

文章编号 1006-8147(2020)04-0354-04

论著

## 术前诱导化疗治疗局部晚期喉癌的远期疗效观察

杨蓉, 叶贝贝, 闫云飞, 张文超

(天津医科大学肿瘤医院颌面耳鼻喉肿瘤科, 国家肿瘤临床医学研究中心, 天津市“肿瘤防治”重点实验室, 天津市恶性肿瘤临床医学研究中心, 天津 300060)

**摘要** 目的:探讨术前诱导化疗对于局部晚期喉癌(T3-4N0-3M0)的远期疗效。方法:回顾性分析162例局部晚期喉癌患者的临床及随访资料,其中94例行术前诱导化疗(TPF方案),68例直接手术,统计并分析两种治疗方式的生存结果。结果:中位随访时间为63个月(36~100个月),术前诱导化疗组与直接手术组生存率分别为57.4%、50.0% ( $P>0.05$ ),无病生存率分别为52.1%、36.8% ( $P<0.05$ )。术前诱导化疗组与直接手术组局部复发率分别为17.0%、30.9% ( $P<0.05$ ),远处转移率分别为10.6%、16.2% ( $P>0.05$ )。多因素分析显示与术前诱导化疗组相比,直接手术组死亡风险增加( $HR=1.668, P<0.05$ )。结论:术前诱导化疗可降低局部晚期喉癌患者的局部复发率,生存获益仍需临床前瞻性研究进一步证实。

**关键词** 喉肿瘤;化疗;手术

中图分类号 R739.65

文献标志码 A

**Observation of the long-term efficacy of preoperative induction chemotherapy on locally advanced laryngeal cancer**

YANG Rong, YE Bei-bei, YAN Yun-fei, ZHANG Wen-chao

(Department of Maxillofacial and Otorhinolaryngology Oncology, Cancer Institute and Hospital, Tianjin Medical University, National Clinical Research Center for Cancer, Tianjin Key Laboratory of Cancer Prevention and Therapy, Tianjin's Clinical Research Center for Cancer, Tianjin 300060, China)

**Abstract** **Objective:** To investigate the long-term efficacy of preoperative induction chemotherapy on locally advanced laryngeal cancer (T3-4N0-3M0). **Methods:** The clinical and follow-up data of 162 patients with locally advanced laryngeal cancer were retrospectively analyzed. Among them, 94 patients obtained preoperative induction chemotherapy (TPF scheme), and 68 were given direct surgical treatment. The survival outcomes of both treatments were recorded and analyzed respectively. **Results:** The median follow-up time was 63 months (36-100 months). The survival rates of the preoperative induction chemotherapy group and the direct surgery group were 57.4% and 50.0% ( $P>0.05$ ), respectively; and the disease-free survival rates were 52.1% and 36.8% ( $P<0.05$ ), respectively. The local recurrence rates of the preoperative induction chemotherapy group and the direct surgery group were 17.0% and 30.9% ( $P<0.05$ ), respectively; the distant metastasis rates were 10.6% and 16.2% ( $P>0.05$ ), respectively. Besides, multivariate analysis showed that compared with the preoperative induction chemotherapy group, the risk of death was increased in the direct surgery group ( $HR=1.668, P<0.05$ ). **Conclusion:** Preoperative induction chemotherapy can reduce the local recurrence rate of patients with locally advanced laryngeal cancer, but the survival benefit still needs to be further confirmed by prospective clinical studies.

**Key words** laryngeal neoplasm; induction chemotherapy; surgery

喉癌是头颈部常见的恶性肿瘤,早期喉癌可采取单纯放疗或内镜下手术切除,而晚期喉癌则需手术联合放化疗等综合治疗<sup>[1]</sup>。随着放化疗及外科手术技术的发展,喉癌患者的总体生存有所改善<sup>[2]</sup>,但晚期喉癌患者的5年生存率仍低于50%<sup>[3-4]</sup>。为进一步提高患者的远期预后,有学者尝试术前应用诱导化疗<sup>[5-6]</sup>。自1991年美国退伍军人事务部喉癌研究组开展诱导化疗相关性研究以来,诱导化疗被广泛的应用到局部晚期喉癌的治疗中,并报道提高了保

喉率,降低了肿瘤局部扩散的风险<sup>[7-8]</sup>。Sittitrai等<sup>[9]</sup>提出诱导化疗可在较短时间内缩小肿瘤原发灶,为手术切除创造时机。然而,术前是否可改善局部晚期喉癌远期预后仍存争议,诱导化疗在局部晚期喉癌的应用价值仍需进一步探讨。本研究目的是探讨术前诱导化疗在局部晚期喉癌中的远期疗效。

**1 对象与方法**

**1.1 研究对象** 回顾2010年3月-2016年8月天津医科大学肿瘤医院收治的168例局部晚期喉癌(T3-4N0-3M0)患者临床及随访信息。纳入标准:(1)入院初诊T3-4N0-3M0期喉原发鳞状细胞癌。(2)院前未接受任何治疗,拟行手术。(3)临床病理

基金项目 天津市卫生局科技基金资助项目(2011Kz75)

作者简介 杨蓉(1990-),女,硕士在读,研究方向:颌面耳鼻喉肿瘤学;通信作者:张文超, E-mail: zwbeyond\_999@sina.com。

资料完整。排除标准:(1)临床及随访资料不足、失访。(2)诱导化疗后肿瘤完全缓解或部分缓解行非手术治疗患者。(3)合并其他严重疾病。

排除6例失访患者,研究纳入162例患者资料。根据AJCC(2010)分期标准,T3N0-1M0 35例,T3N2M0 26例,T4N0-3M0 101例,中位年龄58岁。所有患者均经病理证实为鳞状细胞癌,其中低分化鳞状细胞癌60例,中分化鳞状细胞癌60例,高分化鳞状细胞癌42例。根据治疗方式分为术前诱导化疗组或直接手术组,患者的基线资料详见

表1 162例局部晚期喉癌患者基线资料及单因素分析

Tab 1 Baseline data and univariate analysis of 162 patients with locally advanced laryngeal cancer

变量	例数	基线资料[n(%)]			例数	单因素分析			
		术前诱导化疗组	直接手术组	P		生存率/%	P	无病生存率/%	P
性别				0.382			0.251		0.236
男	151	89(58.9)	62(41.1)		151	53.0		44.4	
女	11	5(45.5)	6(54.5)		11	72.7		63.6	
年龄/岁				0.778			0.480		0.126
≤60	98	56(57.1)	42(42.9)		98	56.1		50.0	
>60	64	38(59.4)	26(40.6)		64	51.6		39.1	
吸烟史				0.066			0.002		0.010
否	56	27(48.2)	29(51.8)		56	67.9		57.1	
是	106	67(63.2)	39(36.8)		106	47.2		39.6	
饮酒史				0.352			0.476		0.452
否	67	36(53.7)	31(46.3)		67	56.7		49.3	
是	95	58(61.1)	37(38.9)		95	52.6		43.2	
肿瘤部位				0.053			0.039		0.499
声门上	76	38(50.0)	38(50.0)		76	64.5		41.6	
声门	77	52(67.5)	25(32.5)		77	46.8		48.7	
声门下	9	4(44.4)	5(55.6)		9	33.3		55.6	
分化程度				0.059			0.028		0.003
高	42	22(52.4)	20(47.6)		42	61.9		57.1	
中	60	30(50.0)	30(50.0)		60	60.0		51.7	
低	60	42(70.0)	18(30.0)		60	43.3		31.7	
T分期				0.265			0.014		0.061
T3	61	32(52.5)	29(47.5)		61	65.6		54.1	
T4	101	62(61.4)	39(38.6)		101	47.5		40.6	
淋巴结转移				0.813			0.000		0.009
否	84	48(57.1)	36(42.9)		84	67.9		53.6	
是	78	46(59.0)	32(41.0)		78	39.7		37.2	
临床分期				0.893			0.016		0.005
Ⅲ	35	22(62.9)	13(37.1)		35	71.4		65.7	
Ⅳ	127	72(56.7)	55(43.3)		127	49.6		40.2	
术后放疗				0.076			0.941		0.331
否	80	52(65.0)	28(35.0)		80	55.0		48.8	
是	82	42(51.2)	40(48.8)		82	53.7		42.7	
肿瘤复发				—			0.000		—
否	110	68	42		110	64.5		—	
是	52	26	26		52	32.7		—	

表1。

1.2 研究方法 诱导化疗+手术+放疗 94例(术前诱导化疗组),手术+放疗 68例(直接手术组)。根据中国临床肿瘤学会发布的头颈部肿瘤专家治疗共识<sup>[10]</sup>,对肿瘤负荷较大或拒绝直接手术的患者予以 TPF 方案诱导化疗,未行化疗的患者直接手术。化疗具体方案为多西他赛 120 mg/m<sup>2</sup>,第1天静脉滴注;顺铂 80 mg/m<sup>2</sup>,第2~3天静脉滴注;5-氟尿嘧啶 800 mg/m<sup>2</sup>,第1~5天静脉灌注。经2周期化疗后,结合化疗前后3周CT及喉镜结果,

以实体肿瘤的疗效评价标准(RECIST 1.1)评估疗效。化疗结束4周左右开展手术治疗。

手术原则为彻底切除肿瘤原发灶(全喉切除术或保留喉功能的手术),怀疑淋巴结转移的患者行颈部淋巴结清扫术,缺损较大的患者行皮瓣重建。根据病理结果,术后4~6周,对淋巴结转移、淋巴结外侵犯,周围神经组织浸润、脉管内瘤栓等高危因素患者行术后放疗。

**1.3 随访** 治疗结束后通过电话、邮件、门诊复查等形式进行随访,截止至2019年10月。统计并分析两组患者生存、复发、转移情况,至随访截止点未出现终末事件(死亡或复发)记为删失。

**1.4 统计学分析** 采用软件SPSS 25.0分析数据。使用卡方对比组间变量,样本量少于5用Fisher精确检验。计数资料使用非参数检验比较,符合正态分布的采用 $t$ 检验。单因素分析采用Kaplan-Meier法,多因素分析采用COX比例风险模型,采用R语言ggplot2数据包绘制森林图。 $P < 0.05$ 代表差异具有统计学意义。

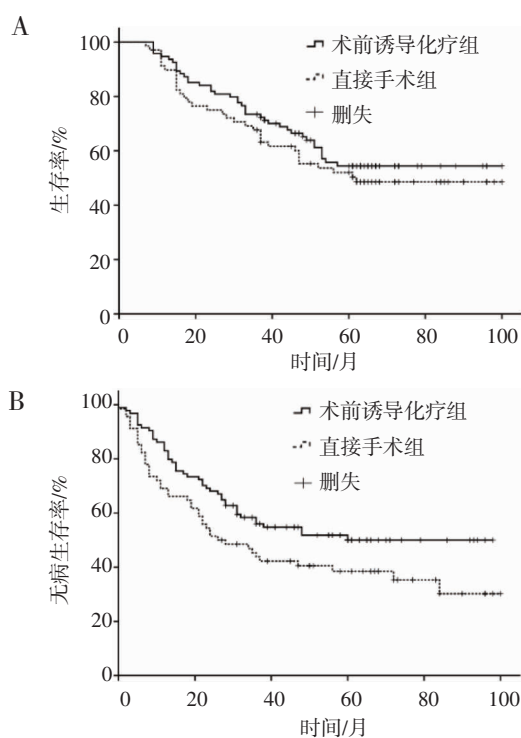
## 2 结果

**2.1 一般资料** 162例患者,全喉切除术103例,保留喉功能手术59例,134例行颈部淋巴结清扫。病理示78例伴淋巴结转移,33例软骨侵犯,60例周围软组织阳性。术后84例患者完成放疗。

**2.2 诱导化疗结果** 94例患者行术前诱导化疗,其中88例完成2周期化疗,6例完成1周期化疗。49例患者(51.0%)部分缓解,40例(41.7%)病情稳定,5例(5.2%)进展。术后病理显示,术前诱导化疗组肿瘤平均直径为2.6 cm,直接手术组为3.3 cm,术前诱导化疗组肿瘤平均直径较直接手术组缩小0.7 cm,差异无统计学意义( $t=1.255, P>0.05$ )。

**2.3 术前诱导化疗组与直接手术组生存结果** 中位随访时间63个月(36~100个月),74例患者死亡。总体生存率和无病生存率分别为54.3%、45.7%,术前诱导化疗组分别57.4%、52.1%,直接手术组分别为50.0%、36.8%。两组患者生存率差异无统计学意义( $P>0.05$ ),见图1A;术前诱导化疗组无病生存率明显优于直接手术组( $P<0.05$ ),见图1B。术前诱导化疗组中位生存时间较直接手术组延长(60个月 vs. 49.5个月)。

**2.4 肿瘤的局部复发与远处转移** 52例(39.1%)患者出现复发,其中9例局部复发同时伴远处转移。术前诱导化疗组16例局部复发(17.0%, 16/94),10例远处转移(10.6%, 10/94);直接手术组21例局部复发(30.9%, 21/68),11例远处转移



注:A.生存曲线;B.无病生存曲线

图1 162例局部晚期喉癌患者生存曲线

Fig 1 The survival curve of 162 patients with locally advanced laryngeal cancer

(16.2%, 11/68);术前诱导化疗组局部复发率较直接手术组明显降低( $P<0.05$ ),两组远处转移率差异无统计学差异( $P>0.05$ )。

**2.5 影响生存的相关因素** 单因素分析表明肿瘤部位、吸烟、肿瘤分化程度、T分期、淋巴结状态、临床分期、肿瘤复发与生存存在明显相关性(均 $P<0.05$ ),而性别、年龄、饮酒史、术后是否放疗对生存的影响无统计学意义(均 $P>0.05$ ),见表1。纳入以上有统计学意义的变量进行多因素分析,显示吸烟、淋巴结转移、肿瘤复发是影响生存的独立危险因素,直接手术组相对于术前诱导化疗组死亡风险比增加( $HR=1.668, P<0.05$ ),见图2。

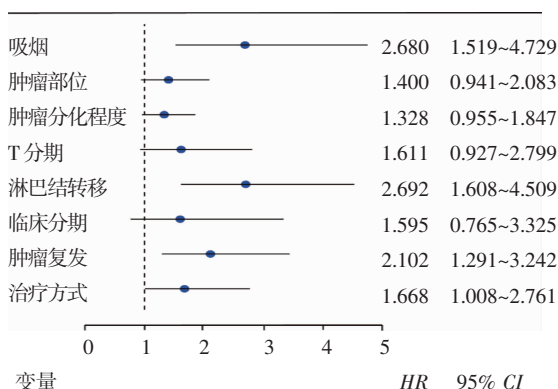


图2 局部晚期喉癌总体生存的多因素分析

Fig 2 Multivariate analysis of overall survival in locally advanced laryngeal cancer



### 3 讨论

20世纪90年代诱导化疗在头颈部恶性肿瘤中的应用使喉癌的治疗模式逐渐多样化<sup>[1]</sup>。随着化疗技术的发展,研究广泛报道了诱导化疗在头颈部鳞癌治疗中的积极作用<sup>[2-8]</sup>。张宇等<sup>[12]</sup>报道诱导化疗可缩小肿瘤原发灶,改善临床症状,而Sittitrai等<sup>[9]</sup>强调诱导化疗可为无法切除的晚期肿瘤创造手术机会。虽然短期内诱导化疗对肿瘤的局部控制优势显著,但与手术结合治疗局部晚期喉癌是否可改善远期的肿瘤局部控制甚至提高生存率仍然未知。

2013年上海交通大学开展了术前诱导化疗与直接手术治疗在局部晚期口腔癌的前瞻性研究,结果未能证实术前诱导化疗可提高局部晚期口腔癌患者的总体生存率,但表现出更好的病理结果<sup>[13]</sup>。本研究术前诱导化疗组与直接手术组总体生存率分别为57.4%、50.0%,总体无病生存率分别为52.1%、36.8%,术前诱导化疗组并未表现出明显的生存优势,但中位生存时间延长,无病生存率较直接手术组明显改善。多因素分析排除干扰因素,显示直接手术组与术前诱导化疗组相比死亡风险增加( $HR=1.668$ ),提示术前诱导化疗或许有更好的局部控制,进而改善喉癌患者的远期预后。

局部复发和远处转移是喉癌患者死亡的主要原因<sup>[14]</sup>。本研究结果亦表明肿瘤复发明显降低了患者的生存率。可见提高晚期喉癌的局部控制率、降低肿瘤的复发率是改善喉癌预后的突破口。Luna-Oritz等<sup>[15]</sup>报道诱导化疗可使等待手术的喉癌患者获益,并可使手术患者的生存获益最大化。同时,诱导化疗可提高肿瘤的局部控制率,降低远处转移率。Ma等<sup>[16]</sup>荟萃分析亦表明诱导化疗虽未提高生存率,但可降低肿瘤的远处转移率。本研究显示,术前诱导化疗组局部复发率较直接手术组明显降低,远处转移率虽有改善,但差异无统计学意义,提示术前诱导化疗可使局部晚期喉癌有更好的局部控制。此外,陈智伟和廖美琳<sup>[17]</sup>提出术前诱导化疗可降低肿瘤的活性,减少术中种植转移的可能。Spector等<sup>[8]</sup>报道,评估肿瘤对诱导化疗的反应可指导制定后续治疗方案,对化疗敏感的患者可试行保喉治疗。可见诱导化疗不仅可减少局部晚期喉癌的全喉切除率,与手术相结合的治疗方式或许可使局部晚期喉癌患者远期获益。

综上所述,术前诱导化疗在局部晚期喉癌中的应用可降低肿瘤局部复发率,减少不必要的全喉切除,临床医生可对局部晚期喉癌患者试行术前诱导化疗,但对于局部晚期喉癌患者的远期生存仍需随机对照研究进一步观察。

### 参考文献:

- [1] Colevas A D, Yom S S, Pfister D G, et al. NCCN guidelines insights: head and neck cancers, version 1.2018 [J]. J Natl Compr Canc Netw, 2018, 16(5):479
- [2] Gao P, Gong L, Wang X. Induction chemotherapy in patients with resectable laryngeal cancer: a meta-analysis [J]. Mol Clin Oncol, 2018, 9(2):155
- [3] Al-Gilani M, Skillington S A, Kallogjeri D, et al. Surgical vs nonsurgical treatment modalities for T3 glottic squamous cell carcinoma[J]. JAMA Otolaryngol Head Neck Surg, 2016, 142(10):940
- [4] Grover S, Swisher-McClure S, Mitra N, et al. Total laryngectomy versus larynx preservation for T4a larynx cancer: patterns of care and survival outcomes[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2015, 92(3):594
- [5] Nakashima T, Yasumatsu R, Asai K, et al. Single-cycle induction chemotherapy for resectable advanced hypopharyngeal cancer[J]. Int J Clin Oncol, 2017, 22(3):442
- [6] Huguet F, Schick U, Pointreau Y. Role of induction chemotherapy in head and neck cancer: Cons [J]. Cancer Radiother, 2017, 21(6-7):510
- [7] Department of Veterans Affairs Laryngeal Cancer Study Group, Wolf G T, Fisher S G, et al. Induction chemotherapy plus radiation compared with surgery plus radiation in patients with advanced laryngeal cancer [J]. N Engl J Med, 1991, 324(24):1685
- [8] Spector M E, Rosko A J, Swiecicki P L, et al. From VA Larynx to the future of chemoselection: defining the role of induction chemotherapy in larynx cancer [J]. Oral Oncol, 2018, 86:200
- [9] Sittitrai P, Reunmarkkaew D, Chaivasat S. The role of induction chemotherapy followed by surgery in unresectable stage IVb laryngeal and hypopharyngeal cancers: a case series[J]. J Otolaryngol Head Neck Surg, 2018, 47(1):62
- [10] 中国抗癌协会头颈部肿瘤专业委员会,中国抗癌协会放射肿瘤专业委员会. 头颈部肿瘤综合治疗专家共识[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2010, 45(7):535
- [11] Smeets R, Williams J R, Kotevski D P. Management of locally advanced T3-4 glottic laryngeal carcinomas [J]. J Laryngol Otol, 2018, 132(7):642
- [12] 张宇, 牟方彪, 骆德平. 术前诱导化疗口腔颌面恶性肿瘤的近期疗效观察[J]. 西部医学, 2016, 28(4):494
- [13] Zhong L P, Zhang C P, Ren G X, et al. Randomized phase III trial of induction chemotherapy with docetaxel, cisplatin, and fluorouracil followed by surgery versus up-front surgery in locally advanced resectable oral squamous cell carcinoma[J]. J Clin Oncol, 2013, 31(6):744
- [14] Brandstorp-Boesen J, Sorum Falk R, Boysen M, et al. Impact of stage, management and recurrence on survival rates in laryngeal cancer [J]. PLoS One, 2017, 12(7):e0179371
- [15] Luna-Oritz K, Villavicencio-Valencia V, Rodriguez-Falconi A, et al. Induction chemotherapy followed by supracricoid partial laryngectomy (SCPL) with cricohyoidoepiglottomy (CHEP) in T3N0 arytenoid fixation-related glottic cancer [J]. B-Ent, 2016, 12(4):271
- [16] Ma J, Liu Y, Huang X L, et al. Induction chemotherapy decreases the rate of distant metastasis in patients with head and neck squamous cell carcinoma but does not improve survival or locoregional control: a meta-analysis [J]. Oral Oncol, 2012, 48(11):1076
- [17] 陈智伟, 廖美琳. RECIST 标准在肿瘤治疗疗效评价中的应用[J]. 中国肿瘤, 2004, 13(10):6

(2019-10-11 收稿)