

放疗总疗程延长对恶性肿瘤的影响

黄志凤¹, 张碧琳¹, 郭甜¹, 刘秋芳^{2*}

¹西安医学院研究生工作部, 陕西 西安

²陕西省肿瘤医院放疗一科, 陕西 西安

收稿日期: 2024年6月19日; 录用日期: 2024年7月13日; 发布日期: 2024年7月19日

摘要

放射治疗在恶性肿瘤的治疗中的地位逐年增高, 目前, 大约近70%的肿瘤患者需要进行放射治疗。WHO公布的官方数据显示: 45%的恶性肿瘤是可以治愈的, 其中外科手术治疗占22%, 放疗占18%, 化疗占5%。但是在放射治疗过程中, 有许多会影响治疗疗效的因素, 除了与肿瘤相关的临床因素, 放射治疗总疗程的长短也会对放射治疗疗效产生影响, 其原因可能与肿瘤细胞的亚致死性损伤修复及加速再增殖有关, 从而导致恶性肿瘤治疗后的局部区域失败和远处转移的发生。我们对放疗总疗程对各类恶性肿瘤的影响的文献进行了回顾, 对放疗总疗程延长影响疗效的机制, 影响疗程延长的原因, 预防总疗程延长的措施及发生总疗程延长后的应对措施进行了汇总。

关键词

放射治疗总疗程, 恶性肿瘤, 放疗疗效

The Impact of Prolonged Radiotherapy Duration on Malignant Tumors

Zhifeng Huang¹, Bilin Zhang¹, Tian Guo¹, Qiufang Liu^{2*}

¹Graduate Student Affairs Department, Xi'an Medical University, Xi'an Shaanxi

²Department of Radiation Oncology, Shaanxi Cancer Hospital, Xi'an Shaanxi

Received: Jun. 19th, 2024; accepted: Jul. 13th, 2024; published: Jul. 19th, 2024

Abstract

Radiation therapy's status in the treatment of malignant tumors has been rising steadily each year. Currently, approximately 70% of tumor patients require radiation therapy. According to official

*通讯作者。

文章引用: 黄志凤, 张碧琳, 郭甜, 刘秋芳. 放疗总疗程延长对恶性肿瘤的影响[J]. 临床医学进展, 2024, 14(7): 958-965. DOI: 10.12677/acm.2024.1472101

data released by WHO, 45% of malignant tumors can be cured, with surgical treatment accounting for 22%, radiation therapy for 18%, and chemotherapy for 5%. However, many factors can influence the efficacy of radiation therapy during the treatment process. In addition to tumor-related clinical factors, the duration of the total radiation therapy course can also affect its efficacy. This may be related to the repair of sublethal damage and accelerated repopulation of tumor cells, leading to local failure and distant metastasis after the treatment of malignant tumors. We have reviewed the literature on the impact of the total radiation therapy duration on various malignant tumors, summarized the mechanisms by which prolonged therapy duration affects efficacy, the reasons for therapy duration extension, preventive measures against prolonged therapy duration, and coping strategies when the total therapy duration is extended.

Keywords

Total Duration of Radiation Therapy, Malignant Tumors, Efficacy of Radiation Therapy

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

现今恶性肿瘤的治疗中的放射治疗的地位日益提高,但是放射治疗的疗效可能受放疗相关因素影响,导致患者局部进展或远处复发影响其生存时间。对于放疗相关因素,包括放射治疗靶区范围,放疗剂量,放疗与手术、化疗、免疫治疗间隔时间等。既往研究表明放疗总疗程的长短也是影响放疗疗效的重要因素之一。本文总结了放疗总疗程对各类恶性肿瘤的影响,对其影响机制,影响疗程长短的原因进行了汇总,并且探讨了预防总疗程延长的措施及发生总疗程延长后的应对措施。以期为临床工作提供参考和随后研究提供思路。

2. 时间对于放疗疗效的影响机制

电离辐射对癌细胞的杀伤能力主要取决于辐射诱导的 DNA 损伤的程度,肿瘤细胞的 DNA 损伤反应和肿瘤细胞修复 DNA 损伤的能力是决定癌细胞结局的关键[1][2]。兼顾肿瘤控制和降低毒副反应的常规分割治疗方案对肿瘤细胞的放射损伤大多数为亚致死性损伤,而肿瘤细胞的亚致死性损伤修复机制可能是放疗总疗程延长降低疗效的原因之一,王雯珺[3]等人对鼻咽癌离体细胞进行调强分次照射的研究发现放射治疗分次照射间隔时间延长导致剂量率下降,细胞快速亚致死性损伤修复增加从而导致生存率增高,从而降低鼻咽高分化鳞癌疗效。

肿瘤在放射治疗过程中,电离辐射可启动肿瘤内存活的克隆源细胞,使之比照射前分裂得更快,称之为加速再增殖,肿瘤细胞的加速再增殖容易导致复发和转移,是放疗疗效不佳的根源之一[4]。叶伟军等[5]通过对同一宫颈癌患者放疗前、放疗 2 周 10 Gy、4 周 20 Gy 连续宫颈肿物活检对增殖指标检测发现增殖指标随放疗疗程的延长而明显增加。岳军波[6]对 21 例不能手术的局部晚期食管鳞癌(SCC)患者在放疗期间接受系列(18) F-FLT PET/CT 检查测量放疗期间的肿瘤细胞增殖。在 2 例中断放疗的患者中,(18)肿瘤 F-FLT 摄取在中断后高于中断前,得出治疗中断使疗程延长,(18) F-FLT 摄取增加反映了肿瘤细胞的加速再增殖。在以上这些临床试验中证实了随着疗程的延长出现了肿瘤细胞加速再增殖的现象使得放疗疗效降低。

综上所述放疗总疗程时间的延长对放疗疗效影响的机制主要是疗程后期肿瘤细胞的加速再增殖和肿瘤细胞的亚致死性修复。近些年来人们在探索研究肿瘤细胞的加速再增殖和亚致死性修复发生的放射生

物学细胞及分子机制，希望未来可以通过针对性的抑制对应的通路或靶点，达到提高放疗治疗恶性肿瘤的疗效。

3. 放疗总疗程对恶性肿瘤的影响

3.1. 头颈部肿瘤

目前许多研究表明，放疗总疗程延长对头颈部恶性肿瘤患者有不利影响。Xiang 等人[7]对国家癌症数据库中诊断为头颈部恶性肿瘤且接受根治性放疗的患者，分析放疗总疗程对头颈部恶性肿瘤的影响。当放疗总疗程天数作为一个连续变量，放疗延长使死亡的相对危险每天增加 2% ($p < 0.0001$)。根据延长天数长短分组后，4~8 天组和 >8 天组患者的 4 年总生存率分别降低了 4% 和 12% ($p < 0.0001$)，延长 1~3 天组相对于未延长组的生存率没有显著区别。

在放射治疗分割模式中，超分割模式相对于常规分割模式的疗程短，一项比较头颈部恶性肿瘤分割模式对其疗效影响的临床研究[8]结果显示超分割组患者临床有效率为 95.9%，常规分割组为 81.6% ($p < 0.05$)。在此研究中超分割后加速放疗疗程较常规分割短 5 天，由此证明放疗疗程是影响疗效的重要因素。但是研究中超分割后加速方案会增加不良反应的发生率。所以如何平衡疗程对疗效和不良反应的影响是目前需要探索的重要研究方向。

3.2. 胸部恶性肿瘤

3.2.1. 肺癌

对于接受根治性放疗的非小细胞肺癌，在二维放疗时代我国学者陈明等[9]人回顾性分析了 256 例经根治性放疗的 I-IIIb 期非小细胞肺癌患者的放疗总疗程与局部控制率和生存期的关系就发现随着总疗程时间的延长，3 年局部控制率逐步下降。疗程每延长 1 周，局部控制率下降 9%，同时生存率降低，远处转移率上升。

但是对于非小细胞肺癌，手术是最主要治疗手段，同时术后放疗可降低可手术患者的局部区域复发率[10]。所以近些年来大家关注主要集中在术后的放疗总疗程对非小细胞肺癌患者预后的影响上。研究显示较长的放射治疗时间对术后接受辅助放疗的非小细胞肺癌患者的总体生存率有负面影响。Bütöf, R 等[11]研究 IIA-IIIb 期 NSCLC 患者术后放疗总疗程对局部控制和生存的影响，结果显示放疗总疗程 ≤ 42 天的组总体 2 年生存率和 2 年无复发生存率分别为 61% 和 90% 而放疗总疗程 > 42 组总体 2 年生存率和 2 年无复发生存率分别为 36% 和 51% ($p < 0.05$)。但是夏豪等人在探讨术后放射治疗时间(RTT)延长对 IIIA、N2 期非小细胞肺癌患者预后的影响的研究结果显示 RTT ≤ 39 d 组的总生存率及无进展生存率分别为 31.6%、22.92%，均高于的 RTT > 39 d 组的 15.65%、9.99%。两项研究放疗总疗程延长天数不一致的原因可能在于放疗总剂量的不同

而关于具有以更快增殖能力的小细胞肺癌的放疗总疗程影响的研究主要集中在局限期小细胞肺癌。采用加速超分割模式治疗局限期小细胞肺癌的一项研究中发现放疗疗程 ≤ 29 天的患者的中位生存时间 36 个月明显长于 > 29 天的患者的 12 个月[12]。而 Bogart 等人[13]报道，常规分割模式下的胸部放疗中断与局限期小细胞肺癌患者的预后无关，结果显示，0~3 天中断组、4~10 天中断组和 >10 天中断组的中位生存时间分别为 21.7 个月、18.1 个月和 23.8 个月，三组中位生存时间的差异不具有统计学意义。所以分割模式不同，放疗总疗程对患者疗效及复发转移的影响也不同。

3.2.2. 乳腺癌

目前，指南推荐乳腺癌的治疗仍以手术为主，辅以术后放疗，所以对于放疗总疗程对乳腺癌的影响以术后放疗疗程研究为主。一项对 START 试验的二次分析[14]得出了辅助全乳放疗后，总体治疗时间是

局部区域控制的重要影响因素, 每天大约有 0.6 Gy 的治疗来代偿分次之间的肿瘤细胞增殖。Chow [15] 对国家癌症数据库中 35,845 例三阴性乳腺癌患者进行回顾性分析放射治疗中断和结果之间的相关性, 结果发现总疗程每延长 1 天 OS 下降 2.3%。随着中断天数增加, 患者的死亡率可能性增加。无论是特殊类型的乳腺癌或者是术后的乳腺癌患者, 在接受放射治疗时, 应尽量避免疗程延长而影响疗效及预后

3.2.3. 食管癌

早在上个世纪末期就有学者通过常规分割方案与后程加速超分割方案对比的前瞻性随机临床研究发现常规分割放射治疗 DT 总量不变时, 疗程延长 1 周, 肿瘤局部控制率下降约 14% [16]。此后对疗程与食管癌预后关系的研究逐渐被忽视, 但随着放疗技术的发展, 食管癌放射治疗的地位逐渐提高, 放疗疗程对食管癌的影响又重新被重视, 一项非计划的、事后的二次分析包括来自 RTOG 8501、RTOG 9405、RTOG 0436 试验的 287 名接受根治性放化疗的食管癌患者, 在控制各项混杂因素后, 放疗总疗程延长 1 周与 DFS 失败风险增加 14% 相关。(HR, 1.14; 95% CI, 1.01~1.28; $p = 0.03$)。LRF 的 HR 为 1.13, 但无统计学意义[17]。

3.3. 盆腔恶性肿瘤

根据国家癌症中心统计数据显示结直肠癌死亡率排名第四, 随着放疗总疗程延长对其他各种恶性肿瘤的不良影响, 国内外学者也开始进行相关研究, Mehta [18]对国家癌症数据库中 8948 例接受根治性同步放化疗治疗的非转移性肛门癌进行分析, 患者放疗延长天数与 OS 的降低显著相关(HR, 1.04; 95% CI, 1.03~1.06), 延迟天数为 3 天或 3 天以上的患者的 OS 显著降低(HR, 1.40; 95% CI, 1.14~1.72)。

近几年来女性恶性肿瘤中宫颈癌的发病率逐年升高, Harima Y 等[19]人对行放疗的局部晚期宫颈癌患者进行的一项多中心前瞻性队列研究结果显示: 单因素变量分析中 OTT 每增加 10 天, 可使宫颈癌进展风险增加 61%, 使宫颈癌盆腔进展风险增加 100%, 多因素变量分析中 OTT 每增加 10 天, 使宫颈癌盆腔进展风险增加 83.7%。

而男性中前列腺癌的发病率也呈上升趋势[20], 放疗在前列腺癌的治疗中至关重要, 一项对 9610 例高风险前列腺癌患者的研究中, 中断时间少于 3 天的患者的 5 年总生存率明显优于中断时间超过 3 天的患者(82.9% vs. 79.6%, $p < 0.001$), 且总疗程延长 1 天, 死亡率增加 2.7% [21]。在另一项针对高风险前列腺癌患者的前瞻性登记研究中也得出相似的结论, 治疗中断与生化失败的高风险相关[22]。

3.4. 神经系统恶性肿瘤

在儿童期最常见的中枢神经系统胚胎性肿瘤即髓母细胞瘤关于放疗疗程的一项大型研究[23]发现对于高危患者, 放疗总疗程 ≤ 45 天组的 > 45 天组 5 年 OS 分别为 77.7%和 51.0% (log-rank, $p < 0.0001$), 而对于标危患者, 疗程长短对 OS 并无影响, 所以对于高危髓母细胞瘤的患者更应注意避免放疗疗程延长。Tsutsumi [24]对国家癌症数据库中获得的 814 例经术后放疗的感觉神经母细胞瘤患者分析从诊断到治疗开始、诊断到治疗结束、手术到放疗开始、放疗和总治疗方案的持续时间对预后的影响。结果显示在治疗延迟的所有时间点中, 只有放疗总疗程时间与 OS 显著相关, 而总疗程延长与较低的生存率相关。一项对比常规分割模式与加速超分割模式对胶质母细胞瘤患者预后的 II 期随机临床试验, 将患者两组, 常规分割模式组在 6 周内接受 30 次 60 Gy 的治疗, 而加速超分割方案组在 4 周内接受 20 次 60 Gy 的治疗。BED 分别为 72 和 78 Gy。结果发现 HART 组 5 年 OS 为 18.4%, 而 CRT 组为 3.8%。

4. 影响放疗疗程延长的原因及预防疗程延长的措施

影响延迟最常见的原因是技术问题(48.5%), 其他原因中治疗过程中的急性副作用(21.2%)是最重要的

问题, 其他原因还包括后勤问题(18.2%)、与治疗无关的健康问题(9.1%)和恶劣天气(3.0%)导致的计划外休息[25]。所以与治疗相关的急性毒副作用在影响疗程延迟中显得尤为重要, 可通过提前预防来达到降低疗程延长的发生率。

放射性黏膜炎是临床相关抗肿瘤治疗的最常见的不良反应。其常常影响抗肿瘤治疗的坚持, 因为它常常限制患者耐受治疗的能力, 从而导致治疗进度延迟、中断或过早中止[26] [27]。一项评估放疗疗程延长预测因素的回顾性研究结果显示治疗时间延长 ≥ 7 天的预测因素为高龄($p = 0.007$, $OR = 1.079$)和出现 ≥ 2 级吞咽困难($p = 0.005$, $OR = 4.02$) [28]而吞咽困难是由口咽黏膜炎或放射性食管炎导致。放疗诱导的食管炎(RE)降低了非小细胞肺癌(NSCLC)术后放疗患者的生活质量, 并中断了治疗[29], 在需接受盆腔照射的恶性肿瘤放疗过程中急性放射性直肠炎发病率居高不下, 可达 50%~75%, 严重者需延缓或中断放疗[30]。所以其预防治疗措施对患者来说至关重要的, 且重在预防, 黏膜炎的主要治疗措施为抗炎、抗感染、抗氧化、止血、止泻及中药减轻症状的治疗。而主要预防措施包括基本口腔护理、预防性口服黏膜保护剂或生物制剂和减少危险因素[31]。

据统计报道, 90%~95%的放疗患者会发生放射性皮炎, 严重者会造成放疗中断、治疗时间延长[32]。根据我国放射性皮炎的预防与治疗临床实践指南, 在治疗前评估风险并依据评估结果针对性的进行预防, 急性放射性皮炎出现后根据严重程度进行分级治疗, 慢性放射性皮炎以对症处理为主[33]。

一些研究表明, 营养不良的患者比正常营养的患者更容易中断治疗。Zhao [34]回顾性分析 246 例同期放化疗的头颈部恶性肿瘤患者, 探讨肌肉减少症在疾病预后中的作用发现骨骼肌减少症与治疗时间延长相关; 同样一项评估影响接受多种治疗方式的非转移性胸中段食管癌患者计划治疗完成依从性的因素研究结果显示未完成计划放射治疗治疗最常见的原因是营养不足和过度减肥[35]。所以对于放疗患者营养支持也同样重要, 既往研究[36]表明口服预防性营养补充剂如肠内营养制剂可以提高患者对同步放疗的耐受性, 降低放疗中断发生的风险。早期营养干预, 包括口服喂养、鼻胃管、胃造口术等, 可以显著改善体重减轻和中断或延迟放疗[37]。营养不良的标准治疗应遵循欧洲临床营养与代谢学会(ESPEN)的五步治疗原则。

与患者建立良好的关系, 关注患者的心理问题也是非常必要的。根据 Chen 等人的研究, 治疗前抑郁与头颈癌患者放疗中断和低生存率显著相关[38]。治疗前还应关注患者的心理健康和心理状态。有抑郁症状的患者也更有可能会中断治疗, 因此在治疗过程中关注抑郁症的筛查和及时干预是很重要的。

综上所述, 治疗前营养状况和口腔卫生、治疗中的毒副反应以及患者的心理状态会影响治疗疗程以及治疗的完成度, 所以我们要在治疗前评估营养给予预防性的营养支持, 处理好患者的卫生问题; 同时治疗过程中密切关注毒副反应并给予一定手段预防, 出现后积极治疗; 而且要积极关注患者心理健康必要时给予心理干预。

5. 出现放疗中断导致总疗程延长的应对措施

当治疗中断出现时, 尽可能保持疗程总时间不变, 指南[39]中有两种应对措施: 一、保持疗程总时间, 总剂量, 分次剂量不变, 采用一天两次或者周末加照的方式完成。需要注意的是一天两次治疗的间隔应在 6 小时以上, 最好间隔 8 小时或更长。二、保持疗程总时间, 总剂量不变, 提高分次剂量。在放疗中断结束以后, 提高第一次或者剩余所有分次的分次剂量。但是如果放疗中断时间过长, 无法在原计划的疗程总时间完成, 根据等效生物剂量公式计算, 通过增加分次的方式或者改变分割进行剂量补偿。

6. 总结与展望

放疗疗程延长对全身各系统的恶性肿瘤的治疗疗效均有不良影响, 但是不同肿瘤受疗程延长时间的

影响不同, 头颈部恶性肿瘤、肺癌、神经系统恶性肿瘤等具有快速增殖能力的恶性肿瘤, 其延长治疗即会对疗效及远期预后产生有害影响。无论是治疗前的预防措施、还是治疗中的应对措施都是为了防止放疗疗程的延长以及减少疗程延长后对患者带来的不利影响。

参考文献

- [1] 冯亚辉, 涂文玲, 余道江. 电离辐射在肿瘤放射治疗中的应用与放射生物学效应研究进展[J]. 同位素, 2023, 36(5): 538-549.
- [2] 张强, 吴邵雅, 张靖. 放疗对肿瘤微环境的重塑及增强免疫治疗疗效机制的研究进展[J]. 肿瘤防治研究, 2021, 48(1): 1-6.
- [3] 王雯珺, 郑小康, 刘佳宾. 鼻咽癌细胞株 CNE1、HONE1、C666-1 和 CNE2 的亚致死性损伤修复速度测定[J]. 南方医科大学学报, 2010, 30(4): 777-778.
- [4] 贺思佳, 黄倩, 程进. 高迁移率族蛋白 B1 与肝癌细胞再增殖及肝癌患者预后的关系[J]. 中国普通外科杂志, 2021(7): 814-821.
- [5] 叶伟军, 陈昆田, 何智纯. 宫颈癌肿瘤细胞再增殖与近距离放疗剂量间关系的动态监测[J]. 肿瘤研究与临床, 2001, 13(5): 303-306.
- [6] Yue, J., Chen, L., Cabrera, A.R., Sun, X., Zhao, S., Zheng, F., *et al.* (2010) Measuring Tumor Cell Proliferation with ¹⁸F-FLT PET during Radiotherapy of Esophageal Squamous Cell Carcinoma: A Pilot Clinical Study. *Journal of Nuclear Medicine*, **51**, 528-534. <https://doi.org/10.2967/jnumed.109.072124>
- [7] Xiang, M., Gensheimer, M.F., Pollom, E.L., Holsinger, F.C., Colevas, A.D., Le, Q., *et al.* (2021) Prolongation of Definitive Head and Neck Cancer Radiotherapy: Survival Impact and Predisposing Factors. *Radiotherapy and Oncology*, **156**, 201-208. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2020.12.025>
- [8] 王娅欣, 宋锐, 李志路. 全程超分割调强放疗同步化疗和尼妥珠单抗治疗中晚期鼻咽癌的疗效观察[J]. 中国肿瘤临床与康复, 2022(7): 794-797.
- [9] 陈明, 傅小龙, 蒋国梁. 非小细胞肺癌放疗总疗程时间对疗效的影响[J]. 癌症, 1999, 18(2): 199-202.
- [10] 包永兴, 惠周光. 术后放疗在接受新辅助化疗联合手术切除的非小细胞肺癌的应用进展[J]. 中华放射肿瘤学杂志, 2022(1): 90-96.
- [11] Bütof, R., Kirchner, K., Appold, S., Löck, S., Rolle, A., Höffken, G., *et al.* (2014) Potential Clinical Predictors of Outcome after Postoperative Radiotherapy of Non-Small Cell Lung Cancer. *Strahlentherapie und Onkologie*, **190**, 263-269. <https://doi.org/10.1007/s00066-013-0501-4>
- [12] Morimoto, M., Okishio, K., Akira, M., Omachi, N., Tamiya, A., Asami, K., *et al.* (2017) Duration of Twice-Daily Thoracic Radiotherapy and Time from the Start of Any Treatment to the End of Chest Irradiation as Significant Predictors of Outcomes in Limited-Disease Small-Cell Lung Cancer. *Clinical Lung Cancer*, **18**, e117-e127. <https://doi.org/10.1016/j.clcc.2016.09.004>
- [13] Bogart, J.A., Watson, D., McClay, E.F., Evans, L., Herndon, J.E., Laurie, F., *et al.* (2008) Interruptions of Once-Daily Thoracic Radiotherapy Do Not Correlate with Outcomes in Limited Stage Small Cell Lung Cancer: Analysis of CALGB Phase III Trial 9235. *Lung Cancer*, **62**, 92-98. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2008.02.006>
- [14] Haviland, J.S., Bentzen, S.M., Bliss, J.M. and Yarnold, J.R. (2016) Prolongation of Overall Treatment Time as a Cause of Treatment Failure in Early Breast Cancer: An Analysis of the UK START (Standardisation of Breast Radiotherapy) Trials of Radiotherapy Fractionation. *Radiotherapy and Oncology*, **121**, 420-423. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2016.08.027>
- [15] Chow, R., Hasan, S., Choi, J.I., Fox, J., Chhabra, A.M., Marshall, D.C., *et al.* (2023) Effect of Treatment Interruptions on Overall Survival in Patients with Triple-Negative Breast Cancer. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*, **115**, 1029-1035. <https://doi.org/10.1093/jnci/djad127>
- [16] 刘新伟, 施学辉, 吴根娣. 后程加速超分割放射治疗食管癌的技术与结果[J]. 中华放射肿瘤学杂志, 1994(3): 150-153+216.
- [17] Hallemeier, C.L., Moughan, J., Haddock, M.G., Herskovic, A.M., Minsky, B.D., Suntharalingam, M., *et al.* (2023) Association of Radiotherapy Duration with Clinical Outcomes in Patients with Esophageal Cancer Treated in NRG Oncology Trials: A Secondary Analysis of NRG Oncology Randomized Clinical Trials. *JAMA Network Open*, **6**, e238504. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2023.8504>
- [18] Mehta, S., Ramey, S.J., Kwon, D., Rich, B.J., Ahmed, A.A., Wolfson, A., *et al.* (2020) Impact of Radiotherapy Duration on Overall Survival in Squamous Cell Carcinoma of the Anus. *Journal of Gastrointestinal Oncology*, **11**, 277-290.

- <https://doi.org/10.21037/jgo.2020.02.09>
- [19] Harima, Y., Ariga, T., Kaneyasu, Y., Ikushima, H., Tokumaru, S., Shimamoto, S., *et al.* (2021) Clinical Value of Serum Biomarkers, Squamous Cell Carcinoma Antigen and Apolipoprotein C-II in Follow-Up of Patients with Locally Advanced Cervical Squamous Cell Carcinoma Treated with Radiation: A Multicenter Prospective Cohort Study. *PLOS ONE*, **16**, e0259235. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0259235>
- [20] 胡志强, 游伟程, 潘凯枫. 中、美两国癌症流行特征分析——《2023 美国癌症统计报告》解读[J]. 科技导报, 2023, 41(18): 18-28.
- [21] Hasan, S., Gorovets, D., Lehrer, E.J., Lazarev, S., Press, R.H., Garg, M., *et al.* (2021) Optimal Timing of Radiotherapy in High Risk Prostate Cancer: Do Missed Days Matter? *Clinical and Translational Radiation Oncology*, **26**, 47-54. <https://doi.org/10.1016/j.ctro.2020.11.006>
- [22] Han, J.E., Chang, J., Rosen, L., Hartsell, W., Tsai, H., Chen, J., *et al.* (2020) Treatment Interruptions Affect Biochemical Failure Rates in Prostate Cancer Patients Treated with Proton Beam Therapy: Report from the Multi-Institutional Proton Collaborative Group Registry. *Clinical and Translational Radiation Oncology*, **25**, 94-101. <https://doi.org/10.1016/j.ctro.2020.10.003>
- [23] Baliga, S., Bajaj, B.V.M., Kabarriti, R., Grassberger, C., Patteson, B., Yeap, B., *et al.* (2020) Prolongation of Radiotherapy Duration Is Associated with Inferior Overall Survival in Patients with Pediatric Medulloblastoma and Central Nervous System Primitive Neuroectodermal Tumors. *Pediatric Blood & Cancer*, **67**, e28558. <https://doi.org/10.1002/psc.28558>
- [24] Tsutsumi, K., Ahmed, K.H., Goshtasbi, K., Torabi, S.J., Mohyeldin, A., Hsu, F.P.K., *et al.* (2022) Impact of Esthesio-neuroblastoma Treatment Delays on Overall Patient Survival. *The Laryngoscope*, **133**, 764-772. <https://doi.org/10.1002/lary.30136>
- [25] Pepin, A.N., Zwart, A., Danner, M., Ayoob, M., Yung, T., Collins, B.T., *et al.* (2022) Treatment Interruptions during Stereotactic Body Radiotherapy for Prostate Cancer. *Frontiers in Oncology*, **11**, Article ID: 796496. <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.796496>
- [26] Li, C., Xie, J., Wang, J., Cao, Y., Pu, M., Gong, Q., *et al.* (2022) Therapeutic Effects and Mechanisms of Plant-Derived Natural Compounds against Intestinal Mucositis. *Frontiers in Pharmacology*, **13**, Article ID: 969550. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.969550>
- [27] Rao, D., Behzadi, F., Le, R.T., Dagan, R. and Fiester, P. (2021) Radiation Induced Mucositis: What the Radiologist Needs to Know. *Current Problems in Diagnostic Radiology*, **50**, 899-904. <https://doi.org/10.1067/j.cpradiol.2020.10.006>
- [28] Alexidis, P., Koliass, P., Mentessidou, V., Topalidou, M., Kamperis, E., Giannouzakos, V., *et al.* (2023) Investigating Predictive Factors of Dysphagia and Treatment Prolongation in Patients with Oral Cavity or Oropharyngeal Cancer Receiving Radiation Therapy Concurrently with Chemotherapy. *Current Oncology*, **30**, 5168-5178. <https://doi.org/10.3390/curroncol30050391>
- [29] Ma, Z., Liang, B., Wei, R., Liu, Y., Bao, Y., Yuan, M., *et al.* (2023) Enhanced Prediction of Postoperative Radiotherapy-Induced Esophagitis in Non-Small Cell Lung Cancer: Dosiomic Model Development in a Real-World Cohort and Validation in the Port-C Randomized Controlled Trial. *Thoracic Cancer*, **14**, 2839-2845. <https://doi.org/10.1111/1759-7714.15068>
- [30] 徐菁, 巩圆圆, 谭靖. 宫颈癌放射性直肠炎对症支持治疗的研究进展[J]. 癌症进展, 2021, 19(6): 560-562.
- [31] 吴才贤, 高献明, 黄晓捷. 急性放射性直肠炎的治疗进展[J]. 江苏医药, 2023, 49(1): 94-97.
- [32] Yang, X., Ren, H., Guo, X., Hu, C. and Fu, J. (2020) Radiation-Induced Skin Injury: Pathogenesis, Treatment, and Management. *Aging*, **12**, 23379-23393. <https://doi.org/10.18632/aging.103932>
- [33] 范铭, 冯梅, 袁双虎. 放射性皮炎的预防与治疗临床实践指南[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2023, 30(6): 315-323.
- [34] Zhao, J., Zheng, H., Li, L., Zhang, L., Zhao, Y. and Jiang, N. (2015) Predictors for Weight Loss in Head and Neck Cancer Patients Undergoing Radiotherapy: A Systematic Review. *Cancer Nursing*, **38**, E37-E45. <https://doi.org/10.1097/ncc.0000000000000231>
- [35] Bansal, A., Kapoor, R., Kumar, S. and Miriyala, R. (2016) Factors Influencing Compliance to Radical Treatment of Middle Thoracic Esophageal Cancer: An Audit from a Regional Cancer Centre. *Indian Journal of Palliative Care*, **22**, 288. <https://doi.org/10.4103/0973-1075.185037>
- [36] 张晓凤, 张一曼, 张红杰. 癌症患者服用口服营养补充剂的效果[J]. 医学研究与教育, 2021, 38(5): 36-44.
- [37] Zheng, Z., Zhao, X., Zhao, Q., Zhang, Y., Liu, S., Liu, Z., *et al.* (2021) The Effects of Early Nutritional Intervention on Oral Mucositis and Nutritional Status of Patients with Head and Neck Cancer Treated with Radiotherapy. *Frontiers in Oncology*, **10**, Article ID: 595632. <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.595632>
- [38] Chen, A.M., Hsu, S., Felix, C., Garst, J. and Yoshizaki, T. (2017) Effect of Psychosocial Distress on Outcome for Head

-
- and Neck Cancer Patients Undergoing Radiation. *The Laryngoscope*, **128**, 641-645. <https://doi.org/10.1002/lary.26751>
- [39] Pechačová, Z. and Lohynská, R. (2021) Clinical Application of Time Factor Principles in Radiotherapy in Compensation of Radiation Series Interruptions. *Klinicka Onkologie*, **34**, 455-462. <https://doi.org/10.48095/ccko2021455>