

• 临床论著 •

# 局部晚期头颈部鳞状细胞癌术后同期放化疗的疗效分析

邱幸生 刘宜敏 毕卓菲 谢德荣

**【摘要】** 目的 观察局部进展期头颈部鳞状细胞癌术后放疗, 同期多西他赛联合顺铂方案化疗的疗效, 探讨提高术后放疗疗效的方法。方法 回顾性分析2008年3月至2011年12月行术后同期放化疗的79例头颈部鳞状细胞癌患者治疗资料, 原发灶位于口咽、喉或喉咽, 术后有以下高危因素: 淋巴结包膜外侵犯; 手术切缘阳性; 病理学为T4或N2、N3。根据复发风险处方照射剂量, 同期多西他赛联合顺铂方案化疗, 3周1次。用Kaplan-Meier法分析生存获益及无进展生存率, RTOG毒性标准评价放疗引起的急性与晚期毒性反应, NCI化疗毒性标准评价化疗毒性反应。结果 中位随访38个月, 全组共9例发生局部区域复发。2年局部区域控制率92%, 2年无进展生存率75%, 2年总体生存率87%。III度或以上治疗相关毒性反应: 粒细胞缺乏(59%), 黏膜损伤(47%), 口干(6%), 肌纤维化(10%), 吞咽困难(8%)及皮肤损伤(13%), 9例患者发生咽瘘, 无治疗相关死亡。结论 局部进展期头颈部鳞状细胞癌术后放疗, 同期多西他赛联合顺铂方案化疗是安全、有效的治疗手段。

**【关键词】** 头颈部肿瘤; 癌, 鳞状细胞; 放射疗法; 药物疗法

## Postoperative chemoradiotherapy for locally advanced head and neck squamous cell carcinoma

Qiu Xingsheng, Liu Yimin, Bi Zhuofei, Xie Derong. Department of Oncology, The Second Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510120, China

Corresponding author: Xie Derong, Email: xiederong@21cn.com

**【Abstract】** **Objective** To investigate the efficacy of postoperative radiotherapy concurrent with docetaxel plus cisplatin for locally advanced head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC). **Methods** The records of 79 patients presenting with primary HNSCC from March 2008 to December 2011 were reviewed. Patients had squamous-cell carcinoma with primary sites at oropharynx, larynx, or hypopharynx; All had undergone macroscopically complete resection of disease with high-risk characteristics (any or all of the following: extracapsular extension of nodal disease, positive resection margins, pathological stage T4 primary or N2 or N3 node disease). All patients received postoperative radiotherapy concurrent with docetaxel plus cisplatin, dose was tailored to target volume according to pathological risk factors. Kaplan-Meier method were used to analyze survival benefit and progression free survival rate, treatment-related adverse effects were scored according to the Common Toxicity Criteria of the National Cancer Institute, version 2.0, for chemotherapy and according to RTOG criteria for radiotherapy. **Results** After a median follow-up of 38 months, local or regional recurrence as the first site of treatment failure occurred in 9 patients (16 percent). The estimated two-year rate of local and regional control was 92%. The estimated two-year rate of disease-free survival was 75%, overall survival was 87%. The treatment related severe (Grade 3 or higher) adverse effect were granulocytopenia(59%), mucositis(47%), xerostomia(6%), muscular fibrosis(10%), dysphagia (8%) and dermatitis (13%), Pharyngocutaneous fistula occurred in 9 patients. No treatment related death occurred. **Conclusion** Treatment with postoperative concurrent cisplatin plus docetaxel and radiotherapy is effective with an acceptable toxicity profile.

DOI:10.3877/cma.j.issn.1674-0785.2014.14.013

作者单位: 510120 广州, 中山大学孙逸仙纪念医院肿瘤科

通讯作者: 谢德荣, Email: xiederong@21cn.com

**【Key words】** Head and neck neoplasms; Carcinoma, squamous cell; Radiotherapy; Drug therapy

鳞状细胞癌是头颈部恶性肿瘤主要病理类型,所占比例约90%。局部晚期鳞状细胞癌患者,如有高危复发因素,术后放疗可提高局部控制率,延长生存期,已成为常规治疗方法。本文回顾性分析79例头颈部鳞状细胞癌患者术后放疗联合同期化疗资料,探讨提高放疗效果的方法。

### 资料与方法

1. 一般资料:选取2008年3月至2011年12月收治的局部进展期头颈部鳞状细胞癌患者79例,其中男68例,女11例;中位年龄56岁(35~70岁),年龄<50岁23例,≥50岁56例;口咽癌20例,喉咽癌22例,喉癌37例;切缘阳性或切缘不足(<5 mm)43例,淋巴结包膜外侵犯25例。

2. 入选标准:原发灶起源于口咽、喉或喉咽;首次发病,病理学证实为鳞状细胞癌,所有患者行手术切除,术后至少有以下高危因素之一:淋巴结包膜外侵犯,切缘阳性,病理学分期为T4, N2或N3。卡氏评分(KPS)≥60分,年龄≤70岁,无恶性肿瘤病史;无严重心、肺、肝、肾及骨髓功能障碍。

3. 放疗方法:患者行根治性切除术后,于术后6周内开始放疗。使用西门子 Priums H型直线加速器,高能X线与电子线混合照射,常规分割剂量,2 Gy/次,5次/周。瘤床与阳性淋巴结引流区为高危区域,照射剂量60~66 Gy,阴性淋巴结引流区为低危区域,照射剂量50~60 Gy,如果切缘阳性或淋巴结包膜外侵犯,局部推量照射至66~70 Gy。肿瘤临近敏感器官最低耐受量:脑干<55 Gy,脊髓<45 Gy。

4. 同期化疗:全部病例接受同期化疗,用多西他赛联合顺铂化疗方案,3周重复1次,多西他赛:60~75 mg/m<sup>2</sup>,第1天;顺铂:20~30 mg/m<sup>2</sup>,连续3~5 d。根据患者毒性反应调整化疗药物剂量,如果急性毒性反应达到或超过III度,随后化疗药物剂量减少20%;如果化疗后血清肌酐异常增高,改用多西他赛联合卡铂化疗方案;根据患者体能状况及血液学检查结果,必要时可延期化疗。

5. 随访:放疗结束后2年内每3~4个月复查1次,3~5年每半年复查1次,5年后每年复查1次,

有临床症状或体征则随时复查。生存时间及无进展生存时间从放射治疗开始起计算。研究指标包括局部区域控制率、无进展生存率及生存率。疾病进展指局部区域出现病灶,或远处发生转移灶。局部区域控制指锁骨上区域无复发。

6. 毒性评价:采用RTOG毒性标准评价放疗引起的急性与晚期毒性反应,晚期毒性反应指治疗结束3个月后毒性反应;NCI化疗毒性标准评价化疗毒性反应。

7. 统计学分析:采用SPSS 10.0软件,用Kaplan-meier法分析局部区域控制率、生存率及无进展生存率。

### 结果

1. 治疗依从性:全部患者均按计划完成放疗,69例患者按计划完成同期化疗。3例顺铂化疗后血清肌酐升高,改用卡铂化疗,7例因发生严重骨髓抑制,降低顺铂或多西他赛用量。治疗中25例患者因咽部疼痛导致进食困难,1例患者放疗中因黏膜水肿发生食道入口狭窄,进食困难,根据情况予止痛,加强静脉营养或鼻饲管处理后,按计划顺利完成放疗。47例患者化疗后发生III度以上骨髓抑制,予暂停放疗,延误时间均不超过1周。

2. 急性与晚期毒性反应:47例患者化疗后发生III度或以上中性粒细胞减少,8例为IV度中性粒细胞减少,其中11例出现发热,予粒细胞集落刺激因子治疗,38℃以上发热配合抗生素治疗,均可恢复正常;4例化疗后发生III度或以上血小板减少,无出血临床表现,予白细胞介素11治疗后恢复正常。37例患者出现III度或以上口腔黏膜炎,23例合并上呼吸道感染,根据药敏结果选择抗生素治疗,结合止痛治疗。10例患者出现III度或以上放射性皮肤损伤,9例治疗中发生咽瘘,予禁食,加强营养,必要时抗感染治疗后全部愈合。8例患者发生晚期颈部肌纤维化,5例III度以上口干,6例治疗后晚期发生吞咽困难,考虑咽缩肌或颈段食管损伤,保守治疗无效后,全部行胃造瘘术。

3. 局部区域控制率,无进展生存率及总体生存率:随访于2013年6月截止,中位随访时间38个月(18~60个月)。至随访截止时,死亡21例,无

病例死于治疗相关并发症。共9例发生局部区域复发,其中3例合并远处转移,4例远处转移而无局部区域复发。2年局部区域控制率92%(图1),2年无进展生存率75%,2年总体生存率87%。

## 讨 论

大约60%头颈部鳞状细胞癌患者初诊时已经局部晚期<sup>[1]</sup>,放疗能清除术后残存显微病灶,降低术后肿瘤复发率。术后放疗可根据切除标本病理学分析,明确复发高危因素,个体化确定靶区范围与照射剂量,提高局部控制率,可单纯术后放疗局部复发率仍然较高,联合同期化疗或靶向治疗有望提高术后放疗的疗效。荟萃分析<sup>[2]</sup>证实联合同期放疗可提高术后放疗的生存得益。

同期化疗可能控制潜在远处转移灶,并具放射增敏效果,有利于提高局部控制率。可化疗的毒性反应可能减少治疗得益。术后放疗的联合化疗方案,目前多以顺铂单药或以顺铂为基础化疗方案<sup>[3]</sup>。EORTC 22931临床试验<sup>[4]</sup>中同期化疗方案为每三周静滴顺铂100 mg/m<sup>2</sup>,结果同期化疗将5年无进展生存率由36%提高至47%,5年生存率由40%提高至56%。同期化疗组急性毒性反应增加,而不增加晚期毒性反应。RTOG 9501临床试验设计方案<sup>[5]</sup>与EORTC 22931相似,结果同期化疗将2年局部区域控制率由72%提高至82%,可总体生存率无明显统计学意义。两项试验均表明,同期化疗未能降低远处转移率。本组病例用多西他赛联合顺铂同期化疗方案,结果2年局部区域控制率为92%,2年无进展生存率为75%,2年总体生存率为86%,不亚于顺铂单药同期化疗方案。本组采用同期联合化疗方案,剂量接近足量,结果远处转移率为9%,本方案是否可降低远处转移率,值得继续探讨。有报道术后同期化疗方案用紫杉醇联合顺铂<sup>[6]</sup>,局部区域控制率,无病生存率及总体生存率超过RTOG 9501试验的顺铂单药同期化疗方案,本组联合化疗方案是否有优势,值得继续探讨。

同期化疗有助于增强术后放疗局部区域控制,可同期化疗明显增加术后放疗毒性反应,可能削弱其生存得益。将EORTC与RTOG组临床试验行荟萃分析<sup>[7]</sup>,表明术后放疗有生存得益,因两项试验对高危因素的定义不同,行分层分析表明,有总体生存得益只局限于淋巴结包膜外侵犯、阳性切缘或切缘不足的患者,而神经周围侵犯、血管内癌栓或

超过2个淋巴结转移则无生存得益。RTOG 9501组病例长期随访资料可得出同样结论<sup>[8]</sup>。中位随访时间9.4年,两组比较,局部区域失败率、无病生存率及总体生存率无明显差异,而亚组分析显示,切缘阳性和(或)淋巴结包膜外侵犯患者联合同期化疗可提高局部区域控制率与无病生存期,而超过2个淋巴结侵犯患者,联合同期化疗无得益。结果表明,切缘阳性和(或)淋巴结包膜外侵犯是术后同期化疗指征。本组术后同期化疗资料包括部分T4或N晚期病例,该类病例行同期化疗是否有生存得益,目前仍有争议。

因治疗相关的严重毒性反应较大,同期化疗适用于功能状态良好患者,每三周静滴顺铂100 mg/m<sup>2</sup>的单药同期化疗方案,只有50%~60%患者按计划完成预定3次同期化疗方案,依从性较差。本组病例采用多西他赛联合顺铂同期化疗方案,87%按计划完成3次同期化疗,总体依从性良好。有统计结果表明,超过70岁患者联合同期化疗无生存得益<sup>[2]</sup>,原因可能为化疗增加非肿瘤相关死亡,不主张对老年患者术后同期化疗。

术后放疗剂量存在争议,通常认为,高风险复发区域照射剂量应超过60 Gy,而低风险复发区域不低于50 Gy, Peters等<sup>[9]</sup>前瞻性研究结果表明,如果低风险复发区域照射剂量为52.2~54 Gy,由于发生区域复发率太高,剂量最终调整至57.6 Gy。对于淋巴结外侵犯病例,放疗剂量由57.6 Gy提高至63 Gy,则2年后局部区域控制率由52%提高至74%,继续增大剂量未能提高控制率。Smeele等<sup>[10]</sup>对77例切缘阳性患者术后放疗的回顾性分析提示,照射剂量≥62.5 Gy组较<62.5 Gy组区域控制率明显增高(76% vs. 44%)。如果切缘阳性或淋巴结包膜外侵犯,建议照射剂量达66 Gy。本组病例根据复发风险勾画靶区<sup>[11]</sup>,处方放疗剂量,高风险区域不低于60 Gy,如果切缘阳性或淋巴结包膜外侵犯,照射剂量接近根治性剂量,结果2年局部区域控制率达92%。联合同期化疗是否可降低放疗剂量,尚无相关报道。

术后具高危复发因素患者,同期化疗增加治疗强度以降低局部复发是合理选择,而治疗强度增加,毒性反应增加,损害生活质量,降低生存得益。选择低毒、有效的同期抗肿瘤药物,是提高疗效的途径。有报道cetuximab可明显提高局部晚期头颈部鳞状细胞癌单纯放疗的5年生存率<sup>[12]</sup>,靶向药物

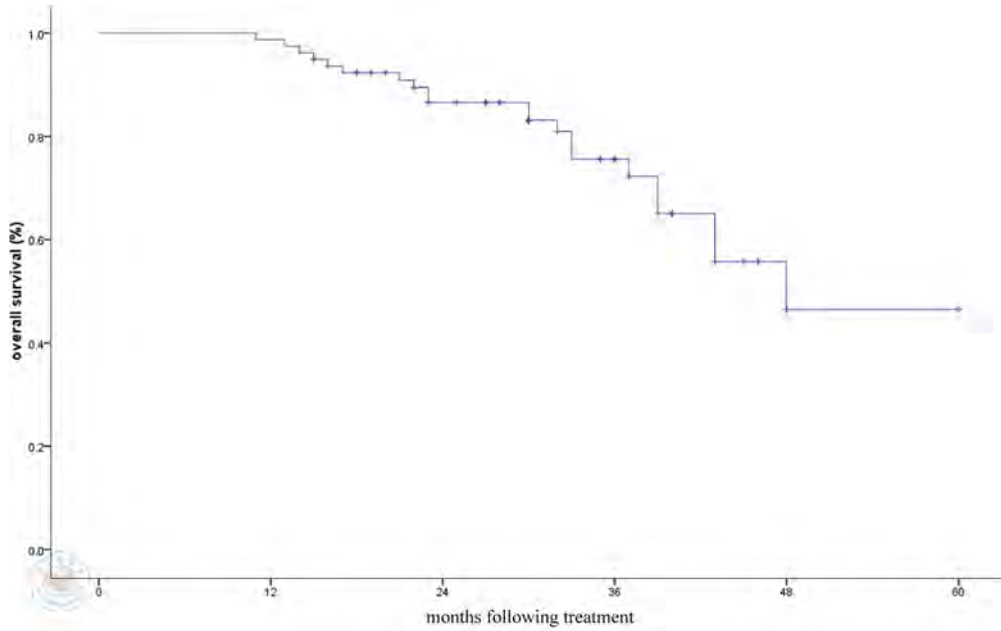


图1 总体生存率

在术后放疗的价值, 尚无明确结论。

本回顾性分析结果表明, 局部进展期头颈部鳞状细胞癌术后放疗, 同期行多西他赛联合顺铂方案化疗, 局部区域控制效果不亚于目前文献报道, 毒性反应尚可耐受。

参 考 文 献

[1] Forastiere AA, Ang KK, Brizel D, et al. National Comprehensive Cancer Network, Head and neck cancers[J]. J Natl Compr Canc Netw, 2008, 6(7): 646-695.

[2] Pignon JP, leMaître A, Maillard E, et al. Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): An update on 93 randomised trials and 17, 346 patients[J]. Radiother Oncol, 2009, 92(1): 4-14.

[3] Pala M, Odrzaska K, Holeckova P, et al. Postoperative radiochemotherapy with weekly cisplatin in patients with head and neck cancer single-institution outcome analysis[J]. Neoplasma, 2012, 59(2): 129-136.

[4] Bernier J, Dornge C, Ozsahin M, et al. Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer[J]. New Engl J Med, 2004, 350(19): 1945-1952.

[5] Cooper JS, Pajak TF, Forastiere AA, et al. Postoperative concurrent radiotherapy and chemotherapy for high-risk squamous-cell carcinoma of the head and neck[J]. New Engl J Med, 2004, 350(19): 1937-1944.

[6] Rosenthal DI, Harris J, Forastiere AA, et al. Early postoperative paclitaxel followed by concurrent paclitaxel and cisplatin with radiation therapy for patients with resected high-risk head and neck squamous cell carcinoma: report of the phase II trial RTOG 0024[J]. J Clin Oncol, 2009, 27(28): 4727-4732.

[7] Bernier J, Cooper JS, Pajak TF, et al. Defining risk levels in locally advanced head and neck cancers: a comparative analysis of concurrent postoperative radiation plus chemotherapy trials of the EORTC (#22931) and RTOG (#9501) [J]. Head Neck, 2005, 27(10): 843-850.

[8] Cooper JS, Zhang Q, Thomas F, et al. Long-term Follow-up of the RTOG 9501/Intergroup Phase III Trial: Postoperative Concurrent Radiation Therapy and Chemotherapy in High-Risk Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2012, 84(5): 1198-1205.

[9] Peters LJ, Goepfert H, Ang KK, et al. Evaluation of the dose for postoperative radiation therapy of head and neck cancer: first report of a prospective randomized trial[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1993, 26(1): 3-11.

[10] Smeele LE, Leemans CR, Langendijk JA, et al. Positive surgical margins in neck dissection specimens in patients with head and neck squamous cell carcinoma and the effect of radiotherapy[J]. Head Neck, 2000, 22(6): 559-563.

[11] Lapeyre M, Toledano I, Bourry N, et al. target volume delineation for head and neck cancer intensity-modulated radiotherapy[J]. Cancer Radiother, 2011, 15(6/7): 466-472.

[12] Bonner JA, Harari PM, Giralt J, et al. Radiotherapy plus cetuximab for locoregionally advanced head and neck cancer: 5-year survival data from a phase 3 randomised trial, and relation between cetuximab-induced rash and survival[J]. Lancet Oncol, 2010, 11(1): 21-28.

(收稿日期: 2014-06-03)  
(本文编辑: 马超)