

诱导化疗在局部晚期喉癌下咽癌治疗中的意义*

王军¹ 崔晓波² 孙源昊²

[摘要] 目的:探讨诱导化疗在局部晚期喉癌、下咽癌治疗中的临床意义。方法:回顾性分析 40 例 III~IVb 期局部晚期喉癌、下咽癌患者,按照随机数字法,将 40 例患者分为治疗组与对照组各 20 例。治疗组采取 3 个周期诱导化疗后再评估行放疗或手术+放疗,对照组采取手术+放疗,观察比较 2 组的临床疗效、不良反应、生存率及保喉率,并随访 5 年。结果:治疗组均行诱导化疗,完全缓解 3 例(15%),部分缓解 14 例(70%),病情稳定 2 例(10%),病情进展 1 例(5%)。治疗有效 17 例(85%)。治疗组 1 年生存率优于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$);而 3、5 年生存率比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。术后治疗组的保喉率为 45%(9/20),而对照组仅为 15%(3/20),二者比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论:诱导化疗的近期疗效值得肯定,能降低患者临床分期,减少肿瘤的微浸润,增加患者的手术机会与放疗机会,进而改善预后并提高生活质量。

[关键词] 诱导化疗;喉肿瘤;下咽肿瘤;疗效

doi:10.13201/j.issn.1001-1781.2016.19.011

[中图分类号] R739.63 **[文献标志码]** A

Significance of induction chemotherapy in the treatment of locally advanced laryngeal cancer and hypopharyngeal cancer

WANG Jun¹ CUI Xiaobo² SUN Yuanhao²

(¹Department of Otorhinologyngology, Erdos Central Hospital, Inner Mongolia Erdos, 017000, China; ²Department of Otorhinolaryngology, Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University, Huhehaote)

Corresponding author: CUI Xiaobo, E-mail: cxbgh@sina.com

Abstract Objective: To explore the effect of induction chemotherapy on the treatment of locally advanced laryngeal cancer and hypopharyngeal cancer. **Method:** A retrospective analysis of 40 cases with advanced laryngeal cancer or hypopharyngeal cancer at the stage of III-IVb. Forty patients were randomly divided into two groups: treatment group (receive induction chemotherapy before surgery plus radiation therapy) and control group (receive surgery plus radiotherapy). During a five years follow-up, the therapeutic effect, the adverse treatment reactions, the survival rate and the larynx preservation rate were analyzed and compare between the two groups. **Result:** Twenty patients in the treatment group all received induction chemotherapy. After treatment, 3 patients with complete remission (CR), 14 patients with partial response (PR), 2 patients in stable condition, and 1 patient with progression disease. The effective number of the treatment patients was 17 in the treatment group. The one-year survival rate in the treatment group was higher than that in the control group ($P < 0.05$), however, the 3-year and 5-year survival rate were similar in the two groups ($P > 0.05$). The aryngx preservation rate in the treatment and control group was 45% (9/20) and 15% (3/20), respectively; and there was significant difference between the two groups ($P < 0.05$). **Conclusion:** The Induction of chemotherapy has a better short-term curative effect, which can alleviate clinical staging of the cancer, reduce tumor micro infiltration, increase the chance of patients with surgical opportunity and radiation therapy, and ultimately improve the outcome after treatment.

Key words induction chemotherapy; laryngeal neoplasms; hypopharyngeal neoplasms; clinical curative effect

喉癌与下咽癌作为头颈部常见的恶性肿瘤之一。根据世界卫生组织国际癌症研究署的一项报告发现,2012 年在全球范围内约有 12 300 例喉癌与下咽癌被发现,其中中晚期喉癌、下咽癌所占比

率较高^[1],死亡病例大约为 3 200 例,仅次于鼻咽癌的头颈部恶性肿瘤^[2-3]。

目前喉癌、下咽癌的治疗方式仍以手术治疗与放疗为主,对于早期的喉癌、下咽癌,其放疗与手术治疗后,都能取得较高的生存率,对于晚期喉癌、下咽癌,其 5 年生存率则很低,仅有 25%~35%,而复发之后的长期生存率更低,不超过 20%^[4]。随着新型化疗药物以及化疗方法的改进,化疗这一治疗方式在头颈肿瘤,特别是中晚期肿瘤的治疗作用

* 基金项目:内蒙古医科大学“科技百万工程”(No: YKD2013KJBW014)

¹ 内蒙古鄂尔多斯市中心医院耳鼻咽喉科(内蒙古鄂尔多斯,017000)

² 内蒙古医科大学附属医院耳鼻咽喉科
通信作者:崔晓波, E-mail: cxbgh@sina.com

逐渐引起了人们的广泛关注。以顺铂为基础的 TPF 化疗方式治疗晚期鼻咽癌,疗效得到广泛的肯定^[5]。近年来,在手术和放疗的发展出现瓶颈,新型化疗药物以及化疗技术改进的背景下,化疗在头颈部恶性肿瘤中的治疗意义又被众多学者提出。本文回顾性分析 2007-01—2010-01 内蒙古医科大学附属医院 40 例局部晚期喉癌、下咽癌患者的临床资料,分析术前诱导化疗对局部晚期喉癌、下咽癌的疗效及相关的影响因素。

1 资料与方法

1.1 临床资料

40 例局部晚期喉癌、下咽癌患者,其中男 27 例,女 13 例;年龄 39~72 岁,平均(51.3±9.2)岁。且均经相关的影像学诊断及临床资料确诊为局部晚期喉癌、下咽癌,临床分期均为Ⅲ~Ⅳb 期,合并其他并发症者 11 例。40 例患者中,喉癌 25 例(包括声门型喉癌 15 例,声门上型喉癌 10 例);下咽癌 15 例(包括梨状窝癌 9 例,下咽后壁癌 4 例,环后癌 2 例)。Ⅲ期患者 14 例,Ⅳa 期患者 20 例,Ⅳb 期 6 例;病理类型均为鳞状细胞癌。诱导化疗前确定喉癌、下咽癌的体积大小,主要依靠头颈外科常规检查、CT 及 MRI 检查。纳入标准^[6]:①在我院初治经病理学证实的局部晚期(Ⅲ、Ⅳa 和Ⅳb)喉癌、下咽癌患者;②按实体瘤的疗效评价标准(response evaluation criteria in solid tumors, RECIST 1.0)至少有 1 处可测量病灶;③ ECOG 生活质量评分:0~1 分,预计生存时间≥3 个月;④心脏、肝、肾及造血功能等均正常;⑤向患者详细告知本研究情况,并同时需签署知情同意书。

通过随机数字法,将 40 例患者分为 2 组:治疗组(3 个周期诱导化疗后再评估行放疗或手术+放疗)与对照组(手术+放疗),对入组患者详细说明治疗方案,以及该种治疗方案的优缺点,并取得患者及其家属的理解与同意。对 2 组患者平均发病年龄、例数以及喉癌、下咽癌的分期和肿瘤类型等一般临床资料进行比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 1。

1.2 方法

治疗组:首先行 3 个周期诱导化疗,化疗结束后根据肿块的大小、肿瘤的分期、患者全身状况确定是否可以保喉并根据患者本人的保喉意愿,对患者行不同的手术方式和/或行放疗。

对照组:在明确病理报告的基础上,依据肿瘤侵犯的范围选择不同的手术方式,包括喉部分切除、全喉切除、全喉加全下咽切除、颈淋巴结清扫等术式,3 例Ⅳb 期患者及部分切缘不足或肿瘤残余者、淋巴结包膜外侵犯者可术后同步放化疗,余均术后行放疗。

诱导化疗具体方法与周期:在化疗前常规对患

者进行水化和止吐治疗,诱导化疗均采用 TPF 方案(紫杉醇 75 mg/m² d1;顺铂 40 mg/m² d1~d3;5-FU 750 mg/m² d1~d3)给予 3 个周期的诱导化疗。放疗方案按总剂量 70 Gy 进行调强放疗。手术患者均由同一治疗组实施手术。

1.3 化疗及放疗毒副反应

依据世界卫生组织国际癌症研究署所制定的亚急性、急性毒副反应标准^[7],对患者在接受诱导化疗治疗过程中和诱导化疗后、术后放疗过程中和放疗后的相关症状、反应进行有效评估。

1.4 随访控制

根据本科室、本地区指定随访表格,对患者的 1、3、5 年生生存率、生活质量进行随访调查。并嘱咐患者严格定期回医院复查,并通过定期的短信、电话、电子邮件与患者进行定期交流。

1.5 疗效判定标准

疗效判定标准参照国际抗癌联盟疗效判定标准,结合本地区、本科室具体情况,对患者行 CT、MRI 检查,行诱导化疗 3 周期后,根据 RECIST1.0 肿瘤体积大小确定肿瘤缓解率,分为 4 大类^[8]:①完全缓解(complete remission, CR)(图 1);②部分缓解(partial remission, PR)(图 2);③病情稳定(stable disease, SD);④病情进展(progression disease, PD)。其中,有效率=[CR(CR)+PR(PR)]/入组总人数×100%。

1.6 统计学处理

上述所有数据输入 Epidata 软件,采用 SPSS 18.0 统计学软件进行数据分析,对生活质量评分等符合正态分布的计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,2 组间比较及组内治疗前、后比较行 t 检验;患者生存质量情况对比、患者生存率情况对比、患者放疗后毒副反应观察判定标准采用百分率(%)表示,组间比较行卡方检验,取 95% 的可信区间,以 $\alpha=0.05$ 为检验水准,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 治疗组手术前诱导化疗的疗效观察

治疗组均采用静脉化疗的方式。CR 3 例(15.00%),PR 14 例(70.00%),SD 2 例(10.00%),PD 1 例(5.00%)。有效 17 例(85.00%)。其中 2 例Ⅳa 期喉癌 SD 患者在化疗完 2 个周期后要求做完 3 期化疗,1 例Ⅲ期下咽癌 PD 患者化疗完成 1 个周期后,停止化疗,改行手术加术后同期放化疗。

2.2 治疗组诱导化疗不良反应观察

治疗组诱导化疗的不良反应较轻,诱导化疗期间的毒性反应主要有恶心呕吐、中性粒细胞减少和黏膜炎。Ⅲ~Ⅳ度恶心呕吐 2 例(10%);Ⅲ~Ⅳ度中性粒细胞减少、血小板减少、黏膜炎各 1 例(5%);I 度皮疹 1 例;仅有轻度肾损害 1 例,经有效的治疗后,上述不良反应均得到有效控制。治

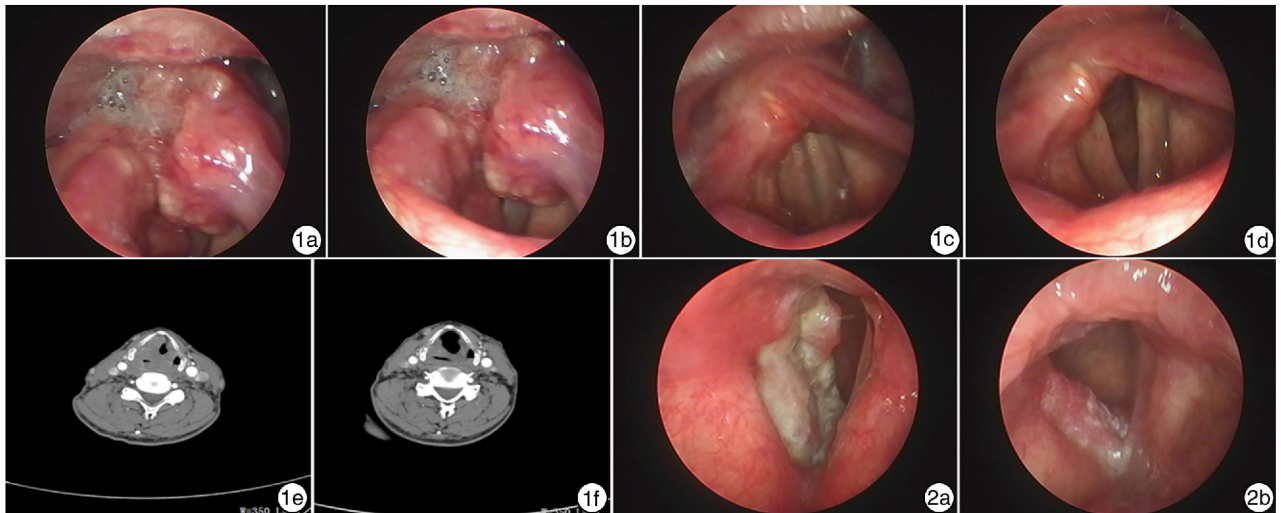


图 1 喉咽癌 CR 患者 1a~b:肿瘤来源于右侧梨状窝,双侧杓会厌皱襞、后联合、左侧喉室均可见暗红色肿物;1c~d:左杓会厌皱襞后端近后联合部有少许隆起,余未见明显肿瘤组织;1e:右侧梨状窝软组织肿块,侵犯双侧杓会厌皱襞及后联合;1f:右侧梨状窝内侧稍膨隆; 图 2 声门型喉癌 PR 患者 2a:左侧声带、室带及前联合均可见灰白色菜花样肿物、左声带固定;2b:左声带肿物较前明显缩小。

表 1 2 组患者一般临床资料

组别	例数	平均年龄/岁	喉癌	下咽癌	临床分期		
					Ⅲ期	Ⅳa 期	Ⅳb 期
治疗组	20	50.6±9.1	12	8	8	9	3
对照组	20	52.1±9.3	13	7	6	11	3

疗组无严重不良事件发生。所有患者均有脱发出现。见表 2。

2.3 患者生存率

2 组患者随访 11~91 个月,中位时间为 38 个月。其中 3 例失访(因部分患者为边远地区农牧民),随访率 92.5%。治疗组 2 例患者分别于第 1 年和第 2 年失访,对照组 1 例于第 3 年失访,所有失访患者均按死亡统计(于失访时算起)。生存率统计结果与其他文献有部分差异,可能与部分患者失访后仍按死亡计算有关。经过随访,治疗组患者 1 年生存率为 65%,明显优于对照组(40%),差异有统计学意义($P < 0.05$);而治疗组和对照组的 3

年生存率分别为 40%和 30%,5 年生存率分别为 30%和 25%,2 组比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。

2.4 保喉率

术后治疗组的保喉率为 45%(9/20),而对照组仅为 15%(3/20),2 组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。其中治疗组有 2 例Ⅲ期声门上型喉癌和 1 例Ⅲ期下咽癌 CR,后行放疗,未行手术。1 例Ⅳa 期声门上型喉癌化疗后 PR,降级为Ⅱ期,行右侧梨状窝加垂直半喉切除术。2 例声门上、1 例声门型Ⅳa 期喉癌化疗后 PR 降级为Ⅲ期,后行部分喉切除术。1 例Ⅲ期下咽癌、1 例声门型喉癌化疗后

表 2 治疗组化疗后毒副反应对比情况分析

不良反应	例数(%)	不良反应程度				Ⅲ~Ⅳ度百分率
		I 度	II 度	III 度	IV 度	
中性粒细胞减少	7(35.0)	3	3	1	0	5
血红蛋白减少	3(15.0)	2	1	0	0	0
血小板计数减少	4(20.0)	2	1	1	0	5
恶心呕吐	11(55.0)	7	2	2	0	10
黏膜炎	6(30.0)	3	2	1	0	5
皮疹	1(5.0)	1	0	0	0	0
肾损害	0	1	0	0	0	0

PR,降级为Ⅱ期,行部分喉切除术。其余除 2 例Ⅳa 期喉癌 SD 患者及 1 例Ⅲ期下咽癌 PD 患者外,包括 3 例Ⅳb 期喉癌患者降为Ⅳa 期在内,其余患者均有不同程度的缓解,但由于各种原因,未能保喉。所有保喉患者均无切缘阳性及肿瘤残留,可能与保喉适应证选择严格有关。

3 讨论

对于局部晚期喉癌、下咽癌的治疗,无论是手术还是放疗,疗效差仍是困扰广大头颈肿瘤临床工作者的重大难题。手术治疗和放疗针对的都是局部肿瘤病灶本身及其周围的治疗,限制了喉癌、下咽癌的临床疗效,一方面,其无法控制肿瘤病灶可能发生转移的亚临床肿瘤病灶与可能发展为喉癌、下咽癌病灶的亚临床部位;另一方面,患者对治疗后的生存质量要求也越来越高,保喉以维持正常的发声功能是更多患者的基本要求。因此,其治疗方案的选择,也给临床工作者带来了很大的困扰。

Frei 等(1982)最先提出诱导化疗的概念,是指在喉癌、下咽癌的治疗过程中,尤其是针对晚期喉癌、下咽癌,在手术治疗与放疗等局部治疗前,先进行 2~3 个周期的化疗疗程。过去认为在喉癌、下咽癌的治疗中,化疗并不能获得显著疗效,且缺乏循证医学的依据。近些年,有学者尝试从诱导化疗、分子靶向治疗、免疫治疗等途径来改善晚期头颈部恶性肿瘤的预后,取得了一定成果。张娜等(2011)就近年来国内外关于诱导化疗联合放疗治疗局部晚期鼻咽癌的随机对照试验进行了 Meta 分析,选出 10 个随机对照试验,共 1 765 例患者,结果表明诱导化疗加放疗能提高部分局部晚期鼻咽癌患者的 5 年总生存率,所有诱导化疗加放疗都能提高患者 5 年无瘤生存率,降低 5 年远处转移率和 5 年局部复发率。对于侵及喉部软骨的晚期喉癌、下咽癌,Huang 等(2014)研究发现,通过诱导化疗后对患者行手术治疗,患者仍可获得良好的预后,喉部的正常功能仍能获得保留。

通过本研究,对其中的治疗组患者(20 例)开展以 TPF 方案为基础的 3 个周期的诱导化疗,发现 CR 3 例(15%),PR 14 例(70%),SD 2 例(10%),PD 1 例(5%),有效 17 例(85%),表明诱导化疗对患者的局部肿瘤具有较好的控制率,高于既往文献的有效缓解率(76.6%)。

本研究中,在诱导化疗前,通过对患者实施保护胃肠道黏膜、水化及抗过敏处理,化疗过程比较顺利,未出现较为严重的化疗不良反应,仅出现常见的化疗不良反应,包括轻度的消化道反应,如恶心呕吐以及轻度的骨髓抑制。这同时由于化疗周

期较短,剂量较小,使得体内堆积的药物较少,因此化疗反应相对较小。

总之,我们通过研究发现,诱导化疗对于局部晚期喉癌、下咽癌的近期疗效值得肯定,能降低患者临床分期,减少肿瘤的微浸润,增加患者的手术机会与放疗机会,并可以部分减轻放疗的毒副反应,从而改善预后,增加患者的 1 年生存率,保喉率明显增加,明显提高了患者的生活质量。然而,本研究中样本量较小,需要在接下来的临床试验中开展大样本研究,以进一步证明此方案对晚期喉癌、下咽癌治疗的疗效确切性、有效性与优越性。但是对其远期疗效、包括具体的用药方案、给药途径、适宜的人群等问题仍需继续关注。综上所述,对于诱导化疗应有如下认识:①可以提高治疗效果(特别是局部缓解率);②减小肿瘤负荷,有利于后续的局部治疗;③判断预后,有利于调整后续的治疗模式;④失败后对手术的影响小;⑤提高了器官保留的成功率。

参考文献

- [1] RODRIGO J P, HERMSEN M A, FRESNO M F, et al. Prevalence of human papillomavirus in laryngeal and hypopharyngeal squamous cell carcinomas in northern Spain[J]. *Cancer Epidemiol*, 2015, 39: 37-41.
- [2] 周梁. 喉癌、下咽癌功能保全性治疗进展[J]. *中国癌症杂志*, 2013, 23(12): 942-948.
- [3] SAGER S, ASA S, YILMAZ M, et al. Prognostic significance and predictive performance of volume-based parameters of F-18 FDG PET/CT in squamous cell head and neck cancers[J]. *J Cancer Res Ther*, 2014, 10: 922-926.
- [4] KIM D H, GONG E J, JUNG H Y, et al. Clinical significance of intensive endoscopic screening for synchronous esophageal neoplasm in patients with head and neck squamous cell carcinoma[J]. *Scand J Gastroenterol*, 2014, 49: 1486-1492.
- [5] 陈少谊, 罗金光, 张江灵, 等. 吉西他滨联合顺铂、地塞米松治疗原发纵隔弥漫大 B 细胞淋巴瘤近期疗效分析[J]. *临床军医杂志*, 2012, 40(6): 1530-1532.
- [6] 赵晓莹, 郭晔, 朱永学, 等. 尼妥珠单抗联合顺铂和氟尿嘧啶方案诱导化疗治疗可切除的头颈部鳞癌初步临床分析[J]. *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2012, 47(7): 536-539.
- [7] 杨蜜, 吴敬波. 实体瘤诱导化疗的应用进展[J]. *西南军医*, 2014, 16(3): 296-299.
- [8] 苟小霞, 金凤, 吴伟莉, 等. 时辰诱导化疗序贯同步放化疗治疗局部晚期头颈部鳞癌的临床疗效观察[J]. *现代肿瘤医学*, 2014, 22(6): 1301-1303, 1304.

(收稿日期: 2016-02-23)