

局部中晚期喉癌术后辅助放疗短期疗效及影响因素分析

李冬雷 肖跃华 王永宝 张旭宇

摘要 目的 探寻局部中晚期喉癌术后辅助放疗短期疗效及影响因素分析。方法 回顾性分析保定市第二中心医院 2019 年 11 月~2020 年 12 月收治的 80 例局部中晚期喉癌患者的临床资料,采用单因素 Logistic 回归与多元回归模型分析影响中晚期喉癌患者术后辅助放疗疗效及预后的高危因素。结果 入组 80 例中晚期喉癌患者,均全部完成随访,完全缓解 9 例,部分缓解 26 例,疾病稳定 20 例,疾病进展 25 例,客观缓解率为 43.75%,疾病控制率为 68.75%。死亡 44 例(55.00%),纳入死亡组;存活 36 例(45.00%),纳入存活组;死亡组患者年龄(≥ 60 岁)、有淋巴结转移、临床分期为 IV 期、KPS 分值 ≤ 80 分、低分化程度占比均高于存活组,肿瘤标志物水平中 SCC-Ag、CEA、CYFRA21-1 水平均较存活组高($P < 0.05$);年龄(≥ 60 岁)、有淋巴结转移、临床分期为 IV 期、低分化程度均是影响中晚期喉癌患者术后辅助放疗短期疗效及预后的危险因素($P < 0.05$)。结论 局部中晚期喉癌患者术后辅助放疗疗效及预后情况与患者年龄、淋巴结转移、临床分期、分化程度密切相关。

关键词 喉癌 中晚期 肿瘤分期 淋巴结转移 肿瘤标志物

中图分类号 R739.65

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2022.04.016

Short Term Efficacy and Impact of Adjuvant Radiotherapy in Patients with Locally Advanced Laryngeal Cancer. LI Donglei, XIAO Yuehua, WANG Yongbao, et al. Department of Oncology, Baoding Second Central Hospital, Hebei 072050, China

Abstract Objective To explore the short-term efficacy and influence factors of adjuvant radiotherapy after surgery for locally middle advanced laryngeal cancer. **Methods** We retrospectively analyzed the clinical data of 80 patients with locally advanced laryngeal cancer treated in our hospital between November 2019 and December 2020. Univariate Logistic regression and multiple regression models were used to analyze the high-risk factors affecting the efficacy and prognosis of postoperative adjuvant radiotherapy in patients with advanced laryngeal cancer. **Results** Eighty patients with advanced stage laryngeal cancer were enrolled, all of whom completed follow-up, with 9 complete responses, 26 partial responses, 20 stable disease, 25 progressive disease. The objective response rate was 43.75%. Disease control rate was 68.75%. 44 patients (55.00%) died in the death group, and 36 patients (45.00%) survived in the survival group. Compared with the surviving group, the patients in the death group were older (≥ 60 years old), and had lymph node metastasis, clinical stage IV, KPS score ≤ 80 points, and low differentiated degree, and SCC Ag, CEA, and CYFRA21-1 levels in tumor marker levels were higher ($P < 0.05$). Age (≥ 60 years old), lymph node metastasis, clinical stage IV, and poor differentiation are risk factors that affect the short-term efficacy and prognosis of postoperative adjuvant radiotherapy in patients with advanced laryngeal cancer ($P < 0.05$). **Conclusion** The efficacy and prognosis of postoperative adjuvant radiotherapy in patients with locally advanced stage laryngeal cancer are closely related to patient age, lymph node metastasis, clinical stage, and differentiation grade.

Key words Laryngeal cancer; Middle advanced stage; Tumor stage; Lymph node metastasis; Tumor markers

喉癌是头颈部恶性肿瘤中常见类型之一,手术治疗、激光治疗、放化疗是治疗喉癌的惯用手段,其中手术治疗通过切除病灶,或辅以化疗,达到根治病灶、减少治疗后复发的目的^[1,2]。但因喉癌早期多无特异性症状,仅表现为吞咽困难、声音嘶哑等常见症状,未

引起患者重视,临床就诊时,已经处于疾病晚期,依附于单纯手术治疗,不能确保患者良性预后,尤其是中晚期喉癌患者,治疗预后更是难达预期,患者术后生存质量与生存时间均不理想^[3-5]。探寻影响局部中晚期喉癌患者治疗预后因素,并给予针对性干预,对改善患者预后,提高生存质量尤为重要。搜索临床文献,深入研究影响中晚期喉癌预后高危因素的研究较少,鉴于此,本研究通过回顾性分析局部中晚期喉癌患者临床资料,探寻可能影响喉癌患者短期疗效及预后的高危因素,旨在改善喉癌患者预后情况。

基金项目:河北省 2019 年度医学科学研究课题计划(20191224)

作者单位:072750 保定市第二中心医院肿瘤科(李冬雷、张旭宇),耳鼻喉科(肖跃华、王永宝)

通信作者:李冬雷,电子邮箱:ldl202105@126.com

资料与方法

1. 一般资料: 回顾性分析 2019 年 11 月 ~ 2020 年 12 月保定市第二中心医院收治的 80 例局部中晚期喉癌患者的临床资料, 经临床病理特征检查确诊为声门型喉癌, UICC 分期为声门型喉癌 $T_1N_0M_0$ 14 例、 $T_2N_0M_0$ 8 例、 $T_3N_0M_0$ 55 例、 $T_3N_1M_0$ 2 例、 $T_4N_0M_0$ 1 例。其中男性 55 例, 女性 25 例; 年龄 ≥ 60 岁 50 例, < 60 岁 30 例; 肿瘤分期: III 期 60 例, IV 期 20 例; 声门型 55 例, 声门上型 15 例, 声门下型 10 例。研究根据疾病进展情况分为疾病进展和疾病控制。其中疾病控制率为(完全缓解 + 部分缓解 + 疾病稳定)/总例数, 疾病进展组为疾病进展患者例数。本研究经笔者医院医学伦理学委员会审批。

纳入标准: ①术前未经过放化疗; ②手术指征明确; ③卡氏功能状态 (Karnofsky, KPS) 评分^[6] ≥ 70 分; ④患者临床资料保存完善。排除标准: ①合并心脏、肾脏等重要脏器功能不全者; ②合并放射治疗 (以下简称放疗) 禁忌证; ③有呕血、咯血、便血的患者; ④伴其他部位肿瘤患者; ⑤合并精神疾患或心理疾患等可能无法很好的配合研究患者。所有患者均行喉垂直切除会厌下移术式, 切除范围包括双侧声带膜部、室带和甲状软骨板前 3/4, 保留一侧健康活动的杓状软骨、甲状软骨板后外侧 1/4、会厌和环状软骨, 术后辅助放化疗治疗。

2. 预后评估标准: 放疗两个疗程结束后, 参照 WHO 实体瘤疗效评价标准分为完全缓解、部分缓解、疾病稳定、疾病进展^[7]。具体评估细则: 靶病灶全部消失, 且未见新病灶出现, 肿瘤标志物水平检查结果均显示正常, 维持至少 4 周为完全缓解; 与治疗前比较, 靶病灶最大径之和减少 $> 30\%$, 且维持时间超过 4 周为部分缓解; 与治疗前比较, 靶病灶最大径之和有缩小, 但未达到部分缓解标准, 或增大未达到疾病进展标准视为疾病稳定; 与治疗前比较, 靶病灶最大径之和增加 $\geq 20\%$, 或有新病灶出现视为疾病进展。客观缓解率 (%) = (完全缓解 + 部分缓解)/总例数 $\times 100\%$; 疾病控制率 (%) = (完全缓解 + 部分缓解 + 疾病稳定)/总例数 $\times 100\%$ 。疾病进展率 (%) = 疾病进展人数/总例数 $\times 100\%$ 。

3. 观察指标: 收集患者一般资料, 包括性别、年龄、有无淋巴结转移、临床分期、KPS 分值、鳞状细胞癌相关抗原 (squamous cell carcinoma associated antigen, SCC - Ag)、癌胚抗原 (carcinoembryonic antigen, CEA)、细胞角化素蛋白 19 片段 (cytokeratin 19 frag-

ment, CYFRA21 - 1) 水平、生存时间等。

4. 统计学方法: 采用 SPSS 23.0 统计学软件对数据进行统计分析, 全部计量资料均经 Shapiro - Wilk 正态性检验, 符合正态分布的计量资料以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 两组间采用独立样本 t 检验, 组内采用配对 t 检验; 计数资料以率 (%) 表示, 两组间比较采用 χ^2 检验, 中晚期喉癌患者术后辅助放疗预后危险因素分析采用 COX 比例风险模型 (COX 回归), 分析检验生存分析采用 Kaplan - Meier 法, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 疗效情况: 完全缓解 9 例, 部分缓解 26 例, 疾病稳定 20 例, 疾病进展 25 例, 客观缓解率为 43.75%; 疾病控制率为 68.75%。

2. 疗效单因素与多因素分析: 疾病控制组患者年龄 (≥ 60 岁)、有淋巴结转移、临床分期为 IV 期、KPS 分值 ≤ 80 分、SCC - Ag、CEA、CYFRA21 - 1 水平均显著低于疾病进展组, 高分化程度占比显著高于疾病进展组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 详见表 1。多因素分析结果显示, 患者年龄、淋巴结转移、临床分期、分化程度均是影响患者疗效的危险因子, 详见表 2。

3. 预后情况: 入组 80 例中晚期喉癌患者, 均全部完成随访, 随访期间死亡的患者 44 例, 占比 55.00%, 纳为死亡组, 存活 36 例, 占比 45.00%, 纳为存活组。

4. 两组基线资料对比: 死亡组患者年龄 (≥ 60 岁)、有淋巴结转移、临床分期为 IV 期、KPS 分值 ≤ 80 分、低分化程度、合并高血压、合并糖尿病占比均高于存活组, 肿瘤标志物水平中 SCC - Ag、CEA、CYFRA21 - 1 水平均较存活组高, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 详见表 3。

5. 中晚期喉癌患者术后辅助放疗预后的 COX 回归分析: 高龄 (≥ 60 岁)、有淋巴结转移、临床分期 IV 期、分化程度 (低分化) 均是患者预后差的危险因素 ($P < 0.05$), 详见表 4。

6. 80 例中晚期喉癌患者整体 Kaplan - Meier 生存曲线分析及各因素对中晚期喉癌患者 COX 生存函数: 随访 30 个月, 死亡组患者平均生存时间为 21.675 ± 2.150 个月, < 60 岁患者生存率显著高于 ≥ 60 岁患者 ($P < 0.05$); 无淋巴结转移患者生存率显著高于有淋巴结转移患者 ($P < 0.05$); 临床 III 期患者生存率显著高于 IV 期患者 ($P < 0.05$); 高分化患者生存率显著高于低分化患者 ($P < 0.05$), 详见图 1。

表 1 疗效单因素分析 [n(%), $\bar{x} \pm s$]

项目	n	疾病控制 (n = 55)	疾病进展 (n = 25)	统计量	P
年龄 (岁)	≥60	31 (62.00)	19 (38.00)	4.064	0.044
	<60	25 (83.33)	5 (16.67)		
性别	女性	14 (56.00)	11 (44.00)	2.522	0.112
	男性	41 (74.55)	14 (25.45)		
淋巴结转移	有	32 (57.14)	24 (42.86)	8.387	0.004
	无	23 (95.83)	1 (4.17)		
临床分期	Ⅳ期	36 (60.00)	24 (40.00)	6.842	0.009
	Ⅲ期	19 (95.00)	1 (5.00)		
KPS 分值 (分)	≤80	45 (78.95)	12 (21.05)	8.387	0.004
	>80	10 (43.48)	13 (56.52)		
分化程度	低分化	27 (54.00)	23 (46.00)	13.502	0.000
	高分化	30 (28.93.33)	2 (6.67)		
SCC - Ag (ng/L)	-	1.67 ± 0.45	2.12 ± 0.60	4.469	0.000
CEA (ng/ml)	-	7.90 ± 2.31	9.32 ± 1.81	2.715	0.008
CYFRA21 - 1 (ng/ml)	-	4.32 ± 0.71	5.88 ± 0.91	8.323	0.000

表 2 疗效多因素分析

项目	β	OR	95% CI	χ ²	P
年龄	2.052	0.143	0.036 ~ 0.662	8.025	<0.001
淋巴结转移	1.623	6.325	1.032 ~ 5.984	5.823	<0.001
临床分期	1.902	7.523	1.532 ~ 30.256	6.325	<0.001
分化程度	1.452	4.235	1.461 ~ 12.356	5.981	<0.001

表 3 两组基线资料对比 [n(%), $\bar{x} \pm s$]

项目	n	死亡组 (n = 44)	存活组 (n = 36)	统计量	P
年龄 (岁)	≥60	38 (76.00)	12 (24.00)	23.758	<0.001
	<60	6 (20.00)	24 (80.00)		
性别	女性	13 (52.00)	12 (48.00)	0.132	0.716
	男性	31 (56.36)	24 (43.64)		
淋巴结转移	有	41 (73.21)	15 (26.79)	25.022	<0.001
	无	3 (12.50)	21 (87.50)		
临床分期	Ⅳ期	40 (66.67)	20 (33.33)	13.199	<0.001
	Ⅲ期	4 (20.00)	16 (80.00)		
KPS 分值 (分)	≤80	42 (73.68)	15 (26.32)	27.965	<0.001
	>80	2 (8.70)	21 (8.70)		
分化程度	低分化	34 (68.00)	16 (32.00)	25.373	<0.001
	高分化	3 (10.00)	27 (90.00)		
合并高血压	是	26 (72.22)	10 (27.78)	7.844	<0.001
	否	18 (40.91)	26 (59.09)		
合并糖尿病	是	29 (78.38)	8 (21.62)	15.268	0.000
	否	15 (34.88)	28 (65.12)		
SCC - Ag (ng/L)	-	2.20 ± 0.32	1.58 ± 0.21	9.992	<0.001
CEA (ng/ml)	-	9.55 ± 2.02	7.25 ± 1.72	5.411	<0.001
CYFRA21 - 1 (ng/ml)	-	5.65 ± 0.71	4.23 ± 0.58	9.649	<0.001

表 4 中晚期喉癌患者术后辅助放疗预后的 COX 回归分析

项目	β	SE	Walds	P	HR	95% CI
高龄 (≥60 岁)	2.539	0.564	20.273	<0.001	12.667	4.194 ~ 38.252
淋巴结转移	2.951	0.687	18.455	<0.001	19.133	4.977 ~ 73.551
临床分期	2.079	0.622	11.159	0.001	8.000	2.362 ~ 27.099
分化程度	2.539	0.564	20.273	<0.001	12.667	4.194 ~ 38.252

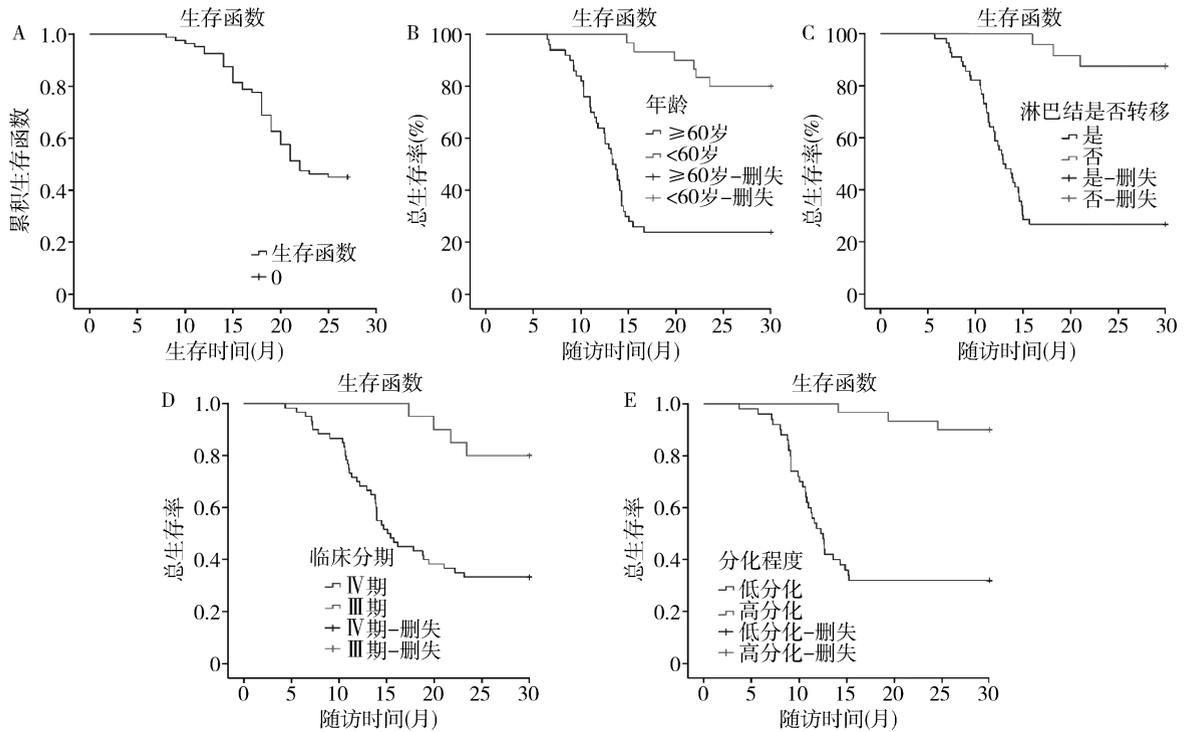


图1 80例中晚期喉癌患者整体及各因素Kaplan - Meier法生存曲线图

A. 整体生存; B. 年龄; C. 淋巴结是否转移; D. 临床分期; E. 分化程度

讨 论

与手术治疗比较,放疗具有一定的临床优势,主要体现在:①放疗不会损伤患者喉部正常生理结构,对发音功能影响较小,嗓音质量变化较小,还可确保喉部其他功能的完整性;②相关报道显示,放射治疗早期声门型喉癌5年内的控制率 > 80%^[8,9];③放疗主要是针对癌病灶局部作用明显,即使放射治疗失败,还可进行其他补救性的治疗措施。综合上述优势,放射疗法在临床诸多恶病质患者的治疗措施中均得以开展,故临床将外科手术与放疗结合的综合治疗方案更多地用于恶病质患者治疗,并取得阶段性的进展^[10,11]。但部分患者因自身与疾病原因仍会出现预后不良现象,因此探寻可能影响患者预后的高危因素,对降低恶病质患者病死率尤为关键。

本研究通过回顾性分析中晚期局部喉癌患者的基线资料,发现疾病控制组患者年龄(≥60岁)、有淋巴结转移、临床分期为IV期、KPS 分值≤80分、SCC - Ag、CEA、CYFRA21 - 1水平均显著低于疾病进展组,高分化程度占比显著高于疾病进展组,提示以上指标对疗效判定具有一定预测价值,其中肿瘤标志物是由癌细胞在发生、发展过程中合并并分泌的生物活性物质,SCC - Ag属于人鳞状细胞癌相关抗原,是丝氨酸

蛋白酶抑制剂,在由鳞状上皮细胞起源的恶性肿瘤中具有较高的特异性;CEA属于非器官特异性肿瘤标志物之一,起源于上皮源性肿瘤相关的癌胚抗原,在肿瘤发生、进展中举足轻重。CYFRA21 - 1属于一种细胞角蛋白的中间体亚单位之一,常在恶性肿瘤细胞中高表达^[12,13]。

此外,COX回归分析结果显示,年龄、淋巴结转移、临床分期、分化程度均是影响中晚期喉癌患者术后辅助放疗疗效及预后情况的影响因素。针对上述危险因素,现进行如下分析:(1)年龄:身体素质随着年龄的增加而下降,对肿瘤抵抗力、放疗耐受程度均下降,放疗预后的质量也随之下降;其次年龄较大患者可能合并程度不一的代谢性疾病,导致身体消耗大、身体素质差,再加上手术、疾病等原因导致患者纳差,营养摄入不足,机体免疫功能下降,放疗预后不理想^[14,15]。(2)淋巴结转移:颈部淋巴结转移是影响喉癌患者预后的重要因素之一,尤其是中晚期喉癌患者,往往合并淋巴结转移,因此针对此类患者在手术时,应充分进行淋巴结清扫,以期提高预后^[16]。(3)分化程度与临床分期:癌病灶分期越高,肿瘤体积越大,侵及的范围越广,疾病恶性程度越高,治疗难度越大,术后辅助性放疗预后不佳^[17,18]。

本研究针对纳入样本患者的预后高危因素进行研究,但仍存在一定的不足之处,因时间、研究样本量等种种因素均会对本研究结果产生一定的影响,鉴于此,希望未来针对局部中晚期喉癌患者术后辅助放疗预后的影响因素分析进行大样本量、多中心的研究,以期改善临床该类患者的预后提供依据。

综上所述,局部中晚期喉癌患者术后辅助放疗预后情况受患者年龄、淋巴结转移、临床分期、分化程度密切影响,临床可通过针对合并上述高危因素患者,制定早期干预计划,对提高中晚期喉癌患者放疗预后具有重要意义。

参考文献

- 1 Mendenhall WM, Dagan R, Bryant CM, *et al.* Definitive radiotherapy for squamous cell carcinoma of the glottic larynx [J]. *Cancer Control*, 2016, 23(3): 208 - 212
- 2 Mo HL, Li J, Yang X, *et al.* Transoral laser microsurgery versus radiotherapy for T1 glottic carcinoma: a systematic review and Meta-analysis [J]. *Lasers Med Sci*, 2017, 32(2): 461 - 467
- 3 林海容, 龚正鹏. 早期声门型喉癌微创治疗的研究进展 [J]. *医学综述*, 2016, 22(13): 2551 - 2554
- 4 Shuang Y, Li C, Zhou X, *et al.* Outcomes of radiofrequency ablation (RFA) and CO2 laser for early glottic cancer [J]. *Am J Otolaryngol*, 2016, 37(4): 311 - 316
- 5 Hideya Y, Gen S, Satoaki N, *et al.* Radiotherapy for locally advanced resectable T3 - T4 laryngeal cancer - does laryngeal preservation strategy compromise survival? [J]. *J Radiat Res*, 2018, 59(1): 77 - 90
- 6 Chambless LB, Kistka HM, Parker SL, *et al.* The relative value of postoperative versus preoperative Karnofsky performance scale scores as a predictor of survival after surgical resection of glioblastoma multiforme [J]. *J Neurooncol*, 2015, 121(2): 359 - 364
- 7 Hillman SL, An MW, O'Connell MJ, *et al.* Evaluation of the optimal number of lesions needed for tumor evaluation using the response evaluation criteria in solid tumors: a north central cancer treatment group investigation [J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(19): 3205 -

- 3210
- 8 张旭宇, 李冬雷, 肖跃华, 等. 早期声门型喉癌患者放疗的临床疗效及预后影响因素分析 [J]. *实用癌症杂志*, 2020, 35(2): 4
- 9 郝凯飞, 闫朝辉, 陶树东. 早期声门型喉癌的放疗、化疗研究进展 [J]. *实用临床医药杂志*, 2019, 23(3): 136 - 138
- 10 Jie L, Wu J, Lv K, *et al.* Analysis of postsurgical health - related quality of life and quality of voice of patients with laryngeal carcinoma [J]. *Medicine*, 2016, 95(1): e2363
- 11 Yuan CZ, Tao XT, Zhang DF, *et al.* The lymph node status and histologic subtypes influenced the effect of postoperative radiotherapy on patients with N2 positive III A non - small cell lung cancer [J]. *J Surg Oncol*, 2019, 119(3): 379 - 387
- 12 Hamaji M, Shah RM, Ali SO, *et al.* A Meta - analysis of postoperative radiotherapy for thymic carcinoma [J]. *Ann Thorac Surg*, 2017, 103(5): 1668 - 1675
- 13 熊英, 程佳. 血清长链非编码 RNA PVT1 联合 CA125 与 CEA 在子宫内膜癌中的临床价值研究 [J]. *现代医学*, 2019, 47(8): 987 - 992
- 14 Kim SH, Lee YS, Kwon M, *et al.* Adjuvant role of radiation therapy for locally advanced laryngeal cancer without pathological lymph node metastasis [J]. *Acta Otolaryngol*, 2016, 136(7): 703 - 710
- 15 Chen WC, Lai CH, Fang CC, *et al.* Identification of high - risk subgroups of patients with oral cavity cancer in need of postoperative adjuvant radiotherapy or chemo - radiotherapy [J]. *Medicine*, 2016, 95(22): e3770
- 16 徐艺, 张焯, 刘绍严, 等. 局部晚期喉癌颈部淋巴结转移规律及相关因素分析 [J]. *中华放射肿瘤学杂志*, 2020, 29(1): 6 - 10
- 17 Kano M, Hayano K, Hayashi H, *et al.* Survival benefit of neoadjuvant chemotherapy with S - 1 plus docetaxel for locally advanced gastric cancer: a propensity score - matched analysis [J]. *Ann Surg Oncol*, 2019, 26(6): 1805 - 1813
- 18 Patel SA, Qureshi MM, Dyer MA, *et al.* Comparing surgical and nonsurgical larynx - preserving treatments with total laryngectomy for locally advanced laryngeal cancer [J]. *Cancer*, 2019, 125(19): 3367 - 3377

(收稿日期: 2021 - 10 - 22)

(修回日期: 2021 - 11 - 09)

(上接第 27 页)

- 10 Mulhem E, Amin M, Copeland J, *et al.* Type - specific human papillomavirus DNA detected in atypical glandular cell Pap tests [J]. *Acta Cytol*, 2012, 56(2): 155 - 159
- 11 Namugenyi SB, Balsan MJ, Glick SN, *et al.* Prevalence and genotype distribution of human papillomavirus in cytology specimens containing atypical glandular cells: a case - control study [J]. *J Clin Virol*, 2013, 58(2): 432 - 436
- 12 Komatsu H, Oishi T, Osaku D, *et al.* Significance of high - risk human papillomavirus testing for atypical glandular cells on cervical cytology [J]. *Acta Cytol*, 2018, 62(5 - 6): 405 - 410
- 13 Zuo T, Levi AW, Lin Q, *et al.* High - risk human papillomavirus testing, genotyping, and histopathologic follow - up in women with ab-

normal glandular cells on papanicolaou tests [J]. *Am J Clin Pathol*, 2021, 156(4): 569 - 576

- 14 Marques JP, Costa LB, Pinto AP, *et al.* Atypical glandular cells and cervical cancer: systematic review [J]. *Rev Assoc Med Bras (1992)*, 2011, 57(2): 234 - 238
- 15 丛玲华, 陈鲸, 任莹, 等. 宫颈腺癌患者人乳头状瘤病毒感染的基因分型研究 [J]. *中华医院感染学杂志*, 2018, 28(13): 2023 - 2026
- 16 Perkins RB, Guido RS, Castle PE, *et al.* 2019 ASCCP risk - based management consensus guidelines for abnormal cervical cancer screening tests and cancer precursors [J]. *J Low Genit Tract Dis*, 2020, 24(2): 102 - 131

(收稿日期: 2021 - 09 - 28)

(修回日期: 2021 - 10 - 27)