

肿瘤机制研究

DOI: 10.13406/j.cnki.cyx.000667

放疗联合热疗治疗直肠癌有效性及安全性的系统评价

李 征¹, 米登海², 曹 农¹, 杨克虎³, 田金徽³, 马 彬³, 拜争刚³

(1. 兰州大学第一临床医学院普外科, 兰州 730000; 2. 兰州大学循证医学中心, 兰州 730000;

3. 甘肃省第二人民医院肿瘤科, 兰州 730000)

【摘要】目的:系统评价放疗联合热疗治疗直肠癌的有效性及安全性,为临床实践与研究提供参考。**方法:**计算机检索 Cochrane Library、PubMed、EMBASE、Web of Science 和中国生物医学文献数据库(CBM)、中国知网(CNKI)、维普中文科技期刊数据库(VIP)、万方数字化期刊数据库(WanFang),同时辅以其他检索。收集有关热放联合疗法治疗直肠癌的随机对照试验(randomized controlled trials, RCTs)。评价员按照研究计划书进行文献筛选和资料提取,并对纳入文献进行质量评价后,使用 RevMan 5.3 软件进行 Meta 分析。**结果:**共纳入 8 篇 RCT(573 例患者)。Meta 分析结果显示:联合组的 2、3、4 年生存率、完全缓解率、总有效率及症状缓解率均明显好于单独放疗组,2 组差异均有统计学意义($P<0.05$),其 RR 值和 95% CI 分别为($RR=1.50, 95\%CI=1.10\sim2.06$)、($RR=1.77, 95\%CI=1.06\sim2.98$)、($RR=1.82, 95\%CI=1.04\sim3.17$)、($RR=2.55, 95\%CI=1.55\sim4.19$)、($RR=1.62, 95\%CI=1.34\sim1.96$)、($RR=1.18, 95\%CI=1.03\sim1.34$);热放联合组急性毒性反应的发生率低于单放组,但其差异无统计学意义($P=0.05$),其 RR 值与 95% CI 为($RR=0.72, 95\%CI=0.51\sim1.00$)。**结论:**相较于单独放疗,放疗联合热疗治疗直肠癌能提高患者远期生存率和近期疗效,而且并不增加毒副反应的发生率。但受纳入研究数量和质量的限制,上述结论仍有待更多大样本高质量的研究予以验证。

【关键词】直肠癌;放疗;热疗;Meta 分析;系统评价;随机对照试验

【中图分类号】R735.3^{*}

【文献标志码】A

【收稿日期】2014-11-28

Radiotherapy combined with thermotherapy for treating patients with rectal cancer: a systematic review

Li Zheng¹, Mi Denghai², Cao Nong¹, Yang Kehu³, Tian Jinhui³, Ma Bin³, Bai Zhenggang³

(1. Department of General Surgery, The First Clinical Medical College of Lanzhou University;

2. Evidence Based Medicine Center of Lanzhou University; 3. Department of Oncology,

The Second People's Hospital of Gansu Province)

【Abstract】Objective: To systematically review the efficacy and safety of radiotherapy combined with hyperthermia (HRT) for rectal cancer, and to provide the reference for clinical practice and research. **Methods:** Foreign databases of Cochrane Library, PubMed, EMBASE, Web of Science and Chinese databases of CBM, CNKI, VIP and WanFang were searched with computer and other sources were also retrieved. All relevant randomized controlled trials (RCTs) were collected to compare HRT and radiotherapy alone (RT) for rectal cancer. After literature screening, data extraction and quality evaluation were performed by authors according to the protocol, the meta-analyses were conducted using the RevMan 5.3 software. **Results:** Eight RCTs were included with 573 patients involved. Meta-analysis showed: ①The 2, 3, 4-year survival rate, complete response rate, total effective rate and symptoms improve rate were higher in HRT group than in RT group, with significant differences ($P<0.05$). The RR value and 95% CI were ($RR=1.50, 95\%CI=1.10$ to 2.06), ($RR=1.77, 95\%CI=1.06$ to 2.98), ($RR=1.82, 95\%CI=1.04$ to 3.17), ($RR=2.55, 95\%CI=1.55$ to 4.19), ($RR=1.62, 95\%CI=1.34$ to 1.96), and ($RR=1.18, 95\%CI=1.03$ to 1.34), respectively. ②The incidences of acute toxicity was lower in HRT group than in RT group, without significant difference ($P=0.05$). The RR value and 95% CI were ($RR=0.72, 95\%CI=0.51$ to 1.00). **Conclusion:** Compared with

radiotherapy alone, HRT can improve long-term survival rate and short-term curative effect, therefore, it is safe and feasible. However, due to the limited quantity and quality of the included studies, more high quality studies with large sample size and long-term follow-up are still needed to verify the above conclusion.

【Key words】rectal cancer; radiotherapy; thermotherapy; Meta-analysis; systematic review; randomized controlled trial

作者介绍: 李 征, Email: lizhenglys@126.com,

研究方向: 肿瘤学及循证医学。

通信作者: 米登海, Email: mi.dh@163.com。

基金项目: 甘肃省卫生行业科研计划资助项目(编号: GSWSKY-2014-14, GWGL-2013-4); 甘肃省卫生创新人才工程专项基金资助项目(编号: 甘财社-2006-157 号)。

优先出版: <http://www.cnki.net/kcms/detail/50.1046.r.20150617.2237.007.html>
(2015-06-17)

直肠癌是消化道常见的恶性肿瘤,属于大肠癌的一种类型。据 2015 年发布的最新统计数据^[1],结直肠癌在男性肿瘤发病谱中位居第三,在女性肿瘤发病谱中位居第二,2012 年全世界估计有 140 万例新发结直肠癌患者,同时 693 900 例患者死于结直肠癌。我国结直肠癌发病率呈现高速增长势头,年递增 4.71%,远超 2% 的国际水平,从 1982 年的 7/10 万升至 2012 年的 30.7/10 万,局部地区甚至超过某些发达国家的水平^[2]。

早期直肠癌的手术治疗无可争议,对于中晚期的直肠癌患者,放射治疗成为重要的治疗手段。由于乏氧细胞和细胞周期等因素的影响,导致肿瘤局部未控和复发而成为放射治疗失败的主要原因。近年来,通过对肿瘤热疗的深入研究发现,加温可使放射线造成的肿瘤细胞的亚致死性损伤和潜在损伤的修复得以抑制,热疗有利于降低乏氧细胞比例从而提高放射敏感性,还与放疗在不同的细胞周期有协同互补的抗肿瘤作用^[3]。放疗联合热疗治疗直肠癌取得了理想的临床效果,显示出明显的协同互补增效作用,但目前相关的临床实践和研究尚缺乏系统评价的指导。本研究旨在系统评价放疗联合热疗治疗直肠癌的有效性和安全性,以期为临床实践与研究提供参考。

1 资料与方法

1.1 文献纳入标准

1.1.1 研究类型 随机对照试验(randomized controlled trial, RCT),无论是否分配隐藏或采用盲法,语种不限。

1.1.2 研究对象 确诊为原发性直肠癌的患者,无论是否合并手术治疗。

1.1.3 干预措施 放疗联合热疗与单纯放疗对比,每个 RCT 中试验组与对照组之间所用放疗方案完全相同,各 RCT 中试验组热疗方式全部采用局部热疗。

1.1.4 结局指标 生存率等远期疗效指标;完全缓解率、总有效率、症状缓解率等近期疗效指标;并发症及不良反应发生率等安全性指标。

1.2 检索策略

1.2.1 计算机检索 计算机检索 Cochrane Library、PubMed、EMBASE、Web of Science 以及中国生物医学文献数据库(CBM)、中国知网(CNKI)、维普中文科技期刊数据库(VIP)和万方数字化期刊数据库(WanFang),同时检索灰色文献数据库作为参考。依据不同数据库调整检索词及检索策略,所有数据库通过多次预检索及正式检索相结合的方式进行。为提高查全率,同时从筛选出的高相关文献的参考文献中进行补充查找。检索时间限定为各数据库建库起至 2014 年 10 月 21 日,检索语种不限。

1.2.2 其他检索 手工检索国外热疗专业期刊 International

Journal of Hyperthermia 即《国际热疗杂志》,手检《肿瘤热疗学》、《肿瘤热疗物理学》、《肿瘤热疗生物学》、《肿瘤热疗的理论与实践》、《肿瘤热疗技术与临床实践》、《循证肿瘤治疗学》、《肿瘤综合治疗学》、《肿瘤多学科综合治疗》、《肿瘤临床综合治疗新概念》等热疗相关书籍。充分利用 Google Scholar、Medical Matrix 等搜索引擎在互联网上进行扩展检索。

1.3 文献筛选和资料提取

根据系统评价的研究目的进行文献筛选,以预先制定的纳入排除标准为基本要素,利用 Endnote 文献管理软件进行题目和摘要的阅读,排除明确不符合纳入标准的文献,对初步选定的文献进一步查阅全文。精读全文后,依据标准确定最终纳入的文献,完成文献筛选过程。依据最终纳入的文献进行信息资料的全面解析,完成资料提取表。对缺乏的重要资料尝试与作者联系进行补充。两位研究员对文献筛选和资料提取执行独立操作和交叉核对的方式,通过讨论解决意见分歧,对难以确定的问题由第 3 位研究员进行裁定。

1.4 文献质量评价

由 2 名评价员对纳入文献质量独立评估,如遇分歧通过第 3 位评价员介入并经讨论达成一致。文献质量评价按照 Cochrane 手册标准条目实施^[4]:①随机方法,即随机序列的产生方法;②分配隐藏的实施情况;③是否采用了盲法;④纳入研究结局数据的完整性;⑤是否选择性报告研究结果;⑥其他偏倚来源。

1.5 统计方法

采用 Cochrane 协作网提供的 5.3 版 RevMan 软件进行 Meta 分析。对各研究间的统计学异质性分析,采用 Q 检验和 P 值同时结合 I² 值进行定性及定量评价。P 值越大或 I² 值越小,则各研究间统计学同质性越好,反之则异质性越明显。确定异质性检验的统计学界值后,当 P 值与 I² 值检验出现矛盾时以更为精确的 I² 值为准。以 (P>0.1, I²<50%) 为同质性较好,采用固定效应模型进行分析。如异质性检验结果为 (P<0.1, I²>50%),则提示存在实质的或明显的异质性,此时应该视具体情况采用回归分析或亚组分析,或选用随机效应模型进行 Meta 分析。异质性过大且经归因分析后不适合做 Meta 合并的则采用描述性分析。必要时采用敏感性分析检验结果的稳定性。当纳入研究多于 9 个时,以漏斗图检测是否存在发表偏倚。对二分类资料采用相对危险度(relative risk, RR) 作为效应量,对连续型资料采用均数差(mean difference, MD) 作为效应量,取 95% 可信区间,检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 文献检索结果

初检出相关文献 344 篇,通过 Endnote 文献管理软件去重 83 篇;通过阅读题目与摘要排除 196 篇,初步纳入相关文献 65 篇并查找全文;阅读全文后排除 57 篇,在相关的英文文献中,1 篇澳大利亚的 RCT^[5]因联合组与放疗组之间放疗计划不同而被排除,1 篇美国的 RCT^[6]因无法获取直肠癌的单独数据而被排除,1 篇荷兰试验^[7]及 1 篇日本试验^[8]因回顾性研究而被排除。最终纳入 8 个随机对照试验,共 573 名患

者,其中试验组 293 例,对照组 280 例。8 篇文献中 4 篇为 SCI 收录的英文文献,分别来自中国、俄国、荷兰及日本,其余 4 篇为中文文献。见图 1。

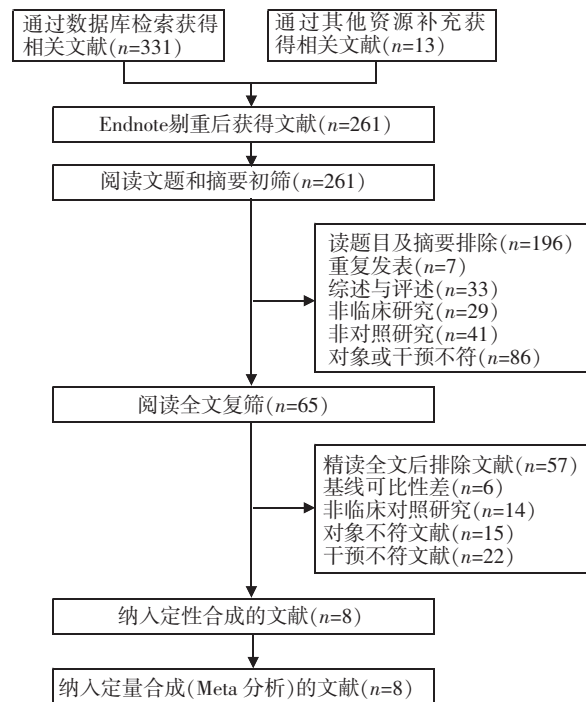


图 1 文献筛选流程及结果

Fig.1 Selection of trials for the meta-analysis

2.2 纳入研究的基本情况和质量评价

最终纳入 8 篇 RCT,各 RCT 组间因素基本匹配,具有可比性。所有入选 RCT 均声明随机分组。各纳入 RCT 的基本特征及质量评价如表 1 及表 2 所示。

2.3 有效性与安全性分析结果

2.3.1 有效性比较结果 Meta 分析结果显示:联合组的各年生存率均优于单独放疗组,但只有 2、3、4 年生存率的差异有统计学意义($P<0.05$)。其 RR 值和 95%CI 分别为($RR=1.50$, 95% CI=1.10~2.06)、($RR=1.77$, 95% CI=1.06~2.98)、($RR=1.82$, 95% CI=1.04~3.17)。见图 2。

Meta 分析结果显示:联合组的完全缓解率、总有效率及症状缓解率均明显高于单独放疗组,且其差异均有统计学意义($P<0.05$),其 RR 值和 95%CI 分别为($RR=2.55$, 95% CI=1.55~4.19)、($RR=1.62$, 95% CI=1.34~1.96)、($RR=1.18$, 95% CI=1.03~1.34)。见表 3。

2.3.2 安全性比较结果 Meta 分析结果显示:热放联合组急性毒性反应的发生率低于单放组,但其差异无统计学意义($P=0.05$),其 RR 值与 95%CI 为($RR=0.72$, 95% CI=0.51~1.00)。见表 3。

以上各项指标做敏感性分析后结果未发生逆转且变化很小,证明了 Meta 分析结果的稳健性。

表 1 纳入研究的基本特征

Tab.1 Characteristics of included studies

纳入研究	国家	例数	年龄	性别 (男/女)	卡氏 评分	干预措施	试验组采用的热疗方案
吕晓涓 2014 ^[9]	中国	46	30~74	28/18	不清楚	热放 vs. 放疗	SR1000, 40.68 MHz, 60 min/f, 2 f/w, 12 f, 41℃~43℃
张 宇 2014 ^[10]	中国	48	33~68	31/17	≥60	热放 vs. 放疗	ZRL-II-B, 1.6kW, 60min/f, 2f/w, 8f, 42.5℃~43.5℃
王园园 2012 ^[11]	中国	60	42~78	不清楚	不清楚	热放 vs. 放疗	WR-II, 915 MHz, 40~45 min/f, 3 f/w, 10 f/r, 42℃~43℃
冯 英 2000 ^[12]	中国	65	58~76	48/17	>60	热放 vs. 放疗	MH-1, 915 MHz, 2 f/w, 8~10 f/r, 43℃~45℃
van der Zee 2000 ^[13]	荷兰	143	30~85	72/71	不清楚	热放 vs. 放疗	BSD-2000, 60~90 min/f, 1 f/w, 5f, 42℃
You 1993 ^[14]	中国	83	45/47	55/27	不清楚	热放 vs. 放疗	915MHz, 45 min/f, 2 f/w, 6~8 f, 45℃~50℃
Berdov 1990 ^[15]	俄国	115	21~70	78/37	不清楚	热放 vs. 放疗	Yakhta, 915 MHz, 60 min/f, 4~5 f, 42℃~43℃
Takehi 1990 ^[16]	日本	14	不清楚	不清楚	不清楚	热放 vs. 放疗	RF-8, 8 MHz, 1.6 kW, 40~50 min/f, 5 f/w, 8~10 f, >42℃

表 2 纳入研究的方法学质量评价

Tab.2 Methodologic quality of included studies

纳入研究	随机方法	分配隐藏	盲法		结局数据 完整性	选择性 报告结果	其他偏倚
			患者和医生	结局测量者			
吕晓涓 2014 ^[9]	时间顺序	不清楚	不清楚	不清楚	完整	无	不清楚
张 宇 2014 ^[10]	随机数字表法	不清楚	不清楚	不清楚	完整	无	不清楚
王园园 2012 ^[11]	不清楚	不清楚	不清楚	不清楚	完整	无	不清楚
冯 英 2000 ^[12]	不清楚	不清楚	不清楚	不清楚	完整	无	不清楚
van der Zee 2000 ^[13]	分层随机	中心电话	不清楚	不清楚	完整	无	不清楚
You 1993 ^[14]	不清楚	不清楚	不清楚	不清楚	失访(N=3)	无	不清楚
Berdov 1990 ^[15]	密闭信封	密闭信封	不清楚	不清楚	不清楚	无	不清楚
Takehi 1990 ^[16]	随机数字表法	不清楚	不清楚	不清楚	不清楚	无	不清楚

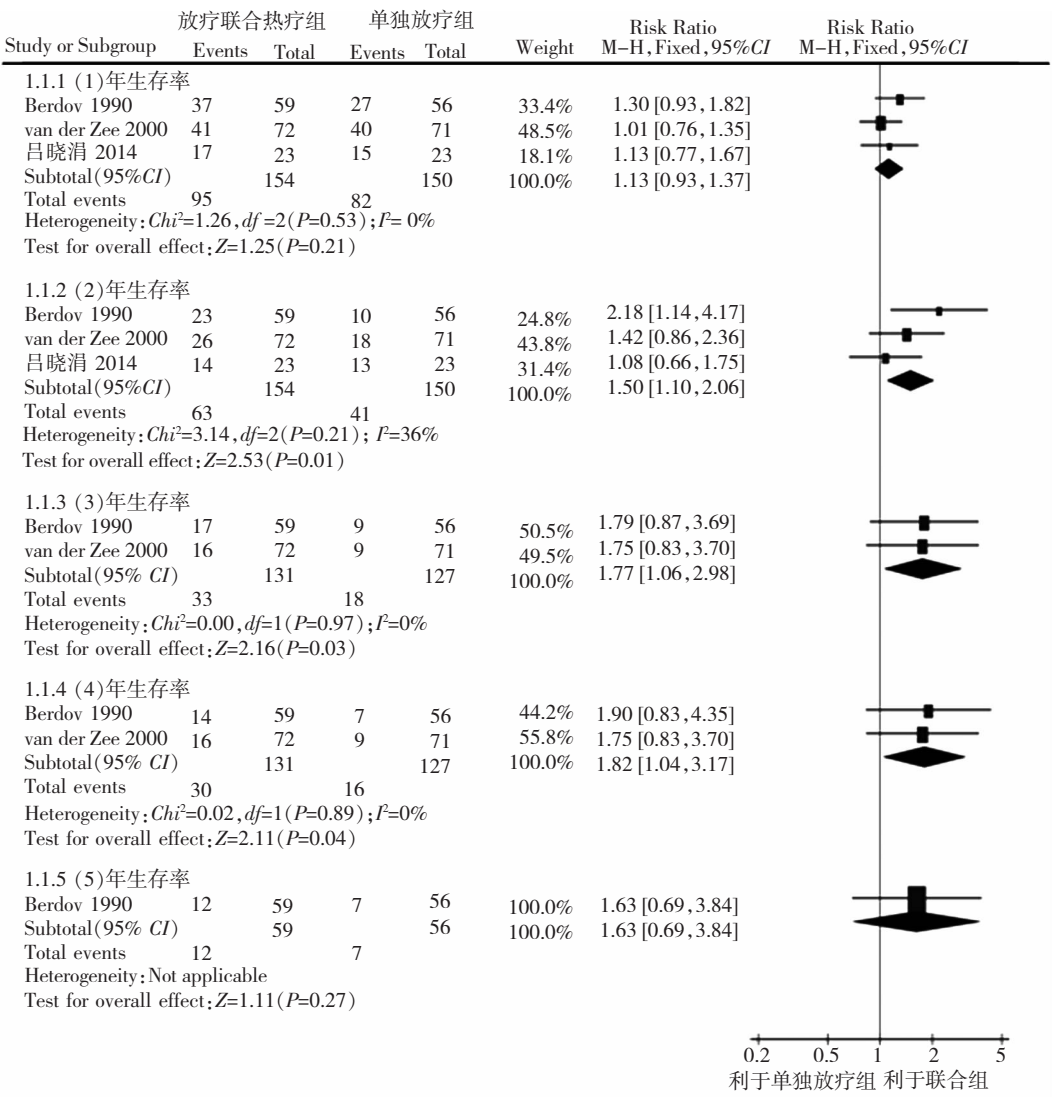


图 2 联合组与单独放疗组各年生存率的 Meta 分析

Fig.2 Meta-analysis of overall survival rate of two groups

表 3 联合组与单独放疗组有效性及安全性的 Meta 分析

Tab.3 Meta-analysis of efficacy and safety of two groups

结局指标	纳入研究	热放组		放疗组		异质性检验		统计学方法	Meta分析结果		
		n	N	n	N	I ²	P		RR (95%CI)	Z	P
完全缓解率	6 ^[10-15]	50	261	19	252	9%	0.36	M-H, Fixed	2.55 [1.55, 4.19]	3.68	0.000
总有效率	5 ^[10-12, 15, 16]	118	154	70	148	0%	0.41	M-H, Fixed	1.62 [1.34, 1.96]	5.01	0.000
症状缓解率	3 ^[9, 12, 15]	98	114	82	112	0%	0.84	M-H, Fixed	1.18 [1.03, 1.34]	2.37	0.020
急性毒性反应	5 ^[9, 10, 13-15]	41	222	55	212	20%	0.29	M-H, Fixed	0.72 [0.51, 1.00]	1.94	0.050

3 讨 论

大肠癌(结直肠癌)的发病率、病死率在世界范围呈现明显的经济、文化和地域特点^[1]。近 30 年来,随着我国经济的高速发展和人们生活水平的提高,

我国民众饮食结构及习惯发生改变,高脂肪、高动物蛋白、高能量摄入增加和纤维质不足,大肠癌的发病率也随之高速增长。大肠癌与食管癌、胃癌、肝癌等消化系统肿瘤严重危害着人类健康,我国 75%左右的大肠癌为直肠癌,而 70%左右的直肠癌为腹膜反折以下的中低位直肠癌^[2]。

手术根治率低、辅助治疗方法多样化、并发症发生率高、局部复发率和远处转移率高,始终是直肠癌治疗面临的难题。直肠癌的多学科个体化综合治疗已成为肿瘤界的共识,不仅需要根据病理和肿瘤分期以及现有的治疗指南进行评估,还应结合患者具体情况制定个体化治疗方案^[17-18]。每种治疗模式的临床实践,都亟需循证医学的证据支持。

热疗被全球医学学者关注始于 1975 年美国华盛顿召开的第一次国际热疗会议^[3]。热疗是用加热方式治疗肿瘤的一种方法,因生物热效应引起肿瘤细胞生长受阻与死亡,而又不损伤正常细胞^[3,19]。热疗对肿瘤的杀伤具有靶向选择性且常配合放疗及化疗实施^[3,19-22]。*International Journal of Hyperthermia* 即《国际热疗杂志》是 SCI 收录的热疗专业期刊,其中大量的研究证据表明,热疗不仅对肿瘤细胞具有直接的杀伤作用,更有助于增强机体抗肿瘤免疫,防止和抑制肿瘤的复发和转移^[23-27]。对恶性肿瘤患者的免疫调整是热疗的特色优势之一。

热疗不仅有独立的抗肿瘤作用,更是常规放疗和化疗理想的增敏剂,已有文献证实了热疗联合放疗或化疗优越的抗肿瘤效果^[28-30]。热放疗联合抗癌机制:肿瘤细胞周期的各个时段对放疗和热疗有不同的敏感性,两者联合对处于不同时间段的肿瘤细胞的杀灭有互补增效的作用^[3,31]。肿瘤内部的乏氧细胞对放疗不敏感而对热疗敏感,外部富氧细胞对放疗敏感,从而使热放疗协同互补^[32]。此外,热疗能抑制放射诱导的 DNA 损伤的修复,抑制肿瘤血管生成,降低乏氧细胞的比例,从而提高肿瘤细胞的放射敏感性^[3,19]。放疗可减少肿瘤细胞的热耐受性,提高热疗效果。放疗与热疗联合可以克服各自的缺陷,起到优势互补、协同增效的作用,具有非常理想的临床应用前景^[3,19-21]。

本系统评价结果显示:与单纯放疗相比,放疗联合热疗能提高直肠癌患者的近期疗效和远期生存率,且并不增加毒副反应,其安全性可以接受,推荐结合患者具体情况进行临床应用。但热放疗联合治疗直肠癌具体实施过程中的方式、剂量、频次、时间关联及热疗温度如何进行搭配更为合理有效,如何在提高疗效的同时进一步降低毒副反应,有待于多学科综合的进一步研究。

虽然现有证据初步证实了热疗的临床价值,但是热疗的临床技术还远未成熟。热疗靶区温度的测

定与控制就是一个尚未突破的关键难题,如果没有热剂量的良好控制,就不能保证得到热疗应有的临床效果。虽然目前热疗仪和不同的加热方式多种多样,但由于无法进行热疗的质量控制,使得热疗在临床推广的难度较大。无损测温技术的突破和靶区热剂量的精确控制已成为热疗发展的关键。我国的李鼎九等热疗专家曾经给出了很多有益的建议和启示^[33-34],德国、荷兰及瑞士等国家的热疗专家也曾于 2011 年共同发表了对于区域深部热疗质量控制的共识^[35]。这些意见都非常有助于热疗的进一步发展。我们应该认识到,热疗效果会受到各种现实因素的影响,目标肿瘤部位的加热如不经过严格的质量保证,并不总能如预期那样达到令人满意的效果。未来的热疗研究任重而道远。

系统评价在为临床指南和实践提供循证医学证据的同时,也有助于深入剖析前期研究的不足,从而为后期研究提出参考性的建议和意见。前期研究的局限性及对后期研究的建议:①方法学质量是研究科学性的保障,前期研究方法学各有缺陷,希望后期研究尽量改善;②部分前期研究的诊疗和评价标准各有偏差,希望后期研究能按照国际或国内统一标准实施,以提高研究的准确性;③部分前期研究缺乏安全性和长期生存率的观测,而相关临床经济学的研究更是一片空白,建议后期研究在这些不足之处有新的改善和强化,以实现放疗联合热疗治疗直肠癌更为全面的临床评价。

综上所述,相比于单独放疗,放疗联合热疗治疗直肠癌能获得更好的近期疗效和远期生存,且联合疗法具有较好的临床安全性。在保证热疗质量的基础上,强调个体化原则,在临床实践中可以结合患者具体情况灵活运用热疗,以达到更好的临床效果。同时我们期待热疗科技的进一步发展,期待热疗在肿瘤治疗中更好的临床表现。

参 考 文 献

- [1] Torre LA, Bray F, Siegel RL, et al. Global cancer statistics, 2012[J]. CA Cancer J Clin, 2015, 65(2): 87-108.
- [2] 周总光, 杨烈, 李园, 等. 我国结直肠癌 30 年变迁与应对策略[J]. 中国实用外科杂志, 2012, 32(9): 693-696.
- [3] van der Zee J. Heating the patient: a promising approach? [J]. Ann Oncol, 2002, 13(8): 1173-1184.
- [4] Higgins JPT, Green S. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of

- Interventions Version 5.1.0[EB/OL].www.cochrane.org/training/ cochrane-handbook.
- [5] Trotter JM, Edis AJ, Blackwell JB, et al. Adjuvant VHF therapy in locally recurrent and primary unresectable rectal cancer[J]. *Australas Radiol*, 1996, 40(3): 298–305.
 - [6] Emami B, Scott C, Perez CA, et al. Phase III study of interstitial thermoradiotherapy compared with interstitial radiotherapy alone in the treatment of recurrent or persistent human tumors. A prospectively controlled randomized study by the Radiation Therapy Group[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1996, 34(5): 1097–1104.
 - [7] Juffermans JH, Hanssens PE, van Putten WL, et al. Reirradiation and hyperthermia in rectal carcinoma: a retrospective study on palliative effect[J]. *Cancer*, 2003, 98(8): 1759–1766.
 - [8] Ohguri T, Imada H, Kato F, et al. Radiotherapy with 8 MHz radiofrequency-capacitive regional hyperthermia for pain relief of unresectable and recurrent colorectal cancer[J]. *Int J Hyperthermia*, 2006, 22(1): 1–14.
 - [9] 吕晓涓, 卢 驰, 应环珍, 等. 联合热疗提高复发直肠癌患者免疫功能 and 放疗疗效[J]. *世界华人消化杂志*, 2014, 22(12): 1768–1772.
 - [10] 张 宇, 朱绫琳, 吉永烁, 等. 125I 粒子组织间植入联合射频热疗治疗局部复发性直肠癌的临床观察[J]. *肿瘤*, 2014, 34(7): 636–641.
 - [11] 王园园, 王义善, 杨 柯, 等. IMRT 联合热疗治疗中晚期直肠癌临床研究[J]. *现代中西医结合杂志*, 2012, 21(21): 2296–2297.
 - [12] 冯 英, 杨忠祥, 黄 涛, 等. 放疗与腔内微波热疗联用治疗直肠癌的效果观察[J]. *齐齐哈尔医学院学报*, 2000, 21(6): 657.
 - [13] van der Zee J, Gonzalez Gonzalez D, van Rhooen GC, et al. Comparison of radiotherapy alone with radiotherapy plus hyperthermia in locally advanced pelvic tumours: a prospective, randomised, multicentre trial. Dutch Deep Hyperthermia Group[J]. *Lancet*, 2000, 355(9210): 1119–1125.
 - [14] You QS, Wang RZ, Suen GQ, et al. Combination preoperative radiation and endocavitary hyperthermia for rectal cancer: long-term results of 44 patients[J]. *Int J Hyperthermia*, 1993, 9(1): 19–24.
 - [15] Berdov BA, Menteshashvili GZ. Thermoradiotherapy of patients with locally advanced carcinoma of the rectum[J]. *Int J Hyperthermia*, 1990, 6(5): 881–890.
 - [16] Kakehi M, Ueda K, Mukojima T, et al. Multi-institutional clinical studies on hyperthermia combined with radiotherapy or chemotherapy in advanced cancer of deep-seated organs[J]. *Int J Hyperthermia*, 1990, 6(4): 719–740.
 - [17] Bhangu A, Beynon J, Brown G, et al. Consensus statement on the multidisciplinary management of patients with recurrent and primary rectal cancer beyond total mesorectal excision planes[J]. *Br J Surg*, 2013, 100(8): 1009–1014.
 - [18] Kosinski L, Habr-Gama A, Ludwig K, et al. Shifting concepts in rectal cancer management: a review of contemporary primary rectal cancer treatment strategies[J]. *CA Cancer J Clin*, 2012, 62(3): 173–202.
 - [19] Wust P, Hildebrandt B, Sreenivasa G, et al. Hyperthermia in combined treatment of cancer[J]. *Lancet Oncol*, 2002, 3(8): 487–497.
 - [20] Moyer HR, Delman KA. The role of hyperthermia in optimizing tumor response to regional therapy[J]. *Int J Hyperthermia*, 2008, 24(3): 251–261.
 - [21] Bergs JW, Franken NA, Haveman J, et al. Hyperthermia, cisplatin and radiation trimodality treatment: a promising cancer treatment? A review from preclinical studies to clinical application[J]. *Int J Hyperthermia*, 2007, 23(4): 329–341.
 - [22] Falk MH, Issels RD. Hyperthermia in oncology[J]. *Int J Hyperthermia*, 2001, 17(1): 1–18.
 - [23] Frey B, Weiss EM, Rubner Y, et al. Old and new facts about hyperthermia-induced modulations of the immune system[J]. *Int J Hyperthermia*, 2012, 28(6): 528–542.
 - [24] Dayanc BE, Beachy SH, Ostberg JR, et al. Dissecting the role of hyperthermia in natural killer cell mediated anti-tumor responses[J]. *Int J Hyperthermia*, 2008, 24(1): 41–56.
 - [25] Jia D, Rao W, Wang C, et al. Inhibition of B16 murine melanoma metastasis and enhancement of immunity by fever-range whole body hyperthermia[J]. *Int J Hyperthermia*, 2011, 27(3): 275–285.
 - [26] Knippertz I, Stein MF, Dorrie J, et al. Mild hyperthermia enhances human monocyte-derived dendritic cell functions and offers potential for applications in vaccination strategies[J]. *Int J Hyperthermia*, 2011, 27(6): 591–603.
 - [27] Mace TA, Zhong L, Kokolus KM, et al. Effector CD8+ T cell IFN- γ production and cytotoxicity are enhanced by mild hyperthermia[J]. *Int J Hyperthermia*, 2012, 28(1): 9–18.
 - [28] 李 征, 米登海, 杨克虎, 等. 放疗联合热疗治疗食管癌的 Meta 分析[J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2012, 19(9): 671–675.
 - [29] 王道英, 李 征, 杨克虎, 等. 放疗联合热疗治疗局部晚期非小细胞肺癌疗效与安全性的系统评价[J]. *中国循证医学杂志*, 2012, 12(10): 1203–1208.
 - [30] 颌宝平, 李 征, 姚 南, 等. 化疗联合热疗治疗晚期大肠癌疗效及安全性的 Meta 分析[J]. *中国循证医学杂志*, 2013, 13(3): 352–357.
 - [31] Zolzer F, Streffer C. G2-phase delays after irradiation and/or heat treatment as assessed by two-parameter flow cytometry[J]. *Radiat Res*, 2001, 155(1Pt1): 50–56.
 - [32] Horsman MR, Overgaard J. Hyperthermia: a potent enhancer of radiotherapy[J]. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*, 2007, 19(6): 418–426.
 - [33] 李鼎九. 有关开展临床肿瘤热疗研究的若干意见[J]. *中华放射肿瘤学杂志*, 1995, 4(1): 59.
 - [34] 李鼎九, 祁 超, 胡自省. 深部热疗质量保证建议书[J]. *中华放射肿瘤学杂志*, 2002, 11(3): 181–182.
 - [35] Bruggmoser G, Bauchowitz S, Canters R, et al. Quality assurance for clinical studies in regional deep hyperthermia[J]. *Strahlenther Onkol*, 2011, 187(10): 605–610.

(责任编辑: 冉明会)