

321例下咽癌患者临床特征及两种治疗方式疗效分析

路铁¹ 李振东¹ 李树春¹ 李延国¹ 刘宏伟¹
姜力¹ 黄冬宁¹ 魏宏明¹ 刘翥¹

[摘要] **目的:**分析下咽鳞状细胞癌的临床特点、治疗效果及预后影响因素。**方法:**采用寿命表计算321例下咽鳞状细胞癌患者的总生存率,Kaplan-Meier法进行生存分析,组间差异采用Log-rank法检验,交叉表格法比较两种治疗方式的保喉率。Cox回归模型分析预后的独立影响因素。**结果:**321例患者中,采用手术+术后综合治疗197例,非手术综合治疗124例。全部患者1年、3年、5年总生存率分别为75.87%、49.39%和41.38%,中位生存时间为37.65个月。非手术综合治疗保喉率(41.94%)与手术+术后综合治疗保喉率(11.17%)比较,差异有统计学意义($P<0.01$)。单因素分析显示肿瘤临床分期、T分期、N分期、M分期、治疗方式对患者生存预后的影响具有统计学意义。Cox回归模型多因素分析显示生存率的独立影响因素为肿瘤T分期、N分期和治疗方式。**结论:**下咽癌仍是疗效较差的头颈部恶性肿瘤,具有恶性程度高、早期不易发现、易复发及转移、治疗创伤大等特点,治疗前应全面检查,明确肿瘤分期,选择合理的治疗方案,手术+术后综合治疗仍是中晚期下咽癌的主要治疗方式。

[关键词] 下咽肿瘤;癌,鳞状细胞;综合疗法;预后

doi:10.13201/j.issn.1001-1781.2019.03.022

[中图分类号] R739.63 **[文献标志码]** A

The clinical characteristics and two different treatment outcomes of 321 patients with hypopharyngeal squamous cell carcinoma

LU Tie LI Zhendong LI Shuchun LI Yanguo LIU Hongwei
JIANG Li HUANG Dongning WEI Hongming LIU Zhu

(Department of Head and Neck Surgery, Cancer Hospital of China Medical University, Liaoning Tumour Hospital, Shenyang, 110042, China)

Corresponding author: LI Zhendong, E-mail: 1349946150@qq.com

Abstract Objective: To investigate the clinical characteristics, two different treatment outcomes and prognostic factors of hypopharyngeal carcinoma. **Method:** The life table method was used to calculate the overall survival rates, Log-rank test was used to compare the overall survival rates between the two groups. The Cox proportional hazard model was used to perform the multivariate analysis to confirm independent treatment modalities as prognostic factors. **Result:** Among the 321 patients, 197 patients received surgery combine with radiotherapy or concurrent chemoradiotherapy treatment(S+R/CRT) and 124 patients received radiotherapy or concurrent chemoradiotherapy treatment(R/CRT). For 321 patients, the 1, 3, 5-year overall survival rates were 75.87%, 49.39%, 41.38% and the median survival time was 37.65 months. The difference in throat retention ratio between the radiotherapy or concurrent chemoradiotherapy treatment(41.94%) and surgery combine with radiotherapy or concurrent chemoradiotherapy treatment (11.17%) was statistically significant ($P<0.01$). Univariate analysis showed that clinical stage of tumor, T stage, N stage, M stage and two different treatment modalities have impact on survival prognosis. Cox regression multivariate analysis showed that T stage, N stage, two different treatment modalities were independent risk factors of prognosis. **Conclusion:** The overall prognosis of hypopharyngeal carcinoma was poor and dismal. Hypopharyngeal carcinoma is characterized by high degree of malignancy, difficult to be found early, prone to recurrence and metastasis after operation, large trauma and poor prognosis. Comprehensive examination should be conducted to define the stage of tumor and choose the rational treatment plan before treatment. Surgery combine with radiotherapy or chemotherapy treatment modality is still the main treatment strategy for advanced-stage hypopharyngeal carcinoma.

Key words hypopharyngeal neoplasms; carcinoma, squamous cell; combined modality therapy; prognosis

下咽癌约占头颈部恶性肿瘤的5%,且绝大多数为鳞状细胞癌^[1]。下咽鳞状细胞癌恶性程度高、侵袭性强且预后差,总体5年生存率为30%~40%^[2-4]。本研究收集我院既往诊治的321例下咽

鳞状细胞癌患者的临床及病理资料,并进行统计学分析,初步探讨下咽鳞状细胞癌的预后影响因素,以期为其治疗提供可借鉴的经验与临床依据。

1 资料与方法

1.1 临床资料

321例下咽鳞状细胞癌患者中,男315例,女6例;年龄35~82岁,其中≤50岁62例,51~60岁

¹中国医科大学肿瘤医院辽宁省肿瘤医院头颈外科(沈阳,110042)
通信作者:李振东,E-mail:1349946150@qq.com

149 例,61~70 岁 94 例,≥71 岁 16 例。279 例患者既往有吸烟史(平均大于 10 支/d,且吸烟史大于 10 年);235 例患者既往有饮酒史(平均白酒大于 100 g/d 或啤酒 1~5 瓶/d,且饮酒史大于 10 年)。

临床首发症状:咽痛吞咽痛 91 例,颈部肿物 85 例,咽异物不适感 66 例,进食吞咽不畅不适 44 例,声音嘶哑暗哑 29 例,咳嗽咳痰咯血 4 例,其他症状 2 例。

321 例患者经活检和术后病理检查诊断为鳞状细胞癌。按解剖亚区分为梨状窝癌 263 例,咽后壁癌 42 例,环后区癌 16 例。根据国际抗癌联盟(UICC)2009 年第 7 版下咽癌标准进行分期,梨状窝区 I 期、II 期、III 期、IV 期分别为 5、11、104、143 例,下咽后壁分别为 1、0、14、27 例,环后区分别为 0、0、10、6 例;TNM 分期:T1N0 6 例、T1N1 2 例、T1N2 6 例、T1N3 1 例,T2N0 11 例、T2N1 28 例、T2N2 42 例、T2N3 1 例,T3N0 43 例、T3N1 57 例、T3N2 60 例、T3N3 8 例,T4N0 13 例、T4N1 7 例、T4N2 28 例、T4N3 8 例。

1.2 治疗方法

1.2.1 手术+术后综合治疗 197 例患者行手术+术后综合治疗。手术治疗包括原发肿瘤切除、颈部淋巴结清扫及咽喉部缺损修复重建 3 个方面。肿瘤范围大、不易手术者术前先行放疗或诱导化疗,待原发灶部分缓解后再行手术治疗。术后综合治疗包括术后辅助放疗、术后辅助同步化放疗及术后辅助同步化放疗联合靶向药物治疗或粒子植入治疗。①原发肿瘤切除:保留喉功能手术 44 例(下咽部分切除术 19 例,喉部分切除+下咽部分切除术 25 例),不保留喉功能手术 153 例(喉全切除术+下咽部分切除术 69 例,喉全切除术+下咽全切除 69 例,喉全切除术+下咽全切除+食管部分或全切除术 5 例,喉全切除术+下咽全切除+食管拔脱胃代食管 4 例,喉全切除术+下咽全切除+游离空肠修复术 6 例)。②颈部淋巴结清扫:改良性颈清扫术 136 例,根治性颈清扫术 58 例,未行颈清扫术 3 例。194 例颈清扫术中,单侧 177 例,双侧 17 例。③咽喉部手术缺损修复重建:胸大肌皮瓣 85 例,游离股前外侧皮瓣 13 例,喉气管黏膜瓣 34 例,游离空肠代食管 6 例,食管拔脱胃代食管 4 例,胸大肌皮瓣+喉黏膜瓣或生物膜复合瓣 10 例,颞下岛状皮瓣 4 例,带状肌皮瓣及其他修复重建 3 例。④术后综合治疗:术后辅助放疗 151 例,于术后 4~6 周行 IMRT 或常规放疗,剂量 54~70 Gy;术后辅助同步化放疗 41 例,采用铂类单药方案,100 mg/m²,每 3 周 1 次,均同步给予止吐、保肝及激素预处理防止过敏等不良反应;术后辅助同步化放疗联合靶向药物治疗或粒子植入治疗 5 例,靶向药物治疗为尼妥珠单抗或昔妥西单抗。

1.2.2 非手术综合治疗 根治性放疗患者 37 例,行 IMRT 或常规放疗,剂量 66~74 Gy;同步化放疗患者 81 例,采用铂类单药方案,20 mg/m²,d1~d5,均同步给予止吐、保肝及激素预处理防止过敏等不良反应;同步化放疗联合靶向药物治疗 6 例,靶向药物治疗为尼妥珠单抗或昔妥西单抗。

1.3 非手术综合治疗不良反应

采用不良事件通用术语标准(Common Terminology Criteria Adverse Events,CTCAE)第 3 版进行评估。124 例患者非手术综合治疗过程中发生不良事件、对应处理及对治疗的影响情况见表 1。

1.4 随访方法

通过我院信息科利用门诊、住院系统并与电话随访相结合的方式随访,末次随访时间为 2017 年 12 月 11 日。321 例患者中 27 例失访,失访患者按死亡处理,并以末次有效随访时间计入,321 例患者随访率为 91.59%,中位及平均随访时间分别为 25.47 个月和 36.87 个月。

1.5 统计学方法

采用 IBM 公司 SPSS 22.0 版本统计学软件建立数据库并进行统计学分析。采用寿命表法计算患者 1 年、3 年、5 年总生存率,Kaplan-Meier 法进行生存分析,组间差异采用 Log-rank 法检验,Cox 回归模型分析预后的独立影响因素,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

197 例手术治疗患者中,26 例于术后 1~6 周出现咽瘘,均经抗炎及局部换药后愈合。159 例患者行术区缺损重建,其中 8 例出现皮瓣感染或部分坏死,经抗炎及换药治疗后愈合。全部患者 1 年、3 年、5 年总生存率分别为 75.87%、49.39% 和 41.38%,中位生存时间为 37.65 个月。

截至随访期共有 190 例患者死亡,死亡原因为局部复发 88 例,颈淋巴结转移 35 例,远处转移 20 例(13 例肺转移,4 例肝转移,3 例骨转移),失访及其他不详原因 47 例。采用手术+术后综合治疗的 197 例患者中,生存患者 22 例,保喉率为 11.17%(22/197);采用非手术综合治疗的 124 例患者中,生存患者 52 例,保喉率为 41.94%(52/124),两组治疗方式保喉率经交叉表格法分析显示,非手术综合治疗患者较手术+术后综合治疗患者具有更好的保喉率,差异有统计学意义($\chi^2 = 40.613, P < 0.01$)。采用 Kaplan-Meier 法对影响下咽癌患者预后的各因素进行生存分析,组间差异采用 Log-rank 法检验,检验结果显示肿瘤临床分期、T 分期、N 分期、M 分期、治疗方式对患者生存预后的影响具有统计学意义(图 1a~2e)。不同解剖亚区下咽癌对患者生存预后的影响无统计学意义(图 1f)。其他影响下咽癌患者预后各因素 1 年、3 年、5 年总

生存率及 Log-rank 检验结果见表 2。

Cox 回归模型多因素分析显示生存率的独立影响因素为肿瘤 T 分期、N 分期、治疗方式;原发部

位、临床分期、M 分期、性别、年龄分组、吸烟史、饮酒史等因素分析结果无统计学意义。见表 3。

表 1 124 例非手术综合治疗过程中发生不良事件、对应处理及对治疗的影响

治疗不良事件	不良反应级别	例数	次数	处理	对治疗的影响
血液、骨髓					
白细胞($<3 \times 10^9/L$)	2 级及以下($2 \times 10^9/L \sim 3 \times 10^9/L$)	27	41	重组人细胞集落刺激因子升白治疗	不影响治疗
	3 级及以上($<2 \times 10^9/L$)	21	25	重组人细胞集落刺激因子、升血宝合剂等升白治疗	完成治疗
血小板($<75 \times 10^9/L$)	2 级及以下($50 \times 10^9/L \sim 75 \times 10^9/L$)	29	37	凝血酶等抗凝治疗	完成治疗
	3 级及以上($<50 \times 10^9/L$)	9	9	凝血酶、输血对症治疗	患者死亡,未完成治疗
血红蛋白($<100 \times 10^9/L$)	2 级及以下($80 \times 10^9/L \sim 100 \times 10^9/L$)	24	30	补充铁剂、维生素 B12	不影响治疗
	3 级及以上($<80 \times 10^9/L$)	11	11	静脉营养、输血对症治疗	恶液质状态,未完成治疗
皮肤色素沉着	2 级及以上	29	38	赛肤润等预防保护	不影响治疗
皮肤疼痛	2 级及以上	18	30	芬太尼贴剂、氨酚羟考酮片	不影响治疗
黏膜	中度及以上	21	36	康复新漱口、抗炎对症治疗	完成治疗
吞咽困难	2 级及以上	31	40	流食、静脉营养及胃肠营养管置入	完成治疗

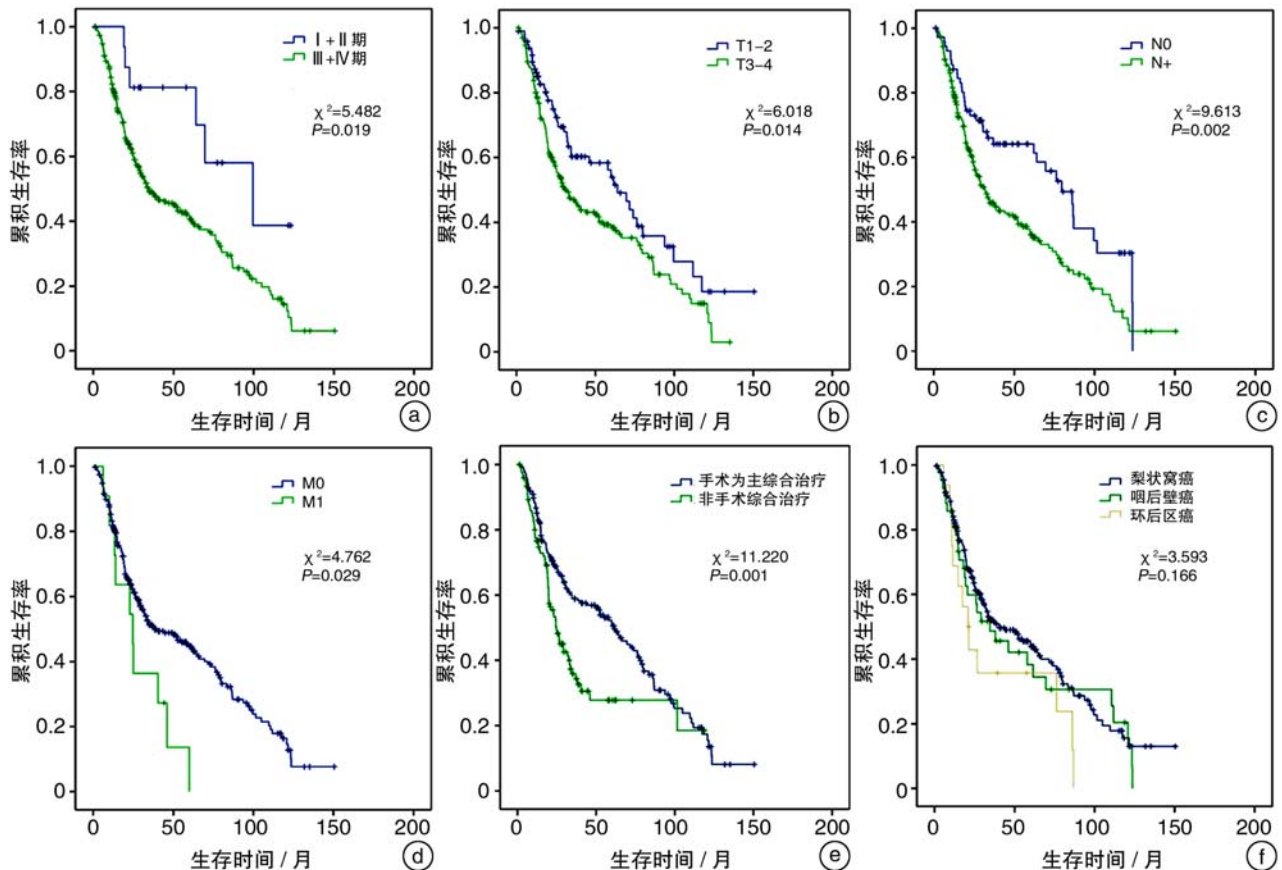


图 1 肿瘤临床分期(1a)、T 分期(1b)、N 分期(1c)、M 分期(1d)、治疗方式(1e)以及不同解剖亚区下咽癌(1f)对患者生存预后的影响

表 2 下咽癌患者预后各因素 1 年、3 年、5 年总生存率及 Log-rank 检验结果

影响因素	例数	1 年总生存率/%	3 年总生存率/%	5 年总生存率/%	χ^2	P 值
性别						
男	315	76.06	49.02	40.77	0.264	0.608
女	6	66.67	66.67	66.67		
年龄/岁						
≤50	62	68.16	40.05	40.05	2.161	0.540
51~60	149	78.62	52.91	47.44		
61~70	94	75.68	50.97	32.28		
≥71	16	81.25	46.88	46.88		
吸烟						
是	279	75.97	49.40	41.95	0.230	0.632
否	42	75.48	49.78	38.83		
饮酒						
是	235	77.29	50.57	41.95	0.308	0.579
否	86	71.99	45.46	40.30		
下咽癌分型						
梨状窝型	263	77.14	50.85	43.01	3.593	0.166
咽后壁型	42	73.20	45.51	34.37		
环后区型	16	62.50	36.11	36.11		
临床分期						
I + II 期	17	100.00	81.25	81.25	5.482	0.019
III + IV 期	304	74.56	47.67	39.16		
T 分期						
T1~T2 期	97	82.61	60.25	51.65	6.018	0.014
T3~T4 期	224	73.05	45.13	37.47		
N 分期						
N0 期	73	84.51	64.06	61.28	9.613	0.002
N+ 期	248	73.32	44.78	35.26		
M 分期						
M0 期	310	76.34	49.89	43.22	4.762	0.029
M1 期	11	63.64	36.36	36.36		
治疗方式						
手术+术后综合治疗	197	77.68	58.26	48.81	11.220	0.001
非手术综合治疗	124	72.98	32.56	27.69		

表 3 Cox 多因素回归分析生存率的独立影响因素

临床因素	回归系数	标准误	Wald 值	P 值	RR 值(95%可信区间)
治疗方式	-0.524	0.170	9.540	0.002	0.592(0.425~0.826)
原发部位	0.245	0.135	3.304	0.069	1.278(0.981~1.665)
临床分期	-0.186	0.498	0.140	0.708	0.830(0.313~2.202)
T 分期	0.487	0.190	6.608	0.010	1.628(1.123~2.360)
N 分期	0.779	0.219	12.647	0.000	2.178(1.418~3.345)
M 分期	0.359	0.341	1.109	0.292	1.432(0.734~2.797)
性别	-0.174	0.531	0.107	0.744	0.841(0.297~2.378)
年龄分组	0.079	0.094	0.706	0.401	1.082(0.900~1.301)
吸烟史	-0.056	0.244	0.053	0.818	0.945(0.585~1.526)
饮酒史	0.104	0.202	0.268	0.605	1.110(0.748~1.648)

3 讨论

下咽癌由于发病位置隐匿,且早期无典型症状,不易发现与诊断,且具有易黏膜下播散、易发生局部淋巴结转移的特点,故约 80% 的患者就诊时已属中晚期^[5]。本研究中,肿瘤临床分期为 III + IV 期

患者 304 例,占有所有患者的 94.7%。下咽鳞状细胞癌不但恶性程度高、侵袭性强且预后很差,相关文献报道总体 5 年生存率在 30%~40%^[2-4],本次研究 5 年总生存率为 41.38%,基本与上述文献相符,但较潘新良等(2009)和曹轶俊等(2016)报道的下

咽癌大样本病例研究低,笔者推测可能与本研究中Ⅲ+Ⅳ期患者所占比例过高有关。

目前,以手术治疗为主的综合治疗仍是下咽鳞状细胞癌的主要治疗手段^[6-7]。下咽癌的手术治疗涉及发声、吞咽、呼吸等重要功能,手术治疗原则为:保证无瘤生存率的前提下进行根治手术;尽可能保留咽、喉等功能注重患者术后生活质量。下咽癌的生物学特性及局部浸润侵犯特点为保留喉功能的下咽癌切除术提供了理论依据,在手术治疗过程中,手术医师应依据肿瘤原发部位、浸润侵犯范围及生物学特性制订个体化的诊疗方案^[5,8]。肿瘤TNM分期已被认为是重要的独立预后指标,各个指南中也是根据其分期来推荐相对应的治疗模式和疗效预测。随着肿瘤临床N分期增加,患者5年生存率明显下降,颈部淋巴结转移的N分级是决定下咽癌患者预后的独立危险因素^[9]。肿瘤TNM分期已被认为是重要的独立预后指标,各个指南中也是根据其分期来推荐相对应的治疗模式和疗效预测。本研究提示,以手术治疗为主的综合治疗仍是目前中晚期下咽鳞状细胞癌患者主要的治疗手段,不过笔者认为出现这一结果的原因,还有以下因素的影响:本组肿瘤分期为M1的11例患者均在非手术综合治疗组中,由于并发远处转移,这部分患者已失去手术治疗机会,且远处转移患者预后生存率低;非手术综合治疗中有一部分患者仅行根治性放疗,且部分患者因局部或全身放化疗反应,未能坚持全部治疗周期。手术治疗下咽癌过程中,喉功能的保留仍是一个难题,本研究中手术患者保喉率明显降低,较张宗敏等^[7]的研究结果相差较大,推测原因为本组保留喉功能手术患者较少,仅44例,且本研究中保喉率定义为生存的部分喉或未行喉部手术患者占全部手术患者的比例,截至随访期,仍然生存的保留喉功能手术患者仅21例,以上原因导致本组手术患者保喉率明显降低。此外,本研究中单因素分析及Cox回归模型多因素分析均提示不同解剖亚区下咽癌对患者生存预后的影响无统计学意义(单因素分析 $\chi^2=3.593$, $P>0.05$;多因素分析 $P>0.05$),不同解剖亚区下咽癌对患者生存预后的影响在本研究中未做进一步探究。

长期吸烟史、饮酒史作为下咽癌及其他头颈恶性肿瘤的危险因素已得到公认,相关文献研究表明长期吸烟者罹患头颈鳞状细胞癌的风险约是从不吸烟者的10倍,并且70%~80%的新发头颈鳞状细胞癌患者与长期吸烟史、饮酒史密切相关^[10]。烟草和酒精能对上呼吸道消化道黏膜造成广泛的刺激,且两者对头颈鳞状细胞癌的发生具有协同作用^[11],其中饮酒较吸烟与头颈鳞状细胞癌特别是下咽鳞状细胞癌的关系更为密切,相关研究表明饮酒量的

增加与头颈鳞状细胞癌患者总体生存率呈反比^[12]。

目前,以手术治疗为主的综合治疗仍是下咽鳞状细胞癌的主要治疗手段,治疗前应全面检查,明确肿瘤分期,选择治疗方案时不仅要考虑肿瘤相关因素,还要考虑患者的营养状况、家庭医疗保健条件、文化教育水平、职业等,治疗前与患者充分沟通,帮助患者选择个体化的治疗方案。

参考文献

- [1] PATEL R S, GOLDSTEIN D P, BROWN D, et al. Circumferential pharyngeal reconstruction: history, critical analysis of techniques, and current therapeutic recommendations[J]. *Head Neck*, 2010, 32: 109-120.
- [2] JOO Y H, CHO K J, LEE Y S, et al. Prognostic impact of perineural invasion in hypopharyngeal squamous cell carcinoma[J]. *Acta Otolaryngol*, 2016, 136: 1069-1073.
- [3] LEFEBVRE J L, POINTREAU Y, ROLLAND F, et al. Induction chemotherapy followed by either chemoradiotherapy or bioradiotherapy for larynx preservation: the TREMPIN randomized phase II study[J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31: 853-859.
- [4] 唐平章. 喉咽癌的治疗[J]. *中国医学文摘耳鼻咽喉科学分册*, 2007, 22(6): 314-315.
- [5] 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志编辑委员会头颈外科组, 中华医学会耳鼻咽喉头颈外科学分会头颈外科学组. 下咽癌外科手术及综合治疗专家共识[J]. *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2017, 52(1): 16-24.
- [6] 刘良发, 董研博. 下咽癌的外科治疗进展[J]. *中国耳鼻咽喉颅底外科杂志*, 2017, 23(3): 189-195.
- [7] 张宗敏, 唐平章, 徐震纲, 等. 下咽鳞癌不同治疗方案的临床分析[J]. *中华肿瘤杂志*, 2005, 27(1): 48-51.
- [8] JIN T, LI X, LEI D, et al. Preservation of laryngeal function improves outcomes of patients with hypopharyngeal carcinoma[J]. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2015, 272: 1785-1791.
- [9] MILISAVLJEVIC D, STANKOVIC M, ZIVIC M, et al. Factors affecting results of treatment of Hypopharyngeal Carcinoma[J]. *Hippokratia*, 2009, 13: 154-160.
- [10] JETHWA A R, KHARIWALA S S. Tobacco-related carcinogenesis in head and neck cancer[J]. *Cancer Metastasis Rev*, 2017, 36: 411-423.
- [11] MAASLAND D H, VAN DEN BRANDT P A, KREMER B, et al. Alcohol consumption, cigarette smoking and the risk of subtypes of head-neck cancer: results from the Netherlands Cohort Study[J]. *BMC Cancer*, 2014, 14: 187.
- [12] SAWABE M, ITO H, OZE I, et al. Heterogeneous impact of alcohol consumption according to treatment method on survival in head and neck cancer: A prospective study[J]. *Cancer Sci*, 2017, 108: 91-100.

(收稿日期: 2018-10-10)