

放疗技术在直肠癌术前治疗中的应用与研究进展

常 娜,钱立庭,赵于飞,吴爱林

(安徽医科大学附属省立医院,安徽省肿瘤医院,安徽 合肥 230031)

摘 要:放射治疗是局部晚期直肠癌治疗的一个重要组成部分。术前放疗联合化疗有利于降低直肠癌局部复发率,同时又能提高患者的保肛率。近年来,多项研究对如何进一步提高放疗疗效和放疗技术的选择等问题进行了探索。该文除了讨论直肠癌术前放疗的基本作用,同时对术前放疗的技术进行分析,比较其优劣。此外,还对直肠癌术前放疗技术的新理念进行探讨,为临床上对术前放疗方案的选择提供参考。

关键词:直肠癌;术前放疗;局部复发率;放疗技术

中图分类号:R735.3*7 文献标识码:A 文章编号:1004-0242(2019)11-0861-08

doi:10.11735/j.issn.1004-0242.2019.11.A009

Application of Radiotherapy in Preoperative Treatment of Rectal Cancer

CHANG Na, QIAN Li-ting, ZHAO Yu-fei, WU Ai-lin

(Provincial Hospital Affiliated to Anhui Medical University, Anhui Provincial Cancer Hospital, Hefei 230031, China)

Abstract: Radiation therapy is an important component of the comprehensive treatment of locally advanced rectal cancer. Preoperative radiotherapy combined with chemotherapy is beneficial to reduce the local recurrence rate of rectal cancer, and at the same time improve the anal retention rate of patients. In recent years, a number of studies have explored how to further improve the efficacy of radiotherapy and how to choose the modalities of radiotherapy. This article describes the roles of preoperative radiotherapy for rectal cancer, introduces the techniques of preoperative radiotherapy and compares advantages and disadvantages of different techniques. In addition, the new concept and new techniques of preoperative radiotherapy for rectal cancer are also discussed to provide a reference for the clinical application.

Key words: rectal cancer; preoperative radiotherapy; local recurrence rate; radiation technique

结直肠癌是我国常见癌症之一。近年来,结直肠癌的发病率有明显的上升,同时其死亡率也有明显的上升趋势^[1-4]。在我国结直肠癌的患者中,大约有75%~80%的患者是直肠癌^[5]。直肠癌的主要治疗方法是手术,但是术后局部复发率比较高,保肛率较低,从而影响了患者的生活质量。大多数直肠癌患者在确诊时已属于中晚期病变。新辅助放化疗常用来治疗局部晚期的Ⅱ~Ⅲ期直肠癌^[6]。在我国,对于T₃和/或N+的可切除直肠癌患者,推荐在手术前进

行放疗结合化疗的治疗模式;对于那些T₄或局部晚期不可切除的直肠癌患者,则建议必须行手术前的放疗联合化疗的治疗模式。新辅助放化疗目的,是使肿瘤降体积、降期,提高手术切除率,提高保肛率,同时延长患者无病生存期(disease free survival, DFS);但是推荐新辅助放化疗仅适用于肿瘤距肛门<12cm的直肠癌患者。放射治疗在减少直肠癌患者的局部复发方面,具有非常明确的作用^[7]。新辅助放疗联合化疗,明显提高了患者的5年局部控制率^[8]。本文主要概述放疗技术在Ⅱ~Ⅲ期直肠癌术前治疗中的应用与进展。

收稿日期:2019-05-26;修回日期:2019-07-30

基金项目:国家自然科学基金(11805198);科技部重点研发项目(2016YFB1000905)

通信作者:常 娜, E-mail:13855118936@163.com

1 术前放疗的优缺点和直肠癌的靶区勾画

1.1 术前放疗的优缺点

临床上三维适形放疗 (three-dimensional conformal radiotherapy, 3D-CRT) 及调强放疗 (intensity-modulated radiotherapy, IMRT) 在直肠癌治疗中得到广泛应用, 3D-CRT、IMRT 与常规放疗技术相比可降低放疗急性不良反应, 增加患者对放疗的耐受性。术前放疗联合化疗, 有诸多优点: 可以使生存率提高, 降低局部复发率; 可防止手术时癌细胞的播散, 减少局部和盆腔种植; 可以使肿瘤瘤体缩小, 扩大手术的适应证; 并且松懈癌性黏连, 提高手术的切除率。①可使肿瘤“降期”、“降体积”, 甚至对部分的肿瘤可以达到病理完全缓解 (pathologic complete response, pCR)。术前放化疗可使 42% 的患者达到 T 降期^[9]。在术前放疗后, 直肠癌可能会在组织学上被根除^[10]。②术前放疗结合化疗可提高低位直肠癌的保肛率。新辅助放化疗已经成为局部晚期直肠癌的标准治疗方法, 能达到较好的肛门括约肌保存率。括约肌保存率可达 85.2%, 有 14.3% 达到病理 pCR^[11]。③减少术后原发肿瘤的局部复发率。研究表明, 术前放疗具有良好的耐受性, 可以提高直肠癌患者的手术切除率、局部控制率以及生存率^[12]。④有望提高生存率。当术前放疗用于高风险直肠癌时, 可以改善直肠癌的局部控制, 并可能提高患者的生存率^[13]。同期调强放疗联合卡培他滨治疗局部晚期直肠癌, 可以明显提高局部控制率、1 年生存率和 2 年生存率^[14]。⑤既可以杀灭亚临床病灶, 又可以减少术中肿瘤种植的机会。手术前小肠的活动较好, 受照射的容积较小, 有着较轻的晚期毒性和急性反应, 多数患者可以接受完全量的放疗。⑥使骶前筋膜纤维化变厚, 减轻手术对骶前血管以及静脉的损伤, 提高手术安全性^[15]。同时, 术前放疗也存有一定的缺陷。主要缺点是, 有可能对较早期 (T₁₋₂, N₀) 或转移的患者存在临床上的过度治疗。但是, 随着现代影像学技术的日益进步, 这个缺陷将不断地被削减, 高清晰的影像技术可以精确地对直肠癌患者进行更加准确的临床分期, 从而减少不必要的过度治疗。此外, 术前放疗可能会导致腹泻、皮肤损害、排尿障碍、疲劳、性功能障碍和疼痛等一系列常见的不良反应; 有些可能会导致治疗期间

的生活质量下降, 并导致手术恢复时间延长, 但生活质量没有长期恶化^[7]。

1.2 靶区定义

肿瘤靶区或肉眼靶区 (gross tumor volume, GTV) 为 CT 或者盆腔磁共振图像上确认的肿瘤所在的区域, 包括原发的直肠恶性肿瘤病灶和转移性的盆腔淋巴结, 可以结合患者之前的盆腔 CT、盆腔磁共振等图像做参考。临床靶区 (clinical tumor volume, CTV) 包括了直肠恶性肿瘤的原发病灶、直肠、直肠周围系膜区、盆腔的转移性淋巴结、骶前区、骶 3 上缘以上的髂外以及部分髂总和全部髂内血管的淋巴结引流区、盆腔侧壁、坐骨直肠窝; 若肿瘤侵犯阴道下 1/3 或肛管, CTV 还应包括腹股沟淋巴结引流区。计划靶区 (planning target volume, PTV) 在 CTV 的范围的基础上, 在头脚方向扩大 10mm, 在前后左右的方向上扩大 7~10mm, 排除皮肤组织^[16]。需要勾画的危及器官包括: 小肠、膀胱、骨盆、左侧股骨头、右侧股骨头。小肠最大耐受量 $\leq 54\text{Gy}$ 且 $V_{45} \leq 300\text{cm}^3$; 膀胱 $V_{30} < 30\%$; 骨盆 $V_{20} < 75\%$ 且 $V_{10} < 95\%$; 双侧股骨头 $V_{30} < 10\%$ 。新辅助放疗联合的化疗, 可供选择的药物有卡培他滨、奥沙利铂、伊立替康、氟尿嘧啶等。

2 新辅助放疗的剂量分割模式

目前主要包括两种剂量分割模式: 常规分割术前放疗和超分割术前放疗。常规分割术前放疗又分为长程方案和短程放疗。

2.1 常规分割术前放疗

2.1.1 长程方案 (long course radiotherapy, LC-RT)

单次剂量 1.8~2.0Gy, 每周治疗 5 次, 放疗疗程大约为 5 周, 放疗剂量为 45~50.4Gy, 分 25~28 次; 放疗后 4~8 周进行手术治疗。在中国, 多采用长程放疗+延期手术的治疗方式。其优点是: 肿瘤退缩明显, 降期效果较好, 有部分患者能取得 pCR。尤其是联合化疗时, 能提高患者的局部控制率、保肛率、pCR。其缺点是: 放疗周期长, 患者术前等待时间比较长, 术前治疗费用较高; 在临床上延长了患者的平均住院日, 降低了床位的周转率。

2.1.2 短程放疗 (short course radiotherapy, SC-RT)

由 1987 至 1990 年瑞典的一项直肠癌研究提出, 总剂量为 25Gy, 分成 5 次放疗, 1 周完成, 于第 2

周行手术治疗,同时此项研究确立了新辅助放疗在可切除直肠癌治疗模式中的地位。SC-RT的优点是:在经济上可以降低患者的治疗费用,节约开销;放疗周期短;缩短了术前治疗时间;在临床上可以缩短平均住院日,加快床位的周转,更加高效。SC-RT的缺点是:放疗后肿瘤降期的效果不明显^[17]。SC-RT从放疗结束到手术的时间间隔太短,未充分发挥放疗的作用,从而出现肿瘤消退不理想。为改善SC-RT的缺陷,近来的研究热点主要在于延长放疗后至手术的间隔时间。

2.1.3 SC-RT或LC-RT后不同间隔手术方案

目前SC-RT加即刻手术、SC-RT加延期手术、LC-RT加延期手术是治疗直肠癌的最常用方案。SC-RT加即刻手术为:1周内放疗5次,每次5Gy,放疗后1周内进行手术治疗。SC-RT加延期手术是:1周内放疗5次,每次5Gy,放疗后4~8周进行手术治疗。LC-RT加延期手术为:术前放疗45~50.4Gy,分为25~28次,放疗后4~8周进行手术治疗。哪种治疗方式更有效,目前仍在争论中。

SC-RT加即刻手术对比SC-RT加延期手术:SC-RT加即刻手术,由于放疗后第2周就进行手术治疗,肿瘤消退不明显,未充分显示出放疗的降期效果。近来的研究热点主要在于SC-RT加延期手术。Pach等^[18]把有资格进行术前放疗(5×5Gy)的直肠癌患者,随机分配到放疗和手术间隔时间不同的亚组:第1个亚组77例患者在照射结束后7~10d进行即刻手术,第2个亚组77例患者在4~5周后进行延迟手术。照射后即刻手术患者的5年总生存率(overall survival,OS)为63%,而那些在4~5周后进行延迟手术的患者则为73%;照射后即刻手术组的pCR率和降期率分别低于SC-RT后延迟手术组。Erlandsson等^[19]进行了3种治疗方式的对比,在未结合化疗的情况下,三者的5年OS差异无统计学意义,说明3种术前放疗方案的疗效无明显的差异,但是SC-RT后延期4~8周进行手术的治疗方式,其并发症发生率较低,能更好地提高患者的生存质量。基于这些发现,Erlandsson等^[19]建议,SC-RT加延期手术是SC-RT加即刻手术的有效替代方案。

SC-RT加延期手术对比LC-RT加延期手术:近年来,有部分学者对SC-RT加延期手术进行了相关研究。一项单臂Ⅱ期前瞻性临床试验中,纳入了T₃₋₄

或N(+)M₀直肠癌患者33例。由三维适形SC-RT(25Gy/5次)和同步以及巩固化疗(包括卡培他滨和奥沙利铂)组成了新辅助治疗方案,在放疗后至少8周进行全直肠系膜切除。3年OS和局部控制率分别为65%和94%^[20]。张中德等^[21]入组117例直肠癌患者,随机分为SC-RT加延期手术(25Gy/5次,7~8周后行直肠癌根治术)和LC-RT加延期手术(45~50.4Gy,分为25~28次,放疗后4~6周进行手术治疗),比较两组的pCR率和不良反应发生率。结果显示两组具有相似的pCR率和围手术期不良反应发生率。来自斯德哥尔摩地区的一项回顾性研究显示,对112例不适合LC-RT的患者,进行了SC-RT和延期手术。结果显示,SC-RT+延期手术(4~8周后手术)是对局部肿瘤不适合LC-RT患者的一种选择,是一种可行的低毒替代方案^[22]。

SC-RT加即刻手术对比LC-RT加延期手术:一项Meta分析中报道,SC-RT联合即刻手术对比LC-RT联合延期手术治疗直肠癌,在OS、DFS、局部复发率(local recurrence rate,LRR)、远处转移率(distant metastasis rate,DMR)、括约肌保存率、R0切除率和晚期毒性方面均无显著差异;但是LC-RT明显提高pCR率,同时LC-RT明显增加了3~4级急性毒性^[23]。在不良反应方面,Couwenberg等^[24]也证实了,新辅助化放疗+延迟手术和SC-RT+即刻手术治疗直肠癌时,前者的短期生活质量较后者有强烈下降。SC-RT加即刻手术对比LC-RT加延期手术,后者的pCR率、肿瘤的降期都明显优于前者,同时两者的手术出血量和术后并发症无显著差异^[25]。

Avallone等^[26]认为,SC-RT联合加卡培他滨化疗,是比LA-RT更方便的选择。患者通过术前CT、MRI、PET-CT等辅助检查,提示有风险高的切缘阳性的直肠癌,此时应该选用长疗程的术前放射治疗^[27]。在中国,新辅助LC-RT同步放化疗结束后,推荐间隔5~12周再接受根治性手术;而SC-RT联合即刻根治性手术,则推荐用于MRI或超声内镜诊断的T₃期直肠癌^[28]。一项波兰的随机临床研究,比较了术前短分割(25Gy/5f)和常规分割放化疗(50.4Gy/28f,同步5-Fu化疗)的疗效,后组的pCR较高,而LRR、DFS、OS差异无统计学意义^[29]。在NCCN指南中,对于T₄肿瘤患者,不推荐行短程术前放疗。术前CT、MRI、PET-CT等辅助检查,提示有风险高的切缘阳性的患

者,应该选用长程的术前放疗^[27]。朱土福等^[30]研究显示,短程放疗组放疗后肿瘤 T 分期降期率和保肛率均低于常规放疗组,两组直肠癌患者的局部复发率、1 年生存率均无明显差异。因此,没有充分的证据能证明一种治疗方式比另一种治疗方式要差。如何选择放疗模式,建议首先考虑肿瘤的情况,如何达到 R0 切除来选择;也可以结合患者的选择、医疗资源以及医生的喜好而定。

2.2 超分割术前放疗

超分割放疗是指每日放射治疗的次数在 1 次以上,同时两次放疗的时间间隔在 4~6h 之间,总的治疗疗程不变或者稍微有延长,但是减少了单次放疗的分割剂量,放疗总剂量增加。由于每周的放疗剂量明显增加,所以患者的急性放疗反应较常规放疗有明显增加。邱荣良等^[31]通过研究发现,采用术前加速放疗+手术的综合治疗方式来治疗直肠癌,不仅明显缩短了放疗时间,而且提高了患者的局部控制率以及患者的生存率。陈雁秋等^[32]比较了术前常规分割放疗联合 mFOLFOX6 方案全身化疗和术前常规分割放疗联合 mFOLFOX6 方案全身化疗治疗直肠癌,两组患者的手术切除率、保肛率、骨髓抑制分级和直肠不良反应的分级无显著差异,后者对肿瘤降期明显优于前者。诱导 FOLFOX 随后超分割放射治疗和同时 5-Fu 化疗,可以改善局部晚期直肠癌中的 pCR^[33]。联合给药 5-Fu 的术前超分割放疗可产生令人满意的 pCR 率,同时具有可耐受的毒性反应^[34]。新辅助超分割放疗联合化疗,虽然具有良好的局部控制和 pCR,但是具有较高的围手术期并发症和不可耐受的副作用,所以在局部晚期直肠癌中不是一种好的治疗方案^[35]。目前缺乏对超分割术前放疗的大样本研究,不是直肠癌术前治疗的主要研究趋势。

3 新辅助放疗的照射技术

自从直肠癌的放射疗法出现以来,一直在研究怎样推进技术,目的是为了提高肿瘤的照射剂量,同时又降低危及器官的受照射剂量。目前的直肠癌新辅助放疗技术包括:常规放疗、3D-CRT、IMRT、容积旋转调强放疗 (volumetric-modulated arc therapy, VMAT)、螺旋断层放疗 (helical tomotherapy, HT)、质子重离子放疗等。治疗患者时,可以根据患者的病

情、身体情况、经济能力以及医院具有的放疗设备,选择不同的放射治疗技术。

3.1 常规放疗

常规放疗是指放射治疗医师依据经验或者简单的定位设备及有限的 CT 影像等资料,在患者身上直接标记出照射区域的中心,放疗的照射范围包括肿瘤所在的局部区域和肿瘤附近的转移灶及亚临床病灶和相应的淋巴结引流区域。设野多采用盆腔野前后两野垂直照射,上界位于 S1 上缘;下界在闭孔下缘或肛缘水平;两侧界在真骨盆外 1~2cm。或者是采取盆腔三野等中心放疗。其优点是价格便宜,缺点是副反应比 3D-CRT 或 IMRT 放疗更加显著。常规放疗技术与 3D-CRT 相比,3D-CRT 放疗技术能有效地保护正常组织和器官^[36]。IMRT 能够提高肛门括约肌的保留机会,减少治疗的毒性反应,更好地保护直肠周边邻近的危及器官^[37]。为了提高放疗靶区的精确性,减少放疗并发症,采取 3D-CRT 或 IMRT 放疗技术,将是今后放疗技术的发展方向^[38]。直肠癌患者术前给予 IMRT 可有效提高患者耐受性,降低放射性肠炎发生率^[39]。

3.2 3D-CRT

3D-CRT 利用 CT 图像重建肿瘤的三维结构,在三维空间中建立一系列不同的辐射场,并采用与肿瘤形状一致的共形铅屏蔽,使照射剂量的分布形状与照射靶区的形状一致,并且损伤周围的正常组织的照射剂量减少。3D-CRT 根据肿瘤的形状设计放射场,可以尽可能地减少对直肠周围正常组织和器官的照射剂量。直肠癌的大多数放射治疗目标区域都是凹陷的。如果 3D-CRT 计划想要达到理想的目标覆盖率,将不可避免地增加照射靶区周围危及器官(如小肠和膀胱)的受照射剂量,导致放射治疗不良反应的发生率增加^[40]。IMRT 在直肠癌术前放疗中对靶区的剂量整合优于 3D-CRT,在保护正常组织方面具有明显优势^[41]。

3.3 IMRT

IMRT 采用逆向计划设计,是一种先进的高精度和高效的放疗。它根据需要调整照射剂量,针对靶区三维形状和危及器官与靶区的具体解剖关系对束强度进行调节,整个靶区体积内剂量分布比 3D-CRT 更加均匀。IMRT 还可以通过聚焦向肿瘤区域提供更高剂量的辐射。近年来,IMRT 技术已广泛用

于临床,同时这一技术也在不断更新中。临床上先后出现了静态调强、动态调强、容积调强、断层调强等放疗技术。在直肠癌的术前放疗中,IMRT 计划与 3D-CRT 计划相比,靶区剂量和适形度均优于 3D-CRT 计划,对正常组织器官的保护也较好,可以明显减少高剂量照射的小肠、骨髓体积^[41-42]。叶序卷等^[43]也报道,直肠癌术前放疗五野 IMRT 计划剂量分布适形性及均匀性明显优于 3D-CRT,且能更好地保护直肠周边邻近的正常组织和器官。

3.4 VMAT

VMAT 技术可以在不增加危及器官的剂量前提下,同时提高肿瘤局部剂量。直肠癌术前放疗中采用 VMAT 技术可获得等同于五野 IMRT 计划的剂量分布,但是危及器官均能得到更好的保护,VMAT 计划机器跳数明显降低,治疗时间有明显缩短^[44]。肖林等^[45]比较术前 3D-CRT 或 VMAT 联合化疗后肠壁各层残余癌细胞分布,ypT₂₋₄、pN+、cN+、cT₄ 期的直肠癌患者,3D-CRT 组黏膜层及黏膜下层残余癌细胞比例均高于 VMAT 组。VMAT 计划具有降低机器跳数、缩短治疗时间、减少小肠受照射剂量的优势^[46]。直肠癌术前放疗中,五野 IMRT 及 VMAT 计划在靶区剂量适形度及均匀性方面均优于 3D-CRT 计划,VMAT 能减少小肠受到较高剂量照射的体积^[47]。

3.5 HT

HT 系统在 CT 滑环架上装有 6MV-X 直线加速器,其外形与普通 CT 无明显差别。通过窄扇区辐射场对机架等中心进行 360 度连续辐照。当框架旋转时,治疗床按照机架的等中心同时进入,并照射射线,在患者周围形成螺旋辐射通量图。它是一种先进的治疗恶性肿瘤的放疗设备,可为恶性肿瘤患者提供准确、高效和相对安全的治疗方式,同时又减轻了肿瘤周围正常组织器官的受照剂量。HT 已经实现了对肿瘤的自适应放疗,并且已被应用于全身各种恶性肿瘤,尤其是多病灶及相邻重要器官或组织的治疗,如鼻咽癌、脑恶性肿瘤、肺癌等。在直肠癌术前同期加量放疗中,IMRT 和 HT 计划在靶区适形度和危及器官保护方面均明显优于 3D-CRT 计划。直肠癌患者的 HT 计划和 IMRT 计划相比较,HT 计划明显地降低了骨盆、股骨头、小肠以及膀胱的受照射剂量^[34]。在直肠癌术前同期加量放疗中,VMAT 技术与 HT 技术可获得相似的靶区剂量分布;但是

VMAT 技术对小肠保护略有优势,而且其机器跳数也有明显的降低^[48]。Ⅱ~Ⅲ期直肠癌放化疗同步治疗(同步卡培他滨口服化疗)血液学不良反应发生率方面,HT 放疗要高于五野 IMRT;两者急性腹泻和膀胱炎发生率相似^[49]。

3.6 质子重离子放疗

高 LET 辐射具有布拉格峰剂量曲线,通过改变粒子的入射能量和添加过滤器,可以扩大峰面积的范围以适应身体特定部位的肿瘤的治疗。具有质子或碳离子的粒子束放射疗法已用于恶性肿瘤治疗,常用于头颈部区域、肺部、肝脏、前列腺、骨骼和软组织肿瘤^[50]。对于结肠癌、直肠癌等肿瘤,采用质子放疗的照射技术能降低小肠以及肝脏等组织器官的受照射剂量^[51]。Wolff 等^[52]选取 25 例局部晚期直肠癌患者,根据剂量学方面回顾性地计算和分析 4 种不同的治疗计划,包括质子治疗、VMAT、IMRT 和 3D-CRT,得出结论:与其他技术相比,质子治疗明显减少了对危及器官和整个正常组织的剂量。许多质子治疗中心或医院,在美国、欧洲、亚洲都很活跃,但只有少数治疗中心使用重离子来治疗恶性肿瘤。日本千叶国立放射科学研究所自 1994 年以来一直使用高能碳离子治疗癌症。到目前为止,已有超过 8000 例患者接受了这种治疗,重离子治疗局部复发性直肠癌也获得较为满意的结果^[53]。

4 结 语

近年来,随着临床研究的探索和深入开展,局部进展期直肠癌的新辅助放射治疗已取得了一些进展。目前,术前新辅助放化疗结合手术仍然是局部晚期的Ⅱ~Ⅲ期直肠癌的标准治疗方案。局部进展期直肠癌的治疗效果在多学科综合治疗的模式中得到改善。临床上,新辅助放化疗这一治疗方法的深入开展,明显降低了直肠癌患者的局部复发率,同时也提高了患者的保肛率,还延长了患者的生存时间。我们应该全面地分析新辅助放射治疗的优点与缺点,客观面对治疗现状,根据即有医疗资源,同时结合患者的主观选择,尽量优化治疗方案。精准医疗日益发展,靶向治疗药物的应用和免疫治疗药物的开发日益广泛,临床上有关直肠癌新辅助治疗的问题仍在进一步的深入探索中。

参考文献:

- [1] Zheng S,Zhang SZ,Huang YQ. Review and current status of colorectal cancer research in 30 years [J]. Journal of Practical Oncology,2016,31(1):2-5.[郑树,张苏展,黄彦钦. 结直肠癌研究 30 年回顾和现状[J]. 实用肿瘤杂志,2016,31(1):2-5.]
- [2] Medical and Health Care Bureau of the Health and Family Planning Commission of the People's Republic of China. Regulations for diagnosis and treatment of colorectal cancer (2015 edition) [J]. Chinese Journal of Surgery,2015,53 (12):881-894.[中华人民共和国卫生和计划生育委员会医政医管局. 结直肠癌诊疗规范(2015 年版)[J]. 中华外科杂志,2015,53(12):881-894.]
- [3] National Health and Family Planning Commission,China Standard for the Diagnosis and Treatment of Colorectal Cancer (2017 Edition) Expert Group. Chinese standard for diagnosis and treatment of colorectal cancer(2017 edition) [J]. Chinese Journal of Clinicians (Electronic Edition),2018,12(1):3-23. [国家卫生和计划生育委员会《中国结直肠癌诊疗规范(2017 年版)》专家组. 中国结直肠癌诊疗规范 (2017 年版) [J]. 中华临床医师杂志 (电子版),2018,12(1):3-23.]
- [4] Siegel RL,Miller KD,Jemal A. Cancer statistics[J]. CA Cancer J Clin,2018,60(5):277-300.
- [5] Zheng RS,Zhang SW,Wu LY,et al. Report of incidence and mortality from China cancer registries in 2008 [J]. China Cancer,2012,21(1):1-12.[郑荣寿,张思维,吴良有,等. 中国肿瘤登记地区 2008 年恶性肿瘤发病和死亡分析[J]. 中国肿瘤,2012,21(1):1-12.]
- [6] Liu SX,Zhou ZR,Chen LX,et al. Short-course versus long-course preoperative radiotherapy plus delayed surgery in the treatment of rectal cancer;a Meta-analysis[J]. Asian Pac J Cancer Prev,2015,16(14):5755-5762.
- [7] O'Gorman C,Denieffe S,Gooney M. Literature review: preoperative radiotherapy and rectal cancer—impact on acute symptom presentation and quality of life [J]. J Clin Nurs,2014,23(3-4):333-351.
- [8] Engels B,Platteaux N,Vand BR,et al. Preoperative intensity-modulated and image-guided radiotherapy with a simultaneous integrated boost in locally advanced rectal cancer:report on late toxicity and outcome [J]. Radiother Oncol,2014,110(1):155-159.
- [9] Eisterer W,De VA,fner D,et al. Preoperative treatment with capecitabine,cetuximab and radiotherapy for primary locally advanced rectal cancer—a phase II clinical trial [J]. Anticancer Res,2014,34(11):6767-6773.
- [10] Wheeler JMD,Warren BF,Jones AC,et al. Preoperative radiotherapy for rectal cancer:implications for surgeons, pathologists and radiologists [J]. Br J Surg,1999,86(9):1108-1120.
- [11] Huang MY,Chen CF,Huang CM,et al. Helical tomotherapy combined with capecitabine in the preoperative treatment of locally advanced rectal cancer [J]. BioMed Res Int,2014,2014:1-12.
- [12] Valentini V,Morganti AG,De FA,et al. Chemoradiation with or without intraoperative radiation therapy in patients with locally recurrent rectal carcinoma:prognostic factors and long term outcome [J]. Cancer,2015,86 (12):2612-2624.
- [13] Åsli LM,Johannesen TB,Myklebust TÅ,et al. Preoperative chemoradiotherapy for rectal cancer and impact on outcomes—a population-based study [J]. Radiother Oncol,2017,123(3):446-453.
- [14] Luo J,Huang X,Chen S,et al. Efficacy of intensity-modulated radiotherapy combined with capecitabine for advanced rectal cancer[J]. Ningxia Medical Journal,2018,40 (1):40-42.[同步加量调强放疗联合卡培他滨治疗局部晚期直肠癌临床观察[J]. 宁夏医学杂志,2018,40(1):40-42.]
- [15] Listed N. NIH consensus conference. Adjuvant therapy for patients with colon and rectal cancer[J]. JAMA,1990,264 (11):1444-1450.
- [16] Tang Y,Jin J,Zhu Y,et al. Consensus and map of preoperative/postoperative conformal/modulation radiotherapy target area for rectal cancer[J]. Chinese Journal of Radiation Oncology,2018,27(3):227-234.[唐源,金晶,朱远,等. 直肠癌术前/术后适形/调强放疗靶区勾画共识与图谱[J]. 中华放射肿瘤学杂志,2018,27(3):227-234.]
- [17] Hu K,Xiao Y. Advantages and disadvantages of neoadjuvant short-range radiotherapy and long-range radiotherapy for rectal cancer [J]. Chinese Journal of Gastrointestinal Surgery,2017,20(7):773-773.[胡克,肖毅. 直肠癌新辅助短程放疗和长程放疗的利弊 [J]. 中华胃肠外科杂志,2017,20(7):773-773.]
- [18] Pach R,Kulig J,Richter P,et al. Randomized clinical trial on preoperative radiotherapy 25Gy in rectal cancer—treatment results at 5-year follow-up [J]. Langenbecks Arch Surg,2012,397(5):801-807.
- [19] 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,non-inferiority trial [J]. Lancet Oncol,2017,18(3):336-346.
- [20] Aghili M,Sotoudeh S,Ghalehtaki R,et al. Preoperative short course radiotherapy with concurrent and consolidation chemotherapies followed by delayed surgery in locally advanced rectal cancer:preliminary results[J]. Radiat On-

- col J, 2018, 36(1): 17–24.
- [21] Zhang ZD, Li H, Zhi H, et al. Application of two preoperative radiotherapy regimens in the comprehensive treatment of rectal cancer[J]. Chinese Journal of Surgical Oncology, 2015, 2: 93–95.[张中德, 李辉, 智会, 等. 两种术前放疗方案在直肠癌综合治疗中的应用分析[J]. 中国肿瘤外科杂志, 2015, 2: 93–95.]
- [22] Pettersson D, Holm T, Iversen H, et al. Preoperative short-course radiotherapy with delayed surgery in primary rectal cancer[J]. Br J Surg, 2012, 99(4): 577–583.
- [23] Zhou ZR, Liu SX, Zhang TS, et al. Short-course preoperative radiotherapy with immediate surgery versus long-course chemoradiation with delayed surgery in the treatment of rectal cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. Surg Oncol-Oxford, 2014, 23(4): 211–221.
- [24] Couwenberg AM, Burbach JPM, Intven MPW, et al. Health-related quality of life in rectal cancer patients undergoing neoadjuvant chemoradiation with delayed surgery versus short-course radiotherapy with immediate surgery: a propensity score-matched cohort study [J]. Acta Oncol, 2019: 1–10.
- [25] Xia H, Chen F, Luo S, et al. Perioperative observation of preoperative long- and short-course radiotherapy for middle and low rectal cancer [J]. Medical Frontiers, 2018, 8(17): 186–187.[夏徽, 陈非, 罗舒, 等. 中低位直肠癌术前长短期放疗的围手术期效果观察 [J]. 医学前沿, 2018, 8(17): 186–187.]
- [26] Avallone A, Piccirillo MC, Delrio P, et al. Phase 1/2 study of valproic acid and short-course radiotherapy plus capecitabine as preoperative treatment in low-moderate risk rectal cancer-V-shoRT-R3(Valproic acid–short Radiotherapy–rectum 3rd trial)[J]. BMC Cancer, 2014, 14(1): 875–892.
- [27] Zhou YL, Qiu HZ. Neoadjuvant radiotherapy and chemotherapy for rectal cancer [J]. Chinese Journal of General Surgery: Electronic Version, 2009, 4(1): 46–49.[周皎琳, 邱辉忠. 直肠癌新辅助放化疗[J]. 中华普通外科学文献: 电子版, 2009, 4(1): 46–49.]
- [28] China Standard for the Diagnosis and Treatment of Colorectal Cancer (2017 Edition) Expert Group. China Standard for the Diagnosis and Treatment of Colorectal Cancer (2017 Edition) main update summary [J]. Chinese Journal of Gastrointestinal Surgery, 2018, 21(1): 90–91.[中国结直肠癌诊疗规范(2017版)专家组. 中国结直肠癌诊疗规范(2017版)主要更新概要 [J]. 中华胃肠外科杂志, 2018, 21(1): 90–91.]
- [29] Bujko K, Nowacki MP, Nasierowski A, et al. Sphincter preservation following preoperative radiotherapy for rectal cancer: report of a randomised trial comparing short-term radiotherapy vs. conventionally fractionated radiochemotherapy[J]. Radiother Oncol, 2004, 72(1): 15–24.
- [30] Zhu TF, Li CG. Clinical study of the effect of preoperative radiotherapy on rectal cancer [J]. Chinese Journal of Surgical Oncology, 2018, 10(2): 120–122.[朱土福, 黎昌国. 术前放疗模式对直肠癌影响的临床研究[J]. 中国肿瘤外科杂志, 2018, 10(2): 120–122.]
- [31] Qiu RL, Wu H, Ji SQ, et al. Clinical study of preoperative accelerated hyperfractionated radiotherapy for rectal cancer[J]. Chinese Journal of Clinical Oncology and Rehabilitation, 2005, 12(3): 215–217.[邱荣良, 吴慧, 姬社青, 等. 术前加速超分割放射治疗直肠癌临床研究[J]. 中国肿瘤临床与康复, 2005, 12(3): 215–217.]
- [32] Chen YQ, Lin Q, Chen J, et al. Clinical study of preoperative hyperfractionated radiotherapy combined with systemic chemotherapy of mFOLFOX6 regimen for middle and low rectal cancer[J]. Contemporary Chinese Medicine, 2014, 21(1): 30–31.[陈雁秋, 林清, 陈洁, 等. 中低位直肠癌术前超分割放疗联合 mFOLFOX6 方案全身化疗的临床研究[J]. 中国当代医药, 2014, 21(1): 30–31.]
- [33] Aboelnaga EM, Daoud MA, Eladl EI, et al. Induction FOLFOX followed by preoperative hyperfractionated radiotherapy plus bolus 5-fluorouracil in locally advanced rectal carcinoma: single arm phase I – II study [J]. Med Oncol, 2015, 32(4): 108–116.
- [34] Idasiak A, Galwas-Kliber K, Behrendt K, et al. Preoperative hyperfractionated concurrent radiochemotherapy for locally advanced rectal cancers: a phase II clinical study [J]. Eur J Cancer, 2017, 72(1074): S51–S57.
- [35] Gural Z, Saglam S, Yucel S, et al. Neoadjuvant hyperfractionated accelerated radiotherapy plus concomitant 5-fluorouracil infusion in locally advanced rectal cancer: a phase II study [J]. World J Gastrointest Oncol, 2018, 10(1): 40–47.
- [36] Guan CY, He YX, Han SK, et al. Dosimetric study of conventional pelvic radiotherapy and three-dimensional conformal radiotherapy for rectal cancer[J]. Chinese Journal of Radiation Oncology, 2007, 16(3): 201–205.[官蔡勇, 何玉香, 韩树奎, 等. 直肠癌盆腔常规放疗与三维适形放疗的剂量学研究 [J]. 中华放射肿瘤学杂志, 2007, 16(3): 201–205.]
- [37] Li J, Yan HX, Ren JW. Comparison of preoperative intensity modulated radiotherapy and conventional radiotherapy for rectal cancer [J]. Chinese Contemporary Medicine, 2015, 10: 124–127.[李佳, 靳宏星, 任基伟. 直肠癌术前调强适形放疗与常规放疗的疗效比较 [J]. 中国当代医药, 2015, 10: 124–127.]

- [38] Zheng AM, Liu AR. Comparative analysis of complications of routine radiotherapy and conformal radiotherapy for rectal cancer [J]. Journal of Gansu Medical Sciences, 2011, 30(5): 290-292. [郑安梅, 刘爱荣. 直肠癌术后常规放疗与适形放疗并发症的对比分析 [J]. 甘肃医药, 2011, 30(5): 290-292.]
- [39] Chen JL, Zhang J, Chen JH. Effect of intensity-modulated radiotherapy and conventional radiotherapy on radiation enteritis before rectal cancer surgery [J]. Chinese and Foreign Medical Research, 2018, 16 (18): 60-61. [陈健铃, 张静, 陈炬辉. 直肠癌术前采用调强放疗技术和常规放疗技术对放射性肠炎的影响 [J]. 中外医学研究, 2018, 16 (18): 60-61.]
- [40] Yang YQ, Feng LC, Wang YL, et al. Dosimetric comparison of three different irradiation techniques for preoperative conjunctival radiotherapy for rectal cancer [J]. Academic Journal of Chinese PLA Medical School, 2014, 35(5): 408-412. [杨咏强, 冯林春, 王运来, 等. 直肠癌术前同期加量放疗三种不同照射技术的剂量学比较 [J]. 解放军医学院学报, 2014, 35(5): 408-412.]
- [41] Hu K, Pang TT, Yang B, et al. Comparison of dosimetry between three-dimensional conformal radiotherapy and intensity-modulated radiotherapy in preoperative radiotherapy for rectal cancer [J]. Chinese Journal of Radiological Medicine and Protection, 2010, 30(3): 310-313. [胡克, 庞廷田, 杨波, 等. 直肠癌术前放疗中三维适形放疗与调强适形放疗的剂量学比较分析 [J]. 中华放射医学与防护杂志, 2010, 30(3): 310-313.]
- [42] Yao B, Zheng MM, Wang P, et al. Dosimetric study of five-field intensity-modulated radiotherapy and traditional conformal radiotherapy for rectal cancer [J]. Journal of Clinical Oncology, 2009, 14(5): 446-449. [姚波, 郑明民, 王平, 等. 直肠癌五野调强放疗与传统适形放疗剂量学研究 [J]. 临床肿瘤学杂志, 2009, 14(5): 446-449.]
- [43] Ye XJ, Gao YH, Liu BT, et al. Dose comparison study of preoperative three-dimensional conformal radiotherapy and five-field intensity-modulated radiotherapy for rectal cancer [J]. Chinese Journal of Cancer Prevention and Treatment, 2012, 19(1): 19-23. [叶序卷, 高远红, 刘秉梯, 等. 直肠癌术前三维适形放疗和五野调强放疗的剂量学比较研究 [J]. 中华肿瘤防治杂志, 2012, 19(1): 19-23.]
- [44] Wang L, Zhang HY, Qian LT, et al. Dosimetric comparison between preoperative volumetric modulated arc radiotherapy and five-field intensity modulated radiotherapy for rectal cancer [J]. Journal of Anhui Medical University, 2016, 51(5): 731-734. [汪琳, 张红雁, 钱立庭, 等. 直肠癌术前容积旋转调强放疗和五野静态调强放疗的剂量学比较 [J]. 安徽医科大学学报, 2016, 51(5): 731-734.]
- [45] Xiao L, Zhu YJ, Qiu B, et al. Comparison of residual cancer cells in intestinal wall after local 3DCRT or VMAT chemotherapy in locally advanced rectal cancer [J]. Chinese Journal of Radiation Oncology, 2016, 25 (7): 708 - 712. [肖林, 祝喻甲, 邱波, 等. 局部进展期直肠癌术前 3DCRT 或 VMAT 同期化疗后肠壁残余癌细胞分布比较 [J]. 中华放射肿瘤学杂志, 2016, 25(7): 708-712.]
- [46] Zhao L, Bu MW, Yang ZC, et al. Dosimetric study of VMAT in preoperative concurrent radiotherapy and chemotherapy for locally advanced rectal cancer [J]. China Cancer, 2016, 25(7): 575-578. [赵玲, 卜明伟, 杨筑春, 等. VMAT 应用于局部晚期直肠癌术前同步放化疗的剂量学研究 [J]. 中国肿瘤, 2016, 25(7): 575-578.]
- [47] Chi F, Wen G, Chen L, et al. Dose comparison of preoperative three-dimensional conformal and five-field and volumetric intensity-modulated radiotherapy for rectal cancer [J]. Chinese Journal of Cancer Prevention and Treatment, 2014, 21(18): 1455-1460. [迟锋, 温戈, 陈利, 等. 直肠癌术前三维适形和五野及容积弧形调强放疗剂量学比较 [J]. 中华肿瘤防治杂志, 2014, 21(18): 1455-1460.]
- [48] Yang YQ, Feng LC, Wang YL, et al. Dosimetric comparison of preoperative volumetric rotational intensity-modulated radiotherapy and helical tomotherapy for rectal cancer [J]. Academic Journal of Chinese PLA Medical School, 2014, 35(2): 146-149. [杨咏强, 冯林春, 王运来, 等. 直肠癌术前容积旋转调强放疗和螺旋断层放疗的剂量学比较 [J]. 解放军医学院学报, 2014, 35(2): 146-149.]
- [49] Yao B, Wang YZ, Lu N, et al. Comparison of acute adverse reactions between spiral CT and intensity-modulated radiotherapy for rectal cancer [J]. Cancer Research and Clinic, 2015, 27(11): 736-739. [姚波, 王雅棣, 路娜, 等. 直肠癌螺旋断层放疗与调强放疗急性不良反应比较 [J]. 肿瘤研究与临床, 2015, 27(11): 736-739.]
- [50] Saitoh J, Nakano T. Particle beam radiotherapy [J]. Gan to Kagaku Ryoho, 2014, 41(13): 2546-2549.
- [51] Wang J, Chen M. Current status and research progress of proton and heavy ion therapy for tumor [J]. Chinese Journal of Radiological Medicine and Protection, 2016, 36 (8): 616-620. [王谨, 陈明. 质子及重离子治疗肿瘤的现状 & 研究进展 [J]. 中华放射医学与防护杂志, 2016, 36(8): 616-620.]
- [52] Wolff HA, Wagner DM, Conradi LC, et al. Irradiation with protons for the individualized treatment of patients with locally advanced rectal cancer: a planning study with clinical implications [J]. Radiother Oncol, 2012, 102(1): 30-37.
- [53] Patel SA, Wo JY, Hong TS. Advancing techniques of radiation therapy for rectal cancer [J]. Semin Radiat Oncol, 2016, 26(3): 220-225.