好的小肠保护，治疗时间更短，但IMRT对膀胱的剂量较VMAT少，对膀胱起到了很好的保护^[18]。

在Duman E的研究中，VMAT在保护小肠和膀胱方面优于IMRT，IMRT优于CRT。VMAT和IMRT虽然无差异，但对左右股骨的保护作用均优于CRT。

尽管VMAT和IMRT已经发展成为RT在直肠癌中的应用，但这两种技术仍然存在一些局限性，如治疗时间延长，每分数的监测单位数量增加，低剂量域。虽然IMRT在OAR保留方面更好，但增加的体剂量和监测单位有增加辐射致癌的风险^[19]。

当使用较低剂量的暴露于危险器官时，IMRT可能是最佳的选择。而采用VMAT技术可以更好地控制目标剂量，减少股骨头和小肠的高剂量辐射次数，缩短治疗时间，提高放疗设备的使用率。但对其他的危及器官

还需要更多的剂量学研究来验证，通过不同的放射技术来减少正常器官的剂量受量可以有效减轻放疗所带来的不良反应。放射治疗师还应权衡不同放射治疗技术的利弊，根据临床需要和患者需求进行评估，选择合适的放射治疗辅助新治疗技术，并在手术前进行个性化的直肠癌治疗。

三、小节与展望

精准放疗是放疗技术的一大进步，未来它将继续发展和完善，以更好地服务于患者。一方面，精准放疗将会更加个性化和精准化，利用更多的先进技术来制定治疗方案和辐射治疗技术，提高治疗效果和生存率。另一方面，虽然放疗技术的进步解决了临床应用的一部分问题，但在临床工作中仍然存在基于CT的靶区勾画及器官边界存在不确定性、肿瘤治疗分次内及分次间由于体位误差、器官运动和解剖结构变化造成的剂量差异等问题，这些问题限制了肿瘤放射治疗精度和疗效的进一步提升^[20]。

总之，精准放疗是一种先进、高效、个性化和精确的治疗方法，具有优异的治疗效果和较小的毒副作用，适用于多种肿瘤类型和位置。未来，随着技术的不断进步和发展，精准放疗将会更加完善和普及，为患者提供更好的医疗服务。

参考文献

- [1] QIN P, CHEN H, WANG Y, et al. Cancer-associated fibroblasts undergoing neoadjuvant chemotherapy suppress rectal cancer revealed by single-cell and spatial transcriptomics [J]. *Cell Rep Med*, 2023, 4(10): 101231.
- [2] BADEY A, BARATEAU A, DELABY N, et al. [Overview of adaptive radiotherapy in 2019: From implementation to clinical use] [J]. *Cancer Radiother*, 2019, 23(6-7): 581-91.
- [3] 田静, 韩丹, 周涛. 肿瘤放射治疗技术的发展及应用研究 [J]. *中国医刊*, 2022, 57(10): 1064-7.
- [4] YANG W C, HSU F M, YANG P C. Precision radiotherapy for non-small cell lung cancer [J]. *J Biomed Sci*, 2020, 27(1): 82.
- [5] LETSCHERT J G. The prevention of radiation-induced small bowel complications [J]. *Eur J Cancer*, 1995, 31a(7-8): 1361-5.
- [6] XU D, LI G, LI H, et al. Comparison of IMRT

- versus 3D-CRT in the treatment of esophagus cancer: A systematic review and meta-analysis [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2017, 96(31): e7685.
- [7]ZELEFSKY M J, FUKS Z, HAPPERSETT L, et al. Clinical experience with intensity modulated radiation therapy (IMRT) in prostate cancer [J]. *Radiother Oncol*, 2000, 55(3): 241-9.
- [8]CHINO J, ANNUNZIATA C M, BERIWAL S, et al. Radiation Therapy for Cervical Cancer: Executive Summary of an ASTRO Clinical Practice Guideline [J]. *Pract Radiat Oncol*, 2020, 10(4): 220-34.
- [9]YADAV G, BHUSHAN M, DEWAN A, et al. Dosimetric influence of photon beam energy and number of arcs on volumetric modulated arc therapy in carcinoma cervix: A planning study [J]. *Rep Pract Oncol Radiother*, 2017, 22(1): 1-9.
- [10]殷麟, 陈凡, 冯瑞兴, et al. 直肠癌术前放疗 VMAT 与 IMRT 剂量学参数及急性不良反应分析 [J]. *现代肿瘤医学*, 2019, 27(21): 3865-8.
- [11]XIANG M, CHANG D T, POLLOM E L. Second cancer risk after primary cancer treatment with three-dimensional conformal, intensity-modulated, or proton beam radiation therapy [J]. *Cancer*, 2020, 126(15): 3560-8.
- [12]UHL M, STERZING F, HABL G, et al. Breast cancer and funnel chest. Comparing helical tomotherapy and three-dimensional conformal radiotherapy with regard to the shape of pectus excavatum [J]. *Strahlenther Onkol*, 2012, 188(2): 127-35.
- [13]LEE H H, CHEN C H, LUO K H, et al. Five-year survival outcomes of intensity-modulated radiotherapy with simultaneous integrated boost (IMRT-SIB) using forward IMRT or Tomotherapy for breast cancer [J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 4342.
- [14]LIN J C, TSAI J T, CHEN L J, et al. Compared planning dosimetry of TOMO, VMAT and IMRT in rectal cancer with different simulated positions [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(26): 42020-9.
- [15]SHAKIR R, ADAMS R, COOPER R, et al. Patterns and Predictors of Relapse Following Radical Chemoradiation Therapy Delivered Using Intensity Modulated Radiation Therapy With a Simultaneous Integrated Boost in Anal Squamous Cell Carcinoma [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2020, 106(2): 329-39.
- [16]DAPPER H, RODR Í GUEZ I, M Ü NCH S, et al. Impact of VMAT-IMRT compared to 3D conformal radiotherapy on anal sphincter dose distribution in neoadjuvant chemoradiation of rectal cancer [J]. *Radiat Oncol*, 2018, 13(1): 237.
- [17]BAKKAL B H, ELMAS O. Dosimetric comparison of organs at risk in 5 different radiotherapy plans in patients with preoperatively irradiated rectal cancer [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2021, 100(1): e24266.
- [18]DUMAN E, BILEK Y, CEYRAN G. A comparison of radiotherapy treatment planning techniques in patients with rectal cancers by analyzing testes doses [J]. *J Cancer Res Ther*, 2021, 17(1): 56-61.
- [19]BERRINGTON DE GONZALEZ A, CURTIS R E, KRY S F, et al. Proportion of second cancers attributable to radiotherapy treatment in adults: a cohort study in the US SEER cancer registries [J]. *Lancet Oncol*, 2011, 12(4): 353-60.
- [20]ZHU L, ZHU L, SHI H, et al. Evaluating early response of cervical cancer under concurrent chemoradiotherapy by intravoxel incoherent motion MR imaging [J]. *BMC Cancer*, 2016, 16: 79.