

• 研究报告 •

复发性喉癌的外科挽救治疗

徐夏^{1△} 李湘平¹ 刘雄¹ 田文栋¹

[摘要] 目的:探讨喉癌复发患者采用手术治疗的疗效及预后。方法:采用挽救性手术治疗 43 例复发喉癌患者。采用 Kaplan-Meier 法计算生存率,Log-rank 检验单因素分析临床因素对预后的影响。结果:挽救术后并发症为 23.3%(10/43),其中感染及咽瘘发生率 18.6%(8/43)。挽救手术后随访满 3 年有 32 例患者,3 年生存率为 56.3%,满 5 年有 25 例患者,5 年生存率为 32.0%,首诊分期与 3 年生存率相关($P < 0.05$)。喉内复发组及喉功能保留组预后较好,但差异无统计学意义。结论:挽救性手术是复发性喉癌较好的治疗方法,其预后与首诊分期相关,对局部复发的喉癌患者选择性保留喉功能可获得较好的疗效及预后。

[关键词] 喉肿瘤;复发;挽救疗法;预后

doi:10.13201/j.issn.1001-1781.2014.07.013

[中图分类号] R739.65 **[文献标志码]** A

Salvage surgery for recurrent laryngocarcinoma

XU Xia LI Xiangping LIU Xiong TIAN Wendong

(Department of Otolaryngology Head and Neck Surgery, Nanfang Hospital, Southern Medical University, Guangzhou, 510515, China)

Corresponding author: LI Xiangping, E-mail: li321162@qq.com

Abstract Objective: To study the curative effect and prognosis of salvage surgery performed for recurrent laryngocarcinoma. **Method:** The clinical data of 43 patients with salvage surgery for recurrent laryngocarcinoma hospitalized in Nanfang Hospital between 2003 and 2011 were analyzed retrospectively. Survival analysis was performed by using Kaplan-Meier method and prognosis factors were analyzed by Log-rank test. **Result:** After salvage surgery, 10 (23.3%) patients developed postoperative complications. Pharyngocutaneous fistula and infection occurred in 8 (18.6%) patients. Kaplan-Meier analysis showed that patients survived for 3-year ($n=32$) and 5-year ($n=25$) after salvage surgery were 56.3% and 32.0% respectively. Univariate analysis indicated that clinical stage in the first diagnosis was significantly correlated with 3 year overall survival ($P < 0.05$). Local recurrence of laryngeal cavity group and preservation of laryngeal function group had a good prognosis respectively, but no significant difference between them. **Conclusion:** Salvage surgery is a good choice for recurrent laryngeal carcinoma. Outcomes of these patients were correlated with clinical stages. Laryngeal function preserving surgery for local recurrent laryngeal carcinoma can achieve a expected curative effect and prognosis.

Key words laryngeal neoplasms; recurrence; salvage surgery; prognosis

依据 NCCN2010 喉癌治疗指南,喉癌首次治疗目前主要有 2 种方式:以放疗为主或放化疗同期

治疗,这是国外喉癌治疗的主要选择模式,意义在于保留喉发声功能。以手术为主的治疗模式是目前国内常用的治疗模式,根据临床分期、生长部位决定不同术式,并决定术后是否放疗或化疗。无论

¹广州市南方医院耳鼻咽喉头颈外科(广州,510515)

通信作者:李湘平, E-mail: li321162@qq.com

[△]现在广州军区广州总医院耳鼻咽喉头颈外科(广州, 510010)

[12] COLEBATCH J G, DAY B L, BRONSTEIN A M, et al. Vestibular hypersensitivity to clicks is characteristic of the Tullio phenomenon[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1998,65:670-678.
[13] BRANTBERG K, VERRECCHIA L. Testing vestibular-evoked myogenic potentials with 90-dB clicks is effective in the diagnosis of superior canal dehiscence syndrome[J]. Audiol Neurootol, 2009,14:54-58.
[14] BRANDT T. 1999. Vertigo: its multisensory syndromes [M]. 2nd edition. revised; London: Springer-Verlag.
[15] ABU-ARAFEH I, RUSSELL G. Paroxysmal vertigo as a migraine equivalent in children: a population-

based study[J]. Cephalalgia, 1995,15:22-25.
[16] Headache Classification Committee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders. 2nd Edition[J]. Cephalalgia, 2004,24(Suppl 1):1-160.
[17] HAGINOMORI S, SANDO I, MIURA M, et al. Medial high jugular bulb[J]. Otol Neurotol, 2001, 22:423-425.
[18] SCHMERBER S, LEFOURNIER V, LAVIEILLE J P, et al. Endo-lymphatic duct obstruction related to a jugular bulb diverticulum: high resolution CT and MR imaging findings[J]. Clin Radiol, 2002,57:424-428.

何种治疗方式,其 5 年生存率比较差异并不显著,都存在肿瘤复发风险,文献报道复发率为 10%~20%^[1]。对于复发性喉癌的治疗,国内外文献报道均倾向于挽救性手术治疗,可在一定程度上延长患者生存时间,改善生活质量^[2-5]。本文回顾性分析我院 2003-01—2011-12 采用挽救性手术治疗 43 例复发性喉癌患者临床资料,分析外科挽救手术的手术方式选择及临床疗效,以期对复发性喉癌的治疗提供参考。

1 资料与方法

1.1 临床资料

采用挽救性手术治疗 43 例复发性喉癌患者,男 42 例,女 1 例;复发时年龄 39~80 岁,中位年龄 56 岁;复发时间为 2~144 个月,平均 21 个月。纳入条件:①病理证实为喉癌复发,并与首诊病理结果相符;②临床资料与随访资料完整;③复发后以采用挽救性手术治疗为主。

1.2 首诊时诊治情况

43 例喉癌患者经活检和术后病理证实均为鳞状细胞癌。根据 2010 年 NCCN 喉癌分期标准:声门上型 6 例,声门型 36 例,声门下型 1 例。首诊各临床分期与治疗方式见表 1。其中单纯放疗 7 例,1 例Ⅲ期患者拒绝手术,要求放疗;9 例喉内激光手术患者,术后放疗 2 例(院外放疗);20 例部分喉切除同期颈清扫者 3 例,术后放疗 8 例;7 例全喉切除同期颈清扫者 3 例,术后放疗 3 例。

表 1 首诊临床分期与治疗方式 例

治疗方式	例数	临床分期			
		I	II	III	IV
单纯放疗	7	2	4	1	0
喉内手术	9	7	2	0	0
部分喉切除	20	6	12	1	1
全喉切除	7	0	0	4	3

1.3 复发后的诊治情况

43 例喉癌患者经过 2~144 个月先后复发,并经活检病理证实,病理类型均与首诊相符。对所有患者均进行电子喉镜、颈部 CT 或 MRI 检查,排除全身远处转移情况。对复发肿瘤的部位、范围及淋巴结转移情况进行全面细致的评估后选择相应的术式。喉内复发者 19 例,手术均以保留喉功能为主,14 例(73.7%)保留喉功能,其中支撑喉镜下激光切除术 4 例,单纯部分喉切除术 8 例,部分喉切除加颈清扫 2 例,全喉切除 5 例;喉外侵犯 12 例,均采用全喉切除术,其中 8 例淋巴结转移者行选择性或根治性淋巴结清扫术;单纯颈淋巴结转移 12 例,手术以根治性淋巴结清扫术为主。本组患者围手术期行辅助放化疗 27 例,化疗方案为 PF 2~4

个疗程,放疗剂量 50~70 Gy。

1.4 随访

所有患者术后均定期门诊随访,常规电子喉镜检查,对怀疑复发的患者行 CT 或 MRI 检查,必要时局部活检以排查再次复发。

1.5 统计学方法

统计学分析应用 SPSS 16.0 软件分析,应用 Kaplan-Meier 法计算手术后总生存率,采用 Log-rank 检验单因素分析临床因素对预后的影响。

2 结果

2.1 手术并发症

43 例患者中有 10 例发生术后并发症,其中 8 例感染伴咽瘘,1 例喉瘘,1 例颈部大出血;其中 9 例经对症治疗后愈合,1 例放弃治疗。无危及生命的严重并发症发生。

2.2 随访结果

随访起始时间为复发后施行手术日期,截止时间为 2012 年 7 月 31 日。43 例行挽救性手术后均未失访,其中 14 例经挽救手术治疗后再次局部复发或转移,再次复发率为 32.6%(14/43);4 例再次手术,其中 1 例行气管造瘘口复发癌广泛切除术+甲状腺全切除术+食管前壁切除修补术+带蒂胸大肌皮瓣取颈前皮肤气管造瘘口修复术,2 例行全喉切除加颈清扫术,还有 1 例行气管造瘘口肿瘤切除+邻近皮瓣修复术,最多手术次数为 4 次。应用 Kaplan-Meier 法计算术后总生存率,见图 1。随访满 3 年者 32 例,3 年生存率为 56.3%;满 5 年者 25 例,5 年生存率为 32.0%。发生远处转移 5 例,其中肺转移 4 例,骨转移 1 例。共死亡 20 例:局部复发 8 例,远处转移 5 例,并发症 1 例(颈淋巴结转移侵犯大血管出血),其他原因 3 例,原因不明 3 例。

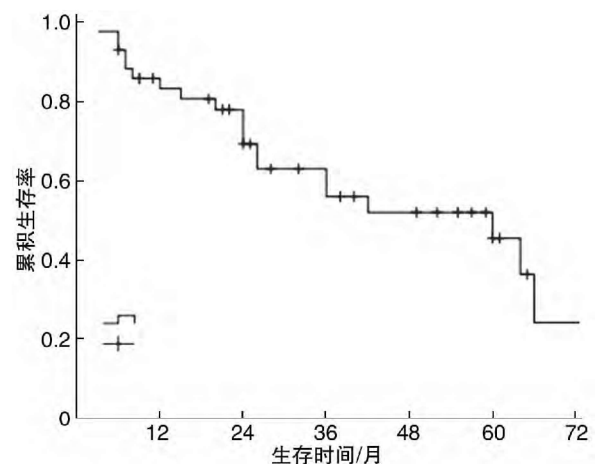


图 1 43 例复发性喉癌挽救手术后 Kaplan-Meier 法生存曲线

2.3 复发后预后因素分析

分析喉癌挽救手术随访满 3 年的 32 例患者的临床因素与 3 年生存率的关系,发现首诊分期不同的患者 3 年生存率差异有统计学意义($P < 0.05$),其他各因素比较差异均无统计学意义($P > 0.05$),见表 2。

表 2 3 年生存率预后因素分析

临床因素	例数	3 年生存率
年龄		
≤65 岁	24	10(41.7)
>65 岁	8	6(75.0)
复发时间		
≤12 月	21	9(42.9)
>12 月	11	7(63.6)
首诊分期		
I~II 期	23	15(65.2)
III~IV 期	9	3(33.3) ¹⁾
复发部位		
喉内	10	7(70.0)
喉外	11	4(36.4)
颈部淋巴	11	5(45.5)
喉功能		
保留	12	10(83.3)
不保留	20	8(40.0)
颈淋巴处理		
颈清扫	27	14(51.9)
不清扫	5	4(80.0)
治疗方式		
单纯手术	9	6(66.7)
综合治疗	23	12(52.2)

与 I~II 期比较,¹⁾ $P < 0.05$ 。

3 讨论

喉癌治疗后复发原因,除喉癌细胞本身的生物学特点导致复发外,文献报告喉癌复发与其临床分期、治疗方法的选择等密切相关。于锋等^[6]分析喉部分切除术复发的原因,提出复发与肿瘤原发部位、临床分期、术式选择失当有关。随着放化疗技术的进步,以及对喉癌患者生存质量、喉功能保全问题的关注,临床上对喉癌的治疗模式趋于保守,更多的医生及患者在条件允许的情况下更倾向于保留喉功能的综合治疗方式。本组单纯放疗复发的 7 例中有 4 例为 II 期患者,均为 T₂ 期;有 1 例 III 期患者为声门型肿瘤侵犯声门旁间隙,且为 T₃N₀M₀ 期,患者拒绝手术,要求放疗。文献报道单纯放疗在 T₁ 期患者中与手术有相同的疗效,但 T₂ 期以上的肿瘤范围较大,浸润较广,单纯放疗不易根治容易复发,选择单纯放疗需谨慎^[7-8]。支撑喉镜下激光手术因为暴露肿瘤局限,无法准确判断

安全切缘,容易残留。本组 9 例经支撑喉镜手术患者复发时间均在 12 个月以内,中位数为 5 个月,最短 2 个月,说明复发可能为肿瘤残留所致,这部分患者要加强术后复查,在术后 1 年内要密切随访,勤查电子喉镜,及时发现复发征象。我们的经验是术后半年每隔 1 个月复查电子喉镜,半年以后每隔 3 个月复查,必要时复查 CT。而 20 例部分喉切除术后 12 例发生喉内局部复发,可能因过分强调保留组织重建喉功能,造成切除范围不足。7 例全喉切除的晚期患者有 2 例切缘阳性,4 例未作颈清扫术,也可能是切除范围不够导致肿瘤残留复发。因此,根据肿瘤的临床表现正确选择首次治疗方式对防止复发尤为重要,对于早期患者可选用放疗或喉内手术,但要密切随访复查;对于中晚期患者,以手术治疗为主,保留喉功能的同时要充分利用术中冷冻病理检查,保证切缘足够安全,必要时可进行预防性颈廓清术或术后辅助放化疗,对预防术后复发有积极意义。

喉癌复发的治疗对于临床医生来说是一个棘手的问题,对于复发后治疗方式的选择,文献报道均倾向于挽救性手术。复发的肿瘤常呈侵袭性发展,浸润范围大,既往患者已接受过放疗及手术,体质较差,且颈部解剖结构不清,这些都给再次手术带来诸多困难。既往对于复发性喉癌患者,多采用全喉切除术,患者生活质量严重下降,5 年生存率并没有得到明显提高。近年来随着影像技术、外科技技术和放射技术的改进,使得许多喉癌患者在复发早期就得到确诊,手术、放疗及化疗的综合应用也进一步提高了喉功能的保存率,延长了患者的生存期,取得较好疗效。刘玉和等^[9]统计 16 例气管造口复发癌,非手术组 3~7 个月死亡,手术组的生存期延长到 5~68 个月。Lusardi 等^[7]统计了 1 418 例喉癌挽救性手术患者,发现 ≥80 岁的高龄患者生存率与 65~79 岁患者无统计学差异。本研究在 3 年生存率预后因素分析中显示年龄对于生存率的影响差异无统计学意义($P > 0.05$),大于 65 岁患者 3 年生存率反而较低龄患者高,初诊分期则与 3 年生存率显著相关($P < 0.05$),说明喉癌挽救性手术可明显延长患者生存期,且不受年龄的限制,只与肿瘤侵犯情况相关。本组复发患者选择手术方式的原则是:①在肿瘤完整切除的基础上尽量保存喉功能或正常组织,19 例复发患者得以保留了喉功能,其中 4 例行激光手术,10 例行部分喉切除术,5 例行淋巴清扫术;②没有把握根治的肿瘤则在术后充分利用放化疗等综合治疗,本组 17 例患者术后行辅助放化疗;③没有根治手术指证的肿瘤,在患者同意的情况下,适当实行减瘤术,改善患者生活质量,延长生存期,12 例做了单纯颈部淋巴结清扫,3 例在二次治疗后发生远处转移的情况下做了

颈部减瘤术。是否保留喉功能,主要依据解剖结构是否清楚、复发肿瘤的大小、边界以及残喉修复潜力。对喉癌复发后的治疗,不仅要考虑复发灶的治疗,还要考虑全身状况,包括心理治疗、营养支持等,在术式的选择上并不需要“一刀切”地采用全喉切除术,而是采取个体化针对性治疗,部分患者可以保留喉功能。在本组 36 例非全喉切除后复发患者中,有 19 例(52.8%)保留了喉功能。至于挽救性手术后是否行放化疗,目前尚无大样本的临床资料报告生存率,理论上如初次治疗不是放疗,术后辅以放疗、化疗,可改善患者预后,减少再复发可能性。由于本组样本太少,并且无法随机分组比较,也不能提示术后综合治疗能改善复发性喉癌的预后。

喉癌患者经过初次治疗后机体免疫功能下降,局部血液循环差,心理承受能力也差,再次手术易出现术后并发症。文献报道主要的并发症是感染及咽瘘, van der Putten 等^[10]对 120 例放疗失败的喉癌患者施行挽救性手术,67 例(56%)出现并发症,其中咽瘘发生率为 30%。邸斌等^[4]对 72 例放疗后复发的喉癌患者施行全喉切除术+颈清扫术,30 例(41.7%)出现并发症,咽瘘发生率为 20.8%。刘文胜等^[5]对 77 例喉部分切除术后复发患者施行挽救手术,7 例(9.1%)发生并发症,5 例为咽瘘。本组有 10 例(23.3%)术后出现明显的并发症,主要是局部感染及咽瘘(18.6%)。咽瘘发生的原因考虑与经过首次放射或手术治疗后喉、颈部血液循环差有关。挽救性手术需更认真地处理创口,仔细缝合关闭咽腔黏膜,如缺损组织太多,则同期行转移皮瓣修复,术后加强抗感染措施、增加营养以及局部换药处理,对保守治疗不能愈合的病例采取手术修补。文献报道喉癌挽救性手术的 3 年生存率为 45.8%~59.1%,5 年生存率为 29%~78%, Goodwin 等(2000)对 1 080 例手术挽救的喉复发癌进行了 Meta 分析发现手术挽救的 5 年生存率为 39%。本组患者 3 年生存率为 56.3%,与文献报道近似,基本反映了挽救手术的效果;5 年生存率为 32%,生存率偏低,可能与随访时间不够有关。影响喉癌挽救性手术预后的主要临床因素为年龄、临床分期、TN 分期等, Fowler 等(2006)认为年龄、发生部位、pN 分期、切缘病理、颈阳性淋巴结包膜侵犯、颈阳性淋巴结个数与喉癌挽救性手术的预后有关。邸斌等^[4]提出复发癌 N 分期(rN)、肿瘤放疗失败类型、切缘情况、浸润深度、有无颈淋巴转移、淋巴结包膜侵犯和颈部非淋巴结构侵犯与患者的预后有关。我们分析了年龄、复发间隔时间、首诊分期、复发部位、是否保留喉功能、颈部淋巴结处

理及整体治疗方式等临床因素与 3 年生存率的关系,发现首诊分期不同的患者 3 年生存率有统计学差异($P < 0.05$)。其中喉内复发的患者 3 年生存率明显高于喉外及颈部淋巴结转移的患者,喉功能保留组的预后也明显高于未保留组($P > 0.05$),提示对于复发性喉癌的喉内复发患者行保留喉功能的挽救性手术是可行有效的。

总之,复发性喉癌的挽救性手术仍然是国内外最推崇的治疗方式,其目的主要是挽救生命,延长生存期,而功能保留需在保证肿瘤能彻底切除的情况下考虑。手术除残喉处理外,要重视颈淋巴结的处理,淋巴结转移的再次手术很难避免再复发,手术后的综合治疗有利于延长患者的生存期。

参考文献

- [1] SILVER C E, BEITLER J J, SHAHA A R, et al. Current trends in initial management of laryngeal cancer: the declining use of open surgery[J]. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2009, 266: 1333-1352.
- [2] JEONG W J, JUNG Y H, KWON S K, et al. Role of surgical salvage for regional recurrence in laryngeal cancer[J]. *Laryngoscope*, 2007, 117: 74-77.
- [3] PIAZZA C, PERETTI G, CATTANEO A, et al. Salvage surgery after radiotherapy for laryngeal cancer: from endoscopic resections to open-neck partial and total laryngectomies[J]. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 2007, 133: 1037-1043.
- [4] 邸斌, 李晓明, 尚耀东, 等. 喉癌单纯放疗失败挽救性喉切除术远期疗效及预后分析[J]. *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2011, 46(6): 495-500.
- [5] 刘文胜, 徐震纲, 张彬, 等. 喉部分切除术后复发癌的外科挽救治疗[J]. *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2011, 46(6): 501-504.
- [6] 于锋, 董玉礼. 喉部分切除术失败原因分析[J]. *肿瘤*, 2002, 22(2): 147-149.
- [7] LUSARDI J J, BUCHANAN P M, CHRISTOPHER K M, et al. Salvage surgery following radiation failure for laryngeal cancer in elderly patients[J]. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2011, 145: 759-766.
- [8] GANLY I, PATEL S G, MATSUO J, et al. Results of surgical salvage after failure of definitive radiation therapy for early-stage squamous cell carcinoma of the glottic larynx[J]. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 2006, 132: 59-66.
- [9] 刘玉和, 肖水芳, 郭敏. 全喉切除术后气管造口复发癌[J]. *中华耳鼻咽喉科杂志*, 2001, 36(3): 175-177.
- [10] VAN DER PUTTEN L, DE BREER, KUIK D J, et al. Salvage laryngectomy: Oncological and functional outcome[J]. *Oral Oncol*, 2011, 47: 296-301.

(收稿日期: 2013-09-14)