

经鼻内镜手术治疗 rT1 ~ rT2 复发性鼻咽癌的疗效观察及预后分析*

兰桂萍¹ 翁敬锦¹ 司勇锋¹ 邓卓霞¹ 黄波¹ 张本坚¹ 章颖¹ 李冰¹

[摘要] 目的:探讨采用经鼻内镜手术治疗 rT1~rT2 复发鼻咽癌的可行性。方法:回顾性分析 2011-02—2015-12 期间 57 例鼻咽癌治疗后原发灶复发的患者的临床资料及治疗情况。术前按国际抗癌联盟 UICC(2010)鼻咽癌分期方案重新分期,同意手术者行鼻内镜手术切除鼻咽部病灶,伴有颈部淋巴结转移灶者同时行颈部淋巴结清扫术,鼻咽部病灶手术切缘阳性者及颈部淋巴结膜外浸润者术后行放疗联合化疗;不同意手术者直接行放疗联合化疗。所有患者定期随访,观察临床疗效及生存情况。结果:57 例患者中 I 期 19 例,II 期 30 例,III 期 6 例,IV 期 2 例,其中 rT1 期 27 例,rT2 期 30 例;rN0 期 43 例,rN1 期 6 例,rN2 期 6 例,rN3 期 2 例。经鼻内镜手术切除原发灶 44 例,其中鼻咽部原发灶手术切缘阳性 6 例,颈部淋巴结膜外浸润 4 例,术后均行放疗联合化疗;直接行放疗联合化疗者 13 例。中位随访时间 36 个月,57 例患者的 3 年总生存率为 61.4%,其中 I、II、III、IV 期患者的 3 年总生存率分别为 73.7%、63.3%、33.3%、0.0%,Kaplan-Meier 生存曲线分析表明不同分期的患者总生存率差异有统计学意义($P=0.002$)。rT1 和 rT2 患者的 3 年总生存率分别为 63.0%、60.0%,Kaplan-Meier 生存曲线分析显示,rT1 与 rT2 患者总生存率差异无统计学意义($P=0.707$)。rN0、rN1、rN2、rN3 患者的 3 年总生存率分别为 69.8%、50.0%、33.3%、0.0%,Kaplan-Meier 生存曲线分析显示,不同 rN 分期患者的总生存率差异有统计学意义($P=0.002$)。44 例手术患者的 3 年总生存率为 68.2%,13 例非手术患者的 3 年总生存率为 38.5%,Kaplan-Meier 生存曲线分析显示,手术与非手术患者的总生存率差异有统计学意义($P=0.014$)。结论:采用经鼻内镜治疗复发性鼻咽癌是安全和有效的治疗方式,可提高患者的生存率。

[关键词] 鼻咽肿瘤;复发;内镜术;放射治疗

doi:10.13201/j.issn.1001-1781.2019.04.012

[中图分类号] R739.6 **[文献标志码]** A

Observation on clinical efficacy and prognosis analysis of endoscopic surgery treatment for rT1—rT2 recurrent nasopharyngeal carcinoma

LAN Guiping WENG Jingjin SI Yongfeng DENG Zhuoxia HUANG Bo
ZHANG Benjian QIN Ying LI Bing

(Department of Otolaryngology Head and Neck, the People's Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region, Nanning, 530021, China)

Corresponding author: SI Yongfeng, E-mail: syfklxf@126.com

Abstract Objective: To investigate the feasibility of endoscopic surgery for treatment of rT1—rT2 recurrent nasopharyngeal carcinoma. **Method:** The clinical data and of 57 patients who had recurrence of the primary lesion after treatment of nasopharyngeal carcinoma from February 2011 to December 2015 were retrospectively analyzed. The patients were re-staged according to Union for International Cancer Control(UICC, 2010) staging system for nasopharyngeal carcinoma before surgery. Patients suitable for surgery underwent endoscopic surgery to remove nasopharyngeal lesions; those combined with cervical lymph node metastases underwent cervical lymph node dissection at the same time; patients with positive surgical margins of pharyngeal lesions and cervical lymph node extramembranous filtration were treated with radiotherapy combined with chemotherapy; patients unsuitable for surgery were treated with radiotherapy combined with chemotherapy directly. All patients were followed up regularly to observe clinical efficacy and survival. **Result:** Fifty-seven patients were re-staged according to UICC (2010) staging system for nasopharyngeal carcinoma: 19 cases in stage I, 30 cases in stage II, 6 cases in stage III and 2 cases in stage IV, including 27 cases in stage rT1, 30 cases in stage rT2, and 43 cases in stage rN0, 6 cases in stage rN1, 6 cases in stage rN2, 2 cases in stage rN3. Forty-four cases of primary lesions were sected for endoscopic surgery. Patients combined with cervical lymph node metastases underwent cervical lymph node dissection at the same time, with 6 cases of positive surgical margins of pharyngeal lesions and 4 cases of cervical lymph node extramembranous infiltration, who were treated with radiotherapy combined with chemotherapy after

*基金项目:广西科学研究与技术开发计划项目科技攻关计划(No:桂科攻 1355005-3-9);广西医疗卫生适宜技术开发与推广应用项目(No:桂卫 S201649)

¹广西壮族自治区人民医院耳鼻咽喉头颈科(南宁,530021)

通信作者:司勇锋,E-mail:syfklxf@126.com

surgery. Thirteen patients received radiotherapy combined with chemotherapy directly. At a median follow-up of 36 months, the 3-year overall survival rate of 57 patients was 61.4%. The 3-year overall survival rates of patients in stage I, II, III and IV were 73.7%, 63.3%, 33.3%, 0.0% respectively. Kaplan-Meier survival curve analysis showed a significant difference in the overall survival rate of patients in different stages ($P=0.002$). The 3-year overall survival rates of rT1 and rT2 patients were 63.0%, 60.0% respectively, and Kaplan-Meier survival curve analysis showed no significant difference in the overall survival rate between rT1 and rT2 patients ($P=0.707$). The 3-year overall survival rates of patients in stages rN0, rN1, rN2, rN3 were 69.8%, 50.0%, 33.3%, 0.0% respectively, and Kaplan-Meier Survival curve analysis showed a significant difference in overall survival between patients in different rN stages ($P=0.002$). The 3-year overall survival rate was 68.2% in 44 surgical patients, and 38.5% in 13 non-surgical patients. Kaplan-Meier survival curve analysis showed significant difference in overall survival rate between surgical and non-surgical patients ($P=0.014$).

Conclusion: Endoscopic surgery for recurrent nasopharyngeal carcinoma is a safe and effective treatment to improve survival.

Key words nasopharyngeal neoplasms; recurrence; endoscopy; radiotherapy

鼻咽癌(nasopharyngeal carcinoma, NPC)治疗后局部复发和远处转移仍是治疗失败的主要原因,局部复发率达20%~40%,其中鼻咽部原发灶复发率达到33.79%~52.75%,二程放疗的5年生存率为10.2%~42.5%^[1]。NPC的局部复发多发生在治疗后3年内^[2],如果能早期发现、早期诊断、早期治疗仍可以获得较好的预后,尤其挽救性手术的介入,使NPC治疗后局部复发患者的治疗效果有了明显的提高^[3]。但由于开放性手术的创伤大、术后并发症多,导致多数复发患者不愿接受手术治疗,因此寻求创伤小、视野暴露清楚的手术方式变得更为重要。我科2011-02—2015-12期间应用经鼻内镜手术取代传统的开放性外科手术,用于切除复发的NPC病灶,取得了良好的效果,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料

157例经我院病理科确诊的NPC局部复发患者,病理类型为未分化非角化性癌,按照国际抗癌联盟(UICC 2010版)NPC分期方案进行重新分期,其中rT1~rT2 57例。57例患者中男43例,女14例;年龄26~76岁,中位年龄49岁。治疗前均行电子鼻咽镜、鼻咽腔底MRI、X线胸片、彩超等检查。无明显手术禁忌证,排除严重肝、肾、心功能不全及严重凝血功能障碍等患者。

1.2 治疗方法

1.2.1 手术方法 经口气管插管全身复合麻醉。张口受限者,先行局部麻醉气管切开经气管插管全身麻醉;患者取平卧位。用1:10 000的肾上腺素生理盐水棉片收缩两侧鼻腔黏膜3次;根据病变部位采用不同的手术入路:①位于顶后壁的T1病变、鼻中隔后缘受累及的T2病变,可在内镜下直接将肿瘤切除;②累及咽旁间隙T2病变的手术步骤如下:常规开放病变优势侧的筛窦、上颌窦和蝶窦,扩大上颌窦自然开口,充分切除蝶窦前壁,切除

部分中鼻甲和下鼻甲后部,扩大术腔;磨除蝶窦底壁和部分斜坡骨质;去除上颌窦后壁,暴露翼突;以翼管为上界切除或部分翼突;直视下切除鼻咽部和咽旁间隙肿瘤,其中包括部分翼内肌和耳咽管,用电刀止血并碳化创面。其中8例患者应用低温等离子刀头代替电刀头;肿瘤切除后,用明胶海绵填塞术腔,膨胀海绵填塞双侧鼻腔。伴有颈部淋巴结转移灶的患者同时行功能性颈部淋巴结清扫术。

1.2.2 围手术期处理方法 术前生理盐水冲洗鼻腔鼻咽部,口服抗生素(头孢呋辛酯片0.1 bid或左氧氟沙星片0.2 qd)3~5 d;术后48 h取出双侧鼻腔填塞物;患者每日自行浸泡冲洗鼻腔鼻咽部,医生每周行1次经鼻内镜鼻腔鼻咽部清理。

1.2.3 放疗 患者采用头后伸仰卧位,头颈肩热塑面罩固定,增强CT扫描(头顶至胸骨切迹下2 cm,2~3 mm/层),计划系统采用Pinnacle系统。手术组:处方剂量PCTV1≤60 Gy,2.0 Gy/次;PCTV2及PCTVnd 54 Gy,1.8 Gy/次。非手术组:处方剂量PGTVnx 66.00~74.25 Gy,2.10~2.25 Gy/次;PGTVnd 66~70 Gy,2.00~2.25 Gy/次;PCTV1 60~62 Gy,1.80~2.05 Gy/次;PCTV2及PCTVnd 50~56 Gy,1.70~1.80 Gy/次。

1.2.4 化疗 采用铂类(卡铂/奈达铂)加5-氟尿嘧啶方案进行2个周期化疗,每周期剂量按体表面积计算:卡铂500 mg/m²,或奈达铂80 mg/m²,静脉滴注,d1;5-氟尿嘧啶2 500 mg/m²,PICC管持续静脉滴注,d2~d6。21~28 d后进行第2周期化疗,剂量和方法同第1周期。

1.3 随访与观察指标

1.3.1 随访方法 随访开始时间定为患者确诊复发日期,结束时间为2017年8月,以肿瘤复发或远处转移或死亡为终止事件。采用电话、信件、门诊、住院等方式进行随访。随访过程中记录复发转移的部位、时间和死亡患者的死亡时间及具体原因。

1.3.2 观察内容 观察患者的手术情况,同时于

放疗后每3个月复查电子鼻咽镜、鼻咽颅底MRI、彩超、X线胸片、血液检验等评估疗效;鼻内镜观察术腔愈合情况;计算总的生存率并进行生存分析。

1.4 统计学处理

采用SPSS 19.0统计软件,计数资料用百分率表示,进行Kaplan-Meier生存曲线分析,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 NPC治疗后 rT1~rT2 患者复发间隔时间

NPC首次治疗后复发的57例 rT1~rT2 患者复发间隔时间为6~207个月,中位时间22个月。首次治疗后2年内复发33例(57.9%),2年后复发24例(42.1%)。

2.2 手术情况

44例患者手术顺利,其中17例 rT1 经鼻内镜鼻腔入路直接达到肿瘤全切除,术中出血量20~100 ml;2例 rT1、25例 rT2 患者经鼻内镜入路开放病灶优势侧筛窦、上颌窦、蝶窦和切除翼突,术中出血量50~300 ml。术中暴露骨面不做修补。9例伴有颈部淋巴结转移灶,同时行功能性颈部淋巴结清扫术。术后鼻咽部原发灶手术切缘病理结果阳性6例,颈部淋巴结膜外浸润4例,均行术后放疗联合化疗。术后1周内复查鼻咽颅底MRI,结果提示鼻咽部肿瘤病灶切除情况与术中所见及术后切缘病理结果相符。

2.3 围手术期情况

44例患者术后半年内鼻咽部术腔均上皮化,30例患者鼻咽腔内颅底骨质不同程度显露,鼻咽腔内仍可见脓性分泌物。

2.4 随访

截止2017年8月,57例患者均住院复查获得信息资料。随访时间9~100个月,中位随访时间36个月。

2.5 生存分析

将性别、年龄、复发间隔时间、总分期、rT分期、rN分期、手术与否等情况进行生存分析(表1)。结果提示:57例患者的3年总生存率为61.4%。性别、年龄、复发间隔时间、rT分期对总生存率影响不大(图1~4),而I、II、III、IV期患者的总生存率分别为73.7%、63.3%、33.3%、0.0%,Kaplan-Meier生存曲线分析不同分期的患者总生存率差异有统计学意义($P=0.002$,图5);rN0、rN1、rN2、rN3患者的总生存率分别为69.8%、50.0%、33.3%、0.0%,Kaplan-Meier生存曲线分析不同rN分期患者的总生存率差异有统计学意义($P=0.002$,图6);手术和非手术患者的总生存率分别为68.2%、38.5%,Kaplan-Meier生存曲线分析显示手术组与非手术组患者的总生存率差异有统计学意义($P=0.014$,图7)。

表1 不同因素对 rT1~rT2 患者生存的影响

变量	例数	3年生存率/%	P
性别			
男	43	58.1	0.159
女	14	71.4	
年龄/岁			
<50	30	60.0	0.788
≥50	27	63.0	
复发间隔时间/年			
>2	33	66.7	0.659
≤2	24	54.2	
T分期			
rT1	27	63.0	0.707
rT2	30	60.0	
N分期			
rN0	43	69.8	0.002
rN1	6	50.0	
rN2	6	33.3	
rN3	2	0.0	
临床分期			
I期	19	73.7	0.002
II期	30	63.3	
III期	6	33.3	
IV期	2	0	
治疗方法			
手术	44	68.2	0.014
非手术	13	38.5	

3 讨论

NPC首次治疗失败后出现的局部复发病灶,再程放疗被认为是主要的治疗方法,包括适形调强放疗、立体定向调强放疗、机器人立体定向体部放疗、腔内后装治疗、粒子植入放疗、放疗联合化疗等。但由于鼻咽部组织血供差,纤维化增生,对再程放疗和化疗的敏感性均明显下降^[3],总体疗效并不满意,5年生存率仅为12.6%~22.3%,而且再程放疗剂量增大^[4],可导致严重的口、耳、鼻、眼及颅脑并发症。Oksuz等^[5]报道NPC二程放疗后患者口干、永久性听力损害、张口困难、大脑颞叶坏死等并发症的发生率高达75.6%,大大降低了患者的生存质量。而挽救性手术可以提高NPC治疗后局部复发患者的生存率,尤其复发分期在rT1~rT2的患者,挽救性手术的疗效明显好于^[3]单纯放疗。边学等(2006)综述通过外科手术的NPC放疗失败患者的文章,手术患者5年生存率达54.0%~60.0%。Wei等^[6]总结246例行上颌骨外翻手术的复发NPC患者的资料,其中切缘阳性

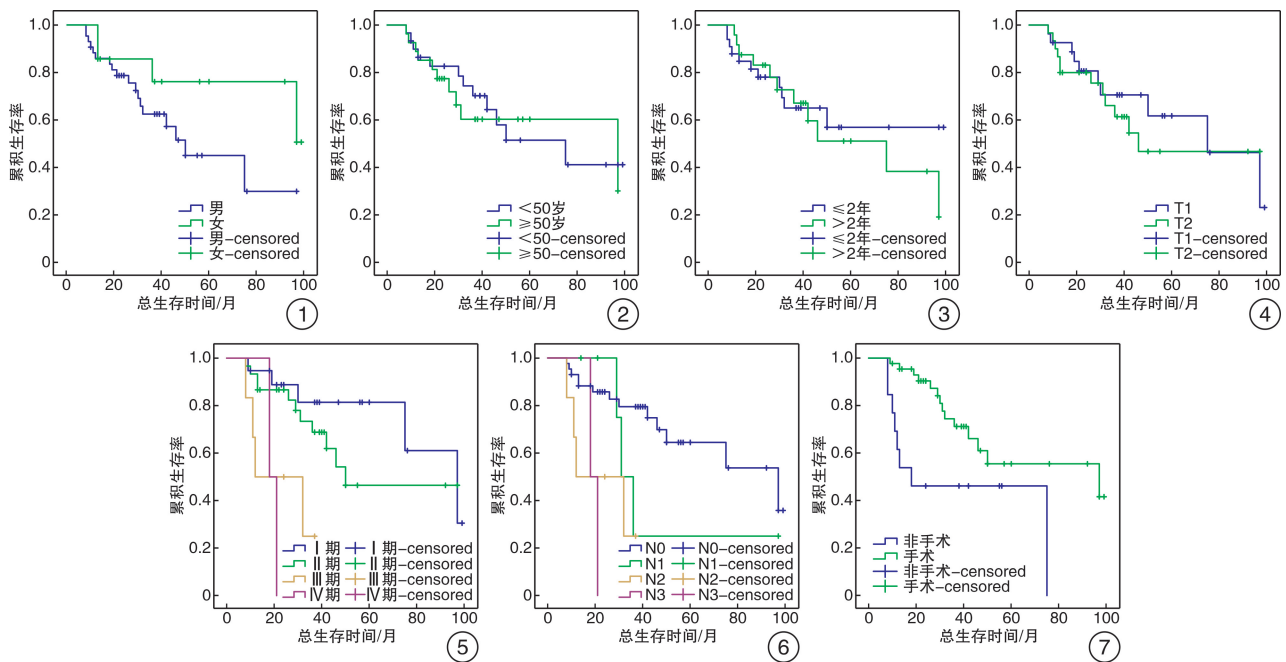


图 1 NPC 放疗后 rT1~rT2 患者性别对总生存率的影响；图 2 NPC 放疗后 rT1~rT2 患者年龄对总生存率的影响；图 3 NPC 放疗后 rT1~rT2 患者复发间隔时间对总生存率的影响；图 4 NPC 放疗后 rT1~rT2 患者 rT 分期对总生存率的影响；图 5 NPC 放疗后 rT1~rT2 患者总的临床分期对总生存率的影响；图 6 NPC 放疗后 rT1~rT2 患者 rN 分期对总生存率的影响；图 7 NPC 放疗后 rT1~rT2 患者手术对总生存率的影响

的 55 例患者采用了术后辅助放疗,总的 5 年局部控制率达 74%,5 年无瘤生存率达 56%。传统开放性手术创伤大,而经鼻内镜入路切除 NPC 治疗后原发灶复发的手术方式创伤小、视野暴露清楚、术后不良反应小、患者易于接受,近几年来发展迅速,并在治疗效果上显示了极大的优势^[7]。我们的结果也显示 rT1、rT2 患者手术预后要明显优于非手术患者。

由于鼻咽部及其周围的解剖极其复杂且深在,传统术式要达到手术部位路径长,可产生较大的副损伤,术后易发生相应的并发症^[8]。上颌骨外翻入路必须切开面部皮肤、解离上颌骨、切断硬腭,术后面部留有瘢痕,易出现张口受限、开放性鼻音、食物反流等;颈侧入路需断开下颌骨升支暴露同侧病变,术后很有可能发生下颌骨髓炎;硬腭入路需切除部分硬腭骨,术后易出现腭瘘、开放性鼻音、食物经鼻腔反流等。与传统的开放性手术比较,经鼻内镜入路不需经过上述术式的副损伤就可直接到达手术部位进行外科治疗,可以避免上述并发症发生且创伤小,术前无需行预防性气管切开;鼻内镜微创外科技术可通过调节进镜的角度和变换不同角度的镜头扩大手术视野,使手术范围变大,即便是侵犯到海绵窦、岩尖、颞下区的病变,也可在直视下切除,切除侵犯到颅内的病变,建议与神经外科联合完成。Chen 等^[7]报道应用鼻内镜切除局限性复发 NPC,效果良好,认为手术适应证为局限性的病灶。陈卓等(2015)应用鼻内镜治疗 NPC 残留或复发患者,认为随着术者内镜手术技术的提高以及

手术设备的改进,可扩大手术适应证,部分 rT3、rT4 患者可达到影像学阴性,结合术后综合治疗可提高患者的生存率。鼻内镜下达芬奇机器人辅助手术也开始应用于局限性的 NPC 复发患者,Tsang 等^[9]报道了 12 例鼻内镜下机器人辅助切除手术的 NPC 复发患者,2 年局部控制率达 86%。韩萍等^[10]也尝试口鼻联合入路机器人辅助手术切除局限性复发的 NPC,获得了较好的局部控制率。

本研究结果显示,rT1、rT2 患者总生存率差异无统计学意义,但不同的总分期、rN 分期是影响预后的危险因素,这与孙希才等(2015)的结果一致。也有文献报道手术切缘阳性是影响肿瘤的独立危险因素。关于经鼻内镜下肿瘤切除及其安全切缘,有研究认为由于颅底位置深在,有多组脑神经和颈内动、静脉以及椎动脉穿行,而且毗邻脑组织和海绵窦等重要解剖结构,致使大多数情况下外科手术不能保留 0.5 cm 或 1.0 cm 以上的安全切缘。我们认为早期复发的 NPC 病灶局限于鼻咽腔内及咽旁间隙,可在内镜下清晰辨认肿瘤边界并将其块状切除,术中辨认切缘可通过内镜观察以及手术边缘取多点进行组织冷冻切片病理检查来完成。肿瘤切除后,用电刀碳化创面既能止血,又可因电刀产生的高温起到杀死创面可能残留的肿瘤细胞的作用。但我们的结果中有 6 例患者出现了鼻咽部切缘阳性,这部分患者是由于咽旁后间隙组织机化严重,很难找到颈内动脉或将肿瘤从颈内动脉表面剥离,此种情况下,我们选择尽可能将肿瘤切除,术后进行了放化疗。同时伴有颈部淋巴结转移病灶

的患者,我们选择鼻内镜手术的同时行功能性颈部淋巴结清扫,包括本组中锁骨上淋巴结复发的 rN3 患者。术后有 4 例患者病理报告显示颈部淋巴结膜外浸润,同样进行了术后放化疗。

NPC 首程治疗后局部残留或复发的挽救性手术后是否再行放疗存有争议。King 等(2000)的研究表明,挽救性手术后放疗的患者预后好于未放疗者,切缘阳性者与阴性者的无瘤生存率比较差异无统计学意义,主张切缘阳性与否均应放疗。我们认为,术后放化疗与否,可根据切缘病理阳性与否、病变范围、颈部淋巴结有无膜外浸润等情况而定。建议:①术后切缘病理检查和 MRI 影像学检查均提示阴性的 rT1 患者,术后可观察,无需进行放疗和化疗;②术后切缘病理检查阳性的 rT2 患者,术后应行放疗和化疗;③术后病理检查提示颈部淋巴结膜外浸润的复发患者,术后应进行放疗和化疗。至于放射剂量,Hao 等^[11]认为是 60 Gy。上述论点尚需加大病例数进一步深入研究。

NPC 在鼻内镜手术时应注意尽可能保留中鼻甲和部分下鼻甲。由于 NPC 放疗后鼻黏膜组织、血管受到严重损伤,切除鼻甲无疑会使损伤加重,发生干燥性或萎缩性鼻炎的可能性增大,因此 T1 病变切除时,不应伤及鼻甲;咽旁间隙受累 T2 病变切除前,应进行扩大术腔的工作,包括开放病变侧的筛窦、上颌窦、蝶窦和切除病变侧的中鼻甲和部分下鼻甲;在处理翼颌窝、翼颌缝、翼颌管内软组织前,电凝上颌动脉和翼管动脉,可减少术中出血;在切除咽旁后间隙肿瘤时,前份可用电刀,切除肿瘤后份时必须慎重,卵圆孔颅外口处的下颌神经、咽鼓管软骨可作为辨认、寻找颈内动脉的标志。8 例在鼻内镜手术中选用低温等离子切除病灶的复发患者,术中出血少、术腔干净,术后上皮化时间短。

综上,采用经鼻内镜切除 NPC 治疗后早期复发病灶,具有创伤小、术野大、显露清晰等优点,是复发 NPC 有效的治疗方式。

参考文献

[1] 吴双,郎锦义,李志琳,等.复发性鼻咽癌再次放疗

182 例临床分析[J].四川医学,2000,21(3):199-201.

[2] 马俊,麦海强,莫浩元,等.鼻咽癌放射治疗失败原因分析[J].癌症,2000,19(11):1016-1018.

[3] KWOK H Y, SING F L, STEWART Y T, et al. Survival outcome of patients with nasopharyngeal carcinoma with first local failure: a study by the Hong Kong nasopharyngeal carcinoma study group [J]. Head Neck, 2005, 22: 397-405.

[4] STOKER S D, VAN DIESSEN J N, DE BOER J P, et al. Current treatment options for local residual nasopharyngeal carcinoma[J]. Curr Treat Options Oncol, 2013, 14: 475-491.

[5] OKSUZ D C, MCRAL G, UZCL O, et al. Reirradiation for locally recurrent nasopharyngeal carcinoma: treatment results and prognostic factors[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2004, 60: 388-394.

[6] WEI W I, CHAN J Y, NG R W, et al. Surgical salvage of persistent or recurrent nasopharyngeal carcinoma with maxillary swing approach-Critical appraisal after 2 decades[J]. Head Neck, 2011, 33: 969-975.

[7] CHEN M Y, GUO X, WUA W P, et al. Salvage surgical operation via endoscopic transnasal approach for local persistent or recurrent nasopharyngeal carcinoma [J]. Cancer, 2007, 26: 673-678.

[8] CHAN J Y. Surgical management of recurrent nasopharyngeal carcinoma[J]. Oral Oncol, 2014, 50: 913-917.

[9] TSANG R K, TO V S, HO A C, et al. Early results of robotic assisted nasopharyngectomy for recurrent nasopharyngeal carcinoma [J]. Head Neck, 2015, 37: 788-793.

[10] 韩萍,梁发雅,陈仁辉,等.口鼻联合入路机器人辅助下手术切除局限性复发鼻咽癌:初步尝试[J].临床耳鼻咽喉头颈外科杂志,2015,32(14):1048-1051.

[11] HAO S P, TSANG N M, CHANG C N. Salvage surgery for recurrent nasopharyngeal carcinoma[J]. Arch Otolaryngol Head Neck surg, 2002, 128: 63-67.

(收稿日期:2018-11-28)