

226 例声门型喉癌预后及影响因素分析

崔捷¹, 陈杰², 黄文孝², 杨洪¹, 钟外生², 张海林², 谢李², 包荣华²

(1. 广州医科大学附属肿瘤医院 头颈外科, 广东 广州 510095; 2. 中南大学湘雅医学院附属肿瘤医院 头颈外科, 湖南 长沙 410013)

摘要: **目的** 分析影响外科治疗声门型喉癌患者的预后及其影响因素。**方法** 2008年6月—2013年4月首诊并行手术治疗的声门型喉癌患者226例的临床资料,分析患者的性别、年龄、T分期、N分期、手术方式、术后放疗、病理分级可能与喉癌预后相关的指标;单因素分析采用Log-rank检验,多因素分析采用Cox比例风险回归模型,5年生存率采用Kaplan-Meier法计算。**结果** ①单因素分析显示年龄、T分期、N分期、病理分级、术后放疗、术后局部复发、术后颈部淋巴结复发与声门型喉癌预后相关($P < 0.05$);②多因素分析显示年龄、T分期、N分期、术后咽喉部/造瘘口复发、术后颈淋巴结复发是影响声门型喉癌患者预后的独立危险因素($P < 0.05$);③声门型喉癌患者5年总体生存率75.2%。**结论** 合理的颈部淋巴结清扫和术后放疗可以提高局部晚期声门型喉癌的疗效;III、IV期患者术后局部/颈淋巴结复发风险高,需要密切随访,积极的挽救性手术仍是患者复发后主要的治疗方法。

关键词: 声门型喉癌;预后;因素

中图分类号:R739.65

The prognosis and affecting factor analysis of glottic cancer in 226 cases

CUI Jie¹, CHEN Jie², HUANG Wen-xiao², YANG Hong¹, ZHONG Wai-sheng², ZHANG Hai-lin², XIE Li², BAO Rong-hua²
(1. Department of Head and Neck Surgery, the Affiliated Cancer Hospital of Guangzhou Medical University, Guangzhou 510095, China; 2. Department of Head and Neck Surgery, the Affiliated Cancer Hospital of Xiangya School of Medicine, Central South University, Changsha 410013, China)

Abstract: **Objective** To analyze the prognosis and affecting factors for surgical treatment of glottic cancer. **Methods** Clinical data of 226 patients who were initially diagnosed as glottic cancer and underwent surgical treatment in our hospital from June 2008 to April 2013 were analyzed retrospectively. The analyzed data included patients' gender and age, T stage and N stage of tumor, surgical manner, postoperative radiotherapy, pathological classification, surgical outcomes and so on. The log-rank test was used for univariate analysis, and Cox proportional risk regression model for multivariate analysis. 5-year survival rate was calculated by Kaplan-Meier method. **Results** ①Univariate analyses showed that the patients' age, T stage and N stage of tumor, postoperative radiotherapy, pathological classification, local recurrence, recurrence of lymph nodes were related to the prognosis of the tumor (all $P < 0.05$). ②Multivariate analyses revealed that the patients' age, T stage and N stage of tumor, recurrence of pharynx, larynx or tracheostoma, and recurrence of lymph nodes were independent prognostic risk factors (all $P < 0.05$). ③The overall 5-year survival rate of these 226 cases was 75.2%. **Conclusion** Reasonable cervical lymph node dissection and postoperative radiotherapy can improve the prognosis of patients with locally advanced glottic cancer. Patients of stage III ~ IV have a high risk of postoperative local/cervical lymph node recurrence, which requires close follow-up. Active salvage surgery is still the main treatment for recurrent patients.

Keywords: Glottic cancer; Prognosis; Factor

喉癌是头颈部常见的恶性肿瘤,约占全身恶性肿瘤的2%,中国喉癌年发病人数占全球喉癌发病的12.76%,死亡占14.65%^[1]。声门型喉癌最为常见,治疗以手术为主。提高患者生存率和保留喉功能,是头颈外科医生关注的重点。本研究主要探讨声门型

基金项目:长沙市科技局科技计划项目(KI508029-31)。
作者简介:崔捷,男,硕士,住院医师。
通信作者:陈杰, Email:ej1959@126.com

喉癌复发特点及预后,并分析其预后影响因素。

1 资料与方法

1.1 研究对象

2008 年 6 月—2013 年 4 月中南大学湘雅医学院附属肿瘤医院手术治疗的声门型喉鳞癌患者 226 例,其中男 217 例,女 9 例;年龄 36~81 岁,中位年龄 57 岁;高分化鳞癌 191 例,中分化鳞癌 30 例,低分化鳞癌 5 例。入选标准:①术前/术中确诊为声门型喉鳞癌;②首次在我院接受开放式喉部手术;③心肺功能基本正常,能耐受喉开放性手术治疗。参考患者病历、体查、电子纤维喉镜、颈部 CT/MRI、胸片、手术记录等,按照美国癌症联合会(AJCC)2010 年第 7 版进行再分期,具体分期见表 1。

表 1 226 例声门型喉癌患者的临床分期 (例)

分期	N0	N1	N2	N3	合计
T1	26	0	0	0	26
T2	65	2	0	0	67
T3	74	9	5	0	88
T4	30	8	6	1	45
合计	202	19	11	1	226

1.2 治疗方法

1.2.1 原发肿瘤的切除 根据肿瘤大小、位置、患者体质和意愿制定手术方案。手术分为单纯声带切除、垂直部分喉切除(VPL)、环状软骨上次全喉切除(SC-PL-CHEP)、Pearson's 术、喉全切除(TL)。其中保留喉功能的部分喉切除术患者 155 例,占 68.6%(155/226)。具体喉癌术式:T1 型患者行喉裂开声带切除 7 例,VPL 6 例,SCPL-CHEP 13 例,包含中段喉切除(喉室下水平喉切除+残余甲状软骨甲状软骨吻合)10 例;T2 型患者行 VPL 45 例,SCPL-CHEP 22 例;T3 型患者行 VPL 19 例,SCPL-CHEP 37 例,TL 32 例;T4 型患者行 SCPL-CHEP 4 例,Pearson's 术 2 例,TL 39 例。

1.2.2 颈淋巴结清扫 对于 T3cN0 患者行单侧颈淋巴结清扫,对 T4cN0 患者根据肿瘤距离中线位置至少行一侧颈清扫术。具体见表 2、3。术后病理证实颈部转移患者 40 例,转移区域分布:患侧颈 II 区 7 例;III 区 16 例;IV 区 5 例,II、III 区 9 例;II~IV 区 1 例,VI 区 1 例;双侧转移 1 例。

1.2.3 术后辅助放疗 本组 67 例 III、IV 期患者术后 4~6 周内开始并最终完成术后辅助放疗,剂量为 50~55 Gy,占 III、IV 期患者总数的 49.6%(67/135)。

表 2 行颈清扫患者的临床分期情况 (例)

分期	N0	N1	N2	N3
T1	0	0	0	0
T2	11	2	0	0
T3	65	9	5	0
T4	30	8	6	1

表 3 未行颈清扫患者的临床分期情况 (例)

分期	N0	N1	N2	N3
T1	26	0	0	0
T2	54	0	0	0
T3	11	0	0	0
T4	0	0	0	0

1.3 随访与统计学分析

采用 SPSS 19.0 软件进行统计学分析,单因素 Log-rank 检验或 χ^2 检验,多因素分析采用 Cox 模型分析,Kaplan-Meier 法计算 5 年生存率(OS)。随访包括查阅我院电子病例随访系统、门诊复查资料及电话随访。随访起点为术后第 1 天,随访终点为患者死亡、失访或最后随访时间(2017 年 7 月 1 日)。 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 生存情况

到 2017 年 7 月 1 日失访人数 8 例,以死亡计算,失访率 6.2%(8/226)。随访 8~98 个月,中位随访时间为 67 个月。全组 5 年 OS 为 75.2%,其中 I 期 5 年 OS 为 92.3%;II 期 5 年 OS 为 84.6%;III 期 5 年 OS 为 74.1%;IV 期 5 年 OS 为 56.0%。咽喉部复发(残喉、咽部、造瘘口)27 例,占 11.9%(27/226);颈部淋巴结复发 19 例,占 8.4%(19/226),其中同时合并咽喉部和颈部复发患者 5 例,远处转移 5 例。

2.2 单因素分析

226 例声门型喉癌患者单因素分析结果显示 T 分期、N 分期、病理分化、术后放疗、咽喉部复发、颈淋巴结复发影响患者预后($P<0.05$);而性别、手术方式无统计学意义($P>0.05$),见表 4,整体声门型喉癌患者 3 年 OS 为 84.1%,5 年 OS 为 75.2%,见图 1。T1 期 3 年 OS 为 96.2%,5 年 OS 为 95.3%;T2 期 3 年 OS 为 95.5%,5 年 OS 为 85.1%;T3 期 3 年 OS 为 86.4%,5 年 OS 为 72.7%;T4 期 3 年 OS 为 75.6%,5 年 OS 为 55.6%,4 组生存率比较采用 Log-rank 检验,差异具有统计学意义($\chi^2=19.015,P=0.001<0.05$),见图 2。N0 组 3 年 OS 为 91.9%,5 年 OS 为

81.2%;N+组3年OS为70.0%,5年OS为47.5%,行Log-rank检验,差异具有统计学意义($\chi^2=25.535$, $P=0.001$),见图3。T3、T4期全喉切除组3年OS为80.3%,5年OS为62.0%;T3、T4期部分喉切除组3年OS为85.5%,5年OS为72.6%,两组比较,无明显差异($\chi^2=1.670$, $P=0.196$),见图4。III、IV期手术+放疗组3年OS为86.6%,5年OS为73.1%;III、IV期单纯手术组3年OS为77.9%,5年OS为57.4%。两组比较差异有统计学意义($\chi^2=4.067$, $P=0.039$),见图5。局部无复发组3年OS为90.5%,5年OS为80.0%;局部复发组3年OS为65.4%,5年OS为38.5%,两组比较差异有统计学意义($\chi^2=28.990$, $P=0.001$),见图6。颈部无复发组3年OS为89.4%,5年OS为77.8%;颈部复发组3年OS为68.4%,5年OS为42.1%,两组比较差异有统计学意义($\chi^2=14.307$, $P=0.001$),见图7。

表4 单因素分析结果 (例,%)

变量	例数	5年生存率	χ^2	P
性别				
男	217	75.5	0.168	0.682
女	9	70.0		
年龄(岁)				
≥65	54	64.8	4.340	0.037
<65	172	78.5		
T分期				
T1	26	95.3	19.015	<0.001
T2	65	85.1		
T3	88	72.7		
T4	45	55.6		
N分期				
N0	186	81.2	25.530	<0.001
N+	40	47.5		
T3、T4期手术方式				
全喉切除术	71	62.0	1.670	0.196
部分喉切除术	62	72.6		
分化程度				
高分化	191	77.5	6.763	0.034
中分化	30	66.7		
低分化	5	40.0		
III、IV期术后放疗				
有	67	73.1	4.067	0.039
无	68	57.4		
咽喉部复发				
有	27	38.5	28.990	<0.001
无	190	80.0		
颈淋巴结复发				
有	19	42.1	14.307	0.001
无	205	77.8		

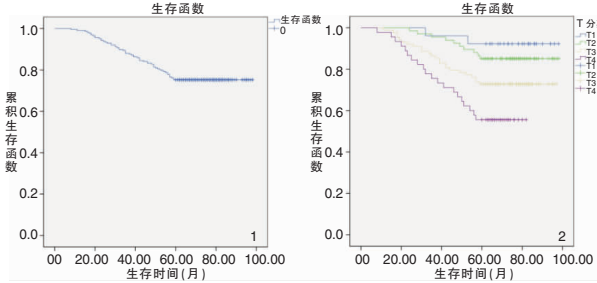


图1 226例患者生存曲线图

图2 不同T分期患者生存曲线图

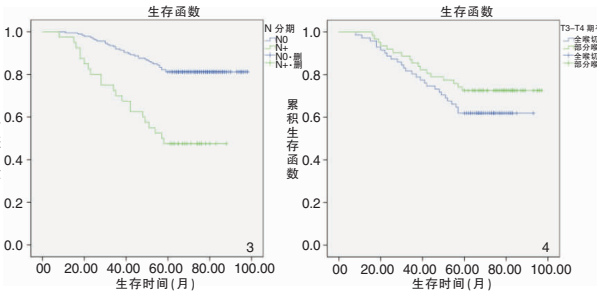


图3 不同N分期患者生存曲线图

图4 T3、T4期不同手术方式患者生存曲线图

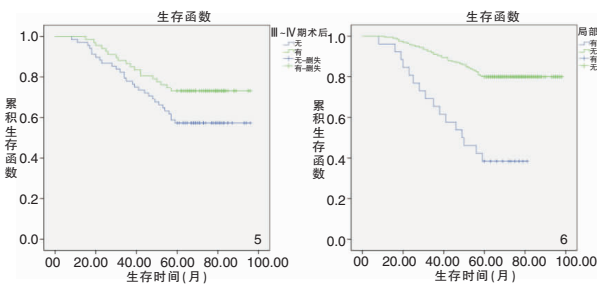


图5 III、IV期患者手术组与手术+放疗组生存曲线图

图6 局部复发组和未复发组生存曲线图

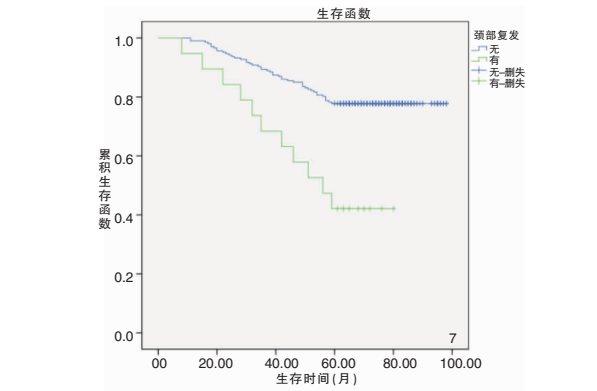


图7 颈部复发组和未复发组生存曲线图

2.3 多因素分析

将设计的单因素纳入 Cox 模型进行多因素分析见表 5,结果显示 T 分期、N 分期、年龄和肿瘤复发与患者预后显著相关($P < 0.05$)。

表 5 226 例患者 Cox 模型多因素分析结果

变量名称	β	标准误	P	OR	95% CI
年龄	0.674	0.314	0.042	1.662	0.994 – 3.014
T 分期	0.726	0.296	0.011	1.966	1.169 – 3.305
N 分期	0.886	0.278	0.003	2.425	1.356 – 4.335
咽喉部/ 造瘘口复发	1.569	0.261	0.001	4.803	2.287 – 8.159
颈淋巴结复发	0.933	0.233	0.001	2.541	1.529 – 4.242

3 讨论

根治喉癌和保留发音功能是目前治疗声门型喉癌的主攻方向。2008 年 6 月—2013 年 4 月本组开放性手术住院治疗声门型喉癌 226 例,5 年总体生存率为 75.2%,与文献^[2-5]报道相当甚至比国外报道的生存率高。近 40 年,由于强调保喉率,行放/化疗患者增多,导致喉癌患者生存率不但没有提高,反而有所降低^[2-6]。本组根据患者病情选择不同手术方式及术后放疗,实行个体化治疗,其中保留喉功能的术式占 68.9%,分别采取垂直部分喉切除、次全喉切除、中段喉切除、近全喉切除、全喉切除等术式,T3、T4 手术方式的单因素分析差异无统计学意义($P = 0.196$),证明在保证安全切缘基础上,只要选择合适患者和术式,根治疗效和保留发音功能是可以兼顾的,不影响患者预后。

喉癌临床分期的早晚是影响患者生存最重要的因素。有学者^[2]对芬兰国家 336 例喉癌为期 5 年的术后随访,T1a、T1b、T2、T3、T4 期 5 年 OS 分别为 100%、95%、78%、79% 和 53%;Megwalu 等^[3]报道 5 394 例 III、IV 期喉癌,5 年生存率为 55.0%。本组 I 期 5 年 OS 为 92.3%;II 期 5 年 OS 为 84.6%;III 期 5 年 OS 为 74.1%;IV 期 5 年 OS 为 56.0%。临床分期的早晚同样也与患者术后复发密切相关,本组咽部、残喉部复发 23 例,造瘘口复发 4 例,复发率为 11.9% (27/226),III、IV 期复发患者占复发总数的 82.9% (34/41)。咽喉部/造瘘口复发是喉癌患者术后死亡的主要原因之一,本组咽喉部/造瘘口无复发患者 3 年 OS 为 90.5%,5 年 OS 为 80.0%;咽喉部/造瘘口复发患者 3 年 OS 为 65.4%,5 年 OS 为 38.5%,差异显著($P < 0.05$)。分析咽喉部/造瘘口复发的原因可能是:①术中快速病理检查切取安全切缘的位置

不准,没有发现外侵到声门结构外的黏膜下肿瘤细胞,导致肿瘤细胞残留,术后短时间(3~6 个月)内复发;②大多数喉癌患者有长期烟酒慢性刺激,其咽、口腔上皮常有不同程度的非典型增生,可能会再次癌变。挽救性手术是治疗复发喉癌的主要方式,只要选择合适的时间和治疗方式,仍能获得满意的疗效。当然复发的咽喉部或造瘘口癌的手术需要切除范围更广,并且很多病例需要对其缺损予以修复喉仍能获得满意的结果^[7]。Haapaniemi 等^[8]报道 316 例复发性声门型喉癌患者 5 年生存率为 45.0%。本组声门型喉癌患者复发再次挽救性手术治疗 22 例,其中 3 年生存率为 63.2%,5 年生存率为 40.2%。其中 1 例患者二次手术治疗和一次术后放疗后再次复发的喉癌患者,再次挽救性手术使用游离股前外侧皮瓣、带蒂胸大肌皮瓣联合游离空肠瓣分别修复舌、颈部皮肤和下咽黏膜环周缺损,术后恢复好,生存 3 年余。

声门区的淋巴管网少,解剖屏障致密,一定程度上延缓了声门区喉癌向周围侵犯及淋巴结转移,故早期声门型喉癌很少发生颈部转移。当声门型喉癌侵犯声门上下区结构时,颈部转移率则会上升^[9]。淋巴结转移的患者临床分期更晚,疗效变差,本组声门型喉癌颈淋巴结转移率为 17.7% (40/226),pN0 期患者 186 例,3 年 OS 为 91.9%,5 年 OS 为 81.2%;pN+ 期患者 40 例,3 年 OS 为 70.0%,5 年 OS 为 47.5%,差异显著($P < 0.05$)。本组 cN0 患者颈淋巴结隐匿性转移 9.5%,说明颈清扫术在预防和治疗中晚期声门型喉癌患者的颈部转移具有重要意义。术后颈淋巴结复发,其浸润性更强,更容易侵犯周围颈部血管神经,手术常常切不干净,甚至失去再次手术和放疗的机会,严重威胁患者的生命安全。本组颈部无淋巴结复发组患者 5 年 OS 为 77.8%,颈部有淋巴结复发组 5 年 OS 为 42.1%。分析淋巴结复发的原因可能有:①咽喉部癌灶复发时,向上侵犯到富有淋巴管网的咽部和残喉组织,造成了喉咽和颈 II、III 区淋巴结复发,本组合并咽喉部和颈部复发 5 例,故出现颈淋巴结复发时,需要仔细检查喉、咽部有无肿瘤复发;②喉癌侵犯声门下,需行 VI 区淋巴结清扫,必要时切除部分甲状腺,减少颈部合并造瘘口复发^[10],本组有 2 例患者术后病理证实为造瘘口合并颈 VI 区淋巴结复发。因为复发的淋巴结转移性癌外侵性强,必须术后定期复查,及早治疗以提高局部控制率,B 超检查颈淋巴结无创、经济、灵敏,是最佳的选择,当 B 超怀疑颈部淋巴转移时再选用 MRI 等检查决定手术与否。

综合治疗是治疗癌症的原则。由于放疗特有的

毒副反应^[11],早期声门型喉癌推荐单一手术治疗^[12]。而Ⅲ、Ⅳ期声门型喉癌患者,建议术后放疗,以减少肿瘤局部复发,提高患者长期生存时间^[13-14]。由于喉原发灶切缘阳性者极少,一般术后放疗主要针对颈部淋巴结转移或可疑转移,以及喉癌外侵的患者。高云生等^[15]总结:淋巴结转移数目大于2枚、直径大于3 cm、包膜外受侵,切缘阳性,神经受侵,脉管内癌栓等患者术后需要辅助放疗。本组中Ⅲ期及以上患者完成术后辅助放疗占49.6%(67/135)。本组术后放疗组3年OS为86.6%;5年OS为73.1%,术后未放疗组3年OS为77.9%;5年OS为57.4%,两组比较差异显著($P=0.039$),由此可见术后辅助放疗使局部晚期声门型喉癌患者获益。

4 结论

合理的颈部淋巴结清扫和术后放疗可以提高局部晚期声门型喉癌的疗效;Ⅲ、Ⅳ期患者术后局部/颈淋巴结复发风险高,需要密切随访,积极的挽救性手术仍是患者复发后主要的治疗方法。

参考文献:

- [1] Du L, Li H, Zhu C, et al. Incidence and mortality of laryngeal cancer in China, 2011[J]. Chin J Cancer Res, 2015, 27(1): 52-58.
- [2] Haapaniemi A, Koivunen P, Saarilahti K, et al. Laryngeal cancer in Finland: A 5-year follow-up study of 366 patients[J]. Head Neck, 2016, 38(1): 36-43.
- [3] Megwalu UC, Sikora AG. Survival outcomes in advanced laryngeal cancer[J]. JAMA Otolaryngol Head Neck Surg, 2014, 140(9): 855-860.
- [4] 谢李, 陈杰, 黄文孝, 等. 环状软骨上喉次全切除术术后喉功能的临床分析[J]. 中国耳鼻咽喉颅底外科杂志, 2013, 19(4): 287-291.
- [5] Xie L, Chen J, Huang WX, et al. Clinical analysis of laryngeal function after supracricoid partial laryngectomy[J]. Chin J Otorhinolaryngol Skull Base Surg, 2013, 19(4): 287-291.
- [6] Hoffman HT, Porter K, Karnell LH, et al. Laryngeal cancer in the United States: changes in demographics, patterns of care, and survival[J]. Laryngoscope, 2006, 116(9 Pt 2 Suppl 111): 1-13.
- [7] van Dijk BA, Karim-Kos HE, Coebergh JW, et al. Progress against laryngeal cancer in The Netherlands between 1989 and 2010[J]. Int J Cancer, 2014, 134(3): 674-681.
- [8] Yeh DH, Sahovaler A, Fung K. Reconstruction after salvage laryngectomy[J]. Oral Oncol, 2017, 75: 22-27.
- [9] Haapaniemi A, Väisänen J, Atula T, et al. Predictive factors and treatment outcome of laryngeal carcinoma recurrence[J]. Head Neck, 2017, 39(3): 555-563.
- [10] 胡艳红, 王东海, 赵国锋, 等. 声门上型喉癌 cN0 患者颈部淋巴结转移的相关因素分析[J]. 中国耳鼻咽喉颅底外科杂志, 2014, 20(1): 50-52.
- [11] Hu YH, Wang DH, Zhao GF, et al. The related factors in cervical lymph node metastasis in patients with supraglottic carcinoma of cN0 stage[J]. Chin J Otorhinolaryngol Skull Base Surg, 2014, 20(1): 50-52.
- [12] Wierzbicka M, Leszczyńska M, Młodkowska A, et al. The impact of prelaryngeal node metastases on early glottic cancer treatment results[J]. Eur Arch Otorhinolaryngol, 2012, 269(1): 193-199.
- [13] Karlsson T, Bergström L, Ward E, et al. A prospective longitudinal study of voice characteristics and health-related quality of life outcomes following laryngeal cancer treatment with radiotherapy[J]. Acta Oncol, 2016, 55(6): 693-699.
- [14] Misono S, Marmor S, Yueh B, et al. Treatment and survival in 10,429 patients with localized laryngeal cancer: A population-based analysis[J]. Cancer, 2014, 120(12): 1810-1817.
- [15] Rodrigo JP, Grilli G, Shah JP, et al. Selective neck dissection in surgically treated head and neck squamous cell carcinoma patients with a clinically positive neck: Systematic review[J]. Eur J Surg Oncol, 2018, 44(4): 395-403.
- [16] Skóra T, Nowak-Sadzikowska J, Mucha-Matecka A, et al. Postoperative irradiation in patients with pT3-4N0 laryngeal cancer: results and prognostic factors[J]. Eur Arch Otorhinolaryngol, 2015, 272(3): 673-679.
- [17] 高云生, 胡超苏. 头颈部鳞癌的术后放疗[J]. 中国癌症杂志, 2007, 17(4): 344-348.
- [18] Gao YS, Hu CS. Postoperative radiotherapy for head and neck squamous cell cancer[J]. China Oncology, 2007, 17(4): 344-348.

(收稿日期:2018-12-04)

本文引用格式:崔 捷, 陈 杰, 黄文孝, 等. 226 例声门型喉癌预后及影响因素分析[J]. 中国耳鼻咽喉颅底外科杂志, 2019, 25(5): 513-517. DOI:10.11798/j.issn.1007-1520.201905013

Cite this article as: CUI Jie, CHEN Jie, HUANG Wen-xiao, et al. The prognosis and affecting factor analysis of glottic cancer in 226 cases[J]. Chin J Otorhinolaryngol Skull Base Surg, 2019, 25(5): 513-517. DOI: 10.11798/j.issn.1007-1520.201905013