

• 论著 •

诱导化疗在局部中晚期口腔鳞癌序贯治疗中功能保留作用的研究

黄海燕 杨蕾 李秋梨 林少建 杨安奎 张詮 郭朱明

【摘要】 目的 探讨诱导化疗(DBF和TPF方案)在口腔鳞癌序贯治疗中的作用,观察诱导化疗后患者口腔功能的差异。**方法** 回顾性分析2009年1月至2011年1月我科口腔鳞癌中晚期病例,共47例(UICC分期Ⅲ~Ⅳ期)口腔鳞癌患者,其中男35例,女12例。中位年龄55岁(29~72岁)。试验组病例用TPF方案或DBF方案诱导化疗两个疗程,化疗结束后2~3周行影像学检查,根据影像学结果评价是否可行手术治疗。对照组病例直接行手术治疗,术后评估患者外观、口腔功能、发音、社会功能等。**结果** 47例患者中15例患者诱导化疗后行手术治疗。32例患者直接行手术治疗。两组患者相比较,诱导化疗组原发灶肿瘤平均值大小>直接手术组,两组原发灶肿瘤大小有统计学差异($P < 0.05$)。两组患者口腔功能评估,外观、口腔功能、发音、社会功能无明显差别。**结论** 诱导化疗后肿瘤原发灶缩小,使患者获得手术机会,缩小手术范围,可使术后口腔功能与直接手术组功能相似。

【关键词】 口腔肿瘤; 外科手术; 顺铂; 氟尿嘧啶; 博来霉素; 口腔功能; 诱导化疗; 多西紫杉醇

A study on function conserving of induction chemotherapy during sequential multi-disciplinary therapy in locally-advanced oral squamous cancer HUANG Hai-yan, YANG Lei, LI Qiu-li, LIN Shao-jian, YANG An-kui, ZHANG Quan, GUO Zhu-ming. State Key Laboratory of Oncology of South China, Guangzhou 510060, China

Corresponding author: GUO Zhu-ming, Email: guozhm@sysucc.org.cn

【Abstract】 Objective To investigate the role of the induction chemotherapy (DBF or TPF) in the sequential multi-disciplinary therapy in oral cancer. In addition we observed the differences of the oral function between the patients with surgery and induction chemotherapy. **Methods** Between Jan 2009 and Jan 2011 in our department, 47 patients newly diagnosed locally advanced oral cancer (stage III and IV) according to UICC 2002 were collected. It included 35 males and 12 females, with a median age of 55 years (range from 29 to 72 years). The experimental group was treated with TPF or DBF for two cycles and underwent magnetic resonance imaging 2-3 weeks later after induction chemotherapy. According to the result of MRI, we evaluated the feasibility of the surgery to help decided the next treatment. The compare group underwent surgery directly. Then we compared the oral function of the two groups when the therapy was finished. **Results** 15 patients underwent surgery after induction chemotherapy. 32 patients who composed the control group underwent directly surgery. The primary tumor size of the experimental group was greater than the control group ($P = 0.01$). The difference of the oral function such as appearance and pronunciation between the two groups was not significant. **Conclusions** The primary tumor size of the experimental group was greater than the control group before therapy and decreased after induction chemotherapy. Induction chemotherapy helped the patients get the opportunity of surgery, and reduced the range of surgery. The oral functions of the two groups were similar.

【Key words】 Oral squamous cell carcinoma; Surgery; Cisplatin; 5-Fluorouracil; Bleomycin; Oral function; Induction chemotherapy; Docetaxol

DOI:10.3877/cma.j.issn.1674-0785.2012.15.031

基金项目:广东省科技计划项目(2008B030301338)

作者单位:510060 广州,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(黄海燕、李秋梨、林少建、杨安奎、张詮、郭朱明);广州医学院第一附属医院耳鼻咽喉-头颈外科(杨蕾)

通讯作者:郭朱明,Email:guozhm@sysucc.org.cn

口腔癌是头颈部常见恶性肿瘤,区域淋巴结转移率较高,全身远处转移率相对较低,中晚期舌癌和口底癌5年生存率为29.22%~50.00%^[1]。近年资料表明,对于早期口腔癌,单纯手术或放疗可治愈,而对于中晚期口腔癌,需要进行多学科序贯治疗^[2-3]。我国口腔癌发病年龄呈年轻化趋势,口腔功能的保留对患者的美观及生理功能的影响越来越重要。20世纪80年代开始,对头颈鳞癌患者在行手术或放疗之前应用诱导化疗逐渐成为研究的热点。虽然诱导化疗在口腔癌序贯治疗中的作用尚存争议,但诱导化疗可以消除肿瘤亚临床微转移灶,降低远处转移率;诱导化疗后肿瘤原发灶缩小,使原不能手术患者获得了手术机会,也缩小了可以手术患者的手术切除范围,从而最大限度地保留器官功能,提高生活质量。

资料与方法

一、一般资料

1. 入组标准:收集2009年1月至2011年1月在中山大学肿瘤防治中心头颈科诊治,经病理学证实原发于口腔的鳞癌,包括舌、口底、口颊、牙龈、硬腭及唇。临床分期(UICC 2002分期)^[4,5] III~IV期,除外临床远处转移者;此前未接受任何治疗;年龄29~72岁;KPS评分>70分;心、肝、肺、肾及骨髓功能正常;无其他恶性肿瘤病史。评估患者原发灶,原发灶不能切除者,进入诱导化疗组;评估患者原发灶,能切除者,直接进入手术组。

2. 临床资料:从2009年1月至2011年1月共47例患者入组,其中男35例,女12例,男女之比为3.2:1。诱导化疗组年龄为34~66岁,中位年龄为52岁,直接手术组年龄为29~72岁,中位年龄为55.5岁。其中舌癌26例,口底癌6例(口底癌中1例患者累及舌),口颊癌3例,牙龈癌10例,硬腭癌2例。诱导化疗组共15例,其中TPF方案剂量组病例3例,DBF方案剂量组病例12例,化疗结束后两周行影像学检查。直接手术组患者32例,完善辅助检查后行手术治疗,手术方式:原发灶切除+上半颈清扫术(N0~N1)/根治性淋巴结清扫(N2~N3)。原发灶切除切缘原则应距肿瘤>1cm,且切缘病理阴性。本研究经医院伦理委员会审核通过,入组的患者及家属均签署知情同意书。

二、治疗方案

1. 诱导化疗:先行2个疗程TPF^[6]或DBF方案^[7]诱导化疗,每3周重复一次,共两个周期。TPF方案药物剂量为多西紫杉醇60 mg/m² d1,顺铂60 mg/m² d1,氟尿嘧啶600 mg/m² d1~5;DBF方案药物剂量为顺铂30 mg/m² d1~3,氟尿嘧啶600 mg/m² d1~5,博来霉素

药物剂量为8 mg/m² d1、d3、d5。

2. 诱导化疗疗效评价:根据RECIST标准^[8-9],在诱导化疗结束时进行口腔及颈部CT/MRI评价。目标病灶的评价:完全缓解(complete remission, CR):所有目标病灶消失;部分缓解(partial remission, PR):基线病灶长径总和缩小 $\geq 30\%$;稳定(stable disease, SD):基线病灶长径总和缩小但未达PR或有增加但未达20%;进展(progressive disease, PD):基线病灶长径总和增加 $\geq 20\%$ 或出现新病灶。

3. 手术治疗:化疗后两周影像学资料评估是否可以行根治性手术。手术方式:原发灶切除+上半颈清扫术(N0~N1)/根治性淋巴结清扫(N2~N3)。原发灶切除切缘原则应距肿瘤>1cm,且切缘病理阴性,术后按照NCCN指南^[10]评估手术未能将肿瘤切除干净者、淋巴结包膜外侵犯者、淋巴结N2/N3等高危因素者,行局部放疗^[10](或同期放化疗,DDP 30 mg/m²,每周方案)。局部放疗范围包括原发灶及颈部,原发灶放疗剂量>60 Gy,颈部为60~66 Gy。

4. 随访方式、术后功能评估及其标准:我科专业人员通过调查表随访患者或其家属,随访截止日期至2011年5月1日。依照完成治疗后患者外观、吞咽功能、语言、社会功能各项评分评估患者术后功能^[11]。询问患者自己对术后外观及社会功能的自我评价可将其分为非常好、好、一般、差四个等级。吞咽和语言是评价患者术后口腔功能的两个重要方面。本次研究对于吞咽功能的评估采用MTF法^[11],包括进食方式(M),进食所需时间(T),食物性状(F)。语言评估选择Taguchi法^[11]。此评分标准常用于口腔癌术后功能评估,评估标准见表1。

将患者的MTF各项分值相加,分为三个等级:口腔功能差(MTF值<6分),口腔功能中等(MTF值7~8分),口腔功能好(MTF值9~15分)。

根据分值将语言评估分为三个等级:语言表达能力好1~2分,语言表达能力一般3分,语言表达能力差4~5分。

三、统计学分析

采用Epidata软件进行资料输入,SPSS 18.0统计软件包进行统计,选用配对资料的t检验及卡方检验, $P < 0.05$ 认为有统计学意义。

结 果

一、疗效

47例患者临床资料见表2,其中试验组患者化疗2个疗程结束后两周行影像学检查。根据RECIST标准,诱导化疗后CR 0例,PR 11例,缓解率(CR+PR)11/15,

表1 吞咽功能(MTF分期)及语言评分表

项目	分数(分)
M	
1. 经口正常饮食, 饮食不受限制	5
2. 可经口正常饮食, 但需要防止误吸	4
3. 可经口进食需经烹调成适当形式的食物	3
4. 可经口进食特定食物, 但最主要依靠鼻饲	2
5. 只能经鼻饲进食	1
T	
1. 进食时间 < 15 min	5
2. 进食时间 > 15 min, 但 < 25 min	4
3. 进食时间 > 25 min, 但 < 35 min	3
4. 进食时间 > 35 min, 但 < 45 min	2
5. 进食时间 > 50 min	1
F	
1. 可进食任何形式的食物	5
2. 能进食软食及经烹调过可咀嚼的食物	4
3. 可进食粥等半流食物	3
4. 可进食黏性流质食物	2
5. 可进食非黏性流质食物	1
吞咽功能好	9~15
吞咽功能一般	7~8
吞咽功能差	< 6
语言	
1. 交谈能让人理解	1
2. 交谈偶尔不能让人理解	2
3. 交谈时听者需要有文本才能理解	3
4. 交谈时, 听者偶尔可理解	4
5. 交谈时, 听者几乎不能理解	5
语言表达能力好	1~2
语言表达能力一般	3
语言表达能力差	4~5

为73%。根据文献报道诱导化疗在头颈鳞癌中的缓解率为50.8%~91.0%, 该组肿瘤化疗后缓解率符合文献报道^[12-13]。化疗后15例患者行手术治疗, 其余32例患者直接行手术治疗, 术后切缘边界均为阴性。所有手术后的患者中有26例患者因淋巴结包膜外侵犯者或淋巴结N2/N3, 进行术后放疗。无失访病例。

表2 47例中晚期口腔癌患者临床资料

项目	例数	诱导化疗(例)	直接手术(例)	P值
性别				0.90
男	35	11	24	
女	12	4	8	
cTNM				0.15
Ⅲ期	18	8	10	
Ⅳ期	29	7	22	
T分期				0.01
T1+T2	21	3	18	
T3+T4	26	12	14	
N分期				0.10
N0+N1	29	11	18	
N2+N3	18	4	14	
术后放疗	26	8	18	0.85
术后复发	17	7	10	0.21

两组病例中性别、淋巴结转移分期及临床分期无统计学差异, 将T1与T2合并, T3与T4合并, 两者有统计学差异($P < 0.05$)。且诱导化疗组患者局部中晚期患者百分比高于直接手术组。表明两组患者中诱导化疗组患者原发灶分期比直接手术组晚。

在诱导化疗之后, 原发灶明显减小, 化疗前肿物大小为(3.49 ± 0.95) cm, 化疗后为(2.13 ± 0.72) cm, 诱导化疗前后原发灶大小差别有统计学意义($P < 0.01$), 直接手术组肿物大小为(2.81 ± 1.03) cm, 选用两组独立样本t检验, 与诱导化疗前后原发灶范围进行比较, 其原发灶大小均有统计学差异($P < 0.05$)。诱导化疗组原发灶范围大于直接手术组, 于前述T分期差异一致。

二、口腔功能

1. 外观: 两组患者的外观相比较, 诱导化疗组的平均秩次为26.83, 直接手术组为22.67。此项等级分布为秩次越高, 分级越好, 两组患者外观的影响, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。诱导化疗组觉得外观好或非非常好的比例为10/15(66.67%), 而直接手术组为17/32(53.12%)。见表3。

表3 两组患者外观比较(例)

组别	差	一般	好	非常好	合计
诱导化疗组	2	3	5	5	15
直接手术组	3	12	12	5	32
合计	5	15	17	10	47

2. MTF: 两组患者的吞咽功能相比较, 诱导化疗组的平均秩次为24.73, 直接手术组为23.66。此项等级分布为秩次越低, 分级越好, 两组治疗方法对患者的口腔功能的影响无统计学差异($P > 0.05$)。诱导化疗组觉得吞咽功能好的比例为11/15(73.33%), 直接手术组为25/32(78.13%)。见表4。

表4 两组患者MTF比较(例)

组别	好	一般	差	合计
诱导化疗组	11	3	1	15
直接手术组	25	5	2	32
合计	36	8	3	47

3. 语言: 两组患者的言语功能相比较, 诱导化疗组的平均秩次为23.30, 直接手术组为24.33。此项等级分布为秩次越低, 分级越好, 两组治疗方法对患者的语言的影响无统计学差异($P > 0.05$)。诱导化疗组觉得语言功能好的比例是7/15(46.67%), 直接手术组是13/32(40.63%)。见表5。

表5 两组患者语言功能的比较(例)

组别	表达好	表达一般	表达差	合计
诱导化疗组	7	0	8	15
直接手术组	13	1	18	32
合计	20	1	26	47

4. 社会功能:两组患者的社会功能相比较,诱导化疗组的平均秩次为 24.57,直接手术组为 23.73。此项等级分布为秩次越高,分级越好。两组治疗方法对患者的社会功能的影响差异无统计学意义($P > 0.05$)。

表6 两组患者社会功能的比较(例)

组别	差	一般	好	非常好	合计
诱导化疗组	2	1	4	8	15
直接手术组	4	1	12	15	32
合计	6	2	16	23	47

讨 论

口腔恶性肿瘤是头颈部肿瘤的重要组成部分,其解剖位置特殊,涉及美观和重要生理功能,因此对于晚期肿瘤,需采取综合序列治疗以减少肿瘤局部复发及远处转移率,减轻对患者外观及生理功能的影响,提高生存率及生活质量。现在的治疗模式是早期口腔癌多采用手术或放射治疗,对于临床晚期(即Ⅲ、Ⅳ期)患者,为提高其疗效,多采用以手术为主的综合治疗。长期以来,诱导化疗的疗效在头颈肿瘤治疗一直存在争议。NCCN指南中^[10]提出咽喉癌、喉癌可采用诱导化疗,再根据诱导化疗疗效选择手术治疗或放疗,而对口腔鳞癌则未提出这一治疗模式^[10],说明口腔鳞癌行诱导化疗,再行手术、放疗的这一治疗模式仍存在争议。屠规益^[14]认为,头颈部中晚期鳞癌联合应用放射及手术治疗,其效果在相同时间段优于单一治疗手段,但对头颈鳞癌患者不建议常规应用化疗作为根治性治疗或辅助措施。而邱蔚六等^[2-3]则指出辅助化疗可运用于口腔恶性肿瘤术前、术中、术后。诱导化疗可以使肿瘤原发灶“降级”,扩大手术指征,也不影响术后缺损的一期修复,即使在治疗失败之后也对后续的手术或放疗影响不大,建议给予患者的治疗方案为诱导化疗-外科手术-术后放疗-生物治疗-康复治疗。

对于头颈部鳞癌诱导化疗的争议不仅体现于对肿瘤的作用,而且还包括了诱导化疗后肿瘤原发灶手术的范围以及患者是否应降低手术或放疗的治疗强度。本研究中,诱导化疗组原发灶大小在化疗后明显缩小。表明诱导化疗可使肿瘤缩小,达到原发灶“降级”的疗效。文献报道,口腔癌治疗后口腔功能差可能是因为

手术切除了肿瘤及其周围较大范围的正常组织,破坏了口腔内器官的完整性,放疗导致组织的纤维化等原因而使得口腔功能受到损害^[15-18]。诱导化疗后原发灶“降级”,是否能使手术切除或放射治疗范围缩小,更好地保留口腔功能? 肿瘤治疗的出发点是提高患者生存率,提高患者生活质量。WHO对生活质量^[19-20]的定义是指个人处于自己的生存环境中对本身生存的一种自我感受。因此多种形式的评价均是以患者的生理、社会、心理功能状态为主要的调查内容。本研究因自患者接受治疗后开始至随访截止未达生存率评估的时间,故本研究以患者的外观、社会功能、吞咽功能、语言作为主要评估内容。经过诱导化疗后,肿瘤体积缩小,手术范围也相应缩小,更好地保留了周围组织器官,减小对患者外观、口腔功能、语言的影响,使得患者尽可能地恢复社会功能。该研究的临床资料中,两组患者性别比例无明显差异。虽然存在诱导化疗组年龄低于直接手术组的趋势,但根据其分布,年龄差别和临床分期差异无统计学意义,但在T分期中,将T1、T2合并, T3、T4合并,两组存在统计学差异,且诱导化疗组分期较晚。本研究发现诱导化疗之后,原发灶明显减小,化疗前肿物大小为(3.49 ± 0.95) cm,化疗后为(2.13 ± 0.72) cm,选用配对资料的t检验,得出 $P < 0.01$,诱导化疗前后原发灶大小差别有统计学意义,和文献报道符合。诱导化疗能减少肿瘤负荷,使原发灶“降级”,再对患者进行相应的手术治疗。手术治疗后患者的切缘均为阴性,两组患者均采用一期修复。有不良预后因素者,术后给予放疗或同期放化疗。本研究的随访对象是患者或其家属,直接反映了患者的主观感受。然而对于患者治疗结束后至随访时的功能并没有达到预期的效果。经过比较,诱导化疗组与直接手术组患者的功能无统计学意义,但口腔功能呈现诱导化疗组好于直接手术组的趋势:(1)对于外观的比较,觉得好或非常好的患者超过一半,这部分患者觉得治疗后外观对日常生活造成的不便较少。诱导化疗组平均秩次高于直接手术组,前者好于后者。(2)在吞咽功能的比较中,诱导化疗组的平均秩次高于手术治疗组,此项秩次越高,分级越差,前者并没有呈现出较好的趋势。(3)在语言方面的比较,诱导化疗组秩次低于直接手术组,此项秩次越低,分级越好,前者好于后者。(4)对社会功能进行对比,多数患者觉得能恢复较好的社会功能,诱导化疗组的秩次高于直接手术组,此项秩次越高,分级越好,呈现出前者好于后者的趋势。虽然统计学没有意义,但两种治疗方式表现出一种趋势,经过诱导化疗后,原发灶缩小“降级”,缩小了手术切除范围,使两组患者术后功能无统计学差异,且在外观、语言、社会

功能方面呈现出诱导化疗组较直接手术组好的趋势,待扩大样本量或延长随访时间,两组患者的功能可能会显示出差异。

参 考 文 献

- [1] 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. 癌症,2002,21:68-70.
- [2] 邱蔚六. 口腔颌面部肿瘤治疗的新理念——浅析综合序列治疗. 上海第二医科大学学报,2005,25:321-324.
- [3] 邱蔚六,薛晓帆,刘媛如. 口腔颌面部鳞癌术前辅助化疗的评价. 华西口腔医学杂志,1991,9:167-173.
- [4] 李超,陈建超,王朝晖. 新旧头颈肿瘤 TNM 分期系统的比较与分析. 国际耳鼻咽喉头颈外科杂志,2006,30:62-64.
- [5] Brandwein-Gensler M, Smith RV. Prognostic indicators in head and neck oncology including the new 7th edition of the AJCC staging system. Head Neck Pathol,2010,4:53-61.
- [6] 郭灵,林焕新,徐敏,等. TPF 诱导化疗治疗局部晚期鼻咽癌的 I 期临床研究. 癌症,2010(2):143-147.
- [7] 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. 中华口腔医学杂志,2006,41:650-653.
- [8] 陈智伟,廖美琳. RECIST 标准在肿瘤治疗疗效评价中的应用. 中国肿瘤,2004,13:6-8.
- [9] 陈智伟,廖美琳,陈玉蓉,等. WHO 标准和 RECIST 标准评价肺癌化疗疗效的比较. 循证医学,2004,4:83-84.
- [10] 陈晓钟. NCCN2010 版头颈部肿瘤临床实践指南解读. 肿瘤学杂志,2010,16:511-515.
- [11] Yanai C, Kikutani T, Adachi M, et al. Functional outcome after total and subtotal glossectomy with free reconstruction. Head Neck,2008,30:909-918.
- [12] Rinehart J, Ruff T, Cheung A, et al. Neoadjuvant and concomitant chemotherapy and radiation therapy in patients with advanced head and neck carcinoma. Otolaryngol Head Neck Surg,2005,132:69-74.
- [13] 宋明,陈福进,郭朱明,等. 联合化疗在 118 例晚期头颈鳞癌中的作用. 中山大学学报:医学科学版,2009,30:629-633.
- [14] 屠规益. 诱导化疗在头颈鳞癌综合治疗中的作用. 中国口腔颌面外科杂志,2006,5:162-165.
- [15] Nguyen NP, Frank C, Moltz CC, et al. Aspiration rate following chemoradiation for head and neck cancer: an underreported occurrence. Radiother Oncol,2006,80:302-306.
- [16] Wong PC, Dodd MJ, Miaskowski C, et al. Mucositis pain induced by radiation therapy: prevalence, severity, and use of self-care behaviors. J Pain Symptom Manage,2006,32:27-37.
- [17] Logemann JA, Rademaker AW, Pauloski BR, et al. Site of disease and treatment protocol as correlates of swallowing function in patients with head and neck cancer treated with chemoradiation. Head Neck,2006,28:64-73.
- [18] Hutcheson KA, Barringer DA, Rosenthal DI, et al. Swallowing outcomes after radiotherapy for laryngeal carcinoma. Arch Otolaryngol Head Neck Surg,2008,134:178-183.
- [19] 邱蔚六. 口腔颌面部肿瘤疗效的评价和治疗新理念——浅谈生存率和生存质量. 口腔颌面外科杂志,2005,15:1-4.
- [20] 王家良. 临床流行病学对临床科研及循证医学实践的科学价值. 实用医学杂志,2000,16:611-613.

(收稿日期:2012-02-20)

(本文编辑:梁雷)

黄海燕,杨蕾,李秋梨,等. 诱导化疗在局部中晚期口腔鳞癌序贯治疗中功能保留作用的研究[J/CD]. 中华临床医师杂志:电子版,2012,6(15):4305-4309.

中华医学会