

·论著·

不同化疗方案对接受根治性放化疗的非转移性肛管鳞癌患者放射性肠损伤发生的影响

庞晓琳 刘帅 刘艳平 陈海洋 何妨 郑坚 万香波

中山大学附属第六医院放射治疗科 广东省结直肠盆底疾病研究重点实验室, 广州 510655

通信作者: 万香波, Email: wanxb@mail.sysu.edu.cn

【摘要】目的 探讨根治性放疗联合不同的化疗方案[含氟尿嘧啶(5-FU)方案对比多西紫杉醇联合顺铂(TP)方案]对非转移性肛管鳞癌患者放射性肠损伤的发生情况及预后的影响。**方法** 采用回顾性队列研究方法, 收集2013年7月至2021年1月期间于中山大学附属第六医院及南方医科大学南方医院行根治性放化疗的非转移性肛管鳞癌患者的临床资料。纳入标准:(1)初治的肛管及肛周鳞癌;(2)已完成根治性放疗或放化疗;(3)放疗前肿瘤可评估。排除标准:(1)治疗前无影像评估, 无法确定肿瘤分期;(2)患者在放(化)疗前已行局部或根治性切除;(3)治疗前或放化疗期间发生远处转移;(4)复发肛管鳞癌。共纳入患者55例(中山大学附属第六医院48例, 南方医科大学南方医院7例), 根据放疗同步联合化疗方案的不同, 分为5-FU化疗组(34例)和TP化疗组(21例)。比较两组放射性肠损伤评估情况、血液学毒性和3年无病生存率(DFS), 分析化疗方案及其他临床病理因素对患者急慢性放射性肠损伤发生率及严重程度的影响, 放射性肠损伤的评估采用美国肿瘤放射治疗协作组(RTOG)标准。**结果** 放疗期间及放疗结束后3个月内, 共有45例患者出现急性放射性肠损伤, 1级18例(32.7%), 2级22例(40.0%), 3级5例(9.1%); 无患者发生慢性放射性肠损伤。34例5-FU化疗组的患者中, 21例(61.8%)发生2~3级放射性肠损伤反应, 高于TP化疗组(6/21, 28.6%), 差异有统计学意义($\chi^2=5.723, P=0.017$)。多因素分析显示, 5-FU化疗是放射性肠损伤的独立危险因素(HR=4.038, 95% CI: 1.250~13.045, $P=0.020$)。中位随访26(5~94)个月, TP化疗组及5-FU化疗组患者3年无病生存率(DFS)分别为66.8%和77.9%, 差异无统计学意义($P=0.478$)。单因素分析显示, 本组患者DFS与性别、年龄、肿瘤位置、T分期、N分期及有无诱导化疗有关(均 $P<0.05$); 多因素分析显示, 年龄 ≥ 50 岁是患者预后不良的独立危险因素(HR=8.301, 95% CI: 1.130~60.996, $P=0.038$)。**结论** 对于非转移性肛管鳞癌患者, 根治性放疗联合TP方案化疗较5-FU方案可降低放射性肠损伤的发生率, 但对预后的影响尚不明确。

【关键词】 肛管鳞癌, 非转移性; 放化疗; 放射性肠损伤; 预后分析

Effects of radical radiotherapy combined with different regimens of chemotherapy on radiation intestinal injury in patients with non-metastatic anal squamous cell carcinoma

Pang Xiaolin, Liu Shuai, Liu Yanping, Chen Haiyang, He Fang, Zheng Jian, Wan Xiangbo

Department of Radiotherapy, Guangdong Provincial Key Laboratory of Colorectal and Pelvic Floor Diseases, the Sixth Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510655, China

Corresponding author: Wan Xiangbo, Email: wanxb@mail.sysu.edu.cn

DOI: 10.3760/cma.j.cn441530-20210810-00320

收稿日期 2021-08-10 本文编辑 朱雯洁

引用本文: 庞晓琳, 刘帅, 刘艳平, 等. 不同化疗方案对接受根治性放化疗的非转移性肛管鳞癌患者放射性肠损伤发生的影响[J]. 中华胃肠外科杂志, 2021, 24(11): 977-983. DOI: 10.3760/cma.j.cn441530-20210810-00320.



【Abstract】 Objective To investigate the effects of radical radiotherapy combined with different chemotherapy regimens (fluorouracil-based versus docetaxel plus cisplatin) on the incidence of radiation intestinal injury and the prognosis in patients with non-metastatic anal squamous cell carcinoma. **Methods** A retrospective cohort study was conducted to recruit non-metastatic anal squamous cell carcinoma patients who underwent chemoradiotherapy in the Sixth Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University and Nanfang Hospital from July 2013 to January 2021. Inclusion criteria: (1) newly diagnosed anal and perianal squamous cell carcinoma; (2) completed radical radiotherapy combined with concurrent chemotherapy; (3) tumor could be evaluated before radiotherapy. Exclusion criteria: (1) no imaging evaluation before treatment, or the tumor stage could not be determined; (2) patients undergoing local or radical resection before radiotherapy; (3) distant metastasis occurred before or during treatment; (4) recurrent anal squamous cell carcinoma. A total of 55 patients (48 from the Sixth Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University and 7 from Nanfang Hospital) were given fluorouracil (the 5-FU group, $n=34$) or docetaxel combined with the cisplatin (the TP group, $n=21$). The evaluation of radiation intestinal injury, hematological toxicity and 3-year disease-free survival (DFS) rate were compared between the two groups. The effects of chemotherapy regimen and other clinicopathological factors on the incidence and severity of acute and chronic radiation intestinal injury were analyzed. The assessment of radiation intestinal injury was based on the American Cancer Radiotherapy Cooperation Group (RTOG) criteria. **Results** During radiotherapy and within 3 months after radiotherapy, a total of 45 patients developed acute radiation intestinal injury, including 18 cases of grade 1 (32.7%), 22 cases of grade 2 (40.0%) and 5 cases of grade 3 (9.1%). No patient developed chronic radiation intestinal injury. Among the 34 patients in the 5-FU group, 21 had grade 2-3 radiation intestinal injury (21/34, 61.8%), which was significantly higher than that in the TP group (6/21, 28.6%) ($\chi^2=5.723$, $P=0.017$). Multivariate analysis showed that 5-FU chemotherapy regimen was an independent risk factor for radiation intestinal injury (HR=4.038, 95% CI: 1.250-13.045, $P=0.020$). With a median follow-up period of 26 (5-94) months, the 3-year DFS rate of patients in TP group and 5-FU group was 66.8% and 77.9%, respectively, whose difference was not significant ($P=0.478$). Univariate analysis showed that the DFS rate was associated with sex, age, tumor location, T stage, N stage, and induction chemotherapy (all $P<0.05$), while the DFS rate was not associated with chemotherapy regimen or radiation intestinal injury (both $P>0.05$). Multivariate analysis revealed that age ≥ 50 years old was an independent risk factor affecting the prognosis of patients (HR=8.301, 95% CI: 1.130-60.996, $P=0.038$). **Conclusions** For patients with non-metastatic anal squamous cell carcinoma, radical radiotherapy combined with TP chemotherapy regimen can significantly reduce the incidence of radiation intestinal injury as compared to 5-FU regimen. However, due to the short follow-up time, the effect of different chemotherapy regimens on the prognosis is not yet clear.

【Key words】 Anal squamous cell carcinoma, non-metastatic; Chemoradiotherapy; Radiation enteritis; Prognostic analysis

肛管鳞癌是一种少见肿瘤,约占消化道肿瘤的3%,近几十年来,其发病率呈现明显上升趋势^[1]。按照肿瘤部位,肛管鳞癌可分为肛管内鳞癌及肛周鳞癌。目前,根治性放疗联合丝裂霉素(mitomycin, MMC)及氟尿嘧啶(5-FU)方案化疗是非转移性肛管鳞癌治疗的一线方案^[2-4]。鉴于丝裂霉素等药物的骨髓抑制等不良反应,亦有研究尝试使用铂类、口服5-FU和紫杉醇类等药物联合同步放疗,在一定程度上减轻了治疗相关不良反应的发生率及严重程度^[5-8]。

放射性肠损伤是盆腔肿瘤患者放射治疗中最常出现的不良反应,不仅影响其生活质量,甚至可

致治疗中断^[9]。目前研究已证实,放射性肠损伤的发生与肿瘤部位、放疗技术、放疗剂量以及患者是否伴随基础疾病(例如糖尿病)等密切相关^[10-11]。然而,放疗联合不同的化疗方案对肛管癌患者放射性肠损伤发生率及严重程度的影响相关研究较少。尤其在肛管癌化疗中使用的5-FU类药物具有黏膜毒性,其使用是否会增加肛管癌放射性肠损伤的发生率,目前少有研究证实^[12]。

本研究总结分析中山大学附属第六医院及南方医科大学南方医院收治的肛管鳞癌的治疗情况,并探讨不同的化疗方案对急慢性肛管癌放射性肠损伤及预后的影响。

资料与方法

一、一般资料

采用回顾性队列研究方法。收集 2013 年 7 月至 2021 年 1 月期间于中山大学附属第六医院(48 例)及南方医科大学南方医院(7 例)病理确诊的 55 例肛管鳞癌病例资料;其中 2017 年 3 月至 2020 年 6 月, 19 例患者来源于多西紫杉醇(多西他赛)、顺铂同步联合放疗治疗肛管癌的多中心、前瞻性、开放性、单臂临床研究(ChiCTR1900020618),并获得该研究授权使用。本组男性 14 例(25.5%),女性 41 例(74.5%)。中位年龄 50(32~86)岁。2 例合并人类免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV)感染,3 例伴有糖尿病史。大体肿瘤仅位于肛管者 34 例(61.8%),同时发生于肛管及肛周者 21 例(38.2%)。同期化疗方案方面,21 例患者采用多西他赛联合顺铂方案(TP 化疗组),34 例采用 5-FU 为基础的方案(5-FU 化疗组)。两组临床及病理特征的基线资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。见表 1。本研究经医院伦理委员会审批(审批号 2021ZSLYEC-376)。

二、纳入标准和排除标准

纳入标准:(1)初治的肛管及肛周鳞癌;(2)已完成根治性放疗或放化疗;(3)放疗前肿瘤可评估。

排除标准:(1)治疗前无影像评估,无法确定肿瘤分期;(2)患者在放化疗前已行局部或根治性肿瘤切除;(3)治疗前或放化疗期间发生远处转移;(4)复发肛管鳞癌。

三、治疗方法

1. 放射治疗:本组患者均行放射治疗,放疗采用容积旋转调强设计。患者在治疗前先用真空袋或腹板固定,行 CT 模拟定位增强扫描。勾画大体肿瘤靶区(gross tumor volume, GTV)、临床靶区(clinical tumor volume, CTV)等结构。GTV 为影像学可见及结合临床认为的肿瘤原发灶及结合临床认为的转移淋巴结,CTV 包含骶前、骶内、骶外、闭孔及腹股沟淋巴结引流区。靶区的处方剂量采用同步推量或二段加量,其中 GTV 处方剂量为 50~59 Gy/25~32 次;CTV 处方剂量为 45 Gy/25 次^[4]。本组所有患者均完成放射治疗,治疗过程中,根据患者局部肿瘤退缩情况及放疗不良反应,调整局部照射剂量。中位处方剂量为 55(45~65) Gy。

2. 同期化疗:全组患者放疗期间行同期化疗,两组化疗方案分别如下。

表 1 多西他赛联合顺铂(TP)化疗组与氟尿嘧啶(5-FU)化疗组肛管癌患者临床及病理特征的基线资料对比[例(%)]

临床资料	TP 化疗组 (21 例)	5-FU 化疗组 (34 例)	χ^2 值	P 值
年龄(岁)			3.135	0.077
<50	6(28.6)	18(52.9)		
≥50	15(71.4)	16(47.1)		
性别			0.735	0.391
男	4(19.0)	10(29.4)		
女	17(81.0)	24(70.6)		
HIV 感染 ^a			—	0.519 ^b
有	0	2(5.9)		
无	21(100.0)	32(94.1)		
合并糖尿病			—	0.551 ^b
有	2(9.5)	1(2.9)		
无	19(90.5)	33(97.1)		
肿瘤位置			1.329	0.249
肛管	15(71.4)	19(55.9)		
肛管及肛周	6(28.6)	15(44.1)		
分化程度			—	0.063 ^b
低	12(57.1)	19(55.9)		
中	1(4.8)	9(26.5)		
高	8(38.1)	6(17.6)		
肿瘤 T 分期			0.002	0.968
T ₁₋₂	10(47.6)	16(47.1)		
T ₃₋₄	11(52.4)	18(52.9)		
肿瘤 N 分期			3.610	0.057
N ₀	3(14.3)	13(38.2)		
N ₁	18(85.7)	21(61.8)		
肿瘤 TNM 分期			2.590	0.108 ^c
I~II	2(9.5)	11(32.4)		
III	19(90.5)	23(67.6)		
诱导化疗			0.814	0.367 ^c
无	15(71.4)	29(85.3)		
有	6(28.6)	5(14.7)		
放疗剂量(Gy)			1.957	0.162 ^c
<55	2(9.5)	10(29.4)		
≥55	19(90.5)	24(70.6)		

注:^aHIV 为人类免疫缺陷病毒;^b采用 Fisher 精确概率法检验;^c采用校正 χ^2 检验;“—”表示无数值

5-FU 化疗组:包括单药希罗达化疗 9 例,顺铂联合 5-FU 化疗 14 例,丝裂霉素联合 5-FU 化疗 11 例。

TP 化疗组:多西他赛 60 mg/m²(第 1 天),顺铂 70 mg/m²(第 2 天),或者顺铂 70 mg/m²,分 3 d 执行(第 2~4 天),每 21 d 一周期。

本研究中,部分患者原发肿瘤较大,经过多学科讨论后,在行根治性放化疗前,进行了 1~3 程诱导化疗。诱导化疗方案为 DCF 方案(多西他赛、顺铂和 5-FU)者 3 例,TP 方案(多西他赛和顺铂)者 8 例。

四、观察指标和评价标准

1. 观察指标: (1) 主要观察指标为急慢性放射性肠损伤的评估: 同期放化疗期间, 每周评估急性放射性肠损伤反应; 放疗结束后, 采用电话或门诊随访慢性放射性肠损伤发生情况。(2) 其他观察指标包括: 放疗期间每周评估患者急性血液学毒性。(3) 预后: 局部复发、远处转移、死亡等事件, 比较两组患者 3 年无病生存率(disease-free survival, DFS)。

2. 评价标准: (1) 急性放射性肠损伤指放化疗期间及放疗结束后 3 个月内发生的肠道不良反应, 慢性放射性肠损伤指放疗结束 3 个月之后发生的肠道不良反应; 急性及慢性放射性肠损伤的评估均采用美国肿瘤放射治疗协作组(Radiation Therapy Oncology Group, RTOG)标准^[13], 见表 2。(2) 血液学指标评估采用第 4 版美国国立癌症研究所的常规毒性判定标准(National Cancer Institute Common Toxicity Criteria, NCI-CTC AE 4.0)标准^[14]。(3) 预后评价: 采用电话或门诊随访形式, 前 2 年每 3 个月 1 次, 后 3 年每 6 个月 1 次。末次随访日期为 2021 年 6 月 30 日。DFS 定义为自患者确诊至出现肿瘤复发、远处转移或者死亡的时间。

表 2 放射治疗不良反应分级标准^[13]

分级	描述
0 级	无变化
1 级	不需药物处理的排便次数增加或习惯的改变/不需止痛药的肛门不适
2 级	抗副交感神经药的腹泻/不需卫生纸的黏液排出/不需止痛药的肛门或腹部疼痛
3 级	胃肠外营养支持的腹泻或需卫生纸的出血/腹胀(X 线平片证实扩张肠环)
4 级	急性或亚急性肠梗阻, 食管、穿孔和需输血的出血/需胃肠减压或肠管改道的腹痛或里急后重

五、统计学方法

应用 SPSS 26.0 软件进行统计分析。计量资料用 M (范围)描述, 计数资料用例(%)描述, 组间比较采用 χ^2 检验、Fisher 精确概率法检验或校正 χ^2 检验。采用 Kaplan-Meier 法绘制生存曲线和计算 DFS, 采用 Log-rank 检验生存分析比较及预后单因素分析。将 $P < 0.05$ 的因素及放疗剂量、肿瘤位置等临床报道对放射性肠损伤有影响意义的因素, 纳入 Cox 回归模型进行多因素分析。双侧 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

结 果

一、放射性肠损伤及血液学指标评估

放疗期间及放疗结束后 3 个月内, 共有 45 例(81.8%)患者出现急性放射性肠损伤, 主要表现为腹泻、肛门及直肠疼痛, 根据放射性肠损伤分级标准, 1 级 18 例(32.7%), 2 级 22 例(40.0%), 3 级 5 例(9.1%)。治疗期间, 无患者出现肠穿孔及肠梗阻等 4 级放射性肠损伤症状。无患者发生慢性放射性肠损伤。

同期放化疗期间, 共有 14 例患者出现 3~4 级白细胞减少, 其中 TP 化疗组 11 例(52.4%), 5-FU 化疗组 3 例(8.8%)。TP 化疗组 3~4 级白细胞减少的发生率显著高于 5-FU 化疗组($\chi^2=12.980, P < 0.001$)。共有 3 例患者出现 3~4 级血红蛋白减少, 2 例患者出现 3~4 级血小板下降, 均发生于 TP 化疗组。

二、影响放射性肠损伤的危险因素分析

单因素分析显示, 肿瘤分期、肿瘤位置及放疗剂量等并未对 2~3 级放射性肠损伤的发生率产生明显的影响(均 $P > 0.05$)。然而, 34 例 5-FU 化疗组患者中, 2~3 级放射性肠损伤发生率为 61.8%, TP 化疗组患者中, 2~3 级放射性肠损伤发生率为 28.6%, 差异有统计学意义($\chi^2=5.723, P=0.017$)。见表 3。将不同化疗分组、放疗剂量和肿瘤位置纳入多因素分析, 结果显示, 接受 5-FU 化疗是肛管鳞癌患者发生放射性肠损伤的独立危险因素(HR=4.038, 95% CI: 1.250~13.045, $P=0.020$)。

三、预后情况及因素分析

中位随访 26(5~94)个月, 共有 11 例患者复发, 其中 5 例患者行手术治疗。4 例患者出现肺转移, 7 例患者因肿瘤进展而死亡。TP 化疗组和 5-FU 化疗组患者 3 年 DFS 分别为 66.8% 和 77.9%, 差异无统计学意义($P=0.478$)。见图 1。

单因素分析显示, 年龄、性别、T 分期、N 分期、肿瘤位置及有无诱导化疗与患者 DFS 有关(均 $P < 0.05$)。多因素分析显示, 年龄 ≥ 50 岁是患者预后不良的独立危险因素($P=0.038$), 而不同的化疗方案和是否有放射性肠损伤与 DFS 无关(均 $P > 0.05$), 见表 4。

讨 论

5-FU 类药物为非转移性肛管鳞癌治疗中的标准方案, 但其在既往研究中被证实具有增加口腔黏膜炎、腹泻及心脏毒性不良反应^[13,15-16]。值得注意的

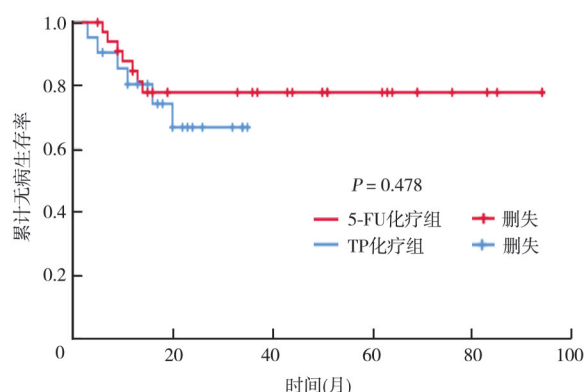
表3 影响55例肛管鳞癌患者急性放射性肠损伤并发症的单因素分析

临床因素	例数	2~3级放射性肠损伤 [例(%)]	χ^2 值	P值
年龄(岁)			0.181	0.671
<50	24	11(45.8)		
≥50	31	16(51.6)		
性别			0.487	0.485
男	14	8(8/14)		
女	41	19(46.3)		
HIV感染 ^a			—	1.000 ^c
有	2	1(1/2)		
无	53	26(49.1)		
合并糖尿病			—	0.611 ^c
有	3	2(2/3)		
无	52	25(48.1)		
肿瘤位置			0.147	0.701
肛管	34	16(47.1)		
肛管及肛周	21	11(52.4)		
肿瘤分化程度			—	0.762 ^c
低	31	14(45.2)		
中	10	6(6/10)		
高	14	7(7/14)		
肿瘤T分期			0.016	0.898
T ₁₋₂	26	13(50.0)		
T ₃₋₄	29	14(48.3)		
肿瘤N分期			1.213	0.271
N ₀	16	6(6/16)		
N ₁	39	21(53.8)		
肿瘤TNM分期			0.770	0.380
I~II	13	5(5/13)		
III	42	22(52.4)		
诱导化疗			2.619	0.106
无	44	24(54.5)		
有	11	3(3/11)		
同期化疗方案 ^b			5.723	0.017
TP	21	6(28.6)		
5-FU	34	21(61.8)		
放疗剂量(Gy)			0.525	0.469
<55	12	7(7/12)		
≥55	43	20(46.5)		

注:^aHIV为人类免疫缺陷病毒;^bTP为多西他赛联合顺铂化疗方案;5-FU为氟尿嘧啶;^c采用Fisher精确概率法检验;“—”表示无数值

是,腹泻是盆腔放化疗中最常见的急性反应之一,其严重程度直接影响了治疗的连续性及患者的依从性^[17]。头颈肿瘤放化疗的研究证实,5-FU药物与放射治疗联合应用,显著增加了放射性口腔黏膜炎的发生率^[13]。在王洪智等^[7]的研究中,尽管使用了卡培他滨代替静脉使用的5-FU,但仍有15.8%的患者发生3级腹泻。

紫杉醇类药物被广泛应用于治疗实体肿瘤,其通过阻断有丝分裂来达到抗肿瘤的作用。已有研

**图1** 多西他赛联合顺铂(TP)化疗组与氟尿嘧啶(5-FU)化疗组肛管鳞癌患者无病生存曲线的比较

究证实,采用TP方案诱导化疗并联合TP同步放化疗可改善局部晚期鼻咽癌远处转移并提高生存^[18];且可显著降低放射性口腔黏膜炎的发生率^[19]。既往研究已证实,紫杉醇类药物的放疗增敏性与P53功能的丧失导致G₂/M期阻滞增加和细胞凋亡密切相关,而与肛管癌的发生密切相关的HPV16和18型编码的E6癌蛋白可诱导P53的降解,因此,紫杉醇类的药物可能在肛管癌的化疗中具有一定疗效^[20-21]。在转移性肛管鳞癌的治疗中,小样本研究显示,DCF(多西他赛联合顺铂及5-FU)方案可提高患者的完全缓解率^[22-23]。基于Inter AACT研究结果在转移性肛管癌研究中的显著疗效,NCCN指南推荐紫杉醇联合卡铂为首选方案^[24]。然而,在非转移性肛管鳞癌中,多西紫杉醇及顺铂联合放疗的研究尚未见报道。

本研究中,前瞻性纳入了放疗联合TP方案同期化疗的患者,结果显示,其放射性肠损伤的发生率及严重程度显著低于基于5-FU方案化疗的患者,且未影响预后生存。34例5-FU化疗组患者中,共有21例(61.8%)发生2~3级放射性肠损伤反应;而在21例TP化疗组患者中,仅有6例(28.6%)发生2~3级放射性肠损伤反应($P=0.017$)。究其原因,可能是5-FU类药物的黏膜毒性加重了放射性肠损伤的发生率及严重程度。然而,值得注意的是,采用TP方案化疗的患者其血液学毒性例如白细胞减少等毒性显著高于采用5-FU化疗组,这可能与紫杉醇类的药物特性相关^[25]。

我们研究显示,肿瘤分期、年龄、性别与肿瘤预后密切相关,与既往研究结果一致^[26-27]。此外我们发现,位于肛管及肛周的肿瘤患者预后显著差于仅位于肛管者,这可能与此部分患者肿瘤相对较大,T分期相对较晚相关。近年来有研究显示,对于早期的

表4 影响 55 例肛管鳞癌患者根治性放化疗后无病生存率的因素分析

临床因素	例数	单因素分析		多因素分析	
		3 年无病生存率(%)	P 值	HR(95% CI)	P 值
年龄(岁)			0.025		0.038
<50	24	91.1		1	
≥50	31	60.1		8.301(1.130~60.996)	
性别			0.001		0.328
男	14	46.3		1	
女	41	83.3		0.505(0.128~1.990)	
肿瘤位置			0.021		0.830
肛管	34	82.8		1	
肛管及肛周	21	61.0		0.835(0.162~4.319)	
肿瘤分化程度			0.832	—	—
低	31	76.4			
中	10	70.0			
高	14	69.6			
肿瘤 T 分期			0.037		0.056
T ₁₋₂	26	85.1		1	
T ₃₋₄	29	64.3		5.357(0.958~29.945)	
肿瘤 N 分期			0.046		0.247
N ₀	16	93.3		1	
N ₁	39	65.7		4.152(0.374~46.153)	
诱导化疗			0.040		0.105
无	44	79.6		1	
有	11	50.9		3.493(0.769~15.868)	
同期化疗方案 ^a			0.478		0.870
TP	21	66.8		1	
5-FU	34	77.9		1.126(0.2719~4.688)	
放疗剂量(Gy)			0.936	—	—
<55	12	73.3			
≥55	43	74.7			
放射性肠损伤分级			0.076		0.319
0~1 级	28	85.0		1	
2~3 级	27	61.0		2.293(0.449~11.711)	

注: TP 为多西他赛联合顺铂化疗方案; 5-FU 为氟尿嘧啶; “—”表示无数据

患者,降低放疗剂量可以降低不良反应而不影响预后^[28]。但是本研究多因素分析未发现不同的放疗剂量和化疗方案对预后的影响,可能与本研究病例数较少有关。

本研究存在以下不足之处:(1)属于回顾性分析,纳入的患者的资料主要来源于病历记录及电话随访;(2)纳入研究病例数尚少,随访时间较短,其结果还需前瞻性研究进一步验证。

综上,同期 TP 方案化疗较含 5-FU 方案显著降低了放射性肠损伤的发生率。由于随访时间较短,对预后的影响尚不明确。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

[1] Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018[J]. CA

Cancer J Clin, 2018, 68(1): 7-30. DOI: 10.3322/caac.21442.

[2] Bartelink H, Roelofsens F, Eschwege F, et al. Concomitant radiotherapy and chemotherapy is superior to radiotherapy alone in the treatment of locally advanced anal cancer: results of a phase III randomized trial of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Radiotherapy and Gastrointestinal Cooperative Groups[J]. J Clin Oncol, 1997, 15(5): 2040-2049. DOI: 10.1200/JCO.1997.15.5.2040.

[3] UKCCCR Anal Cancer Trial Working Party. Epidermoid anal cancer: results from the UKCCCR randomised trial of radiotherapy alone versus radiotherapy, 5 - fluorouracil, and mitomycin. UKCCCR Anal Cancer Trial Working Party. UK Co-ordinating Committee on Cancer Research [J]. Lancet, 1996, 348(9034): 1049-1054. DOI: 10.1016/S0140-6736(96)03409-5.

[4] Benson AB, Venook AP, Al - Hawary MM, et al. Anal Carcinoma, Version 2.2018, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology[J]. J Natl Compr Canc Netw, 2018, 16(7): 852-871.

- DOI:10.6004/jncn.2018.0060.
- [5] James RD, Glynn-Jones R, Meadows HM, et al. Mitomycin or cisplatin chemoradiation with or without maintenance chemotherapy for treatment of squamous-cell carcinoma of the anus (ACT II): a randomised, phase 3, open-label, 2 × 2 factorial trial[J]. *Lancet Oncol*, 2013, 14(6):516-524. DOI: 10.1016/S1470-2045(13)70086-X.
 - [6] Gunderson LL, Winter KA, Ajani JA, et al. Long-term update of US GI intergroup RTOG 98-11 phase III trial for anal carcinoma: survival, relapse, and colostomy failure with concurrent chemoradiation involving fluorouracil / mitomycin versus fluorouracil / cisplatin [J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30(35):4344-4351. DOI: 10.1200/JCO.2012.43.8085.
 - [7] 王洪智, 张杨子, 耿建昊, 等. 容积旋转调强放疗联合化疗治疗肛管鳞癌的疗效分析[J]. *中华放射医学与防护杂志*, 2019, 39(8):609-613. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-5098.2019.08.009.
 - [8] Kim S, Jary M, André T, et al. Docetaxel, Cisplatin, and 5-fluorouracil (DCF) chemotherapy in the treatment of metastatic or unresectable locally recurrent anal squamous cell carcinoma: a phase II study of French interdisciplinary GERCOR and FFCD groups (Epitopes-HPV02 study)[J]. *BMC Cancer*, 2017, 17(1):574. DOI: 10.1186/s12885-017-3566-0.
 - [9] 王磊, 马腾辉, 彭慧, 等. 放射性直肠炎的预后危险因素分析[J]. *中华胃肠外科杂志*, 2011, 14(3):188-191. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2011.03.009.
 - [10] Fredman ET, Abdel-Wahab M, Kumar A. Influence of radiation treatment technique on outcome and toxicity in anal cancer[J]. *J Radiat Oncol*, 2017, 6(4):413-421. DOI: 10.1007/s13566-017-0326-3.
 - [11] Hegedus F, Mathew LM, Schwartz RA. Radiation dermatitis: an overview [J]. *Int J Dermatol*, 2017, 56(9):909-914. DOI: 10.1111/ijd.13371.
 - [12] Huang YF, Liu SP, Muo CH, et al. The impact of timing and modalities of dental prophylaxis on the risk of 5-fluorouracil-related oral mucositis in patients with head and neck cancer: a nationwide population-based cohort study[J]. *Support Care Cancer*, 2021, 29(6):3163-3171. DOI: 10.1007/s00520-020-05825-y.
 - [13] Cox JD, Stetz J, Pajak TF. Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC)[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1995, 31(5):1341-1346. DOI: 10.1016/0360-3016(95)00060-C.
 - [14] Basch E, Reeve BB, Mitchell SA, et al. Development of the National Cancer Institute's patient-reported outcomes version of the common terminology criteria for adverse events (PRO-CTCAE)[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2014, 106(9):dju244. DOI: 10.1093/jnci/dju244.
 - [15] Dyhl-Polk A, Schou M, Vistisen KK, et al. Myocardial ischemia induced by 5-fluorouracil: a prospective electrocardiographic and cardiac biomarker study[J]. *Oncologist*, 2021, 26(3):e403-e413. DOI: 10.1002/onco.13536.
 - [16] 卢创新, 郑博文, 白冰, 等. 结直肠癌患者应用奥美拉唑注射液对卡培他滨血药浓度及其毒副反应和疗效的影响[J]. *中华肿瘤杂志*, 2019, 41(9):708-711. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3766.2019.09.012.
 - [17] 马腾辉, 秦启元, 王怀明, 等. 中国放射性直肠炎诊治专家共识 (2018 版)[J]. *中华胃肠外科杂志*, 2018, 21(12):1321-1336. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2018.12.001.
 - [18] Tao HY, Zhan ZJ, Qiu WZ, et al. Clinical value of docetaxel plus cisplatin (TP) induction chemotherapy followed by TP concurrent chemoradiotherapy in locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma[J]. *J Cancer*, 2021, 12(1):18-27. DOI: 10.7150/jca.49944.
 - [19] Liao JF, Zhang Q, Du XJ, et al. Correction to: Concurrent chemoradiotherapy with weekly docetaxel versus cisplatin in the treatment of locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: a propensity score matched analysis[J]. *Cancer Commun (Lond)*, 2019, 39(1):50. DOI: 10.1186/s40880-019-0396-2.
 - [20] Wahl AF, Donaldson KL, Fairchild C, et al. Loss of normal p53 function confers sensitization to Taxol by increasing G2/M arrest and apoptosis [J]. *Nat Med*, 1996, 2(1):72-79. DOI: 10.1038/nm0196-72.
 - [21] Ghosn M, Kourie HR, Abdayem P, et al. Anal cancer treatment: current status and future perspectives [J]. *World J Gastroenterol*, 2015, 21(8):2294-2302. DOI: 10.3748/wjg.v21.i8.2294.
 - [22] Kim S, Jary M, Mansi L, et al. DCF (docetaxel, cisplatin and 5-fluorouracil) chemotherapy is a promising treatment for recurrent advanced squamous cell anal carcinoma [J]. *Ann Oncol*, 2013, 24(12):3045-3050. DOI: 10.1093/annonc/mdt396.
 - [23] Kim S, François E, André T, et al. Docetaxel, cisplatin, and fluorouracil chemotherapy for metastatic or unresectable locally recurrent anal squamous cell carcinoma (Epitopes-HPV02): a multicentre, single-arm, phase 2 study[J]. *Lancet Oncol*, 2018, 19(8):1094-1106. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30321-8.
 - [24] Rao S, Sclafani F, Eng C, et al. International rare cancers initiative multicenter randomized phase II trial of cisplatin and fluorouracil versus carboplatin and paclitaxel in advanced anal cancer: InterAACT [J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(22):2510-2518. DOI: 10.1200/JCO.19.03266.
 - [25] 周彩存, 吴一龙, 孙燕, 等. 组织学类型对培美曲塞治疗中国晚期非小细胞肺癌二线及一线后维持治疗患者的综合分析[J]. *中华肿瘤杂志*, 2014, 36(1):29-33. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3766.2014.01.007.
 - [26] Joo JH, Park JH, Yoon SM, et al. Long-term oncologic and complication outcomes in anal cancer patients treated with radiation therapy[J]. *J Cancer Res Ther*, 2020, 16 Suppl 8:S194-S200. DOI: 10.4103/jcrt.JCRT_34_18.
 - [27] 林曜, 张鹏, 陶凯雄. 肛管鳞癌诊治研究进展[J/CD]. *中华结直肠疾病电子杂志*, 2020, 9(5):433-439. DOI: 10.3877/cma.j.issn.2095-3224.2020.05.001.
 - [28] Miller E, Bazan J. De-escalation of therapy for patients with early-stage squamous cell carcinoma of the anus [J]. *Cancers (Basel)*, 2021, 13(9):2099. DOI: 10.3390/cancers13092099.