

晚期喉癌术后患者行同期放化疗与单纯放疗的临床疗效比较及预后分析



曾 晓¹, 李甸源¹, 曾 艳², 李 烨³, 裴方方¹, 姜文翰¹

Clinical Efficacy and Prognosis of Concomitant Chemo-radiotherapy and Simple Radiotherapy on Patients with Advanced Laryngeal Cancer after Laryngectomy

ZENG Xiao¹, LI Dianyuan¹, ZENG Yan², LI Ye³, PEI Fangfang¹, JIANG Wenhan¹

1.Department of Radiation Oncology, The First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450000, China; 2.Department of Ear-Nose-Throat, People's Hospital of Dengfeng; 3. Department of Pathology, The First Affiliated Hospital of Zhengzhou University

Corresponding Author: LI Dianyuan, E-mail: lidyuann@126.com

Abstract: Objective To compare the clinical efficacy of concomitant chemo-radiotherapy(CRT) and simple radiotherapy on patients with advanced laryngeal cancer after total laryngectomy or subtotal resection, and to discuss the related prognostic factors. **Methods** We retrospectively analyzed records of 195 postoperative laryngeal cancer patients with radiation therapy in the department of radiotherapy, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University from Jan 1st, 2007 to Dec 30th, 2008. The methods of Kaplan-Meier, log-rank, Cox proportional hazard model were used to calculate the survival rate and prognostic factors. **Results** Five-year survival rates of patients underwent CRT and simple radiotherapy were 68.2% and 48.9% respectively($P<0.05$). In univariate analysis, the survival and prognosis were related to radiation dose, age, treatment, tumor size, location, time between operation and the end of radiotherapy, and lymph node metastasis. In Cox multivariate model, age, treatment, time between operation and the end of radiotherapy, and lymph node metastasis were independent prognostic factors. **Conclusion** Age, treatment, time between operation and the end of radiotherapy, and lymph node metastasis are independent prognostic factors for patients with laryngeal carcinoma. The survival rate could be improved by taking concomitant chemoradiotherapy, radiotherapy treatment within 11 weeks after the operation, constant follow-up, timely treatment on tumor recurrence and lymph node metastasis.

Key words: Laryngeal neoplasm; Radiotherapy; Chemo-radiotherapy(CRT); Multivariate analysis; Prognosis

摘 要: 目的 比较晚期喉癌患者喉全切或次全切术后行同期放化疗与单纯行放射治疗的临床疗效差异、探讨影响预后的相关因素。**方法** 回顾性分析2007—2008年195例喉全切或次全切术后在郑州大学第一附属医院放疗科行放射治疗患者的临床病例资料,利用Kaplan-meier法、Log rank检验、Cox比例风险模型对患者生存率进行比较并分析影响预后的相关因素。**结果** 195例患者术后行同期放化疗5年生存率为68.2%,单纯放疗5年生存率为48.9%,差异有统计学意义;单因素分析结果显示:放疗剂量、年龄、治疗方案、肿瘤大小、肿瘤部位、术后至放疗结束时间、有无淋巴结转移是影响患者生存预后的因素;Cox回归分析示患者年龄、治疗方案、术后至放疗结束时间、有无淋巴结转移是影响预后的独立因素。**结论** 年龄、治疗方案、术后至放疗结束时间、有无淋巴结转移是影响喉癌患者术后预后的独立因素。行放化疗综合治疗,术后11周内完成放射治疗计划,坚持随访,及时处理肿瘤复发、淋巴结转移有望提高生存率。

关键词: 喉肿瘤; 放射治疗; 同期放化疗; 多因素分析; 预后
中图分类号: R739.65 **文献标识码:** A

0 引言

喉癌确诊后的主要治疗手段仍为手术和放射治疗^[1],对早期喉癌患者,根治性放疗可达到与手术治疗相同的生存率,且能保存患者喉部发音及吞咽

功能。化疗对喉癌患者疗效欠佳,本研究旨在对晚期喉癌患者行根治性手术后,给予单纯放射治疗或同期放化疗后总生存率的差异进行比较,并探讨影响患者预后的因素。为临床治疗方案的选择及对患者预后的效果分析提供理论依据。

1 资料与方法

1.1 临床资料

收集2007—2008年郑州大学第一附属医院放疗科行放疗的喉全切或次全切术后患者195例,所有标本均经病理证实为喉鳞状细胞癌。男179

收稿日期: 2013-02-08; 修回日期: 2013-06-14
作者单位: 1.450000郑州,河南省郑州大学第一附属医院放疗科; 2.河南省登封市人民医院耳鼻喉科; 3.郑州大学第一附属医院病理科
通信作者: 李甸源, E-mail: lidyuann@126.com
作者简介: 曾晓(1987-),女,硕士,主要从事放射治疗的基础与临床研究

例,女16例,男女比例为11.2:1。声门上型53例(27.2%),声门型131例(67.2%),声门下型11例(5.6%),年龄45~78岁,中位年龄63岁。107例患者行术后同期放化疗,88例患者术后单纯放射治疗。入选标准:(1)无远处转移;(2)无明显心、肝、肾、造血功能异常;(3)临床病例资料完整;(4)签署知情同意书并配合随访。

1.2 治疗方法

所有病例均于术后四周内开始行放射治疗,采用⁶⁰Co-γ射线或6MV-X射线常规放射治疗,仰卧位双侧水平照射野照射36~40 Gy时避开颈髓,原发病灶处继续加量照射,使总剂量达60~70 Gy,预防性照射区剂量为50 Gy/25 f。同期放化疗组采用以顺铂为基础的化疗方案(顺铂+5-氟尿嘧啶、顺铂+多西紫杉醇),于放疗第一天开始时实施。

1.3 随访及统计学方法

随访信息来自电话及门诊复查资料,采用SPSS17.0统计软件,计数资料采用χ²检验,检验水准α=0.05;Kaplan-meier法及Log rank法对预后因素行单因素分析,Cox比例风险模型行多因素分析。

2 结果

2.1 总的生存情况

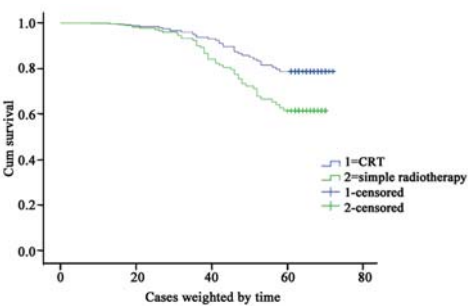
截至2013年1月1日,195例中死亡79例,3年生存率为73.33%(143/195),5年生存率为59.48%(116/195)。

2.2 不同治疗方案不良反应的发生情况

同期放化疗和单纯放疗患者最常见的不良反应分别为急性放射性黏膜反应、消化道反应和骨髓抑制。其中,同期放化疗组出现急性放射性黏膜反应51例(47.7%),消化道反应76例(71.0%),I~II级骨髓抑制63例(58.9%),III~IV级骨髓抑制27例(25.2%);单纯放疗组发生急性放射性黏膜反应28例(31.8%),消化道反应4例(4.5%),I~II级骨髓抑制45例(51.1%),III~IV级骨髓抑制11例(12.5%)。

2.3 不同治疗方案的生存曲线比较

术后同期放化疗组生存率明显高于单纯放射治疗组(P=0.000),见图1。



CTR: chemoradiotherapy

图1 晚期喉癌术后患者同步放化疗组与单纯放疗组的生存率比较

Figure1 Comparison of the survival rate between CRT group and simple radiotherapy group of patient with advance postoperative-laryngeal cancer

2.4 单因素分析

单因素分析结果表明:放疗剂量、年龄、治疗方案、肿瘤大小、肿瘤部位、术后至放疗结束时间、有无淋巴结转移是影响患者生存预后的重要因素,即放疗剂量≥60 Gy、年龄<60岁、术后行放化疗联合治疗、肿瘤<3 cm、声门型喉癌、能够在术后11周以内完成放射治疗且无淋巴结转移的患者预后较好,见表1。

表1 影响晚期喉癌术后患者预后的单因素分析
Table1 Univariate analysis of prognostic fators for survival of patients with advanced postoperative laryngeal cancer

Clinical characters	Cases	5-year survival rate(%)	χ ²	P
Age(years)				
≥60	127	53.5	5.216	0.019
<60	68	70.6		
Gender			0.073	0.765
Male	179	59.8		
Female	16	56.3		
Clinical stage			0.549	0.493
Phase III	97	61.9		
Phase IV	98	57.1		
Tumor size			7.596	0.006
≥3cm	134	53.0		
<3cm	61	73.8		
Tumor location			13.047	0.001
Supraglottic	53	45.3		
Glottic	131	67.9		
Subglottic	11	27.3		
Treatment			7.73	0.005
CRT	107	68.2		
Radiotherapy	88	48.9		
Radiotherapy dose(Gy)			5.049	0.023
≥60	98	67.3		
<60	97	51.5		
Chemotherapy cycle			0.693	0.404
≥4	119	57.1		
<4	76	63.2		
Time from postoperation to radiotherapy finished(weeks)			21.057	0.000
≤11	166	66.3		
>11	29	20.7		
Lymph node metastasis			7.11	0.003
No	152	64.5		
Yes	43	41.9		

2.5 多因素分析

Cox回归分析结果表明:患者年龄、治疗方案、术后至放疗结束时间、有无淋巴结转移是影响预后的独立因素,见表2。

3 讨论

目前喉癌的主要治疗手段有:手术、放疗、化疗、分子靶向治疗等,根据患者发病部位、性质、肿瘤大小、与周围组织的关系及患者需求等来选择最佳的治疗方案。手术方式根据病情可选择喉部分切除术、(扩大)全喉切除、颈廓清术(颈淋巴结清扫术)等。皇甫辉等^[2]报道采用横向水平喉切除术和会厌成形术可减轻患者术后误呛的发生率,术后9~14天即可经口进食,缩短了术后恢复时间且不影响患者总体生存率。术后3年无病生存率可达85.7%。术后患者如有淋巴结包

表2 影响晚期喉癌术后患者预后的Cox模型多因素分析

Table2 Cox multivariate analysis of prognostic fators for survival of patients with advanced postoperative laryngeal cancer

Factors prognosis	<i>B</i>	<i>SE</i>	<i>Wald</i>	<i>df</i>	<i>Sig</i>	<i>Exp(B)</i>	Lower	Upper
Age	0.285	0.400	2.887	1	0.049	2.182	0.967	1.033
Treatment	0.433	0.234	3.696	1	0.037	2.974	1.006	7.133
Time from postoperation to radiotherapy finished	-1.172	0.529	4.901	1	0.027	0.310	0.110	0.874
Lymph node metastasis	-1.384	0.587	5.556	1	0.018	0.251	0.079	0.792

膜外侵犯、手术切缘阳性、T4期病变、N2~N3病变、周围神经浸润及血管内瘤栓形成应行放射治疗或同期放化疗^[3]。放化疗综合治疗结合了放疗的局部控制效应和化疗的全身扩散效应，在控制局部病变及改善生存率方面表现出明显优势^[4]。同期放化疗不仅缩短了总治疗疗程，且减少了肿瘤细胞的加速再增殖及耐药细胞亚群的出现，使总杀伤效应增强。Specenier等^[5]采用Meta分析得出同期放化疗患者5年生存率较单纯放射治疗得到8%的生存增益。Forastiere等^[6]报道同期放化疗治疗晚期喉癌2年局控率为78%，明显高于单纯放疗（56%）。均与本组病例得出的结论相一致。晚期喉癌患者术后四周内，给予同期放化疗治疗或放疗联合应用分子靶向药物，且能在术后11周内完成放疗者能获得较高的生存收益。

本研究195例患者初诊时颈部淋巴结转移者24例，其中17例行颈部淋巴结清扫术。CN0患者随诊过程中出现颈部肿瘤复发19例，即隐性淋巴结转移19例，总淋巴结转移率22.05%(43/195)，隐性淋巴结转移率9.74%(19/195)。Cox分析示同期放化疗、颈部淋巴结转移是影响预后的独立因素，可能与同期放化疗较单纯术后放疗能进一步降低颈部淋巴结转移率，对原发肿瘤部位的局控率更高有关。声门上区癌颈部淋巴结转移早且转移率高，照射野应充分包括原发病灶及颈部区域性引流淋巴结，即使淋巴结转移阴性的患者，也应做上、中颈淋巴引流区的预防性照射。早期声门癌颈部淋巴结转移率低，但晚期患者病变侵及声门上、下区者，转移率可达30%，有上颈淋巴结转移患者，放射野应同时包括下颈、锁骨上区淋巴引流区。声门下区毛细淋巴管相对较少，照射野除肿瘤原发灶外，应包括下颈、锁骨上淋巴结、喉前、气管前、气管旁淋巴结。

Forastiere等^[6]报道与单纯放疗相比较，同期放化疗总的不良反应（早期及晚期）的发生率达82%，而单纯放疗组为61%。以顺铂为基础的同期放化疗发生Ⅲ级及以上黏膜炎的发生率为39%，Ⅲ级以上的白细胞减少和中性粒细胞减少的发生率分别为34%和30%^[7]。本研究显示同期放化疗组不良反应发生率较单纯放疗组高，主要表现为急性放射性黏膜反应、消化道反应及骨髓抑制，但经积极对症处理后，均可耐受并完成治疗。如对出现急性黏膜反应的患者，可给予抗炎、止痛、激素类药物雾化吸入或缓慢含服减轻症状，一般情况下不考虑暂停放疗；因顺铂可引起明显的消化

道不适症状，可给予止吐、胃黏膜保护剂等药物应用，必要时更换卡铂等胃肠道反应轻的铂类药物；如出现明显骨髓抑制，可暂停放化疗，给予升白细胞或血小板药物应用，必要时输血、抗炎积极对症支持治疗。

喉癌患者术后生存期较长，因此治疗的重心逐步放在提高患者喉保存率，保留喉部发音功能及提高患者生存质量。IMRT相对普通放射治疗使肿瘤组织受量更高，对易发淋巴区域的包括性更强，而正常组织受量更低，并发症发生率降低。李旭等^[8]对24例局部晚期未手术喉癌患者行IMRT联合诱导及同步化疗治疗，得出2年生存率67.9%，与Lee等^[9]报道的2年生存率69%接近。IMRT治疗可减轻放疗不良反应的发生，近期疗效好，但无长期生存率研究及大宗数据报道进一步证实。随着放射治疗技术的进一步发展，可望为喉癌晚期综合治疗提供新的思路。

参考文献:

[1] Nguyen-Tan PF, Le QT, Quivey JM, *et al.* Treatment results and prognostic factors of advanced T3-4 laryngeal carcinoma: the University of California, San Francisco (UCSF) and Stanford University Hospital (SUH) experience.[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2001, 50(5):1172-80.

[2] Huangfu H, Wang B, Kong W, *et al.* Partial horizontal laryngectomy and epiglottoplasty[J]. Huazhong Ke Ji Da Xue Xue Bao, 2006, 26(1):108-10. [皇甫辉, 王斌权, 孔维佳, 等. 水平横向喉切除术和会厌切除术的研究[J]. 华中科技大学学报, 2006, 26(1):108-10.]

[3] Winn RJ, McClure J. The NCCN clinical practice guidelines in oncology: a primer for users[J]. J Natl Compr Canc Netw, 2003, 1(1):5-13.

[4] Karasawa K, Kunogi H, Hirai T, *et al.* Radiotherapy with fraction size of 2.25 Gy in T1-2 laryngeal and hypopharyngeal cancer[J]. J Radiat Res, 2013, 54(4):684-9.

[5] Specenier PM, Vermorken JB. Recurrent head and neck cancer: current treatment and future prospects.[J]. Expert Rev Anticancer Ther, 2008, 8(3):375-91.

[6] Forastiere AA, Goepfert H, Maor M, *et al.* Concurrent chemotherapy and radiotherapy for organ preservation in advanced laryngeal cancer[J]. N Engl J Med, 2003, 349(22):2091-8.

[7] Bernier J, Vrieling C. Docetaxel in the management of patients with head and neck squamous cell carcinoma[J]. Expert Rev Anticancer Ther, 2008, 8(7):1023-32.

[8] Li X, Jin F, Wu WL, *et al.* Clinical study of induction and synchronous chemotherapy with intensity-modulated radiotherapy for the treatment of locally advanced laryngeal cancer[J]. Zhonghua Fang She Yi Xue Yu Fang Hu Za Zhi, 2011, 31(4):470-2. [李旭, 金凤, 吴伟莉, 等. 诱导及同步化疗加调强放射治疗局部晚期喉癌的临床研究[J]. 中华放射医学与防护杂志, 2011, 31(4):470-2.]

[9] Lee NY, O'Meara W, Chan K, *et al.* Concurrent chemotherapy and intensity-modulated radiotherapy for locoregionally advanced laryngeal and hypopharyngeal cancers[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2007, 69(2):459-68.

[编辑: 刘红武; 校对: 杨 卉]