论 著 (临床研究)

# 小剂量顺铂化疗联合喉部分切除术治疗喉癌效果分析及对患者甲状腺功能的影响

朱 骏,彭国林,吴文清,彭世义

[摘要]目的 探讨小剂量顺铂化疗联合喉部分切除术治疗喉癌的疗效分析及对患者甲状腺功能的影响。 方法 回顾性分析 2012年1月至 2013年5月解放军联勤保障部队第九○八医院和江西省肿瘤医院收治的喉癌患者 102例的临床资料,根据治疗方法不同,将患者分成对照组 51例(应用喉部分切除术治疗)、喉切除联合化疗组 51例[喉部分切除联合应用小剂量(50 mg/m²)顺铂化疗]。观察对比 2组喉癌患者的疾病控制率及缓解率、5年生存率、治疗前及治疗后的甲状腺功能变化情况[促甲状腺激素(TSH)、血清总三碘甲腺原氨酸(T3)及血清总四碘甲腺原氨酸(T4)]、治疗后的不良反应发生情况及患者体内肿瘤细胞的凋亡率。 结果 喉切除联合化疗组患者经治疗后总的疾病控制率为 92.2%、疾病缓解率为 64.7%,对照组分别为 78.4%、47.1%,喉切除联合化疗组患者的临床疗效显著高于对照组(P<0.05)。喉切除联合化疗组患者的 5年总生存率为显著高于对照组(86.3% vs 56.9%,P<0.05)。治疗后,喉切除联合化疗组患者的 TSH水平为(2.61±0.61) nmol/L,显著高于对照组患者的(1.79±0.48) nmol/L(P<0.05);喉切除联合化疗组患者血清 T3、T4 水平为(4.09±0.44) nmol/L、(16.17±2.27) μIU/L,显著低于对照组患者的(5.46±0.52) nmol/L、(17.68±2.15) μIU/L (P<0.05)。喉切除联合化疗组患者的 Ⅲ级及 Ⅳ级不良反应发生率显著低于对照组(25.5% vs 56.9%,P<0.05)。 喉切除联合化疗组患者体内的肿瘤细胞凋亡率显著高于对照组[(29.32±2.63)% vs (20.97±1.69)%,P<0.05]。 结论 对喉癌患者应用小剂量顺铂联合喉部分切除术,能提高患者体内肿瘤细胞的凋亡率,疗效更显著。但须严格监控患者的 T3、T4 及 TSH 的指标水平,以免出现全身性代谢减低综合征。

【关键词】 喉癌;喉部分切除术;小剂量顺铂化疗;甲状腺功能;远期生存率;肿瘤细胞凋亡率

[中图分类号] R739.65 [文献标志码] A [文章编号] 1672-271X(2019)04-0369-05

**[DOI]** 10.3969/j.issn.1672-271X.2019.04.008

Effect of low-dose cisplatin chemotherapy combined with partial laryngectomy on laryngeal carcinoma and its influence on thyroid function

ZHU Jun<sup>1</sup>, PENG Guo-lin<sup>1</sup>, WU Wen-qing<sup>1</sup>, PENG Shi-yi<sup>2</sup>

(1.Department of Oncology, the 908th Hospital of the Joint Logistics Support Force, PLA, Yingtan 335000, Jiangxi, China; 2.Department of Radiotherapy, Jiangxi Cancer Hospital, Nanchang 330000, Jiangxi, China)

[Abstract] Objective To investigate the efficacy analysis of low-dose cisplatin chemotherapy combined with partial laryngectomy in the treatment of laryngeal cancer and the effect on thyroid function of patients. Methods A retrospective analysis from January 2012 to May 2013, the people's liberation army logistic support forces result 9 and jiangxi province tumor hospital of the clinical data of 102 cases of laryngeal cancer patients admitted in the hospital. According to different treatment methods, the patients were divided into control group (51 cases treated with partial laryngectomy) and laryngectomy combined with chemotherapy group [51 cases]

es treated with partial laryngectomy combined with low dose (50 mg/m2) of cisplatin]..Observed and compared two groups of patients with laryngeal cancer disease control rate and remission rate, 5-year survival rate, changes before and after the treatment of thyroid function [thyroid-stimulating hormone (TSH), serum

作者单位:335000 鹰潭,解放军联勤保障部队第九〇八医院肿瘤科 (朱 骏、彭国林、吴文清);330000 南昌,江西省肿瘤医 院放二科(彭世义)

通信作者:吴文清,E-mail:541310739@qq.com

total three iodine armour gland original glycine (T3) and serum total four iodine a gland glycine (T4)], adverse reactions occurred after treatment, and patients with tumor cell apoptosis rate in the body. **Results** The total disease control rate and remission rate of laryngectomy combined with chemotherapy group were 92.2% and 64.7% respectively. The control group was 78.4% and 47.1% respectively. The clinical efficacy of patients in the laryngectomy combined with chemotherapy group was significantly higher than that in the control group (P<0.05). The 5-year overall survival rate of patients in the laryngectomy combined with chemotherapy group was 86.3%, significantly higher than that of the control group (86.3% vs 56.9%, P<0.05). After treatment, the TSH level in laryngectomy combined with chemotherapy group was ( $2.61\pm0.61$ ) nmol/L, significantly higher than control group in patients with TSH level ( $1.79\pm0.48$ ) nmol/L (P<0.05), serum total laryngectomy combined chemotherapy group patients T3 and T4 level ( $4.09\pm0.44$ ) nmol/L, ( $16.17\pm2.27$ )  $\mu$ IU/L, The level of T3/T4 was significantly lower than that of control group ( $5.46\pm0.52$ ) nmol/L and ( $17.68\pm2.15$ )  $\mu$ IU/L (P<0.05). Laryngectomy in combination with chemotherapy group II level and IV level in patients with the incidence of adverse reactions was significantly lower than the control group patients III level and grade IV incidence by 56.9% (25.5% vs 56.9%, P<0.05). The apoptosis rate of tumor cells in the laryngectomy combined with chemotherapy group was significantly higher than that in the control group [( $29.32\pm2.63$ )% vs ( $20.97\pm1.69$ )%, P<0.05]. **Conclusion** Low dose cisplatin combined with partial laryngectomy is more effective in the treatment of laryngeal cancer patients, and can improve the apoptosis rate of tumor cells in patients. However, the index levels of T3, T4 and TSH should be strictly monitored to avoid the occurrence of systemic metabolic reduction syndrome.

[Key words] laryngeal cancer; partial laryngectomy; low dose cisplatin chemotherapy; thyroid function; long term survival rate; tumor cell apoptosis rate

## 0 引 言

随着人们工作及生活习惯、环境的不断变化, 饮食结构也随之不断发生变化,喉癌患者的发病率 也逐年不断升高。临床中的喉癌主要有两种,一种 为原发性喉癌,另一种为继发性喉癌;临床中最常 见的就是原发性喉癌,是指肿瘤的原发部位在患者 喉部[1]。喉癌患者的主要临床症状有咳嗽、呼吸困 难、声音嘶哑及吞咽困难等,需要对患者进行及时 有效的治疗,以免给患者及患者家属造成困扰及痛 苦。早发现早治疗能够有效地减轻疾病对喉癌患 者所造成的危害,一方面能改善患者的临床症状及 喉部功能,另一方面还能够显著提高患者的远期生 存率,降低患者术后出现并发症及不良反应的风 险[2]。目前临床中治疗喉癌患者最常用的方法就是 给予外科手术切除、药物治疗及放射治疗。目前临 床常中大部分的研究都是针对单纯应用某一种治 疗方式对喉癌患者进行治疗的相关报道,针对两种 方式联合的研究报道比较少见。笔者对102例喉癌 患者的诊疗资料进行回顾性分析发现,联合应用小 剂量顺铂化疗的临床疗效更为显著,现报道如下。

# 1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析 2012年1月至 2013年 5月解放军联勤保障部队第九○八医院和江西省肿瘤医院收治的喉癌患者 102 例的临床资料,根据治疗方法的不同将患者分为2组。对照组 51 例,其中 男 26 例, 女 25 例, 年龄 19~68 岁, 平均年龄 (43.7± 1.6)岁;临床分期: II 期 19 例, III 期 25 例, IV 期 7 例; 病变部位: 声门区 16 例, 声门下区 18 例, 声门上区 17 例。喉切除联合化疗组 51 例, 其中男 24 例, 女 27 例, 年龄 20~65 岁, 平均年龄 (42.4±1.7)岁;临床分期: II 例 24, III 期 26 例, IV 期 1 例;病变部位: 声门区 19 例, 声门下区 16 例, 声门上区 16 例。纳入标准: ①符合临床对喉癌的诊断标准;②年龄 18~70岁;③ 喉癌 II ~IV 期患者;④未进行相关其他抗肿瘤治疗。排除标准:①合并精神疾病;②合并代谢系统疾病;③合并严重自液系统疾病;③合并严重自液系统疾病; 3 合并严重自被系统疾病; 2 组患者的基本资料比较差异无统计学意义 (P> 0.05), 具有可比性。

1.2 治疗方法 对照组根据患者的癌变位置不同选取合适的手术方式进行治疗,主要包括以下三种方式:①水平喉部分切除术:切除患者患侧甲状软骨的上半部分、杓会厌皱襞、会厌、会厌谷、会厌前间隙、喉室、室带及舌根部分等;②垂直喉部分切除术:切除患者患侧喉室、声带、声门下区、环状软骨、甲状软骨板前1/2、侧甲状软骨前0.5 cm,使用颈前肌皮瓣和胸骨舌骨肌对缺损部位进行修复;③声门下切除术:切除患者患侧声门下区发生病变的T1及T2部位,将声门区断缘和气管断缘进行吻合对位国。喉切除联合化疗组除喉切除术外联合应用小剂量顺铂(齐鲁制药有限公司生产,国药准字H37021358)化疗。具体用法:给予患者进行静脉

滴注顺铂进行化疗前需要静脉滴注托烷司琼(瑞阳制药有限公司生产;国药准字H20060460)进行止吐,5 mg/次;联合静脉滴注地塞米松(上海北杰集团关东药业有限公司生产;国药准字H22022648)预防患者产生过敏反应,10 mg/次;小剂量顺铂化疗50 mg/m²,每3周进行1次化疗,重复进行4次化疗为1疗程[4],共治疗3疗程。

### 1.3 观察指标

1.3.1 临床疗效 观察对比2组喉癌患者的5年生 存率、疾病控制率及缓解率。应用头颈癌病人生存 质量量表(University of Michigan head and neck quality of life, HNQOL)给予2组喉癌患者的临床疗效进 行评估,将分值转化为100分制,得分越高提示患者 的临床疗效越好<sup>[5]</sup>。完全缓解(CR):患者经治疗后 HNQOL评分超过90分,患者体内的肿瘤几乎全部 消失;且患者的临床症状几乎完全消失。部分缓解 (PR):患者经治疗后HNQOL评分低于89分、高于 70分,患者体内的肿瘤缩小超过50%,且患者的临 床症状得到显著改善。疾病稳定(SD):患者经治疗 后HNQOL评分低于69分、高于60分,患者体内的 肿瘤缩小超过25%、低于49%,且患者的临床症状 得到部分改善。疾病进展(PD):患者经治疗后 HNQOL评分低于59分,患者体内的肿瘤缩小低于 24%,且患者的临床症状无改善或出现加重。计算 公式:

缓解率=(CR+PR)/总例数×100% 控制率=(CR+PR+SD)/总例数×100%

- **1.3.2 甲状腺功能** 统计2组患者治疗前及治疗后促甲状腺激素(TSH)、血清总三碘甲腺原氨酸(T3)及血清总四碘甲腺原氨酸(T4)三项指标<sup>[6]</sup>。
- 1.3.3 不良反应 观察对比2组喉癌患者治疗后的不良反应发生情况。不良反应评估标准:Ⅲ级为不良反应情况比较严重,临床症状较为复杂,且需要进行相关治疗或外科手术来进行干预;Ⅳ级为不良反应会对患者器官产生不同程度的损害或导致功能产生障碍,甚至对患者的生命安全造成威胁。
- 1.3.4 肿瘤细胞凋亡率 观察对比2组喉癌患者治疗后的体内肿瘤细胞的凋亡率。患者体内肿瘤细胞的凋亡率应用TUNEL法来进行检测:①使用HBSS或PBS进行一次洗涤;②如果细胞没有贴牢,则将样品进行干燥,从而使细胞贴牢;③使用免疫染色固定液(P0098)或浓度为4%的多聚甲醛对细胞固定1h左右;④再次使用HBSS或PBS洗涤;⑤加入浓度为0.1% Triton X-100的PBS,进行2 min的冰浴孵

育[7]。计算公式:

肿瘤细胞凋亡率=1-(治疗后 OD 值-治疗前 OD 值)×100.0%

**1.4** 统计学分析 应用 SPSS 22.0 进行分析。计数 资料以n(%)表示,组间比较采用 $\chi$ 检验;计量资料 以均数±标准差( $\bar{x}$ ±s)表示,组间比较采用独立样本 t检验,组内治疗前后比较采用配对t检验。生存率 分析应用 $\chi$ 检验。以P<0.05为差异有统计学意义。

# 2 结 果

2.1 临床疗效比较 喉切除联合化疗组患者经治疗后总的疾病控制率为92.2%(47/51)、疾病缓解率为64.7%(33/51);对照组的疾病控制率为78.4%(40/51)、疾病缓解率为47.1%(24/51);喉切除联合化疗组患者的临床疾病缓解率及控制率均显著高于对照组患者(P<0.05);见表1。喉切除联合化疗组患者的5年总生存率显著高于对照组(86.3% vs 56.9%, P<0.05),见图1。

表 1 喉癌患者治疗后临床疗效比较[n(%)]

临床疗效	对照组(n=51)	喉切除联合化疗组(n=51)
CR	10(19.6)	14(27.5)*
PR	14(27.5)	19(37.3)*
SD	16(31.4)	14(27.5)
PD	11(21.6)	4(7.8)*

CR:完全缓解;PR:部分缓解;SD:疾病稳定;PD:疾病进展。与 对照组比较,\*P<0.05

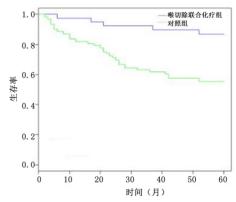


图1 喉癌患者5年生存率对比

**2.2** 治疗前后甲状腺功能变化情况比较 治疗后,喉切除联合化疗组患者的 TSH 水平显著高于对照组(P<0.05), T3、T4 水平显著低于对照组(P<0.05), 见表 2。

表 2 喉癌患者治疗前后甲状腺功能指标对比 $(\bar{x} + s)$ 

指标	对照组(n=51)		喉切除联合化疗组(n=51)	
1日7小	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
TSH(nmol/L)	1.29±0.67	1.79±0.48	1.31±0.59	2.61±0.61*
T3(nmol/L)	6.01±0.39	5.46±0.52	6.11±0.41	4.09±0.44*
$T4(\mu IU/L)$	19.17±2.62	17.68±2.15	19.23±2.57	16.17±2.27*

与对照组治疗后比较,\*P<0.05

**2.3** 治疗后的不良反应发生情况比较 喉切除联合化疗组患者的Ⅲ级及Ⅳ级不良反应发生率显著低于对照组(25.5% *w* 56.9%,*P*<0.05),见表3。

表 3 喉癌患者治疗后的不良反应发生情况及患者体内肿瘤细胞的凋亡率[n(%)]

组别	n	不良反应	
<b>组</b> 剂		Ⅲ级	IV级
对照组	51	16(31.4)	13(25.5)
喉切除联合化疗组	51	8(15.7)*	5(9.8)*

与对照组比较,\*P<0.05

**2.4** 治疗后的患者体内肿瘤细胞的凋亡率比较 喉切除联合化疗组患者体内的肿瘤细胞凋亡率显 著高于对照组[(29.32±2.63)% vs(20.97±1.69)%, P<0.05]。

# 3 讨 论

喉癌是一种发源于患者喉黏膜组织上的恶性肿瘤。临床中大部分喉癌患者细胞类型都主要表现为鳞状细胞,且在我国临床中具有非常高的发病率,该疾病的临床发病原因相对来说比较复杂,经相关研究表明,与患者周围的工作、生活环境以及个人饮食习惯等都有十分密切的关系,如过度饮酒、吸烟、慢性喉炎及炎症刺激或病毒感染、空气污染及性激素等等,在所有导致患者发病的危险因素当中,吸烟是引发喉癌患者发病危险性最高的因素之一[8-9]。大部分的喉癌患者在初期入院进行检查时都被诊断为早期喉癌,主要临床症状为咽喉疼痛、声音嘶哑、痰中带血及咽喉内有明显的异物感等,若不能及时给予患者有效及时的治疗,将会对患者的日常生活及生命健康造成非常严重的威胁[10]。

喉癌主要采用的治疗方法为手术治疗,同时根据患者实际病情发展的情况,联合进行药物治疗、放射治疗及免疫治疗等等。虽然通过外科手术能够彻底的将患者体内的肿瘤病灶彻底消除,并尽可

能的保留或重建患者的喉部功能;但是外科手术过程非常复杂,会带给患者非常大的生理及心理创伤,且外科手术治疗后患者需要非常长的时间才能恢复,并且患者在术后非常容易出现多种并发症,严重影响患者日后的生存质量[11]。而且单纯进行外科手术治疗后非常容易导致患者出现复发、产生新的病灶,或者导致淋巴结出现转移;通常情况下,患者在接受手术治疗后的3年内病情会出现复发或转移。

本次研究结果提示,喉切除联合化疗组患者的 临床疗效显著高于对照组患者(P<0.05);喉切除联 合化疗组患者的5年生存率显著高于对照组患者(P< 0.05);喉切除联合化疗组患者体内的肿瘤细胞凋亡 率为(29.32±2.63)%,显著高于对照组的[(20.97± 1.69)%, P<0.05]。在临床中化疗手段的应用范围 相对来说比较广泛,在对喉癌患者进行相关临床治 疗的过程汇中也同样具有十分重要的积极作用[12]。 单独化疗就可以在喉癌患者身上起到显著的疗效, 同样,化疗也能够在外科手术治疗前及外科手术治 疗后作为一种辅助方式来进一步增强患者的临床 疗效[13]。也可用于手术前后作为喉癌的辅助治疗 方式。临床中主要的化疗手段有三种:手术前化 疗、手术后化疗、姑息性化疗及根治性化疗。根治 性化疗主要适用于喉癌早期患者或者是身体无法 正常接受手术治疗的患者[14]。给予喉癌早期患者 进行化疗治疗跟给予患者外科手术治疗的效果是 没有明显差异的,但化疗能够使患者的喉部功能更 好地被保留或重建;给予喉癌中晚期患者进行化疗 也具有十分重要的作用,术前给予患者化疗能够使 患者体内的肿瘤体积明显的缩小,阻断患者体内肿 瘤病灶淋巴及血管循环,更加有利于将病变组织一 次性完全清除干净,在某种程度上来说,降低了临 床手术的难度和风险;术前给予患者化疗还能够显 著抑制患者体内肿瘤病变细胞的扩散及转移,明显 减少患者术后复发的概率;术后化疗能够将患者体 内未能清除干净的肿瘤残余细胞彻底消除,使得临 床手术疗效更为显著,进而提高患者的远期生 存率[15]。

本研究结果提示,喉切除联合化疗组患者的TSH显著高于对照组患者(P<0.05);喉切除联合化疗组患者的T3、T4显著低于对照组患者(P<0.05)。在解剖学中,人体喉部的位置与甲状腺之间最为接近,当患者进行相关抗癌治疗的过程中会出现不同程度的甲状腺功能减退现象,特别是患者在进行喉

部分切除术时将部分甲状腺同时进行切除的患者, 发生甲状腺功能功能减退的功能更是显著增加。 主要原因可能是患者在行部分甲状腺切除后,放化 疗对患者剩余的甲状腺组织产生作用,尤其是产生 继发性的免疫反应,使得患者甲状腺组织的代偿受 到阻碍,进而导致患者产生甲状腺功能减退。所 以,在临床治疗过程中强调对部分甲状腺组织进行 切除的重要性的同时也应该注意因此而导致患者 所产生的甲状腺功能减退现象,尤其是患者采取多 种方式进行综合治疗时[16]。所以,在临床进行喉部 分切除手术的过程中一定要对切除部分甲状腺组 织的指征进行严格控制,尤其是对晚期喉癌患者、 声门下型患者或甲状腺显著触及结节的患者,最好 同时行部分甲状腺组织切除术,而甲状腺功能出现 减退就是临床中最常见的一种术后并发症,主要临 床表现为患者血清内的T3及T4水平降低,TSH水 平升高[17]。鉴于我院此次进行回顾性研究的时间 较短,且样本数量十分有限,需要在后续进行相关 研究的过程中进行多中心、大样本的分析及研究。

综上所述,临床中对喉癌患者进行治疗的过程中应用小剂量顺铂联合喉部分切除术的疗效更为显著,能改善患者体内肿瘤细胞的凋亡率。但在治疗的过程中,可能导致甲状腺功能减退,因此必须严格监控患者的T3、T4及TSH的指标水平,以免出现全身性代谢减低综合征,从而最大程度地提高喉癌患者的远期生存率。

# [参考文献]

- [1] 黄岸坤,黄少波,廖艳萍.喉部分切除术治疗喉癌的疗效及影响因素分析[J].海南医学,2016,27(12):1965-1967.
- [2] 折素珍,王斌全.CO<sub>2</sub>激光在喉癌治疗中的应用[J].国际耳鼻咽喉头颈外科杂志,2016,40(1):44-47.
- [3] Zeng YC, Xing R, Zeng J, et al. Sodium glycididazole enhances the radiosensitivity of laryngeal cancer cells through downregulation of ATM signaling pathway [J]. Tumor Biol, 2016, 37 (5): 5869-5878.
- [4] 黄冠江,刘红兵,张靖萱,等.经口机器人手术在喉癌外科治

- 疗中的应用进展[J].临床耳鼻咽喉头颈外科杂志,2016,22 (21):1744-1746
- [5] 陶振峰, 申字鵬. 早期喉癌微创治疗研究进展[J]. 解放军医药杂志, 2017, 29(11):114-116.
- [6] Zhou S, Shen Y, Min Z, et al. DNA methylation of METTL7A gene body regulates its transcriptional level in thyroid cancer [J]. Oncotarget, 2017, 8(21):34652-34660.
- [7] 葛文洁,江 浩.同步放化疗在局部晚期喉癌治疗中的研究 进展[J].安徽医学,2017,38(4):523-526.
- [8] 胡慧英,于振坤,何双八,等.HPV感染在咽喉部鳞癌及喉乳头状瘤中的分布研究[J].医学研究生学报,2017,30(12): 1264-1267.
- [9] 洪朝欣,罗丹凤,陈秋桂,等.手术联合放射治疗与单纯喉部分切除术治疗喉癌的临床对照研究[J].实用癌症杂志,2018,14(2):221-223.
- [10] Shivappa N, Hébert JR, Rosato V, et al. Inflammatory potential of diet and risk of laryngeal cancer in a case-control study from Italy [J]. Cancer Causes Control, 2016, 27(8):1027-1034.
- [11] 王慧敏,余文发,周 航,等.微创切除术联合低剂量放疗对早期喉癌治疗效果的研究[J].癌症进展,2017,15(3):287-289.
- [12] 张小英,蔡云霞,温 平,等.改良手术体位对喉癌根治术后病人舒适度的影响[J].全科护理,2017,15(17):2132-2133.
- [13] Mohamed AS, Pham BH, Messer JA, et al. Identification of Anatomic Correlates of Failure in Patients With T4a Larynx Cancer
  [J].Int J Radiat Oncol, 2016, 94(4):896-896.
- [14] 郑伟昌,张巧真,蒋慈英,等.低温等离子消融术治疗早期声门型喉癌的疗效分析[J].中华全科医学,2016,14(4):561-562
- [15] Jackson MW, Amini A, Jones B, et al. Improved Survival With 3DCRT Over IMRT in Early-Stage Larynx Cancer: A National Cancer Data Base Analysis[J]. Int J Radiat Oncol, 2016, 94(4): 872-873.
- [16] 侯素平,赵娟霞,杨丽娟,等.miR-1264对喉癌 Hep2细胞增殖和迁移的影响[J].医学研究生学报,2018,31(3):273-278.
- [17] 杨少峰,龚继涛,郑海民,等.低温等离子刀联合小剂量放疗治疗早期喉癌的近期疗效及安全性[J].实用癌症杂志,2017,32(5):751-753.

(收稿日期:2018-08-03; 修回日期:2018-12-09) (责任编辑:叶华珍; 英文编辑:吕镗烽)