

立体定向放射治疗在转移性肝癌中的应用

孙君碟 向作林

摘要 目的 肝脏接受肝动脉和门静脉双重血供,血流丰富,恶性肿瘤大多可转移至肝脏,形成转移性肝癌。转移性肝癌治疗方法较多,但是效果不甚满意。放射治疗是治疗转移性肝癌的方法之一,但是由于放射治疗的技术限制使得放射性肝损伤高发,导致其在肝脏肿瘤中的应用并不如其他常见肿瘤。但是,随着立体定向放射治疗的产生和发展,其良好的局部控制和较小的肝脏毒性作用使得转移性肝癌的放射治疗成为现今对于无法手术患者的一种良好的替代治疗方式。本文就对立体定向放射治疗转移性肝癌的现状进行综述。

关键词 立体定向方式治疗 肝癌 疗效

中图分类号 R73

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2021.04.003

肝脏富含血窦,受肝动脉和门静脉双重血供,常成为恶性肿瘤转移的器官。有研究表明,原发肿瘤进展过程中 25%~50% 可转移到肝脏^[1]。手术切除治疗结直肠癌肝转移癌至今仍然是治疗的“金标准”,但能进行手术治疗的患者较少,大部分患者不适合手术治疗^[2]。因此寻找合适的替代治疗方法治疗转移性肝癌显得尤为重要。肝癌的放射治疗已经出现很多年,但由于放疗技术精准度有限导致对周围正常组织损伤较大,使得放射性肝损伤(radiation-induced liver disease, RILD)发生率一直处于较高水平,从而限制了其应用。随着立体定向放射外科的出现,现在立体定向放射治疗(stereotactic body radiation therapy, SBRT)也开始广泛应用于体部肿瘤。SBRT 将较高的放射治疗剂量精准地集中在肿瘤治疗靶区内,并在到达靶区周围组织时剂量锐减^[3]。SBRT 对于正常肝组织的损伤远小于传统放射治疗,应用其治疗肝脏病灶的 RILD 发生率已大大减少。

一、SBRT 与常规放射治疗

SBRT 与常规放射治疗并不是简单的分割剂量和分割次数上的差别。基于高剂量治疗的 SBRT 在细胞生物学效应上与常规分割也存在差异,并且作为 SBRT 能取得较高的局部控制(local control, LC)和总

体生存(overall survival, OS)的原因之一。细胞 DNA 的损伤是放射治疗的基础。SBRT 不同于常规放射治疗,其较高的放射治疗剂量不仅损伤了更多的 DNA 数量,还造成了更复杂的 DNA 损伤,使得 DNA 的修复变得更加困难从而导致更多肿瘤细胞的死亡^[4]。细胞在细胞周期的不同时期对放射的敏感度不同。G₂ 和 M 期的细胞对放射最敏感,用细胞周期特异性酯酶将细胞阻断在 G₂ 期,细胞的放射敏感度有所提高^[5]。相较于传统放射治疗,SBRT 能延长细胞周期的检查点使得细胞处于放射敏感期从而提高放射治疗的疗效^[6]。残存肿瘤细胞的再增殖也是影响疗效的原因之一。SBRT 对于肿瘤的杀伤能力更加强大,残存的肿瘤细胞再增殖能力被减弱从而减少了肿瘤细胞再增殖引起的放射失败^[7]。

放射治疗不仅破坏了肿瘤细胞,同时对于一些正常细胞也有损伤,其中比较重要的有循环中的淋巴细胞。肿瘤能够不受正常限制生长,主要原因是存在免疫逃避的微环境,对于淋巴细胞的损伤会使得肿瘤的这种作用进一步扩大。淋巴细胞作为放射敏感细胞在血管中流动很容易受到放射线的损伤^[8]。在大多数肿瘤中淋巴减少是放疗后影响预后的因素之一^[9-11]。传统放射治疗对于局部病灶照射时间长、体积大,加上血流流动这一特点,使得受到照射的淋巴细胞更多。而 SBRT 因为照射时间短以及照射位置精确从而减少了对循环血流中淋巴细胞的杀伤作用,因此也能从侧面提高其对肿瘤的杀伤效果。此外,SBRT 对于免疫的激活,恢复免疫抑制的机制是现在研究的热点,免疫联合 SBRT 提高了一部分肿瘤的治疗疗效,但是免疫联合 SBRT 在肝脏肿瘤中的应用

基金项目:国家自然科学基金资助项目(81960525);上海市自然科学基金资助项目(17zr1405300);上海市科技创新项目(19DZ1930903);上海市科技支撑项目(17411962600);江西省自然科学基金资助项目(20192BAB205071);上海市浦东新区科经委民生项目(PKJ2018-Y02)

作者单位:210000 南京医科大学

通讯作者:向作林,电子邮箱:xiangzuolinmd@hotmail.com

目前还有待于进一步探索。

二、SBRT 的剂量选择

SBRT 治疗不同肿瘤时剂量不同。现有研究虽然显示 SBRT 在转移性肝癌治疗后能取得良好的疗效,但其治疗剂量并不统一。肝细胞属于放疗敏感细胞,如何在尽量减少损伤的基础上最大限度地使肿瘤细胞死亡是研究的重要目标之一。危及器官的受量是在制定计划时重要的考虑因素之一,如何能在减少周围危及器官的受量并且又能使肿瘤减小甚至消失,以达到一个较高的局部控制率和较长的生存时间,并让患者得到良好的经济-效益的最大化还需进一步研究。

一项 II 期临床研究采用较高的放射治疗剂量来观察 SBRT 后的长期疗效和毒性反应。研究纳入 76 个病灶,其中 82% 的病灶接受 75Gy/3f 的治疗。治疗后平均 1 年局部控制率高达 94.0% ± 3.1%, 3 年和 5 年局部控制率均达 78.0% ± 5.9%。所有患者 5 年生存率为 17%, 中位生存时间达到 27.6 个月 (95% CI: 23.2 ~ 34.8 个月)。仅 1 例患者在治疗 6 个月时出现 3 级晚期放射反应, 两例患者分别在 5 个月和 7 个月时出现 2 级放射反应, 没有患者出现放射性肝损伤^[12]。这项研究单次分割剂量高达 15Gy, 尽管未发现患者出现放射性肝损伤, 但是进行类似高剂量治疗的并不多。一些研究者进行了相对较低的 SBRT 剂量的 I 期和 II 期的临床研究, 发现 6 次分割对于转移性肝癌的 SBRT 治疗是安全的, 并且大部分患者可以拥有较长的局部控制率^[13]。

加拿大研究者的一项前瞻性研究中, 就对 81 例转移性肝癌分别接受中位剂量为 43Gy/6f 的 SBRT 治疗, 未观察到 2 级及以上的经典或非经典 RILD。49 例 (61%) 患者转氨酶在治疗 3 个月内升高, 23 例 (28%) 患者在治疗 3 个月内出现白蛋白降低, 所有异常指标均为一过性改变。多因素分析显示, 对 700ml 有效肝体积使用更高剂量照射的患者更有可能出现肝酶恶化^[14]。在最近一项 I 期临床研究 RTOG-0438 中, 研究者就 23 例患者进行 10 次分割的 SBRT 疗效分析。每例患者不超过 5 个病灶且病灶总和 ≤ 8cm, 其中 8 例患者接受 40Gy/10f, 7 例接受 45Gy/10f, 8 例接受 50Gy/10f 的放疗。至试验截止, 中位 OS 为 24.1 个月, 仅 1 例接受 45Gy/10f 的患者出现 4 级及以上不良反应^[15]。虽然对于转移性肝癌的 SBRT 治疗疗效可观, 毒性不良反应相对较小, 但其最佳放射治疗剂量现在仍然没有定论, 需要更多的

临床研究。

三、SBRT 与结直肠癌肝转移

结直肠癌肝转移发生率高达 70%, 手术是结直肠癌肝转移患者的首选局部治疗手段, 但是能进行手术的患者并不多^[16]。SBRT 提供了一种可替代、非侵入性的方法来治疗结直肠癌肝转移。加拿大研究者对进行 I 期和 II 期临床研究的肝转移患者中的结直肠癌肝转移患者进行长期随访研究。这些患者均接受 22.7 ~ 62.1Gy/6f 放疗, 并未出现 2 级以上的急性毒性不良反应。患者 1 年 LC 和 OS 为 50% 和 63%, 而 4 年 LC 和 OS 为 26% 和 9%^[14]。一些研究者进行 Meta 分析显示, SBRT 治疗结直肠癌肝转移的 1 年、两年 LC 分别为 67.0% 和 59.3%, 1 年和两年的 OS 分别为 67.18% 和 56.50%, 并且发现生物等效剂量 (biologically effective dose, BED) 的提高与 LC 和 OS 呈线性正相关^[17]。韩国一项针对结直肠癌肝转移 SBRT 的研究结果发现, 70 例患者 103 个转移灶分别在 BED ≤ 80Gy、100 ~ 112Gy 和 ≥ 132Gy 的不同组进行治疗, 总体 2 年 LC 分别为 52%、83% 和 89%, 但在不同 BED 组治疗的患者 LC 也存在差异^[18]。

转移性肝癌除了大部分来自结直肠癌以外, 还有一部分来自胃癌、胰腺癌、乳腺癌、肺癌等。莫菲特癌症中心的研究人员发现了不同类型的恶性肿瘤肝转移对放射治疗敏感度不同, 并通过放射敏感度指数 (radiosensitivity, RSI) 来加以区别^[19]。他们通过 372 个肝转移组织样本发现, 不同原发肿瘤组织肝转移的放射敏感指数比较, 差异有统计学意义 (胃肠道间质瘤 - 0.57, 黑色素瘤 - 0.53, 结直肠神经内分泌 - 0.46, 胰腺神经内分泌 - 0.44, 结直肠腺癌 - 0.43, 乳腺腺癌 - 0.35, 肺腺癌 - 0.31, 胰腺腺癌 - 0.31, 肛鳞状细胞癌 - 0.22, 小肠神经内分泌 - 0.20, $P = 0.000$)。研究发现, 指数越高放射敏感度越差, 结直肠癌肝转移对于放疗相对敏感。在这项研究中除了给出放射治疗的 RSI, 另外还对 27 个结直肠癌转移灶和 11 个非结直肠癌转移灶的 LC 进行比较, 发现这 11 个来自 RSI 较低的原发肿瘤的肝转移灶进行 SBRT 后 2 年 LC (100%) 高于结直肠癌肝转移灶 (59%)^[19]。

米兰人类癌症中心在对 268 个肝转移灶进行分析时, 同样发现结直肠癌来源的转移灶 LC 低于非结直肠癌来源的病灶 ($P = 0.03$), 但是来自非结直肠癌肝转移的病灶大部分来源于 RSI 较低的原发肿瘤^[20]。国际多中心临床试验 NCT01885299 显示, 在

427 例患者 568 个肝转移灶中发现结直肠癌肝转移灶与非结直肠癌转移灶在 LC 方面比较,差异无统计学意义。但此研究与米兰的研究都发现在结直肠癌、乳腺癌、妇科肿瘤肝转移中 OS 存在明显优势^[21]。结直肠癌肝转移发生率较高,一些研究者认为 SBRT 治疗结直肠癌肝转移疗效不及非结直肠癌肝转移患者,但是也有研究者持不同意见,有待于进一步的研究。无论如何 SBRT 对于提高结直肠癌肝转移患者的局部控制还有提高其总体生存都有益,并且可能随着 BED 的提高而提高。

四、SBRT 与其他局部治疗

经动脉栓塞化疗(transcatheter arterial chemoembolization, TACE)是原发性不可切除的肝癌治疗的局部手段之一。在转移性肝癌中,因其与原发肝癌的血供不同,TACE 治疗疗效并不理想。射频消融(radiofrequency ablation, RFA)和微波消融(microwave ablation, MVA)也是转移性肝癌常用的局部治疗手段。关于肝转移肿瘤的立体定向放射治疗疗效报道大多为回顾性,进行对照实验的较少。研究者分析 2000 ~ 2015 年病理诊断为不可切除的肝转移癌,其中,112 例患者行 RFA,170 例患者行 SBRT。2 年 SBRT 患者的局部无病生存率(freedom from local progression, FFLP)为 88.2%,优于行 RFA 的患者(73.9%, $P=0.06$),并且当肿瘤直径 $\geq 2\text{cm}$ 时 SBRT 显示出较高的 FFLP($P<0.01$)^[22]。

一项倾向性研究分析 SBRT 和 MVA 治疗结直肠癌肝转移的无病生存率差别,所有分析病灶最大直径 $<4\text{cm}$,经治疗后 MVA 组的 1 年 FFLP 为 84%,而 SBRT 组的 1 年 FFLP 为 91% (95% CI:81% ~ 95%) 高于 MVA 治疗组($P=0.024$)^[23]。无论是 TACE、RFA 或者 MVA,都是侵入性的有创操作,可能会导致感染或是肿瘤沿着治疗针道的转移,并且对于靠近大血管及肝门部位的肿瘤,由于血液的流通效应,常导致治疗失败。而 SBRT 作为非侵入性的局部治疗方式可能会成为良好的替代治疗方法。尤其对于大病灶以及位置隐蔽的病灶 SBRT 有其不可取代的优势。当然关于 SBRT 与其他肝转移局部治疗方式比较的疗效,有待于更多前瞻性的临床研究。

五、影响 SBRT 疗效的因素

LC 是做局部治疗的关注重点,很多研究在进行分析的时候都会对影响 LC 和 OS 的独立预测因素进行分析。无论何种分析方法,对于 LC 而言,靶区剂量的大小是一致认为的独立预测因素。对于 OS 而

言,肿瘤体积是其独立预测因素^[18, 21]。另外,近年来有专家提出设想,建立了 LC 和 OS 之间关系的预测模型。研究纳入 27 家德国和瑞士的医院,分析了 388 例患者 500 个病灶(291 个肝转移、209 个肺转移)。研究者们发现无论在肺转移还是肝转移患者中,拥有更长局部控制的患者其生存率更高^[24]。随后一些专家在探索结直肠癌肝转移疗效时进行多因素分析也发现局部控制率和患者总体生存和无病生存之间的相关性,获得良好局部控制率的患者在总体生存和无病生存都优于未获得局部控制的患者。LC 与 OS 关系的探索提醒我们,进行 SBRT 治疗虽然是对局部病灶进行治疗,但获得的不仅是更好的局部控制,可能还将影响患者的生存。所以如何用好转移性肝癌的局部治疗手段尤为重要。

六、展望

SBRT 在肝转移癌中越来越显示出其优势,与一些其他局部治疗手段比较,其具有更好的局部控制和较小的毒性不良反应。结直肠癌肝转移发生率较高并且常为多发转移,能手术切除的患者并不多,SBRT 作为无创性局部治疗的手段降低了患者有创操作的风险,同时达到良好的局部控制并且延长患者的生存时间。尽管 SBRT 在转移性肝癌治疗中存在一定优势,但是在实际应用中仍有许多问题亟待解决。到目前为止,国际上并没有规范的治疗剂量和分割方式,目前大部分研究属于回顾性临床研究,并且缺乏大样本与其他治疗方式比较的前瞻性研究,所以对于 SBRT 在转移性肝癌中的应用还需要不断进行研究和探索。

参考文献

- 1 Koshariya M, Jagad RB, Kawamoto J, *et al.* An update and our experience with metastatic liver disease [J]. *Hepato - gastroenterology*, 2007, 54(80): 2232 - 2239
- 2 Chakedis J, Squires MH, Beal EW, *et al.* Update on current problems in colorectal liver metastasis [J]. *Curr Probl Surg*, 2017, 54(11): 554 - 602
- 3 Howells CC, Stinauer MA, Diot Q, *et al.* Normal liver tissue density dose response in patients treated with stereotactic body radiation therapy for liver metastases [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2012, 84(3): e441 - 446
- 4 Núñez MI, McMillan TJ, Valenzuela MT, *et al.* Relationship between DNA damage, rejoining and cell killing by radiation in mammalian cells [J]. *Radiother Oncol*, 1996, 39(2): 155 - 165
- 5 Liu C, Nie J, Wang R, *et al.* The cell cycle G_2/m block is an indicator of cellular radiosensitivity [J]. *Dose Response*, 2019, 17(4): 1559325819891008
- 6 Tian X, Geng J, Zheng Q, *et al.* Single high dose irradiation induces

- cell cycle arrest and apoptosis in human hepatocellular carcinoma cells through the Ras/Raf/MEK/ERK pathways[J]. *Int J Radiat Biol*, 2020, 96(6): 740-747
- 7 Huang Q, Li F, Liu X, *et al.* Caspase 3 - mediated stimulation of tumor cell repopulation during cancer radiotherapy[J]. *Nature Med*, 2011, 17(7): 860-866
 - 8 Venkatesulu BP, Mallick S, Lin SH, *et al.* A systematic review of the influence of radiation - induced lymphopenia on survival outcomes in solid tumors[J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2018, 123: 42-51
 - 9 van Rossum PSN, Deng W, Routman DM, *et al.* Prediction of severe lymphopenia during chemoradiation therapy for esophageal cancer: development and validation of a pretreatment nomogram[J]. *Pract Radiat Oncol*, 2020, 10(1): e16-e26
 - 10 Onal C, Yildirim BA, Guler OC, *et al.* The utility of pretreatment and posttreatment lymphopenia in cervical squamous cell carcinoma patients treated with definitive chemoradiotherapy[J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2018, 28(8): 1553-1559
 - 11 Wang X, Lu J, Teng F, *et al.* Lymphopenia association with accelerated hyperfractionation and its effects on limited - stage small cell lung cancer patients' clinical outcomes [J]. *Ann Transl Med*, 2019, 7(16): 385
 - 12 Scorsetti M, Comito T, Clerici E, *et al.* Phase II trial on SBRT for unresectable liver metastases: long - term outcome and prognostic factors of survival after 5 years of follow - up[J]. *Radiat Oncol*, 2018, 13(1): 234
 - 13 McPartlin A, Swaminath A, Wang R, *et al.* Long - term outcomes of phase 1 and 2 studies of SBRT for hepatic colorectal metastases[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2017, 99(2): 388-395
 - 14 Barry A, McPartlin A, Lindsay P, *et al.* Dosimetric analysis of liver toxicity after liver metastasis stereotactic body radiation therapy[J]. *Pract Radiat Oncol*, 2017, 7(5): e331-e337
 - 15 Dawson LA, Winter KA, Katz AW, *et al.* NRG Oncology/RTOG 0438: a phase 1 trial of highly conformal radiation therapy for liver metastases[J]. *Pract Radiat Oncol*, 2019, 9(4): e386-e393
 - 16 Zampino MG, Magni E, Ravenda PS, *et al.* Treatments for colorectal liver metastases: a new focus on a familiar concept[J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2016, 108: 154-163
 - 17 Petrelli F, Comito T, Barni S, *et al.* Stereotactic body radiotherapy for colorectal cancer liver metastases: a systematic review [J]. *Radiother Oncol*, 2018, 129(3): 427-434
 - 18 Joo JH, Park JH, Kim JC, *et al.* Local control outcomes using stereotactic body radiation therapy for liver metastases from colorectal cancer[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2017, 99(4): 876-883
 - 19 Ahmed KA, Caudell JJ, El - Haddad G, *et al.* Radiosensitivity differences between liver metastases based on primary histology suggest implications for clinical outcomes after stereotactic body radiation therapy[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2016, 95(5): 1399-1404
 - 20 Clerici E, Comito T, Franzese C, *et al.* Role of stereotactic body radiation therapy in the treatment of liver metastases: clinical results and prognostic factors[J]. *Strahlenther Onkol*, 2020, 196(4): 325-333
 - 21 Mahadevan A, Blanck O, Lanciano R, *et al.* Stereotactic Body Radiotherapy (SBRT) for liver metastasis - clinical outcomes from the international multi - institutional RSSearch® Patient Registry[J]. *Radiat Oncol*, 2018, 13(1): 26
 - 22 Jackson WC, Tao Y, Mendiratta - Lala M, *et al.* Comparison of stereotactic body radiation therapy and radiofrequency ablation in the treatment of intrahepatic metastases [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2018, 100(4): 950-958
 - 23 Franzese C, Comito T, Clerici E, *et al.* Liver metastases from colorectal cancer: propensity score - based comparison of stereotactic body radiation therapy vs. microwave ablation[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2018, 144(9): 1777-1783
 - 24 Klement RJ, Abbasi - Senger N, Adebahr S, *et al.* The impact of local control on overall survival after stereotactic body radiotherapy for liver and lung metastases from colorectal cancer: a combined analysis of 388 patients with 500 metastases [J]. *BMC Cancer*, 2019, 19(1): 173

(收稿日期: 2020-09-04)

(修回日期: 2020-09-25)

直肠癌保肛术后低位前切除综合征研究进展

彭丽洁 李国胜

摘要 结直肠癌发生率及病死率均居全球恶性肿瘤的第3位,由于其早期无典型临床症状,大部分患者出现症状时,往往已经处于进展期。目前直肠癌的治疗仍然以手术为主,随着外科技术的进步,低位直肠前切除术已经成为了中低位直肠癌的主要手术方式,但25%~80%的患者术后出现了大便急迫、大便失禁等肠道功能紊乱症状,对患者术后生活质量造成很大的影响,

基金项目:贵州省科技厅基金资助项目(黔科合LH字[2016]7231号)

作者单位:550025 贵阳,贵州医科大学、贵州医科大学附属医院肛肠外科

通讯作者:李国胜,副主任医师,硕士生导师,电子信箱:liguoshengliushu@163.com