

区域性颈清扫术对 cN0 喉癌术后病理 颈淋巴结阳性的疗效分析

李晓雨¹ 李进让¹ 郭红光¹

[摘要] 目的:探讨区域性颈清扫术治疗 cN0 喉癌术后病理颈淋巴结阳性的安全性及有效性。方法:回顾性分析 2000-01-2016-06 在我科首次行原发灶切除+区域性颈清扫术(Ⅱ~Ⅳ区)的 120 例 cN0 喉鳞状细胞癌患者的临床资料,筛选出术后石蜡病理示颈部Ⅱ~Ⅳ区淋巴结阳性的患者(pN+)共 22 例,随访截止 2017 年 6 月。对 cN0 pN+喉癌患者术后的复发率和生存率作生存相关回归分析。结果:区域性颈清扫术后 cN0 喉癌的隐匿性转移率为 18.33%(22/120)。cN0 pN+患者术后 3 年局部复发率、颈部复发率、远处转移率分别为 41.18%、17.65%、17.65%;术后 5 年分别为 40.00%、13.33%、20.00%。采用 Kaplan-Meier 法计算术后 3、5 年总体生存率分别为 61.2%和 30.6%,无瘤生存率分别为 31.8%和 22.7%。采用 Log-Rank 检验各 T 分期与临床分型之间的总体生存率、无瘤生存率差异均无统计学意义(均 $P>0.05$)。Cox 回归分析总体生存率与年龄、局部颈部复发情况差异有统计学意义($RR=11.421, P=0.001; RR=5.211, P=0.022$)。Logistic 多因素回归分析,颈部局部复发与各因素之间差异无统计学意义($P>0.05$)。结论:cN0 pN+喉癌患者虽然局部复发率、死亡率较高,生存率较低,但颈部复发率较低,因此,Ⅱ~Ⅳ区域性颈清扫术对 cN0 pN+喉癌的颈部处理是一种安全有效的治疗方案。

[关键词] 根治性颈清扫术;淋巴结;转移;喉肿瘤;生存分析

doi:10.13201/j.issn.1001-1781.2017.23.003

[中图分类号] R739.65 [文献标志码] A

The effect of regional neck dissection on positive cervical lymph node of cN0 laryngeal carcinoma

LI Xiaoyu LI Jinrang GUO Hongguang

(Department of Otolaryngology Head and Neck Surgery, Navy General Hospital, Beijing, 100048, China)

Corresponding author: LI Jinrang, E-mail: entljr@sina.com

Abstract Objective: To evaluate the efficacy and safety of regional neck dissection in the treatment of cN0 laryngeal carcinoma with positive cervical lymph node. **Method:** A retrospective analysis of 120 cases with cN0 laryngeal squamous cell carcinoma who received the first time for primary tumor resection and regional neck dissection (Ⅱ-Ⅳ) in our hospital during the period of 2000.01-2016.06 were performed. Twenty-two patients with lymph node positive (pN+) were selected by postoperative paraffin pathology in Ⅱ-Ⅳ region and followed up to 2017.06. The recurrence rate, survival rate and survival related regression analysis of patients with stage cN0 pN+ laryngeal carcinoma were analyzed. **Result:** The cN0 laryngeal cancer occult metastasis rate was 18.33% (22/120) in regional neck dissection. Local recurrence, regional recurrence, distant metastasis rates of 3 and 5 years were 41.18%, 17.65%, 17.65% and 40.00%, 13.33%, 20.00%, respectively in cN0 pN+ patients. The overall survival rates of 3 and 5 years were 61.2% and 30.6% respectively, and the disease-free survival rate was 31.8% and 22.7%. There was no significant difference in overall and disease-free survival between the T staging or clinical classification ($P>0.05$). Cox regression analysis showed that overall survival was related to age and local-regional ($RR=11.421, P=0.001, RR=5.211, P=0.022$). Logistic multivariate regression analysis showed that local-regional recurrence was not related to each factor ($P>0.05$). **Conclusion:** Local recurrence rate and mortality rate of cN0 pN+ laryngeal carcinoma are higher, survival rate is lower, however, neck recurrence rate is low. Therefore, Ⅱ-Ⅳ neck dissection is a safe and effective treatment for neck of cN0 pN+ laryngeal carcinoma.

Key words radical neck dissection; lymph node; metastasis; laryngeal neoplasms; survival analysis

cN0 头颈部肿瘤的颈部处理方式目前仍存有争议。目前,cN0 喉鳞状细胞癌的颈部治疗方案尚无令人满意的疗效,尤其是针对声门上型喉癌,区

域性颈清扫术仍然是一个复杂且有争议的话题。由于目前缺乏术前确诊是否有颈部隐匿性转移的有效手段,并且颈部淋巴结有较高的隐匿性转移,隐性转移者生存率明显降低,何时采取何种手术方案进行针对性治疗成为争议的焦点^[1],因此,区域

¹ 海军总医院全军耳鼻咽喉头颈外科中心(北京,100048)
通信作者:李进让,E-mail:entljr@sina.com

性颈清扫术治疗 cN0 喉癌仍有争议^[2]。为此,本文回顾性分析 22 例颈部 II~IV 区淋巴结阳性(pN+)患者的临床资料,总结 cN0 隐匿性颈淋巴结转移的喉癌患者的复发、转移、死亡等情况,评估区域性颈清扫术对颈部淋巴结阳性 cN0 喉癌患者的疗效。

1 资料与方法

1.1 临床资料

回顾性分析 2000-01—2016-06 期间在我科首次行原发灶切除+区域性颈清扫术(II~IV 区)的 cN0 期喉鳞状细胞癌患者共 120 例,筛选出术后石蜡病理示颈部 II~IV 区淋巴结阳性(pN+)患者共 22 例,男 18 例,女 4 例;年龄 42~74 岁,平均(57.82±8.85)岁。其中 T1 期 4 例(声门上型 1 例,声门型 3 例)、T2 期 5 例(声门上型 4 例,跨声门型 1 例)、T3 期 12 例(声门上型及声门型各 5 例,声门下型及跨声门型各 1 例)、T4 期 1 例(声门上型 1 例)。

1.2 方法

所有患者术前检查均未发现颈部淋巴结转移及全身转移。22 例患者中部分喉切除 9 例、近全喉切除 7 例、全喉切除 6 例;单侧颈清扫术 8 例,双侧颈清扫术 14 例。术后病理示:低分化 3 例、中分化 12 例、高分化 7 例。对所有患者随访 12~177 个月,中位随访时间为 43 个月,随访截止 2017 年 6 月。其中复发 12 例,死亡 10 例,失访 4 例(失访时间分别为 12、16、60、84 个月),随访率为 81.8%。

1.3 统计学方法

采用 SPSS 18.0 统计软件进行数据分析,分类资料的比较采用 χ^2 检验,生存率的计算采用 Kaplan-Meier 法,生存率的比较采用 Log-Rank 检验,运用 Cox 回归分析生存相关性因素,运用 Logistic 多因素回归分析喉癌复发的相关性因素,检验水准采用 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 不同分期分型患者术后的复发情况

cN0 pN+ 喉癌患者术后 3 年局部复发 7 例(41.18%),颈部复发 3 例(17.65%),远处转移 3 例(17.65%);5 年局部复发 6 例(40.00%),颈部复发 2 例(13.33%),远处转移 3 例(20.00%)。12 例复发患者中,单纯局部复发 4 例,单纯全身转移 2 例,局部复发术后颈部复发 2 例(随后全身转移 1 例),局部复发术后全身转移 2 例,局部、颈部复发术后再次复发各 1 例。除 1 例删失、1 例单纯局部复发术后、1 例局部复发术后颈部复发术后外,其余 9 例均死亡。其中局部复发后行局部扩大切

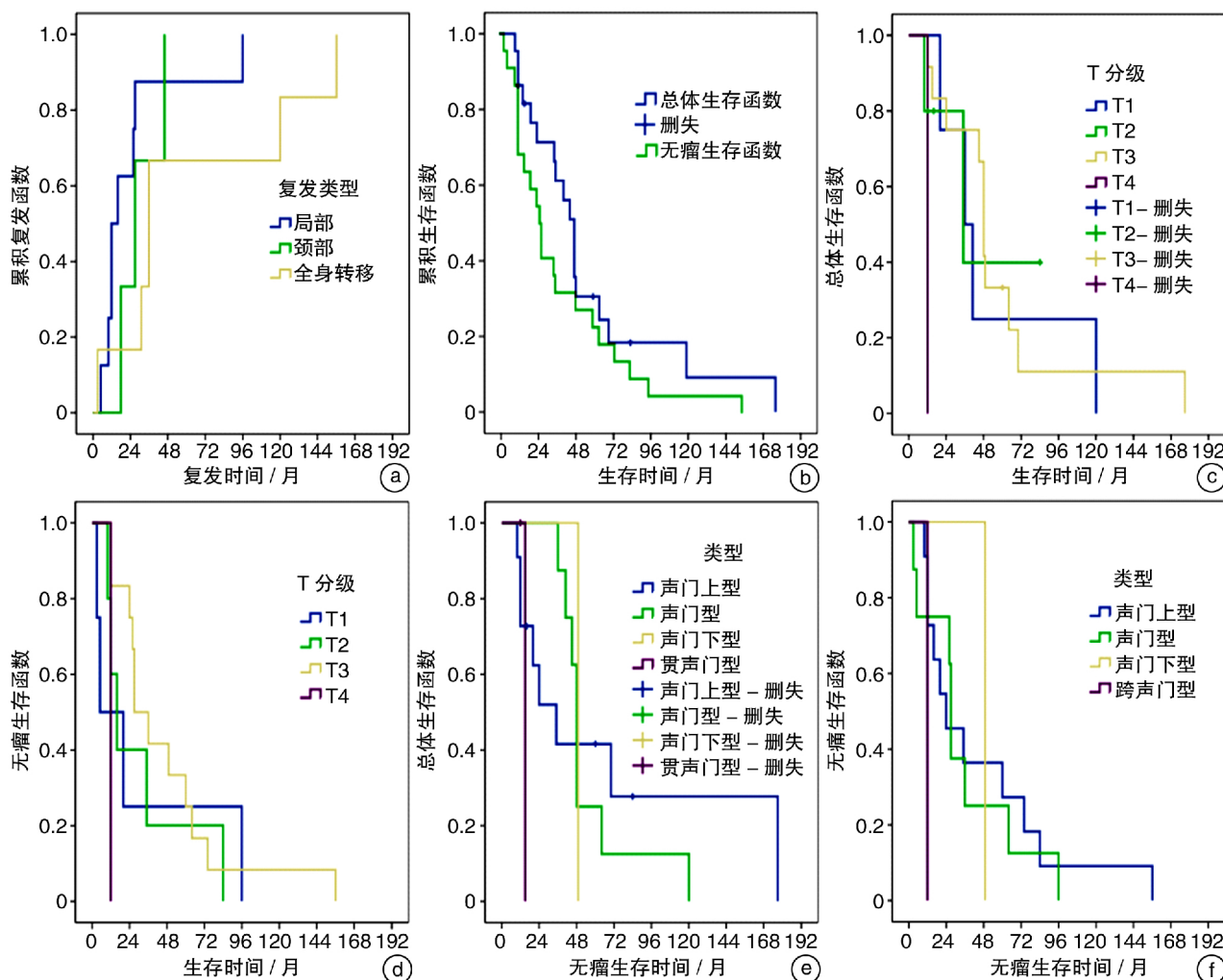
除+区域性颈清扫术 5 例,颈部淋巴结复发后行根治性颈清扫术 2 例,单纯局部复发肿物切除术 1 例,未手术 4 例(单纯全身转移 2 例,局部复发直接死亡 2 例)。此外,局部复发中位数时间为(12.00±2.83)个月、颈部复发为(27.00±7.35)个月、全身转移为(36.00±2.89)个月,术后 2 年以内 80% 的患者局部复发(图 1a)。10 例患者死亡,其中 3 例局部复发(侵犯食管 2 例、颈动脉 1 例),颈部淋巴结复发术后再次复发伴感染 1 例,肺部转移 5 例,窒息 1 例。

2.2 不同分期分型的生存率及生存分析

术后 3、5 年总体生存率分别为 61.2% 和 30.6%,无瘤生存率分别为 31.8% 和 22.7%(图 1b)。术后 5 年 T1、T2、T3 期总体生存率分别为 25.0%、40.0%、33.3%;无瘤生存率分别为 25.0%、20.0%、25.0%,Log-Rank 检验显示整体生存率差异无统计学意义($P>0.05$),见图 1c~d。术后 5 年声门上型、声门型总体生存率分别为 41.6% 和 25.0%;无瘤生存率分别为 27.3% 和 25.0%,Log-Rank 检验显示整体生存率差异无统计学意义($P>0.05$),见图 1e~f。运用 Cox 回归分析,cN0 pN+ 喉癌无瘤生存率与年龄、颈部局部复发、颈清扫术、病理分级有关($RR=7.541, P=0.006; RR=8.196, P=0.004; RR=3.896, P=0.048; RR=8.274, P=0.004$);cN0 pN+ 喉癌总体生存率与年龄、局部颈部复发有关($RR=11.421, P=0.001; RR=5.211, P=0.022$)。Logistic 多因素回归分析,局部颈部复发与年龄、分期分型、手术类型、颈清扫术、病理分级、阳性切缘、放疗无关($P>0.05$)。

3 讨论

颈淋巴结转移是影响头颈部鳞状细胞癌患者预后的最重要因素,由于颈部的处理在喉癌的治疗中起核心作用^[1,3-4],而且区域性淋巴结转移使生存率降低约 50%,因此颈部处理对颈部淋巴结的评估和治疗至关重要^[4]。但由于术前检查的局限性,CT、MRI 检查对颈部隐匿性转移的敏感度为 38%~78%,超声波引导下的细针穿刺细胞学检测的敏感性为 76%^[5],即便是 PET-CT 检查也有较高的假阴性(76%)^[4,6],无论何种术前评估检查都有 30%~75% 隐匿性转移遗漏的可能^[7],因此术前仍无法 100% 检测到颈部淋巴结的微转移。Hamoir 等^[4]在头颈部鳞状细胞癌颈清扫的治疗指南中指出 cN0 原发性头颈部鳞状细胞癌中有 $\geq 20%$ 的颈部隐匿性淋巴结转移,并建议进行预防性治疗。



a:各复发部位的累计复发率;b:生存率及无瘤生存率;c~d:各分期的总体及无瘤生存率;e~f:各分型的总体及无瘤生存率

图 1 cN0 颈部淋巴结阳性喉癌患者累计生存及复发函数

本研究中,cN0 喉癌患者颈部隐匿性转移率为 18.33%(22/120),与其他文献报道区域性颈清扫术后的转移率基本相符,如 cN0 早期喉癌 9.9%(10/101)^[3]、cN0 晚期喉癌 21.4%(70/327)^[5]、cN0 喉癌 18.2%(76/418)^[2]。而针对未检测出颈部转移的 cN0 喉癌患者最佳治疗方式仍存有争议^[3,8],即使同一研究组近年来所发表的 2 篇综述就具有各自不同的观点:把隐匿性转移率的截止点设定为 20%,如果隐匿性转移的风险超过 20%,则应对手术治疗的患者进行选择性的颈清扫^[9],而后一篇综述研究则表明,对于早期喉癌选择性颈清扫的结果似乎并不优于观察等待中的病例^[10]。但是如果选择观察等待,则存在以下问题^[2]:①隐匿性淋巴结转移会不可避免地发展成为明显的临床转移;②尽管有定期密切的随访,部分隐匿性转移患者颈部发展会延误最佳手术时机;③未治疗的隐匿性颈部转移患者远处转移的风险增加。

与 cN0 喉癌隐匿性转移复发后行颈清扫术的

患者对比,虽然区域性颈清扫术对术后 5 年总体生存率(72.2% vs 54.1%, $P>0.05$)的改善并不明显,但远处转移的死亡率明显降低(7.4% vs 21.9%, $P<0.05$)^[2]。对于早期 cN0 喉癌,区域性颈清扫术与观察等待中的病例进行对比,虽然术后 5 年无瘤生存率(85.7% vs 85.4%, $P>0.05$)的改善并不明显,但得到较好的颈部控制率(96.0% vs 90.3%, $P>0.05$),且 pN0 比 pN+ 患者有更好的总体生存率(74.6% vs 46.9%, $P>0.05$)、无瘤生存率(88.4% vs 53.6%, $P>0.05$)和颈部控制率(98.6% vs 62.5%, $P<0.01$),此外观察等待的患者颈部复发率是采取区域颈清扫术患者的 3 倍(8.1% vs 3.0%)^[3]。对于晚期喉癌来说,与区域性颈清扫术+术后放疗相比,单纯区域性颈清扫术后 5 年和 10 年无瘤生存率均明显降低(77% vs 81%;29% vs 74%, $P<0.05$),且这些颈部复发患者的无瘤生存率极低(12% vs 0, $P<0.01$)^[5]。

本研究中,cN0 pN+ 喉癌患者颈部复发率为

13.63%，略高于其他文献所报道的 cN0 头颈部鳞状细胞癌区域性颈清扫(或)改良根治性颈清扫术后的复发率(2.9%~11.3%)^[5]。Psychogios 等^[3]报道术后 5 年无瘤生存率为 22.7%，明显低于上述 cN0 无瘤生存率，总体生存率为 30.6%，接近于 pN+ 46.9%，这可能与 cN0 pN+ 患者样本量有限有关。此外，因为部分阳性淋巴结未行具体分期，所以不能对淋巴结分期与生存率做相关性分析。但所有病理阳性的淋巴结均未见包膜外侵犯。Psychogios 等^[3]报道 cN0 患者颈部隐匿性转移淋巴结直径为 6~24 mm，平均 17 mm，且术后 5 年无瘤生存率从 79% 降至 12% ($P < 0.01$)。有文献报道淋巴结隐匿性转移主要集中在 II~IV 区，颈部淋巴结复发 87.5% 在 II~IV 区，75% 在 II 区和 IV 区^[1,5]。I 区(0.3%~2.0%)和 V 区(1.6%~3.0%)隐匿性转移率极低，而且 IV 区(0~0.61%)淋巴结复发率极低^[1,4,5,11]。上述数据提示区域性颈清扫可局限于 II~IV 区，也避免了 IV 区清扫导致的副神经的损伤。然而多数研究报道认为^[1,3,5,9]，只要隐匿性转移率达到 15%~20% 就足以采取 II~IV 区颈清扫术，能够避免潜在的复发使得部分 pN0 患者避免后续治疗，而当颈部淋巴结复发或发现第二恶性肿瘤后则可以采用放疗^[10,12-13]。

因此，2014 年 Marc Hamoir 等头颈部鳞状细胞癌颈清扫治疗指南中明确表明^[4]，对于 cN0 喉鳞状细胞癌患者，选取 II~IV 区区域性颈清扫是合适的，而且被认为是治疗高风险隐匿性淋巴结转移的 cN0 患者的最佳方法。本研究表明，cN0 pN+ 喉癌患者与 cN0 喉癌相比，术后总体及无瘤生存率较低，局部复发率较高，尤其声门型、T3 期喉癌占 50% 以上，而且生存率与年龄及局部颈部复发明显相关。虽然局部颈部复发与年龄、分期分型、手术类型、颈清扫侧别、病理分型、阳性切缘及放疗无关，但事实上，风险与原发肿瘤特征(部位、大小、分级、浸润程度、分子生物学特性)有关，上述因素的单一和累积的重要性尚不清楚^[1]，但可以肯定的是高风险的局部复发和远处转移是导致预后较差的主要原因^[4]。所以建议对 cN0 颈淋巴结阳性患者采取术后放疗。本文 cN0 pN+ 患者颈部复发率为 13.6%(3/22)，略高于文献报道 cN0pN+ 的复发率 5.7%(4/70)、8.6%(6/70)^[1,5]，所以本文肯定了 II~IV 区区域性颈清扫术对 cN0 颈淋巴结阳性喉癌患者的积极作用。

参考文献

[1] SPRIANO G, PIANATANIDA R, PELLINI R, et al.

Elective treatment of the neck in squamous cell carcinoma of the larynx: clinical experience [J]. *Head Neck*, 2003, 25: 97-102.

[2] GALLO O, BODDI V, BOTTAI G V, et al. Treatment of the clinically negative neck in laryngeal cancer patients [J]. *Head Neck*, 1996, 18: 566-572.

[3] PSYCHOGIOS G, MANTSOPOULOS K, KOCH M, et al. Elective neck dissection vs observation in transorally treated early head and neck carcinomas with cN0 neck [J]. *Acta Otolaryngol*, 2013, 133: 313-317.

[4] HAMOIR M, SCHMITZ S, GREGOIRE V. The role of neck dissection in squamous cell carcinoma of the head and neck [J]. *Curr Treat Options Oncol*, 2014, 15: 611-624.

[5] DIAS F L, LIMA R A, MANFRO G, et al. Management of the N0 neck in moderately advanced squamous carcinoma of the larynx [J]. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2009, 141: 59-65.

[6] ROSKO A, BIRKELAND A, SHUMAN A, et al. Positron emission tomography-CT prediction of occult nodal metastasis in recurrent laryngeal cancer [J]. *Head Neck*, 2017, 39: 980-987.

[7] LOHUIS P J, KLOP W M, TAN I B, et al. Effectiveness of therapeutic (N1, N2) selective neck dissection (levels II to V) in patients with laryngeal and hypopharyngeal squamous cell carcinoma [J]. *Am J Surg*, 2004, 187: 295-299.

[8] TEYMOORTASH A, WERNER J A. [Current advances in diagnosis and surgical treatment of lymph node metastasis in head and neck cancer] [J]. *Laryngorhinotologie*, 2012, 91: S102-122.

[9] WEI W I, FERLITO A, RINALDO A, et al. Management of the N0 neck—reference or preference [J]. *Oral Oncol*, 2006, 42: 115-122.

[10] RODRIGO J P, SHAH J P, SILVER C E, et al. Management of the clinically negative neck in early-stage head and neck cancers after transoral resection [J]. *Head Neck*, 2011, 33: 1210-1219.

[11] DOS SANTOS C R, GONÇALVES FILHO J, MAGRIN J, et al. Involvement of level I neck lymph nodes in advanced squamous carcinoma of the larynx [J]. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 2001, 110: 982-984.

[12] FERLITO A, RINALDO A, SILVER C E, et al. Elective and therapeutic selective neck dissection [J]. *Oral Oncol*, 2006, 42: 14-25.

[13] TEYMOORTASH A, HOCH S, EIVAZI B, et al. Post-operative morbidity after different types of selective neck dissection [J]. *Laryngoscope*, 2010, 120: 924-929.

(收稿日期: 2017-07-26)