

联合化疗在118例晚期头颈鳞癌中的作用

宋 明, 陈福进*, 郭朱明, 杨安奎, 张 论

(华南肿瘤学国家重点实验室//中山大学肿瘤防治中心头颈科, 广东 广州 510060)

摘 要:【目的】探讨联合化疗在不能手术晚期头颈鳞癌中的作用,不同化疗方案如何选择,以及在联合化疗中应注意的问题。【方法】回顾总结了1995年1月至2005年1月间我院收治的118例不能手术晚期头颈鳞癌情况,其中男性患者102例,女16例,平均年龄为53.4岁;口咽癌19例,喉咽癌47例,舌癌52例,入院时全部为初治患者,按UICC分期全部为Ⅲ~Ⅳ患者;88例采用DBF方案化疗,30例采用TP方案化疗。【结果】118例患者中化疗评价为完全缓解CR患者有13人,占11.02%(13/118),部分缓解PR患者47人,占39.83%(47/118),总有效率(CR+PR)为50.85%。118例患者的生存情况:中位生存期15月,用Log Rank方法比较不同化疗组DBF方案和TP方案的平均生存时间, $P=0.325$ 。多因素COX模型分析表明性别、疗效和N分期是影响生存的有效因素。【结论】对于不能手术晚期头颈鳞癌患者联合化疗依然能起到一定的作用,有效率可在50%以上,提高晚期头颈鳞癌化疗疗效将有利于改善预后。

关键词: 联合化疗; 头颈肿瘤,晚期; 手术

中图分类号: R730.5

文献标识码: A

文章编号: 1672-3554(2009)05-0629-05

Role of Combination Chemotherapy for 118 Patients with Advanced Squamous Cell Carcinoma of Head and Neck

SONG Ming, CHEN Fu-jin*, GUO Zhu-Ming, YANG An-kui, ZHANG Quan

(State Key Laboratory of Oncology in South China//Department of Head and Neck, Cancer Center, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510060, China)

Abstract: 【Objective】 To assess the role of combination chemotherapy for inoperable patients with advanced squamous cell carcinoma of head and neck (A-SCCHN), to discuss how to select a chemotherapy proposal, and to raise the correlated issues that should be paid attention to. 【Methods】 In this study, the treatment results of 118 inoperable patients with a A-SCCHN (median age 53.4 years, 102 male and 16 female, 19 cases of oropharyngeal carcinoma, 47 cases of laryngopharyngeal carcinoma and 52 cases of tongue carcinoma, all were initial-treatment patients on admission and staged Ⅲ~Ⅳ according to UICC classification), treated between January 1995 and January 2005 with DBF ($n=88$) and TP ($n=30$), were analyzed. 【Results】 The complete remission (CR) rate was 11.02% (13/118), the partial remission (PR) rate was 39.83% (47/118), and the total effective rate (CR+PR) was 50.85%. The median survival time is 15 months. Log Rank approach was applied to compare the mean survival time of the two groups (DBF and TP), $P=0.325$. COX model analysis indicated gender, treatment effect and N staging significantly influenced the survival time. 【Conclusion】 Combination chemotherapy is effective to a certain extent for inoperable patients with A-SCCHN, whose effective rate is more than 50%. To improve the chemotherapy effect for patients with A-SCCHN is to improve the prognosis.

Key words: combination chemotherapy; advanced squamous cell carcinoma of the head and neck (A-SCCHN); operable

[J SUN Yat-sen Univ(Med Sci), 2009, 30(5): 629-633]

收稿日期: 2009-02-14

作者简介: 宋明, 硕士, 副主任医师, 研究方向: 头颈肿瘤诊治, E-mail: mingd@126.com; * 通讯作者: 陈福进, 教授, 博士生导师, 研究方向: 头颈肿瘤诊治, E-mail: chenfuj@mail.sysu.edu.cn.

近年来,头颈鳞癌患者有上升的趋势,不少患者在来诊时肿瘤已经发展为晚期,往往已经不具备手术指征,而且这一类患者的预后不好。目前,对这一类不能手术晚期头颈鳞癌患者的治疗依然是头颈外科处理的难点,大部分患者其治疗多采用联合化疗或化疗加放射治疗模式,通过以上的措施有部分患者可以延缓病情^[1-4]。当前,对不能手术晚期头颈鳞癌患者的治疗临床还没形成统一的意见,各单位主要以各自的临床经验作为处理的依据,存在着较大的随意性,而且这方面的资料比较欠缺。因此,为了探讨联合化疗及不同化疗方案在晚期头颈鳞癌中的作用,我们回顾总结了1995年1月至2005年1月间我院收治的118例不能手术晚期头颈鳞癌情况,以期临床合理处理不能手术晚期头颈鳞癌患者提供依据。

1 材料和方法

1.1 一般资料

118例患者中男性102例,女16例,平均年龄为54.98岁;喉咽癌47例,口咽癌19例,舌癌52例,入院时全部为初治患者,按UICC分期全部为Ⅲ~Ⅳ患者,具体为:2例T1N2M0,22例T2N2M0,1例T2N0M1,3例T2N3M0,15例T3N0M0,10例T3N1M0,4例T3N2M0,2例T3N3M0,18例T4N0M0,17例T4N1M0,15例T4N2M0,7例T4N3M0,2例T4N2M1,其中3例远处转移患者为肺转移。

1.2 治疗方法

88例患者采用顺铂(DDP)+5-氟尿嘧啶(5-FU)+博莱霉素(BLM),简称DBF方案化疗。具体用药方法为:DDP 20 mg/(m²·d),D1~5;5-FU 750 mg/(m²·d),D1~5;BLM 8 mg/d,D1,3,5。30例病人采用以紫杉醇为主的TP方案进行化疗:Taxol 135 mg/(m²·d),D1;DDP 20 mg/(m²·d),D1~5。有71例患者化疗后进行了放射治疗,放射的平均剂量为63.68 Gy。

1.3 评价标准

化疗结束后每周复查1到2次血常规和生化常规,化疗结束后3周,按照WHO实体瘤疗效评价标准分为完全缓解(CR),部分缓解(PR),无效(NC)——包括了稳定(SD)和恶化(PD)两种情况。治疗期间每周作一次全面的体格检查,详细记录

肿瘤缩小情况。治疗前后,分别行纤维喉镜及CT检查,颈淋巴结在化疗前后进行体检测定,比较消退情况。

1.4 统计处理

应用SPSS 13.0统计软件包进行统计, $P < 0.05$ 认为有统计学意义。

2 结 果

2.1 化疗疗效

基本统计资料见表1。化疗疗效:118例患者中化疗评价为完全缓解CR患者有13人,占11.02%(13/118),部分缓解PR患者47人,占39.83%(47/118),总有效率(CR+PR)为50.85%。118例患者随诊最长时间为13年,最短时间为3年,随访中有2例失访,随访率为98.3%。疗程情况:118例化疗患者平均疗程为2.08个,其中DBF化疗方案为1.77个,TP方案为3.00个。

表1 118例晚期头颈鳞癌患者的临床病理特征

Table 1 Clinical characteristics of 118 patients with advanced squamous cell carcinoma (SCC) of the head and neck

Items	Classification	Cases	Percentage (%)
Gender	Male	102	86.44
	Female	16	13.56
Tumor site	Oropharynx	19	16.10
	Laryngopharynx	47	39.83
	Tongue	52	44.07
Pathological grade	SCC I	41	34.75
	SCC II	48	40.68
	SCC III	29	24.58
Chemotherapy modality	DBF	88	74.58
	TP	30	25.42
Treatment outcome	CR	13	11.02
	PR	47	39.83
	NC	58	49.15
Radiotherapy	No	46	38.98
	Yes	71	60.17
Total		118	100.00

2.2 生存分析

将以上因素性别、肿瘤分类(不同部位)、病理

分级、化疗方式、疗效、T 分期、N 分期、M 分期、疗程和是否放疗导入多因素 COX 模型进行统计分析,将有统计学意义的因素列表如下(表 3)。通过多因素 COX 模型分析在本组资料中发现性别、疗

效和 N 分期是影响生存的有效因素。女患者死亡危险是男患者的 1.89 倍;疗效差患者的死亡危险是疗效好患者的 1.41 倍。N 分期高患者的死亡危险是 N 分期低患者的 1.36 倍。

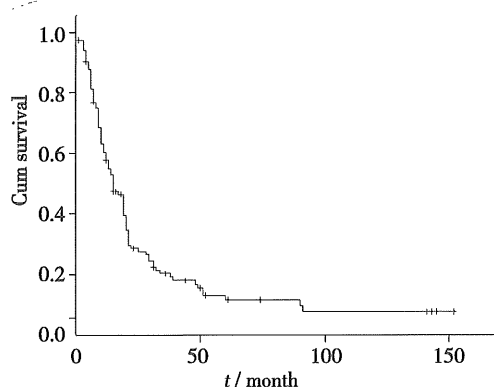


图 1 118 例患者联合化疗后的生存曲线图

Fig.1 Survival curve chart of 118 patients after combined chemotherapy

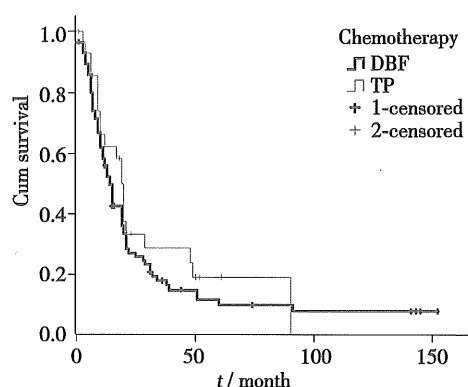


图 2 不同化疗方案的生存曲线

Fig.2 Survival curve of different kinds of chemotherapy

表 2 多因素 COX 模型统计分析

Table 2 Multivariate COX model statistical analysis

	<i>b</i>	SE	Wald	ν	<i>P</i>	RR	95%CI	
							Lower	Upper
Gender	0.64	0.31	4.09	1	0.043	1.89	1.02	3.50
Treatment outcome	0.34	0.16	4.50	1	0.034	1.41	1.03	1.94
N staging	0.31	0.11	7.53	1	0.006	1.36	1.09	1.70

表 3 不同疗效患者的中位生存时间比较(Log Rank 法)

Table 3 Comparison of the median survival time (by Log Rank method)

Group	Median survival time (months)	SE	95% CI	
			Lower	Upper
CR	34.00 ¹⁾	3.08	27.97	40.03
PR	15.00	2.38	10.34	19.66
NC	12.00	1.52	9.03	14.97
All	15.00	1.85	11.38	18.62

1) Chemotherapy with CR effects have better prognosis ($\chi^2 = 5.98$, $P < 0.05$). There was statistical significance compared with other two groups

3 讨 论

目前,在处理不能手术的晚期头颈鳞癌患者

时,联合化疗是最为常用的治疗方法,其目的只是为了改善患者的生活质量、延长带瘤生存期。头颈部鳞状细胞癌的化疗中一般常用的药物有铂类、氟脲嘧啶、平阳霉素、紫杉醇及阿霉素等。多年来,大多文献报道都支持诱导化疗对晚期头颈鳞癌是有正面作用,Rinehart 等^[1]选择可手术切除的晚期头颈鳞癌,行 PF 方案进行诱导化疗,CR 率 36%,总有效率 91%。Paccagnella 等^[2]用 PF 方案为基础的诱导化疗治疗晚期头颈鳞癌,将 3 年远处转移率由 38%降到 14%。Forastiere 等^[3-4]在一项喉保留治疗的研究中,对 III 或 IV 的声门癌或声门上型喉鳞癌采用 PF 方案的诱导化疗后加放射治疗或同期放化疗,两年的喉保存率分别为 75%,88%。就目前来讲对头颈鳞癌有效率较高的化疗方案都是以(DDP)铂类为基础的联合化疗,近 20 年来,我院在总结了国内外头颈鳞癌化疗方面的

经验,采用顺铂(DDP)、5-氟尿嘧啶(5-FU)和博莱霉素(BLM)组成的联合化疗方案——DBF 方案作为目前头颈鳞癌的一线化疗方案。宋明等^[5]报道诱导化疗在中晚期舌癌的应用中 DBF 方案的总有效率为 84.3%,诱导化疗能提高舌癌局部控制率。王启朋等^[6]报道 DBF 化疗方案作为舌癌术前或放疗前的诱导化疗的总有效率 80.9%,是理想的术前诱导化疗方案之一。许光谱等^[7]报道 DBF 方案对晚期喉癌的总有效率为 75%,咽喉癌的总有效率为 65%,诱导化疗提高了喉保存率。对于目前晚期头颈鳞癌化疗常用的另一种方案紫杉醇类加上铂类药,即 TP 方案,文献报道中也反映了其有较好的效果,对于晚期头颈鳞癌 TP 方案的总有效率为:33%~76%^[7-10]。由于,对于不能手术的头颈鳞癌患者选择以上两种方案的哪一种进行联合化疗,文献并没有太多的资料可供参考,我们根据在诱导化疗所取得的经验,应用了 DBF 方案或 TP 方案治疗不同的患者。本组资料表明联合化疗对此组晚期病人仍有较好的效果,虽然 CR 率为 11.02%,但它的总有效率在 50.85%,表明有一半以上的病人对于化疗有反应,联合化疗是可以作为一种缓解病情有效手段应用于不能手术的头颈鳞癌患者。但两组不同化疗方案用 Log Rank 方法比较平均生存时间,得到卡方值为 0.265,对应的 P 值为 $0.606 > 0.05$,没有统计学意义,说明不同的化疗方案其生存率是相同的。因此,对于我们选择以上两种不同的化疗方案时,主要考虑的是医务工作者对于哪种方案的应用更为熟练、更为有经验。

在头颈鳞癌的诱导化疗资料已经表明^[11]:化疗疗效好的患者其预后明显较化疗疗效差的好,华辉等^[12]认为舌鳞癌诱导化疗病理 CR 患者预后明显好过术后病理阳性的患者;孙传正等^[13]认为化疗可以缓解晚期舌癌病情,改善其预后。本组资料中 COX 模型分析表明疗效是影响生存的有效因素 $P = 0.034 < 0.05$,而且采用 Log Rank 方法比较不同疗效患者之间预后,化疗达 CR 者,其预后肯定优于 PR 和 NC 者。所以对于晚期不能手术的头颈鳞癌患者我们应该更为积极地应用联合化疗来缓解病情。而且,目前很多的学者^[14-17]都支持对于那些无手术机会的晚期头颈鳞癌可行联合化疗,对于肿瘤出现缓解的患者,行化疗后行根治性放疗或同期放化疗能给患者生存期带来更大的好

处,Marshall^[18]报道晚期头颈鳞癌患者采用 TPF 方案加术后放疗比 PF 方案加术后放疗会有更长的生存期。

临床实践中常会有此类的疑问:在联合化疗中是否化疗疗程越多患者的有效率就越高,对于患者的生存期就越有帮助呢?联合化疗以多少疗程为合适?依据头颈部鳞癌诱导化疗的经验一般 2~3 个疗程最为多见,文献中最长疗程有学者应用达八个疗程^[5-13]。在本组资料患者化疗疗程最长为 8 程,平均为 2.08 个,在单因素分析中疗程的多少对于生存率的影响并无统计学意义($P = 0.199 > 0.05$),因此对于不能手术晚期头颈鳞癌患者进行过多疗程的化疗,并不会给患者带来好处,反而有可能因为过度的化疗破坏了患者的免疫平衡,给患者更为严重的负面作用。目前,对于化疗疗程的实施我们的经验是:严密记录首个疗程的疗效,若肿瘤有效,应该继续下一个疗程,直到无效为止;若第一疗程化疗已发现效果不佳,应停止化疗或者改变化疗方案。

目前,头颈晚期鳞癌的化疗方案除了常用的 TP 和 DBF 方案外,还有不少学者应用过 Gemcitabine, C225 等药物期望能进一步提升晚期头颈鳞癌的疗效。Benasso 等^[19]报道采用 Gemcitabine 联合 Cisplatin 治疗晚期头颈鳞癌其 CR 率达到 72%,这是个不错的结果。Shin 等^[20]应用靶向药物抗 EGFR 人/鼠嵌合单克隆抗体——C225,联合顺铂治疗 9 例晚期头颈鳞癌缓解率为 67%(6/9),CR 率为 22%(2/9)。从目前资料表明新药的疗效还差别很大,有待我们进一步研究。

恶性肿瘤的生存期依然肿瘤研究的重点,本组资料患者的平均生存期为 26.36 月,联合化疗还是给了不能手术晚期头颈鳞癌患者平均 2 年左右的生存期,这对于目前晚期头颈鳞癌治疗现状来讲已是一个不错的结果。但生存曲线所示本组资料的中位生存期位 15 月,也就是说本组病人有半数左右的晚期头颈鳞癌患者行联合化疗后只有小于 1 年的生存期,因此如何进一步提高众多晚期头颈鳞癌患者的疗效,其临床和科研工作任重而道远。综合治疗依然是提高此类晚期患者生存期的关键,如何有效的发挥化疗和放疗在此类患者中的作用,进一步延长其生存期,更好的改善其生存质量,或者能使得无手术机会的患者重新获得手术根治的机会,就成为我们下一

阶段研究的重点。

参考文献:

- [1] Rinehart J, Ruff T, Cheung A, et al. Neoadjuvant and concomitant chemotherapy and radiation therapy in patients with advanced head and neck carcinoma [J]. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2005, 132(1): 69-74.
- [2] Paccagnella A, Orlando A, Marchiori C, et al. Phase III trial of initial chemotherapy in stage III or IV head and neck cancers: a study by the Gruppo di Studio sui Tumori della Testa e del Collo [J]. *J Natl Cancer Inst*, 1994, 86(4): 265-272.
- [3] Gibson MK, Forastiere AA. Reassessment of the role of induction chemotherapy for head and neck cancer [J]. *Lancet Oncol*, 2006, 7(7): 565-574.
- [4] 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): 2091-2098.
- [5] 宋明,陈福进,曾宗渊,等. 诱导化疗在中晚期舌癌治疗中的价值 [J]. *癌症*, 2002, 21(1): 68-70.
- [6] 王启朋,陈仲伟,江穗,等. DDP + 5-Fu + BLM 化疗方案用于舌癌的手术前诱导化疗 [J]. *实用医学杂志*, 2004, 20(8): 946-947.
- [7] 许光普,曾宗渊,陈福进,等. 新辅助化疗治疗喉癌喉咽癌的近期疗效评价 [J]. *临床肿瘤学杂志*, 2003, 8(7): 524-526.
- [8] Baur M, Kienzer HR, Schweiger J, et al. Docetaxel/cisplatin as first-line chemotherapy in patients with head and neck carcinoma: a phase II trial [J]. *Cancer*, 2002, 94(11): 2953-2958.
- [9] Glisson BS, Murphy BA, Frenette G, et al. Phase II Trial of docetaxel and cisplatin combination chemotherapy in patients with squamous cell carcinoma of the head and neck [J]. *J Clin Oncol*, 2002, 20(6): 1593-1599.
- [10] 曾剑,喻庆薇,刘巍巍,等. 联合应用紫杉特尔对头颈肿瘤诱导化疗的临床病例总结 [J]. *癌症*, 2003, 22(18): 877-879.
- [11] 余东升,黄洪章,赵玮,等. 新辅助化疗在治疗口腔鳞状细胞癌中的意义 [J]. *中山大学学报:医学科学版*, 2003, 24(S1): 169-170.
- [12] 华辉,曾宗渊,赵华,等. 诱导化疗对舌鳞癌患者远期疗效的影响 [J]. *癌症*, 2002, 21(9): 1008-1011.
- [13] 孙传政,陈福进,曾宗渊,等. 92例晚期舌鳞状细胞癌的治疗及预后分析 [J]. *中华口腔医学杂志*, 2006, 41(11): 650-653.
- [14] Adelstein DJ, Leblanc M. Does induction chemotherapy have a role in the management of locoregionally advanced squamous cell head and neck cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2006, 24(17): 2624-2628.
- [15] Tishler RB, Jr Norris CM, Colevas AD, et al. A Phase I/II trial of concurrent docetaxel and radiation after induction chemotherapy in patients with poor prognosis squamous cell carcinoma of the head and neck [J]. *Cancer*, 2002, 95(7): 1472-1481.
- [16] Pignon JP, Bourhis J, Domenge C, et al. Chemotherapy added to locoregional treatment for head and neck squamous-cell carcinoma: three meta-analyses of updated individual data. MACH-NC Collaborative Group. Meta-Analysis of Chemotherapy on Head and Neck Cancer [J]. *Lancet*, 2000, 355(9208): 949-955.
- [17] Adelstein DJ, Saxton JP, Lavertu P, et al. Maximizing local control and organ preservation in stage IV squamous cell head and neck cancer With hyperfractionated radiation and concurrent chemotherapy [J]. *J Clin Oncol*, 2002, 20(5): 1405-1410.
- [18] Posner MR, Herschock DM, Blajman CR, et al. Cisplatin and fluorouracil alone or with docetaxel in head and neck cancer [J]. *N Engl J Med*, 2007, 357(17): 1705-1715.
- [19] Benasso M, Corvo R, Ponzanelli A, et al. Alternating gemcitabine and cisplatin with gemcitabine and radiation in stage IV squamous cell carcinoma of the head and neck [J]. *Ann Oncol*, 2004, 15(4): 646-652.
- [20] Shin DM, Donato NJ, Perez-Soler R, et al. Epidermal growth factor receptor-targeted therapy with C225 and cisplatin in patients with head and neck cancer [J]. *Clin Cancer Res*, 2001, 7(5): 1204-1213.

(编辑 张思健)