

· 综 述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2020.19.032

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20200629.1502.038.html\(2020-06-29\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20200629.1502.038.html(2020-06-29))

直肠癌术前放疗剂量及其分割模式的研究进展*

李超,罗焕丽综述,靳富[△],王颖[▲]审校
(重庆大学附属肿瘤医院放疗科 400030)

[摘要] 在中国,结直肠癌位于恶性肿瘤发病人数的第 3 位和死亡人数的第 5 位。在癌症负担总体持续上升的背景下,其仍是肿瘤患者的主要死因之一,对其的防控形势依然严峻。作为直肠癌研究热点之一的术前放疗,三野、四野的三维适形技术目前被广泛采用,但其最佳的放疗剂量及其分割模式尚未定论。虽然调强放疗已经在前列腺癌、头颈部肿瘤等的治疗中发挥着重大作用,但其在直肠癌治疗中却存在不少争议。三维适形与调强放疗的技术混合,以及调强中同步推量的使用让体外放疗的剂量分割模式更具可变性。然而,放疗剂量的增加既可通过体外调强放疗同步推量来实现,也可通过直肠内近距离照射技术来进行补量。对于高剂量率体内照射,人们同样赋予了多样化的剂量及其分割方式。

[关键词] 直肠癌;术前放疗;剂量分割;临床终点

[中图分类号] R735.37

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2020)19-3288-05

Research progress on dose fractionation of preoperative radiotherapy for rectal cancer*

LI Chao, LUO Huanli, JIN Fu[△], WANG Ying[▲]

(Department of Radiology, Chongqing University Cancer Hospital, Chongqing 400030, China)

[Abstract] In China, colorectal cancer ranks third in terms of incidence but fifth in terms of mortality. The global burden of cancer continues to increase largely, and it still remains one of the major causes of death for cancer patients. The situation remains grim. Preoperative radiotherapy is one of the hot topics in rectal cancer research, and three-dimensional radiotherapy (3D-CRT) with three- or four-fields technique is commonly used. However, the optimal radiotherapy dose and its fractionation remain unresolved. Although intensity-modulated radiation therapy (IMRT) has played an important role in the treatment of prostate cancer, head and neck tumors and so on, it is still controversial in the treatment of rectal cancer. Both the combination of 3D-CRT and IMRT and the use of simultaneous integrated boost (SIB) by IMRT make the dose fractionation more variable. Moreover, the dose escalation can be achieved either by IMRT-SIB or by brachytherapy. For high-dose rate brachytherapy, different dose fractionation is also delineated.

[Key words] rectal cancer; preoperative radiotherapy; dose fractionation; clinical endpoint

2018 年 11 月, BRAY 等^[1] 公布了全球 185 个国家 36 个癌症病种的发病率和病死率; 数据显示: 仅 2018 年, 就有超过 180 万例患者被诊断为新发结直肠癌病例, 并有约 88.1 万例结直肠癌患者死亡, 该数字稳居全球癌症发病人数的第 3 位和死亡人数的第 2 位。2019 年 1 月, 国家癌症中心也发布了最新完成的 2015 年中国恶性肿瘤流行情况分析报告^[2], 该报告中结直肠癌同样位于我国恶性肿瘤发病人数的第 3 位

(38.8 万) 和死亡人数的第 5 位(18.7 万)。在癌症负担总体持续上升的背景下, 结直肠癌仍是肿瘤患者的主要死因之一, 对其的防控形势依然严峻。

早在 2004 年, 德国直肠癌研究小组指出, 如果使用术前放疗, 并采用三野或四野的照射方式, 可在降低放疗不良反应发生率的同时把局部复发率从 13% 降至 6%^[3]。至此, 术前放疗成为了直肠癌研究的热点之一。Stockholm III 试验利用长、短程放疗两种剂

* 基金项目: 国家自然科学基金项目(11575038, 81972857); 2017 年重庆市院士牵头科技创新引导专项项目(cstc2017jcyj-yszx0001)。作者简介: 李超(1984—), 工程师, 硕士, 主要从事肿瘤放射治疗工作。△ 通信作者, E-mail: jfajz@126.com。▲ 共同通信作者, E-mail: wanying1967_cq@126.com。

量分割模式,并结合与手术时间的间隔进行对比研究,于 2017 年 3 月公布了其长达 19 年的临床测试结果^[4],宣布了术前放疗的“最佳”剂量分割方案和手术间隔时间,其本质也只是在长、短程放疗方案中进行二选一。因此,本文结合体外放疗的适形、调强技术与体内高剂量率照射,总结了近年来直肠癌术前放疗的剂量及其分割模式的相关报道,为后续研究提供参考。

1 体外照射:三维适形放疗

在过去的 20 年里,众多肿瘤中心都开展了关于直肠癌术前放疗最佳剂量及其分割模式的临床研究。其中较为著名的如波兰和澳大利亚的试验,这些试验都对比分析了临床分期 T3/T4 的直肠癌患者进行长程放疗(28.0×1.8 Gy,4~6 周后手术)与短程放疗(5×5 Gy,7 d 内手术)的测试结果^[5-7]。研究发现,在术后并发症、局部控制率、晚期毒性、无复发生存率、无病生存率及总生存率方面二者无显著差异,但长程放疗具有显著更高的急性辐射毒性。2017 年,Stockholm III 试验对比了长程放疗(25×2 Gy,4~8 周后手术)与短程放疗(5×5 Gy,7 d 内手术或 4~8 周后手术)的效果^[4]。研究发现,3 种模式在局部复发、远处转移、无复发生存率和总生存率方面并无显著差异。与 1 周内手术的短程放疗相比,延迟手术可显著减少术后并发症;然而,在这些患者中,约 7% 的患者会出现急性辐射毒性。目前,这 3 种剂量模式都普遍流行于各大欧美国家(国内也有部分肿瘤中心在使用该模式)。

为了进一步降低放疗不良反应发生率,中国抗癌协会在 2001 年提出了一种不同于上述模式的全新剂量及其分割方案:10×3 Gy(单次 3 Gy,共 10 次,14 d 后手术)^[8]。该研究最终发现,30 Gy 放疗模式在保持同等水平的肿瘤局部控制率和总生存率的前提下,还可把 3 级以上的急性毒性发生率从长程放疗的 6%^[9]与短程放疗的 2.4%^[10]进一步降低至仅 1.2%,总的 3 级以上的晚期毒性发生率降至 2.7%^[11]。

曾经有种假设,术前加速超分割模式会明显改善直肠癌远期临床结果。人们历经 9 年时间的研究,最终发现,14×(2×1.5)Gy(单次 1.5 Gy,1 d 2 次,每次时间间隔大于 6 h,放疗后 1~2 周手术)的分割模式除了在患者生存期间的身体机能、心理情感及社会功能等方面比大分割表现优越外,在肿瘤局部控制率和总生存率上并无明显优势^[12]。另外,直肠癌放疗中肿瘤细胞会产生加速再增殖,并引起局部复发的风险。研究发现,直肠癌肿瘤细胞的再增殖一般会发生延迟,并出现在放疗后的第 7 天左右^[13]。为了使整个放疗的持续时间小于再增殖的延迟时间,人们采用了 5×(2×2.5)Gy(单次 2.5 Gy,1 d 2 次,每次时间间隔大于 6 h)的加速超分割方式。此外,1×5 Gy、10×2

Gy、3.1×5.0 Gy、5×3 Gy、13.00×1.92 Gy、18.00×1.75 Gy、5×4 Gy、15.0×2.3 Gy、20×2 Gy、23×2 Gy、31.0×1.8 Gy、10.0×3.2 Gy、18.00×(2.00×1.25) Gy、30.00×1.75 Gy 等各种方案层出不穷^[14-18]。

虽然术前放疗的目标是将复发风险降至最低,提高生存率,减少不良反应,但不同的剂量分割策略会导致不同的临床结果。然而,等待肿瘤病理完全缓解(pCR)却具有特定的临床意义。这是因为其不仅有助于确定最佳手术时机,增加 R0(无肿瘤残留)的切除概率;而且 pCR 的患者将有可能采用等待观察法或局部切除术进行治疗,并有很高的概率获得较长期的无病生存与总生存。因此,获得较好的剂量响应关系对于术前放疗至关重要。

1.1 早期临床终点:pCR

临床中用于评估肿瘤靶区剂量响应的参数有很多种,如 T/N 降期、pCR 等。中国抗癌协会使用的 30 Gy 剂量方案的 pCR 仅为 4.5%,降期率为 70.2%^[11];而短程与长程放疗的 pCR 值可分别达到 11.8%和 16.1%^[5,19]。研究发现,放疗总剂量的增加会显著提高肿瘤的响应率。WILTSHIRE 等^[20]证实,如果把放疗剂量从 40 Gy 增加到 46 Gy 和 50 Gy,则相应的 pCR 率则会由 15%提高到 23%和 33%。此外,化疗、手术时间间隔、近距离放疗等也都会影响 pCR 率。

1.2 长期临床终点:局部复发与生存

早期的 1 篇系统综述发现,当术前放疗的生物等效剂量大于 30 Gy 时,局部复发风险将会显著降低,生存率也会显著提高^[21],并且局部复发风险的减小值与生物等效剂量还存在着线性正相关。生物等效剂量每增加 1 Gy,局部复发风险就会降低 1.36%~1.72%^[22-24]。如果按照这种线性模型计算,68.8~73.5 Gy 的生物等效剂量就能得到 100%的局部控制率;然而,生存率与剂量之间并不存在上述的线性关系。WILTSHIRE 等^[20]发现,如果把放疗剂量从 40 Gy 增加到 46 Gy 和 50 Gy,则相应的 2 年无局部复发生存率分别为 72%、90%、89%,无病生存率分别为 62%、84%、78%,总生存率分别为 72%、94%、92%。统计分析证明,放疗剂量大于 46 Gy 将会显著改善患者的生存率,而 46 Gy 与 50 Gy 所引起的临床效果其实已无显著差异。

1.3 不良反应:急性和晚期毒性

大量临床试验表明,短程放疗和长程放化疗在晚期严重毒性和生活质量方面无显著差异,而长程放化疗只会明显增加 3~4 级的急性毒性。最近 1 项回顾性分析显示,新辅助放化疗后的放疗推量并未增加 2

级以上的慢性毒性^[25]。有趣的是, RTOG 0012 临床试验将超分割放疗(55~60 Gy)与常规放疗(50~55 Gy)进行了比较, 并发现了相似的急性和晚期毒性^[26]。至于手术时间间隔对毒性的影响, Stockholm III 试验显示, 放疗后 1 周内手术的急性毒性小于 1%, 而间隔 4~8 周后手术的急性毒性为 5%~7%^[4]。

2 体外照射: 调强放疗

从三维适形到调强放疗, 特别是同步推量技术(SIB)的跨越已经在头颈部肿瘤、前列腺癌、非小细胞肺癌等病种的治疗方面显示出了明显的优势^[27-29], 但在直肠癌方面的矛盾却不断涌现。

不久前, 多个回顾性研究已经证实, 相对于三维适形, 术前固定野调强放疗(IMRT)不仅可以显著降低胃肠道、泌尿生殖系统的放疗毒性, 还可以明显降低肿瘤病灶的局部控制率^[30-31]。同时期推进的前瞻性研究也同样得出了相似的结论, 例如 19.0×2.5 Gy 和 20.00×2.37 Gy 的调强放疗(放疗后 4~6 周手术)在中位随访 55 个月后, 局部控制率为 100%, 无病生存率与总生存率分别为 84%、87%^[32]。

而且, 当人们采用 IMRT-SIB 技术进行盆腔照射 22×1.9 Gy, 肿瘤病灶照射 22×2.1 Gy(临床 T 分期小于或等于 3)或者 22×2.2 Gy(临床 T 分期为 4)后, 3 级以上的急性毒性发生率仅为 2.4%, pCR 率为 25.5%; 而这部分患者的 2 年局部控制率、无病生存率、总生存率全部为 100%^[33]。在此基础上人们进一步推量, 盆腔照射 23×2 Gy, 肿瘤病灶照射 23.0×2.5 Gy, 30.6% 的患者出现了 pCR, 这就意味着这部分患者将有更大的可能性获得较长的生存期^[34]。

但是, IMRT 技术在改善临床治疗效果的同时也遭到了质疑。1 项回顾性研究表明, 调强放疗会直接导致手术 R0 切除率和保肛率下降^[35]。有研究也发现, 若先用总量为 25.0×1.8 Gy 进行 IMRT 照射, 随后使用 3D-CRT 进行 3.0×1.8 Gy 的补量照射, 2 级以上的胃肠道毒性率为 51.5%, 远远大于预期目标(28%)^[36]。

术前调强放疗在直肠癌中的作用目前仍有待确定。今后必然会启动更多的前瞻性研究, 进一步探索其在临床上的表现。但是迄今为止, 术前放疗的大多数剂量及其分割模式都是基于各个治疗中心的临床经验。同时, 也必须清楚地认识到调强技术具有很强的挑战性。放疗靶区的精确定义, 剂量-体积参数的严格限定, 质量保障及控制的完整执行都会对临床疗效产生很大的影响; 另一方面, 也必须考虑到调强放疗固有的局限性, 即剂量不均匀性和额外的积分剂量。此外, 直肠癌患者的入组选择、临床结果的评价体系、各种化疗药物的使用, 以及体内近距离放疗的推量, 所有这些都对体外放疗新技术的评估带来一定的困难。

3 体内近距离放疗

放疗剂量的增加可通过体外调强放疗 SIB 技术来实现, 也可以通过直肠内近距离照射技术进行推量。但是如前所述, 由于术前调强仍存在争议, 总量大于 60 Gy 的体外照射鲜有报道, 远期临床效果评估的数据少之又少, 对于体外照射总剂量的继续增加人们应持谨慎态度。

而针对高剂量率体内照射剂量及其分割模式, 人们通常会结合体外照射给予 1×10 Gy、1×5 Gy、2×5 Gy 3 种方案^[37-40], 也有少数研究仅采用体内照射, 如处方量为 4.0×6.5 Gy^[41]。其中, 一项随机对照研究就发现在 28.0×1.8 Gy 的体外照射基础上进行 2×5 Gy 的体内照射并不能显著改善近期临床终点, 如 pCR、急性不良反应^[39]。经过长期的随访, 在远期临床终点方面如: 术后并发症、无进展生存期、总生存期, 体内照射的额外推量也并没有带来多大益处^[39, 42]。对于仅采用体内照射的研究, 人们发现其在大多数临床终点上的表现与体外+体内的照射模式完全具有可比性, 如 2017 年的 1 项系统综述报道称体外+体内照射的 pCR 率为 23.3%, 但如果只进行体内照射该值也可达到 23.8%^[43]。

然而, 目前这种对照性研究仅从剂量学上进行对比分析是否具有真正的临床意义尚存争议。一方面是由于近距离治疗快速跌落的剂量特点所导致的处方点剂量可能与肿瘤的平均剂量相差很大, 并不能代表肿瘤的平均剂量; 另一方面是不同的研究中心所采用的处方点位置也不尽相同。

4 小结

按照 NCCN 指南的建议, 直肠癌的体外放疗可采用三、四野的三维适形技术, 但在临床试验和特定临床情形下, 如放疗后复发的患者均可进行调强放疗。体外放疗手段的增加, 再结合近距离放疗的额外推量无疑使放疗剂量及其分割模式更加多样化, 如何从中选取最佳模式还有待更多的临床研究加以证实。

参考文献

- [1] BRAY F, FERLAY J, SOERJOMATARAM I, et al. Global cancer statistics 2018; GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2018, 68(6):394-424.
- [2] 郑荣寿, 孙可欣, 张思维, 等. 2015 年中国恶性肿瘤流行情况分析[J]. 中华肿瘤杂志, 2019, 41(1):19-28.
- [3] SAUER R, BECKER H, HOHENBERGER W, et al. Preoperative versus postoperative chemo-

- radiotherapy for rectal cancer [J]. *N Engl J Med*, 2004, 351(17):1731-1740.
- [4] ERLANDSSON J, HOLM T, PETTERSSON D, et al. Optimal fractionation of preoperative radiotherapy and timing to surgery for rectal cancer (Stockholm III): a multicentre, randomised, non-blinded, phase 3, noninferiority trial [J]. *Lancet Oncol*, 2017, 18(3):336-346.
- [5] 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.
- [6] NGAN S Y, BURMEISTER B, FISHER R J, et al. Randomized trial of short-course radiotherapy versus long-course chemoradiation comparing rates of local recurrence in patients with T3 rectal cancer: trans-tasman radiation oncology group trial 01. 04 [J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30(31):3827-3833.
- [7] ANSARI N, SOLOMON M J, FISHER R J, et al. Acute adverse events and postoperative complications in a randomized trial of preoperative short-course radiotherapy versus long-course chemoradiotherapy for T3 adenocarcinoma of the rectum: trans-tasman radiation oncology group trial (TROG 01. 04) [J]. *Ann Surg*, 2017, 265(5):882-888.
- [8] ZHAN T, GU J, LI M, et al. Intermediate-fraction neoadjuvant radiotherapy for rectal cancer [J]. *Dis Colon Rectum*, 2013, 56(4):422-432.
- [9] BRAENDENGEN M, TVEIT K M, BERGLUND A, et al. Randomized phase III study comparing preoperative radiotherapy with chemoradiotherapy in nonresectable rectal cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2008, 26(22):3687-3694.
- [10] MARIJNEN C A, KAPITEIJN E, VAN DEVELDE C J, et al. Acute side effects and complications after short-term preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision in primary rectal cancer: report of a multicenter randomized trial [J]. *J Clin Oncol*, 2002, 20(3):817-825.
- [11] ZHU X G, LI J L, LI X F, et al. Two-week course of preoperative radiotherapy for locally advanced rectal adenocarcinoma: 8 years' experience in a single institute [J]. *Am J Clin Oncol*, 2017, 40(3):266-273.
- [12] WZIETEK I, KRYJ M, IDASIAK A, et al. Randomized clinical trial on hyperfractionated versus hypofractionated preoperative radiotherapy for rectal cancer: long term outcomes including quality of life assessment [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2014, 90:S21.
- [13] Colorectal Cancer Collaborative Group. Adjuvant radiotherapy for rectal cancer: a systematic overview of 8,507 patients from 22 randomised trials [J]. *Lancet*, 2001, 358(9290):1291-1304.
- [14] GLIMELIUS B, GRÖNBERG H, JÄRHULT J, et al. A systematic overview of radiation therapy effects in rectal cancer [J]. *Acta Oncol*, 2003, 42(5/6):476-492.
- [15] ORTHOLAN C, ROMESTAING P, CHAPET O, et al. Correlation in rectal cancer between clinical tumor response after neoadjuvant radiotherapy and sphincter or organ preservation: 10-year results of the Lyon R 96-02 randomized trial [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2012, 83(2):e165-171.
- [16] BURBACH J P, DEN HARDER A M, INTVEN M, et al. Impact of radiotherapy boost on pathological complete response in patients with locally advanced rectal cancer: a systematic review and meta-analysis [J]. *Radiother Oncol*, 2014, 113(1):1-9.
- [17] GLIMELIUS B. Neo-adjuvant radiotherapy in rectal cancer [J]. *World J Gastroenterol*, 2013, 19(46):8489-8501.
- [18] IDASIAK A, GALWAS-KLIBER K, BEHRENDT K, et al. Pre-operative hyperfractionated concurrent radiochemotherapy for locally advanced rectal cancers: a phase II clinical study [J]. *Br J Radiol*, 2017, 90(1074):20160731.
- [19] PETTERSSON D, LÖRINC E, HOLM T, et al. Tumour regression in the randomized Stockholm III Trial of radiotherapy regimens for rectal cancer [J]. *Br J Surg*, 2015, 102(8):972-978.
- [20] WILTSHIRE K L, WARD I G, SWALLOW C, et al. Preoperative radiation with concurrent chemotherapy for resectable rectal cancer: effect of dose escalation on pathologic complete response, local recurrence-free survival, disease-

- free survival, and overall survival[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2006, 64(3):709-716.
- [21] WONG R K, TANDAN V, DE SILVA S, et al. Pre-operative radiotherapy and curative surgery for the management of localized rectal carcinoma[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2007, 2: CD002102.
- [22] VIANI G A, STEFANO E J, SOARES F V, et al. Evaluation of biologic effective dose and schedule of fractionation for preoperative radiotherapy for rectal cancer: meta-analyses and meta-regression [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2011, 80(4):985-991.
- [23] JIN F, ZHOU J, LUO H L, et al. The impacts of dose-time-fractionation schedules on pathological complete response rate (pCR) and local recurrence (LR)[J]. *Ann Oncol*, 2019, 30(9):22-24.
- [24] JIN F, LUO H L, ZHOU J, et al. Dose-time fractionation schedules of preoperative radiotherapy and timing to surgery for rectal cancer [J]. *Ther Adv Med Oncol*, 2020, 12: 1758835920907537.
- [25] BADA KHSHI H, ISMAIL M, BOSKOS C, et al. The role of concomitant radiation boost in neoadjuvant chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer[J]. *Anticancer Res*, 2017, 37(6):3201-3205.
- [26] MOHIUDDIN M, PAULUS R, MITCHELL E, et al. Neoadjuvant chemoradiation for distal rectal cancer: 5-year updated results of a randomized phase 2 study of neoadjuvant combined modality chemoradiation for distal rectal cancer[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2013, 86(3):523-528.
- [27] JACOBS B L, ZHANG Y, SCHROECK F R, et al. Use of advanced treatment technologies among men at low risk of dying from prostate cancer[J]. *JAMA*, 2013, 309(24):2587-2595.
- [28] NUTTING C M, MORDEN J P, HARRINGTON K J, et al. Parotid-sparing intensity modulated versus conventional radiotherapy in head and neck cancer (PARSPORT): a phase 3 multicentre randomised controlled trial[J]. *Lancet Oncol*, 2011, 12(2):127-136.
- [29] CHUN S G, HU C, CHOY H, et al. Impact of intensity-modulated radiation therapy technique for locally advanced non-small-cell lung cancer: a secondary analysis of the nrg oncology RTOG 0617 randomized clinical trial[J]. *J Clin Oncol*, 2017, 35(1):56-62.
- [30] HUANG C M, HUANG M Y, TSAI H L, et al. A retrospective comparison of outcome and toxicity of preoperative image-guided intensity-modulated radiotherapy versus conventional pelvic radiotherapy for locally advanced rectal carcinoma[J]. *J Radiat Res*, 2017, 58(2):247-259.
- [31] NG S Y, COLBORN K L, CAMBRIDGE L, et al. Acute toxicity with intensity modulated radiotherapy versus 3-dimensional conformal radiotherapy during preoperative chemoradiation for locally advanced rectal cancer[J]. *Radiother Oncol*, 2016, 121(2):252-257.
- [32] ARBEA L, MARTÍNEZ-MONGE R, DÍAZ-GONZÁLEZ J A, et al. Four-week neoadjuvant intensity-modulated radiation therapy with concurrent capecitabine and oxaliplatin in locally advanced rectal cancer patients: a validation phase II trial[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2012, 83(2):587-593.
- [33] BUT-HADZIC J, VELENIK V. Preoperative intensity-modulated chemoradiation therapy with simultaneous integrated boost in rectal cancer: 2-year follow-up results of phase II study[J]. *Radiol Oncol*, 2018, 52(1):23-29.
- [34] HERNANDO-REQUEJO O, LÓPEZ M, CUBILLO A, et al. Complete pathological responses in locally advanced rectal cancer after preoperative IMRT and integrated-boost chemoradiation[J]. *Strahlenther Onkol*, 2014, 190(6):515-520.
- [35] SUN Z, ADAM M A, KIM J, et al. Intensity-modulated radiation therapy is not associated with perioperative or survival benefit over 3d-conformal radiotherapy for rectal cancer[J]. *J Gastrointest Surg*, 2017, 21(1):106-111.
- [36] HONG T S, MOUGHAN J, GAROFALO M C, et al. NRG oncology radiation therapy oncology group 0822: a phase 2 study of preoperative chemoradiation therapy using intensity modulated radiation therapy in combination with capecitabine and oxaliplatin for patients with locally advanced rectal cancer[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2015, 93(1):29-36.

- [21] 杨友丽,汪飞,胡顺金. 中药结肠透析对慢性肾脏病治疗作用的研究进展[J]. 中医药临床杂志, 2012,24(6):586-588.
- [22] 王亚平,霍延红,杨永红,等. 高位结肠清洗、透析、中药保留灌肠治疗肾衰竭期的临床观察[J]. 中华保健医学杂志,2013,15(4):335-336.
- [23] 毛东东,熊飞,张燕敏,等. 结肠透析在肾脏病中应用的研究进展[J]. 湖南中医药杂志,2018,34(9):194-196.
- [24] 邹方鹏,孟昭琛. 吕贵东运用四炭汤中药灌肠联合结肠透析治疗肾衰病肾虚浊毒症患者临床经验[J]. 临床医药文献杂志,2016,3(29):5891-5893.
- [25] 熊飞,张燕敏,陈伟栋,等. 结肠透析治疗慢性肾衰竭的有效性和安全性[J]. 中国中西医结合肾病杂志,2013,14(12):1108-1110.
- [26] 呼延小媛,邢春光,张瑞芹,等. 中老年慢性肾衰竭患者改良结肠透析方法的对比研究[J]. 中华保健医学杂志,2010,12(2):103-105.
- [27] 鲁汉锋,林懿. 中药结肠透析治疗慢性肾功能衰竭 56 例[J]. 江西中医药,2010,5(41):25.
- [28] 宋靖. 结肠透析配合中药灌肠治疗慢性肾功能不全的护理体会[J]. 当代护士,2012,20(4):114-115.
- [29] 孙蕾,王惠新,高珺,等. 高通量血液透析联合血液灌流对尿毒症并发症疗效观察[J]. 当代护士,2012,20(4):115-117.
- [30] 李静,唐湘. 大黄加序贯结肠透析治疗早中期慢性肾功能衰竭的护理[J]. 西部医学,2010,22(9):1752.
- [31] 宋辉,梁晓平. 高位结肠透析联合中药保留灌肠对慢性肾衰患者肾功能的影响[J]. 世界中医药,2016,11(11):2301-2303.
- [32] 成素萍. 结肠透析治疗慢性肾衰竭临床护理对策[J]. 中西医结合心血管病杂志,2018,6(13):141.
- [33] 马莉冰,王鸿涛. 高位结肠透析治疗对改善老年慢性肾衰竭患者的临床症状观察[J]. 中华保健医学杂志,2012,14(1):36-38.
- [34] 陶红,邢春光. 背景音乐在老年慢性肾功能不全患者结肠透析过程中的应用效果[J]. 中国美容医学,2012,21(12):159-160.
- [35] 黎姣. 人性化护理在结肠透析中的应用[J]. 全科护理,2011,9(1B):108-109.
- [36] 易丹. 心理干预对慢性肾衰早中期结肠透析病人负性情绪的影响[J]. 当代护士,2012,20(6):156-159.

(收稿日期:2020-01-18 修回日期:2020-04-02)

(上接第 3292 页)

- [37] JAKOBSEN A, MORTENSEN JP, BISGAARD C, et al. Preoperative chemoradiation of locally advanced T3 rectal cancer combined with an endorectal boost[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys,2006,64(2):461-465.
- [38] JAKOBSEN A, MORTENSEN J P, BISGAARD C, et al. A COX-2 inhibitor combined with chemoradiation of locally advanced rectal cancer: a phase II trial[J]. Int J Colorectal Dis,2008,23(3):251-255.
- [39] JAKOBSEN A, PLOEN J, VUONG T, et al. Dose-effect relationship in chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer: a randomized trial comparing two radiation doses[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys,2012,84(4):949-954.
- [40] SUN MYINT A, MUKHOPADHYAY T, RAMANI V S, et al. Can increasing the dose of radiation by HDR brachytherapy boost following pre operative chemoradiotherapy for advanced rectal cancer improve surgical outcomes? [J]. Colorectal Dis,2010,12 Suppl 2:30-36.
- [41] VUONG T, DEVIC S. High-dose-rate pre-operative endorectal brachytherapy for patients with rectal cancer[J]. J Contemp Brachytherapy,2015,7(2):183-188.
- [42] APPELT A L, VOGELIUS I R, PLØEN J, et al. Long-term results of a randomized trial in locally advanced rectal cancer: no benefit from adding a brachytherapy boost[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys,2014,90(1):110-118.
- [43] BUCKLEY H, WILSON C, AJITHKUMAR T. High-dose-rate brachytherapy in the management of operable rectal cancer: a systematic review[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys,2017,99(1):111-127.

(收稿日期:2020-02-09 修回日期:2020-04-27)