

# 下咽鳞癌新辅助化疗和(或)手术+放疗的疗效及预后分析\*

肖麒祯<sup>1</sup> 董频<sup>1</sup> 陈歆维<sup>1</sup> 英信江<sup>1</sup> 刘钰莹<sup>1</sup> 陈立晓<sup>1</sup> 丁健<sup>1</sup>

**[摘要]** **目的:**分析影响下咽鳞状细胞癌(hypopharyngeal squamous cell carcinoma, HPSCC)患者预后的危险因素;比较手术+术后根治性放疗(SR)治疗、尼妥珠单抗/西妥昔单抗联合铂类+氟尿嘧啶新辅助化疗+SR治疗对患者的总生存期(overall survival, OS)、术后进食情况、气管套管拔除率以及2种新辅助化疗的肿瘤缓解情况。**方法:**回顾性分析2012至2019年上海交通大学医学院附属第一人民医院就诊且既往尚未接受治疗,入院后行SR或新辅助化疗+SR治疗的HPSCC患者资料。分析预后影响因素,进行2种新辅助化疗方案对行SR患者的生存分析。**结果:**纳入108例患者,单因素分析结果显示性别( $P=0.850$ )对接受SR的HPSCC患者的生存率无明显相关性,而年龄、吸烟史、饮酒史、血小板与淋巴细胞计数比(platelet to lymphocyte ratio, PLR)、中性粒细胞与淋巴细胞计数比(neutrophil to lymphocyte ratio, NLR)、T分期、N分期、尼妥珠单抗/西妥昔单抗+铂类+氟尿嘧啶新辅助化疗、病理分级与预后相关( $P<0.05$ )。多因素分析显示其中吸烟史、病理分级、尼妥珠单抗/西妥昔单抗+铂类+氟尿嘧啶新辅助化疗是影响HPSCC预后的独立危险因素( $P<0.05$ )。经过新辅助化疗的患者OS长于仅SR治疗的患者( $P<0.001$ )。2种新辅助化疗肿瘤缓解情况和OS比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),且3种治疗方案的患者经口进食情况和气管套管拔管情况比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )。**结论:**单因素分析显示肿瘤发病年龄、吸烟史、饮酒史、NLR、PLR、T分期、N分期、是否接受新辅助化疗和病理分级等与SR治疗的HPSCC患者预后相关;且多因素分析显示吸烟史、病理分级及新辅助化疗是影响预后的独立危险因素,联合尼妥珠单抗/西妥昔单抗的新辅助化疗可延长患者OS,为HPSCC的治疗提供了一定的依据和参考。

**[关键词]** 下咽肿瘤;预后分析;新辅助化疗;尼妥珠单抗;西妥昔单抗

**DOI:**10.13201/j.issn.2096-7993.2023.09.004

**[中图分类号]** R766 **[文献标志码]** A

## Analysis of efficacy and prognosis of neoadjuvant chemotherapy and (or) surgery plus radiotherapy for hypopharyngeal squamous cell carcinoma

XIAO Qihui DONG Pin CHEN Xinwei YING Xingjiang LIU Yuyin  
CHEN Lixiao DING Jian

(Department of Otorhinolaryngology & Head and Neck Surgery, Shanghai General Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai, 200080, China)

Corresponding author: DONG Pin, E-mail: dongpin64@aliyun.com

**Abstract Objective:** To analyze the risk factors that affect the prognosis of patients with hypopharyngeal squamous cell carcinoma(HPSCC) and to compare the efficacy of surgical resection followed by adjuvant radiotherapy(SR) with that of neoadjuvant therapy consisting of platinum-based chemotherapy and fluorouracil combined with either cetuximab or nimotuzumab, followed by SR. The study also aimed to evaluate the overall survival(OS) of patients, their postoperative eating function, tracheostomy decannulation rate, and tumor response to the two neoadjuvant chemotherapies. **Methods:** A retrospective analysis was performed on the medical records of HPSCC patients who received SR or neoadjuvant therapy followed by SR treatment at the Shanghai General Hospital from 2012 to 2019 and had not undergone any prior treatment. The prognostic factors were analyzed, and the survival analysis of patients who underwent SR treatment with two neoadjuvant chemotherapy regimens was performed. **Results:** A total of 108 patients were included in the study. The results of the univariate analysis showed that gender( $P=0.850$ ) had no significant correlation with the survival rate of HPSCC patients who underwent SR. However, age, smoking history, alcohol consumption history, platelet-to-lymphocyte ratio(PLR), neutrophil-to-lymphocyte ratio(NLR), T stage, N stage, neoadjuvant therapy with either cetuximab or nimotuzumab combined with platinum-based chemotherapy and fluorouracil, and histological grade were significantly associated

\*基金项目:上海市抗癌协会“雏鹰”计划(No:SACA-CY22B04);上海市第一人民医院特色研究项目(No:CTCCR-2021C13)

<sup>1</sup>上海交通大学附属第一人民医院耳鼻咽喉头颈外科(上海,200080)

通信作者:董频, E-mail: dongpin64@aliyun.com

with prognosis( $P < 0.05$ ). The multivariate analysis revealed that smoking history, histological grade, and neoadjuvant therapy with either cetuximab or nimotuzumab combined with platinum-based chemotherapy and fluorouracil were independent risk factors affecting the prognosis of HPSCC( $P < 0.05$ ). Patients who received neoadjuvant therapy had longer OS than those who underwent SR only( $P < 0.001$ ). There was no significant difference in tumor response to the two neoadjuvant therapies and in OS( $P > 0.05$ ), and there was no significant difference in the rate of oral feeding and tracheostomy decannulation among the three treatment groups( $P > 0.05$ ). **Conclusion:** Univariate analysis showed that age at tumor onset, smoking history, alcohol consumption history, NLR, PLR, T stage, N stage, whether receiving neoadjuvant chemotherapy, and pathological grade were associated with the prognosis of HPSCC patients receiving SR treatment. Multivariate analysis showed that smoking history, pathological grade, and neoadjuvant chemotherapy were independent risk factors affecting the prognosis. Neoadjuvant chemotherapy with cetuximab or nimotuzumab can prolong the OS of patients, providing a certain basis and reference for the treatment of HPSCC.

**Key words** hypopharyngeal squamous cell carcinoma; prognostic analysis; neoadjuvant chemotherapy; nivolumab; pembrolizumab

下咽鳞状细胞癌(hypopharyngeal squamous cell carcinoma, HPSCC),是指原发于下咽部的鳞状细胞癌,是头颈部常见恶性肿瘤,占有头颈鳞状细胞癌的3%~5%<sup>[1]</sup>。因HPSCC发病部位隐蔽,早期症状不明显,同时具有浸润性生长特点,并且早期即可能发生淋巴结转移,因此患者就诊时常属晚期,是头颈部预后较差的恶性肿瘤之一<sup>[2]</sup>。对于HPSCC的治疗,目前以手术治疗为主。临床医生一直在探索如何彻底切除癌肿、控制HPSCC的高侵袭性和高复发性,以提高患者的生存率和生存质量,但同时又需要面对可能牺牲患者喉和下咽功能的风险。在既往研究中发现下咽癌患者的预后与年龄、TNM分期、发病部位、是否手术治疗原发肿瘤、肿瘤转移部位等因素相关<sup>[3]</sup>。而随着HPSCC分子机制的研究深入,使用化疗和靶向治疗等非手术治疗提高治疗效果也成为了研究重点方向<sup>[4]</sup>。本研究分析影响行手术+术后根治性放疗(SR)治疗的HPSCC患者预后的危险因素及2种新辅助化疗方案对生存情况的影响,为指导患者的诊治及预后分析提供依据。

## 1 对象与方法

### 1.1 研究对象

选取2012至2019年在我院就诊且既往尚未接受治疗诊断为HPSCC的患者资料。将接受尼妥珠单抗+铂类+氟尿嘧啶新辅助化疗2个周期后行SR综合治疗、接受西妥昔单抗+铂类+氟尿嘧啶新辅助化疗2个周期后行SR综合治疗、仅接受SR治疗的108例患者资料纳入本研究。纳入标准:①初诊断前未接受过任何治疗,术后标本经病理学确诊为HPSCC;②年龄 $\geq 18$ 岁且 $\leq 75$ 岁,男女均可;③KPS $\geq 70$ 分;④排除远处转移;⑤在首次给药前7d内行实验室检查证实骨髓储备功能和肝、肾功能正常。排除标准:①明确HPSCC已经发生远处转移或证实有其他恶性肿瘤的存在;

②既往接受过手术治疗原发肿瘤或淋巴结(不包括只接受活检未行肿瘤切除的患者);③既往接受过针对原发肿瘤或淋巴结的放射治疗;④既往接受过抗肿瘤生物靶向治疗;⑤既往针对原发肿瘤应用过化疗或免疫治疗;⑥5年内无恶性肿瘤病史(不包括已治愈的宫颈原位癌及皮肤基底细胞癌);⑦患者对治疗方案中的药物存在3~4级过敏反应;⑧存在造成周围神经损伤 $> 1$ 级的疾病;⑨存在严重的系统性疾病;⑩需要免疫制剂或激素治疗的慢性疾病。本研究由我院伦理委员会批准(No: 2021-046)。

### 1.2 资料收集

①一般临床资料:患者姓名、联系方式、性别、HPSCC发病年龄、吸烟史、饮酒史、根据美国癌症联合委员会发布的《美国AJCC癌症分期手册》第8版的TNM分期等;②实验室及病理资料:患者初诊时血小板与淋巴细胞计数比(platelet to lymphocyte ratio, PLR)、中性粒细胞与淋巴细胞计数比(neutrophil to lymphocyte ratio, NLR)、术后病理结果等;③其他:诊断资料、治疗方案、新辅助化疗2个周期后肿瘤缓解率(根据RECIST 1.1标准,由影像学测量结果确定)、术后进食情况、手术是否保留喉功能、手术保留喉功能患者术后气管套管拔管率、末次随访时间及死亡时间。所有患者通过住院或门诊记录及电话回访进行随访,随访至2022年7月。

### 1.3 统计学处理

应用IBM SPSS 25.0软件进行统计学分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{X} \pm S$ 表示,计数资料以频数、%表示。采用 $\chi^2$ 检验或Fisher's确切概率法比较患者临床治疗效果,通过Kaplan-Meier曲线和对数秩检验进行生存分析。应用Cox比例风险回归模型进行单因素和多因素分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 影响接受 SR 治疗的 HPSCC 患者预后的因素分析

2.1.1 单因素预后分析 根据患者发病年龄、性别、T 分期、N 分期、肿瘤病理分级、吸烟史、饮酒史、NLR、PLR、治疗方式,使用 Cox 回归进行单因素分析,见表 1。结果显示,患者的预后情况与性别差异无统计学意义。而与肿瘤发病年龄、有无吸烟史、有无饮酒史、NLR、PLR、T 分期、N 分期、是否接受尼妥珠单抗+铂类+氟尿嘧啶新辅助化疗、是否接受西妥昔单抗+铂类+氟尿嘧啶新辅助化疗、病理分级等呈相关性。年龄越小、有吸烟史、有饮酒史、治疗前的 NLR 值越大、治疗前的 PLR 值越大、T 分期越大、N 分期越大、未接受尼妥珠单抗+铂类+氟尿嘧啶新辅助化疗、未接受西妥昔单抗+铂类+氟尿嘧啶新辅助化疗、病理分级越低的患者,其预后情况可能越差。

2.1.2 多因素预后分析 将单因素分析中有意义的因素(发病年龄、有无吸烟史、有无饮酒史、NLR、PLR、T 分期、N 分期、是否接受尼妥珠单抗+铂类+氟尿嘧啶新辅助化疗、是否接受西妥昔单抗+铂类+氟尿嘧啶新辅助化疗、病理分级)纳入 Cox 风险回归模型,进行逐步分析。分析显示,有无吸烟

史、病理分级、是否接受尼妥珠单抗+铂类+氟尿嘧啶新辅助化疗、是否接受西妥昔单抗+铂类+氟尿嘧啶新辅助化疗是影响 HPSCC 预后的独立危险因素,见表 2。

表 1 与 HPSCC 预后相关的单因素 Cox 回归分析(n=108)

| 指标                     | P      | HR    | 95%CI        |
|------------------------|--------|-------|--------------|
| 性别                     | 0.850  | 1.145 | 0.279~4.698  |
| 发病年龄                   | 0.007  | 0.450 | 0.252~0.805  |
| 吸烟史                    | <0.001 | 5.778 | 2.957~11.293 |
| 饮酒史                    | <0.001 | 3.776 | 2.017~7.070  |
| NLR                    | 0.002  | 1.332 | 1.107~1.604  |
| PLR                    | 0.002  | 1.007 | 1.003~1.011  |
| T 分期                   | 0.023  | 1.832 | 1.088~3.085  |
| N 分期                   | 0.006  | 2.120 | 1.246~3.605  |
| 是否接受新辅助化疗              | <0.001 |       |              |
| 是否接受尼妥珠单抗+铂类+氟尿嘧啶新辅助化疗 | 0.003  | 0.388 | 0.208~0.722  |
| 是否接受西妥昔单抗+铂类+氟尿嘧啶新辅助化疗 | <0.001 | 0.288 | 0.151~0.552  |
| 病理分级                   | 0.008  | 0.434 | 0.235~0.801  |

表 2 与 HPSCC 预后相关多因素 Cox 回归分析

| 指标                     | 回归系数   | 标准误   | HR    | 95%CI       | P     |
|------------------------|--------|-------|-------|-------------|-------|
| 是否接受新辅助化疗              |        |       |       |             | 0.002 |
| 是否接受尼妥珠单抗+铂类+氟尿嘧啶新辅助化疗 | -0.896 | 0.342 | 0.408 | 0.209~0.798 | 0.009 |
| 是否接受西妥昔单抗+铂类+氟尿嘧啶新辅助化疗 | -1.083 | 0.344 | 0.339 | 0.173~0.664 | 0.002 |
| 发病年龄                   | -0.581 | 0.315 | 0.559 | 0.301~1.037 | 0.065 |
| 吸烟史                    | 1.141  | 0.484 | 3.129 | 1.211~8.082 | 0.018 |
| 饮酒史                    | 0.766  | 0.466 | 2.150 | 0.862~5.362 | 0.101 |
| NLR                    | 0.236  | 0.140 | 1.266 | 0.963~1.664 | 0.091 |
| PLR                    | 0.002  | 0.003 | 1.002 | 0.996~1.008 | 0.475 |
| T 分期                   | 0.432  | 0.321 | 1.540 | 0.821~2.891 | 0.179 |
| N 分期                   | 0.354  | 0.284 | 1.425 | 0.816~2.486 | 0.213 |
| 病理分级                   | -0.703 | 0.334 | 0.495 | 0.257~0.952 | 0.035 |

2.2 尼妥珠单抗/西妥昔单抗+铂类+氟尿嘧啶新辅助化疗+SR 综合治疗与仅行 SR 治疗的疗效比较

2.2.1 比较接受新辅助化疗和未接受新辅助化疗患者基线 在本研究前一部分已对此数据进行 Cox 回归单因素分析。根据患者的年龄、性别、T 分期、N 分期、病理分级、有无吸烟史、有无饮酒史进行比较,可见接受尼妥珠单抗/西妥昔单抗+铂

类+氟尿嘧啶新辅助化疗组和未接受新辅助化疗组年龄、性别、T 分期、N 分期、病理分级、吸烟史、饮酒史均差异无统计学意义(P>0.05),见表 3。

2.2.2 分组比较接受新辅助化疗和未接受新辅助化疗的疗效 108 例随访患者中,接受新辅助化疗组 74 例(68.5%),截止至随访日期,30 例(40.5%)患者死亡,44 例(59.5%)患者存活;未接受新辅助化疗组 34 例(31.5%),截止至随访日期,

死亡 27 例(79.4%),存活 7 例(20.6%)。根据患者是否接受新辅助化疗分组,绘制生存曲线,见图 1。接受新辅助化疗组截止至随访日期未达到中位生存时间,未接受新辅助化疗组中位生存时间为 21 个月,接受新辅助化疗和未接受新辅助化疗组生存时间比较,差异有统计学意义( $P < 0.001$ )。该结果显示经过新辅助化疗的患者总生存期(Overall survival, OS)长于未接受新辅助化疗的患者。

表 3 接受新辅助化疗组与未接受新辅助化疗组基线情况比较 例(%)

| 变量      | 接受新辅助化疗组<br>(n=74) | 未接受新辅助化疗组<br>(n=34) | P     |
|---------|--------------------|---------------------|-------|
| 年龄      |                    |                     |       |
| ≤60 岁   | 41(55.4)           | 24(70.6)            | 0.134 |
| >60 岁   | 33(44.6)           | 10(29.4)            |       |
| 性别      |                    |                     |       |
| 男       | 71(95.9)           | 33(97.1)            | 1.000 |
| 女       | 3(4.1)             | 1(2.9)              |       |
| T 分期    |                    |                     |       |
| T1+T2 期 | 45(60.8)           | 17(50.0)            | 0.291 |
| T3+T4 期 | 29(39.2)           | 17(50.0)            |       |
| N 分期    |                    |                     |       |
| N0+N1 期 | 39(52.7)           | 16(47.1)            | 0.586 |
| N2+N3 期 | 35(47.3)           | 18(52.9)            |       |
| 病理分级    |                    |                     |       |
| 低分化     | 11(14.9)           | 7(20.6)             | 0.643 |
| 中分化+高分化 | 63(85.1)           | 27(79.4)            |       |
| 吸烟史     |                    |                     |       |
| 无       | 36(48.6)           | 12(35.3)            | 0.195 |
| 有       | 38(51.4)           | 22(64.7)            |       |
| 饮酒史     |                    |                     |       |
| 无       | 32(43.2)           | 16(47.1)            | 0.711 |
| 有       | 42(56.8)           | 18(52.9)            |       |

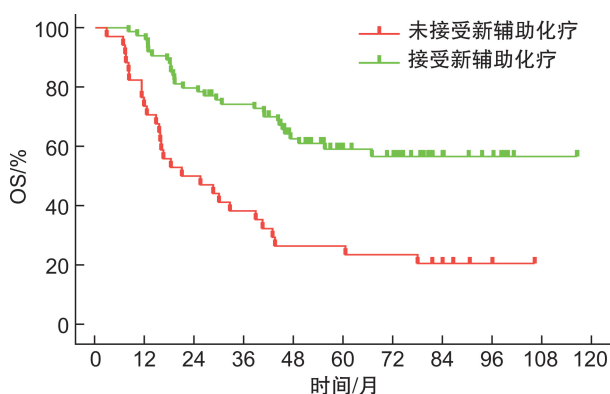


图 1 接受新辅助化疗组与未接受新辅助化疗组患者生存曲线

而在接受尼妥珠单抗+铂类+氟尿嘧啶新辅助化疗 2 个周期后行 SR 综合治疗的 31 例患者,新辅助化疗 2 个周期后部分缓解(partial response, PR)16 例(51.6%),疾病稳定(stable disease, SD)15 例(48.4%);接受西妥昔单抗+铂类+氟尿嘧啶新辅助化疗 2 个周期后行 SR 综合治疗的 43 例患者,新辅助化疗 2 个周期后,PR 26 例(60.5%),SD 17 例(39.5%)。对 2 种新辅助化疗方案在 2 个周期后对接受 SR 治疗的 HNSCC 患者肿瘤缓解情况比较,差异无统计学意义( $P = 0.448$ ),见表 4。

表 4 2 种新辅助化疗方案的肿瘤缓解情况比较 例

| 肿瘤缓解情况 | 接受尼妥珠单抗+铂类+氟尿嘧啶新辅助化疗 2 个周期(n=31) | 接受西妥昔单抗+铂类+氟尿嘧啶新辅助化疗 2 个周期(n=43) |
|--------|----------------------------------|----------------------------------|
| PR     | 16                               | 26                               |
| SD     | 15                               | 17                               |

在 108 例随访患者中,未接受新辅助化疗的 34 例,术后出现经口进食困难者 2 例,可经口进食者 32 例;除去 5 例行全喉切除的患者,术后气管套管成功拔管者 21 例,未拔管者 8 例。而 108 例随访患者中,接受尼妥珠单抗+铂类+氟尿嘧啶新辅助化疗 2 个周期后行 SR 综合治疗的 31 例患者中,术后出现经口进食困难者 2 例,可经口进食者 29 例;术后气管套管成功拔管者 26 例,未拔管者 5 例。接受西妥昔单抗+铂类+氟尿嘧啶新辅助化疗 2 个周期后行 SR 综合治疗的 43 例患者中,术后出现经口进食困难者 3 例,可经口进食者 40 例;除去 5 例行全喉切除患者,术后气管套管成功拔管者 24 例,未拔管者 14 例。对 3 种治疗方案患者的经口进食和气管套管拔管情况进行比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。

**2.2.3 不同术前诱导方案对生存期的影响** 截止至随访日期 31 例接受尼妥珠单抗联合铂类和氟尿嘧啶新辅助化疗患者中,死亡 16 例(51.6%),存活 15 例(48.4%);在 43 例接受西妥昔单抗联合铂类和氟尿嘧啶新辅助化疗患者中,死亡 14 例(32.6%),存活 29 例(67.4%)。根据患者接受的术前诱导方案不同绘制生存曲线,见图 2。接受尼妥珠单抗+铂类+氟尿嘧啶新辅助化疗组中位生存时间为 67.1 个月,接受西妥昔单抗+铂类+氟尿嘧啶新辅助化疗组截止至随访日期未达到中位生存时间,2 种不同术前诱导方案分组生存时间比较,差异无统计学意义( $P = 0.413$ )。

**3 讨论**

全球疾病负担研究估计,2017 年全球新发头颈癌 89 万例,占有癌症(不包括非黑色素瘤性皮肤病)的 5.3%<sup>[5]</sup>。HNSCC 约占头颈恶性肿瘤的



3%~5%<sup>[6]</sup>。其侵袭性高,黏膜下肿瘤扩散、神经和血管侵袭、淋巴结受累和转移的风险高<sup>[7-12]</sup>。下咽癌及其治疗会影响患者喉或下咽(呼吸、发声和吞咽)等重要功能,并对患者的生活质量产生重大影响<sup>[13]</sup>。而肿瘤分期、既往治疗方案、患者的一般健康状况和合并疾病、心理社会因素等方面也会对患者的治疗效果带来影响。

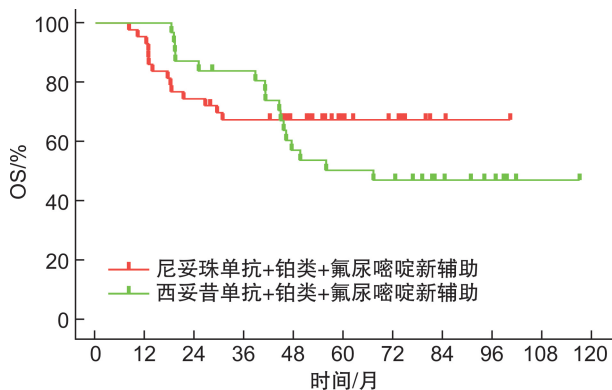


图 2 接受尼妥珠单抗联合铂类和氟尿嘧啶新辅助化疗与接受西妥昔单抗联合铂类和氟尿嘧啶新辅助化疗患者的生存曲线

既往研究显示与其他头颈部肿瘤比较,下咽癌患者的预后与是否具有吸烟史和饮酒史相关性更高<sup>[14]</sup>。并且多数的 HPSCC 患者都具有吸烟及饮酒史,各地区 HPSCC 流行病学的不同也可能和当地人群吸烟及饮酒的情况相关。在本研究中,通过预后分析同样发现对于有吸烟史、饮酒史行 SR 治疗的 HPSCC 患者,其预后生存期越差。而在多因素预后分析中,有无吸烟史则是影响行 SR 治疗的 HPSCC 预后独立危险因素;饮酒史则可能由于未对患者详细饮酒种类和频率进行分度的影响,未显示是 HPSCC 预后的独立危险因素。

并且 TNM 分期也与 HPSCC 预后相关<sup>[15]</sup>,本研究也在单因素分析中发现 T 分期和 N 分期大的行 SR 治疗的 HPSCC 患者,预后可能较差。而年龄较小的患者,在本研究的单因素分析中也显示预后可能较差。但是在其他研究中,发现年龄是影响下咽癌患者预后的独立危险因素,年龄大的患者不良结局的风险增加<sup>[16]</sup>。考虑可能是因为本研究纳入的样本量较少导致的结果不同,后续需继续扩展研究。本研究还发现行 SR 治疗的 HPSCC 患者的病理分级也是影响预后的独立危险因素,病理分级越低,预后越差。在另一项国内研究中,也发现低-中分化的老年头颈鳞癌患者的 1、3 年无进展生存期(progression free survival, PFS)较高分化患者更低<sup>[17]</sup>。

此外,肿瘤的发生发展也可能与慢性炎症的情况相关。近年来, NLR<sup>[18]</sup>、PLR<sup>[19]</sup>、系统炎症指

标<sup>[20]</sup>、单核细胞/淋巴细胞比值<sup>[21]</sup>等炎症相关指标被认为与肿瘤患者预后密切相关,以上炎症相关细胞是肿瘤微环境的重要组成部分,对于肿瘤的发生发展,有着重要的影响作用<sup>[22]</sup>。其中, NLR 被认为反映了炎症和抗肿瘤免疫的平衡程度,炎症可当平衡打破时促进肿瘤发展<sup>[23]</sup>。在一些研究中,治疗前的高水平 NLR 也被认为是下咽癌预后不良的有效预测指标<sup>[24]</sup>。但是另一些研究则得出相反的结论<sup>[25]</sup>。通过本研究分析发现,治疗前的 NLR 水平越高,行 SR 治疗的 HPSCC 患者预后就可能越差。这可能为医生在治疗前评估患者预后不良的高危因素提供新的视角,以便临床医生及时进一步调整个体化治疗方案,改善患者预后。不过尽管一些研究报告了 NLR 与多种癌症预后的相关性,但高水平 NLR 预测下咽癌等癌症预后不良的机制尚未完全阐明<sup>[26]</sup>。为了进一步明确 NLR 水平与下咽癌患者预后的作用机制,仍需继续研究。同样, PLR 水平也可能与下咽癌预后相关。越来越多的研究表明,血小板可以产生促血管生成因子,从而促进肿瘤进展,并且据报道血小板与肿瘤细胞的某些受体或配体的相互作用有益于肿瘤转移<sup>[27]</sup>。在 2021 年的一项研究中发现,术前 PLR 水平与手术治疗的 HPSCC 患者的 PFS 和 OS 相关<sup>[28]</sup>。另一项研究还发现 PLR 对于局部晚期 HPSCC 患者的 OS 和 PFS 有预测作用<sup>[29]</sup>。因此治疗前评估患者 PLR 水平,也有助于临床医师评估患者预后不良的风险。本研究同样发现治疗前的 PLR 水平与行 SR 治疗的 HPSCC 患者预后相关,其水平越高,患者的预后生存期越差。不过,由于血液学参数都是动态变化的,仅代表采集血液时的状态,可能不代表患者的整体状态,还需要进一步的前瞻性研究来确认。

新辅助化疗通常也被认为是改善 HPSCC 患者预后的有效治疗措施,不仅可以更好地保留喉器官功能,其与放疗等其他非手术治疗方式联合应用还有可能替代传统治疗手段,如联合放疗、靶向及免疫治疗<sup>[30]</sup>。自 1980 年以来,随着对头颈癌生物学特性的认识的提高和化疗药物的发展,新辅助化疗的作用一直是研究的话题<sup>[31]</sup>。这种疗法的主要目的是在其他治疗方法基础上,保持或进一步提高癌症患者的存活率,同时最大限度地保留器官和功能。许多研究表明,头颈部鳞状细胞癌患者具有良好的化疗耐受性。疾病早期的新辅助化疗可以杀死微转移灶并降低远处转移的发生率,确保由于血管完整而导致的良好血液药物浓度和改善器官保留的潜力,最大限度地提高个体化治疗的有效性。目前,多西他赛、顺铂和氟尿嘧啶(TPF)、TP 和 PF 方案常用于头颈部鳞状细胞癌的治疗<sup>[32]</sup>。在过去的研究中, TPF 方案被认为较 PF 方案有更好的临

床疗效,但是有更高的风险发生骨髓抑制,限制了该方案在临床使用上的推广,需要新药来改善现状<sup>[30]</sup>。

在 Solimeno 等<sup>[33]</sup>的研究中,通过对 50 例喉及下咽的鳞状细胞癌患者进行回顾性分析,发现新辅助化疗可帮助局部晚期头颈鳞癌患者取得更好的肿瘤和功能结局。此外,EGFR 因在下咽癌中的异常激活与促进肿瘤细胞分裂和放疗耐药性相关,使得抗 EGFR 单克隆抗体也称为 HPSCC 治疗的研究热点之一<sup>[34]</sup>。国外一项多中心随机 II 期研究中,针对同步放化疗的头颈鳞状细胞癌患者,加入并分析了西妥昔单抗+多西他赛+顺铂新辅助化疗和多西他赛+顺铂新辅助化疗,发现接受西妥昔单抗的新辅助化疗患者的 3 年 OS 比未接受西妥昔单抗的新辅助化疗患者更高( $P=0.045$ )。而在本研究中,通过对术前接受尼妥珠单抗/西妥昔单抗+铂类+氟尿嘧啶新辅助化疗的 HPSCC 患者和未接受新辅助化疗的仅行 SR 治疗患者之间进行比较分析,结果显示术前是否接受尼妥珠单抗/西妥昔单抗+铂类+氟尿嘧啶新辅助化疗是影响行 SR 治疗的 HPSCC 预后的独立危险因素,接受了新辅助化疗的 HPSCC 患者发生不良结局的风险较未接受新辅助化疗的患者更低。

近年,有关 EGFR 的研究发展迅速,对应的靶向药物的研究也陆续取得成果。其中,西妥昔单抗在治疗 HPSCC 方面取得了突出成果。该药是一种人-鼠嵌合型单克隆抗体,其作用机制主要是通过结合 EGFR 的细胞外结构域,竞争性地阻断内源性配体结合,从而抑制 EGFR 介导的信号通路,以及通过内吞降解 EGFR 来抑制肿瘤生长。此外,西妥昔单抗还可以抑制血管内皮生长因子的产生,从而减少肿瘤血供,进一步抑制肿瘤的生长。并且,西妥昔单抗的 Fc 段可以结合自然杀伤细胞表面的 Fc 受体,促进抗体依赖性细胞毒性(ADCC),从而杀伤肿瘤细胞。研究表明使用西妥昔单抗治疗头颈部鳞癌可取得较好的疗效<sup>[35-36]</sup>。我国下咽癌手术及综合治疗专家共识也指出下咽癌患者接受抗 EGFR 单抗联合放疗比单纯接受放疗的生存率更高<sup>[37]</sup>。尼妥珠单抗是国内第一个人源化 EGFR 单克隆抗体,其与前者的区别在于尼妥珠单抗的抗体结构人源化,但两者的作用靶点相同。有研究显示,接受联合尼妥珠单抗的新辅助,可提高不可切除病灶的局部晚期下咽癌患者的化疗后肿瘤缓解率<sup>[38]</sup>。在本研究,通过对 108 例 HPSCC 随访患者的资料进行分析,发现接受尼妥珠单抗+铂类+氟尿嘧啶联合新辅助化疗的患者生存期和接受西妥昔单抗+铂类+氟尿嘧啶联合新辅助化疗的患者 OS 都明显长于未接受新辅助化疗的患者。而 2 种不同方案的新辅助化疗之间并无明显的疗

效差异,考虑其可能是因为两者的作用靶点相同。不过由于尼妥珠单抗缺乏鼠源化成分,免疫原性降低,所以有观点认为其不会发生输液相关反应<sup>[39]</sup>,临床上可能更倾向于选择尼妥珠单抗,但具体依据还需要继续探索。

综上所述,本研究通过对 108 例 HPSCC 随访患者的资料进行分析,发现年龄、吸烟史、饮酒史、T 分期、N 分期、治疗前的 PLR、治疗前的 NLR、是否接受新辅助化疗、病理分级等与行 SR 治疗的 HPSCC 患者的预后呈相关关系。其中有无吸烟史、病理分级、是否接受尼妥珠单抗/西妥昔单抗+铂类+氟尿嘧啶新辅助化疗是影响行 SR 治疗的 HPSCC 患者预后的独立危险因素。

比较接受新辅助化疗与不接受新辅助化疗的疗效,以及评估尼妥珠单抗+铂类+氟尿嘧啶联合新辅助化疗和西妥昔单抗+铂类+氟尿嘧啶联合新辅助化疗对生存期的影响,发现经过尼妥珠单抗/西妥昔单抗+铂类+氟尿嘧啶新辅助化疗的患者生存期明显长于未接受新辅助化疗的患者。而 2 种不同方案的新辅助化疗对接受 SR 治疗的 HPSCC 患者肿瘤缓解情况和患者的生存时间差异无统计学意义,且 2 种方案的新辅助化疗以及未接受新辅助化疗治疗方案的患者的经口进食情况和气管套管拔管情况差异无统计学意义。本研究的样本量较小,因此还需要进一步扩大样本进行研究。并且 PLR、NLR 等指标在 HPSCC 预后影响机制方面的研究目前也较少,值得继续深入探索。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

## 参考文献

- [1] Hall SF, Groome PA, Irish J, et al. The natural history of patients with squamous cell carcinoma of the hypopharynx[J]. *Laryngoscope*, 2008, 118(8): 1362-1371.
- [2] 王欢, 高骞, 于亚峰. 长链非编码 RNA 在下咽鳞状细胞癌发病机制中的作用[J]. *国际耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2022, 46(1): 36-40.
- [3] Li Y, Ou X, Hu C. Prevalence and prognostic impact of synchronous distant metastases in patients with hypopharynx squamous cell carcinomas: a SEER-based study[J]. *J Cancer*, 2019, 10(3): 620-626.
- [4] Eckel HE, Bradley PJ. Future Perspectives in Hypopharyngeal Cancer Care[J]. *Adv Otorhinolaryngol*, 2019, 83: 167-175.
- [5] Global Burden of Disease Cancer Collaboration; Fitzmaurice C, Abate D, et al. Global, Regional, and National Cancer Incidence, Mortality, Years of Life Lost, Years Lived With Disability, and Disability-Adjusted Life-Years for 29 Cancer Groups, 1990 to 2017: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study[J]. *JAMA Oncol*, 2019, 5(12): 1749-1768.
- [6] Li Y, Ou X, Hu C. Prevalence and prognostic impact of synchronous distant metastases in patients with hy-

- popharynx squamous cell carcinomas: a SEER-based study[J]. *J Cancer*, 2019, 10(3):620-626.
- [7] Habib A. Management of advanced hypopharyngeal carcinoma: systematic review of survival following surgical and non-surgical treatments[J]. *J Laryngol Otol*, 2018, 132(5):385-400.
- [8] Haerle SK, Schmid DT, Ahmad N, et al. The value of F-18-FDG PET/CT for the detection of distant metastases in high-risk patients with head and neck squamous cell carcinoma[J]. *Oral Oncology*, 2011, 47(7):653-659.
- [9] Iwatsubo T, Ishihara R, Morishima T, et al. Impact of age at diagnosis of head and neck cancer on incidence of metachronous cancer[J]. *BMC Cancer*, 2019, 19(1):3.
- [10] Takes RP, Rinaldo A, Silver CE, et al. Distant metastases from head and neck squamous cell carcinoma. Part I. Basic aspects[J]. *Oral Oncology*, 2012, 48(9):775-779.
- [11] Thakur K, Singh CA, Thakar A, et al. Prevalence of Synchronous ESCN in Head and Neck Cancer: A Single-Institution Perspective[J]. *Laryngoscope*, 2021, 131(3):E807-E14.
- [12] Tseng CM, Wang HH, Lee CT, et al. A nationwide population-based study to access the risk of metachronous esophageal cancers in head and neck cancer survivors[J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1):884.
- [13] Sewnaik A, Baatenburg DE, Jong RJ. Sequelae and Complications of Treatment for Hypopharyngeal Cancer: Minimising the Risks[J]. *Adv Otorhinolaryngol*, 2019, 83:109-117.
- [14] Bozec A, Poissonnet G, Dassonville O, et al. Current Therapeutic Strategies for Patients with Hypopharyngeal Carcinoma: Oncologic and Functional Outcomes[J]. *J Clin Med*, 2023, 12(3):1237.
- [15] Mattei P, Thamphyia B, Chamorey E, et al. Therapeutic strategies, oncologic and swallowing outcomes and their predictive factors in patients with locally advanced hypopharyngeal cancer[J]. *Eur Arch Oto-Rhino-L*, 2022, 279(7):3629-3637.
- [16] 杨伟光, 曹华, 王刘中, 等. 基于 SEER 数据库的下咽癌预后模型的建立与分析[J]. *肿瘤基础与临床*, 2022, 35(3):231-236.
- [17] 雷倩, 孙传政, 陈冉, 等. 老年头颈部鳞状细胞癌患者的治疗耐受性及预后情况分析[J]. *癌症进展*, 2021, 19(17):1758-1762.
- [18] Guo W, Lu X, Liu Q, et al. Prognostic value of neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio for breast cancer patients: An updated meta-analysis of 17079 individuals[J]. *Cancer Med*, 2019, 8(9):4135-4148.
- [19] Ohe Y, Fushida S, Yamaguchi T, et al. Peripheral Blood Platelet-Lymphocyte Ratio Is Good Predictor of Chemosensitivity and Prognosis in Gastric Cancer Patients[J]. *Cancer Management and Research*, 2020, 12:1303-1311.
- [20] Hu B, Yang XR, Xu Y, et al. Systemic Immune-Inflammation Index Predicts Prognosis of Patients after Curative Resection for Hepatocellular Carcinoma[J]. *Clinical Cancer Research*, 2014, 20(23):6212-6222.
- [21] De Giorgi U, Mego M, Scarpi E, et al. Association between circulating tumor cells and peripheral blood monocytes in metastatic breast cancer[J]. *Ther Adv Med Oncol*, 2019, 11.
- [22] Anderson NM, Simon MC. The tumor microenvironment[J]. *Current Biology*, 2020, 30(16):R921-R5.
- [23] Fukuda N, Wang X, Ohmoto A, et al. Sequential Analysis of Neutrophil-to-lymphocyte Ratio for Differentiated Thyroid Cancer Patients Treated With Lenvatinib[J]. *In Vivo*, 2020, 34(2):709-714.
- [24] Hu X, Tian T, Zhang X, et al. Neutrophil-to-lymphocyte and hypopharyngeal cancer prognosis: System review and meta-analysis[J]. *Head Neck*, 2023, 45(2):492-502.
- [25] Kuo C, Hsueh WT, Wu YH, et al. The Role of Pre-treatment Serum Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio in Hypopharyngeal Cancer Treated with Definitive Chemoradiotherapy: A Pilot Study[J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1):1618.
- [26] Wang J, Wang S, Song X, et al. The prognostic value of systemic and local inflammation in patients with laryngeal squamous cell carcinoma[J]. *Onco Targets Ther*, 2016, 9:7177-7185.
- [27] Menter DG, Kopetz S, Hawk E, et al. Platelet "first responders" in wound response, cancer, and metastasis[J]. *Cancer Metast Rev*, 2017, 36(2):199-213.
- [28] Chen H, Song SH, Li A, et al. Presurgical platelet-lymphocyte ratio for prognosis in advanced hypopharyngeal squamous cell carcinoma in individuals undergoing radical resection[J]. *Acta Oto-Laryngol*, 2021, 141(5):537-543.
- [29] Wan M, Zhao D, Liu WX, et al. Pretherapy platelet-to-lymphocyte ratio as a prognostic parameter for locally advanced hypopharyngeal cancer patients treated with radiotherapy combined with chemotherapy[J]. *Eur Arch Oto-Rhino-L*, 2022, 279(12):5859-5868.
- [30] 何雨蓉, 钟琦, 王元, 等. 诱导化疗及分子靶向治疗在局部晚期喉癌和下咽癌治疗中的应用[J]. *国际耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2022, 46(1):32-35.
- [31] Eisenberger M, Hornedo J, Silva H, et al. Carboplatin (NSC-241-240): an active platinum analog for the treatment of squamous-cell carcinoma of the head and neck[J]. *J Clin Oncol*, 1986, 4(10):1506-1509.
- [32] Wei XF, Srivastava A, Lin P, et al. Neoadjuvant chemotherapy as a comprehensive treatment in patients with laryngeal and hypopharyngeal carcinoma[J]. *Acta Oto-Laryngol*, 2020, 140(7):603-609.
- [33] Solimeno LS, Park YM, Lim JY, et al. Treatment out-



- comes of neoadjuvant chemotherapy and transoral robotic surgery in locoregionally advanced laryngopharyngeal carcinoma [J]. *Head Neck*, 2021, 43 (11): 3429-3436.
- [34] Echanique KA, Evans LK, Han AY, et al. Cancer of the Larynx and Hypopharynx[J]. *Hematol Oncol Clin North Am*, 2021, 35(5):933-947.
- [35] Janoray G, Pointreau Y, Alfonsi M, et al. Induction chemotherapy followed by cisplatin or cetuximab concomitant to radiotherapy for laryngeal/hypopharyngeal cancer: Long-term results of the TREMPIN randomised GORTEC trial [J]. *Eur J Cancer*, 2020, 133:86-93.
- [36] Dietz A, Wichmann G, Kuhnt T, et al. Induction chemotherapy (IC) followed by radiotherapy (RT) versus cetuximab plus IC and RT in advanced laryngeal/hypopharyngeal cancer resectable only by total laryngectomy-final results of the larynx organ preservation trial DeLOS-II [J]. *Ann Oncol*, 2018, 29 (10): 2105-2114.
- [37] 董频,房居高,高军茂,等.下咽癌外科手术及综合治疗专家共识[J]. *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2017, 52(1):16-24.
- [38] Tian X, Xuan Y, Wu R, et al. Nimotuzumab Combined with Induction Chemotherapy and Concurrent Chemoradiotherapy in Unresectable Locally Advanced Hypopharyngeal Carcinoma: A Single Institution Experience in China [J]. *Cancer Manag Res*, 2020, 12: 3323-3329.
- [39] Perez R, Moreno E, Garrido G, et al. EGFR-Targeting as a Biological Therapy: Understanding Nimotuzumab's Clinical Effects [J]. *Cancers (Basel)*, 2011, 3 (2): 2014-2031.
- (收稿日期:2023-06-19 修回日期:2023-07-31)

(上接第 699 页)

- [10] 郑传铭,徐加杰,蒋烈浩,等.无充气腋窝入路完全腔镜下甲状腺叶切除的方法——葛-郑氏七步法[J]. *中国普通外科杂志*, 2019, 28(11):1336-1341.
- [11] 万丽,赵晴,陈军,等.疼痛评估量表应用的中国专家共识(2020版)[J]. *中华疼痛学杂志*, 2020, 16(3): 177-187.
- [12] Lan Y, Luo Y, Zhang M, et al. Quality of Life in Papillary Thyroid Microcarcinoma Patients Undergoing Radiofrequency Ablation or Surgery: A Comparative Study [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2020, 11: 249.
- [13] 陈孝磊,李超,周雨秋,等.经腋无充气腔镜与传统颈部开放手术治疗 PTC 的疗效分析[J]. *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2023, 58(4):351-357.
- [14] Russell JO, Razavi CR, Garstka ME, et al. Remote-Access Thyroidectomy: A Multi-Institutional North American Experience with Transaxillary, Robotic Facelift, and Transoral Endoscopic Vestibular Approaches [J]. *J Am Coll Surg*, 2019, 228(4):516-522.
- [15] 黄能为,易茂林,单华静,等.免充气经腋窝入路全腔镜下甲状腺手术对喉返神经功能的影响[J]. *实用医学杂志*, 2021, 37(13):1727-1731.
- [16] 徐加杰,张李卓,张启弘,等.无充气经腋窝腔镜甲状腺手术的临床应用[J]. *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2020, 55(10):913-920.
- [17] 梁国连,张锡贵,李祖设,等.无充气经腋窝入路腔镜手术对单侧甲状腺良性肿瘤患者颈部功能的影响研究[J]. *中国实用医药*, 2022, 17(7):99-101.
- [18] 吴登东,陈华锋,罗宝莉,等.经腋窝入路腔镜甲状腺手术的临床研究[J]. *中国医药指南*, 2022, 20(36): 42-45.
- [19] Wang XF, Liu F, Zeng X, et al. The learning curve of gasless transaxillary endoscopic thyroidectomy inpatients with papillary thyroid microcarcinoma [J]. *Chin J Bases Clin Gen Surg*, 2021, 28(10):1270-1274.
- (收稿日期:2023-06-20)