

• 论著——临床研究 •

黏膜波变化对早期喉癌激光治疗的指导^{*}

丁硕¹ 黄俊伟¹ 郭伟¹ 张洋¹ 钟琦¹ 黄志刚¹

〔摘要〕 目的:分析黏膜波变化与早期喉癌浸润层次的关系从而指导术者选择相应的术式。方法:回顾性分析因原发声门型喉鳞状细胞癌接受单纯 CO₂ 激光治疗早期 T_{1a} 期无前连合侵犯患者的临床资料。结果:本研究共筛选出 320 例患者,其中有 22 例术前嗓音评估提示黏膜波轻度减低,49 例黏膜波中度减低,151 例黏膜波重度减低,98 例黏膜波提示消失。术后病理显示肿瘤局限于上皮层的患者 16 例,其中 15 例接受Ⅲ型激光手术治疗,1 例接受Ⅳ型激光手术;术后病理显示肿瘤浸润至固有层的患者 189 例,其中 148 例接受Ⅲ型激光手术,41 例接受Ⅳ型激光手术;病理显示肿瘤浸润至声带肌层的患者 115 例,77 例接受Ⅲ型激光手术,38 例接受Ⅳ型激光手术。按 Kaplan-Meier 法分析显示入选患者 5 年总体生存率为 94.0%,5 年疾病特异性生存率为 98.4%,5 年局部区域控制率为 91.2%。黏膜波变化与肿瘤浸润层次有显著相关性;肿瘤浸润至固有层的患者接受Ⅲ、Ⅳ型激光术式治疗,其 5 年总体生存率及 5 年局部区域控制率无明显差异;肿瘤浸润至肌层的患者接受Ⅲ、Ⅳ型激光术式治疗 5 年总体生存率及 5 年局部区域控制率无明显差异。结论:本研究显示黏膜波的变化可在一定程度上提示肿瘤浸润程度并指导术中术式,怀疑为喉癌的患者术前黏膜波提示中度-重度减低或消失时,为保证基底切缘干净至少应切至肌层,黏膜波消失的喉癌患者提示肿瘤可能浸润至肌层,Ⅲ、Ⅳ型激光术式对其预后无明显影响。

〔关键词〕 黏膜波;喉肿瘤;CO₂ 激光微创治疗;生存分析

doi:10.13201/j.issn.2096-7993.2020.09.001

〔中图分类号〕 R739.65 **〔文献标志码〕** A

Guidance of laser therapy for early laryngeal carcinoma by mucosal wave changes

DING Shuo HUANG Junwei GUO Wei ZHANG Yang ZHONG Qi HUANG Zhigang
(Department of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery, Beijing Tongren Hospital, Capital Medical University, Beijing, 100730, China)

Corresponding author: HUANG Zhigang, E-mail: enthuangzhigang@sohu.com

Abstract Objective: Analyze the relationship between the change of mucosal wave and the infiltrating level of early laryngeal carcinoma so as to guide the corpectomy. **Method:** Retrospective research on patients of 1a stage without anterior commissure invasion who received simple CO₂ laser therapy because of primary glottic laryngeal squamous cell carcinoma. **Result:** Records of 320 patients including 22 patients who have slightly reduced according to the mucosal wave prompts before operation, 49 patients mucosal wave moderately reduced, 151 patients mucosal wave severely reduced, and 98 patients have mucosal wave disappeared according to stroboscopic assessment. Post-pathological evidence shows that 16 patients had their tumor infiltration into the epithelial layer, of which, 15 received the Ⅲ type laser surgery, 1 patient received the Ⅳ type laser surgery; 189 patients had their tumor infiltration into the lamina propria, of which, 148 received the Ⅲ type laser surgery, 41 received the Ⅳ type laser surgery; and 115 patients had their tumor infiltration into the vocal cord muscle layer, of which, 77 received the Ⅲ type laser surgery, 38 received the Ⅳ type laser surgery. Analyzed according to the Kaplan-Meier method, it shows that their five-year overall survival rate was 94.0%, the five-year disease-specific survival rate was 98.4%; and five-year local-region control rate was 91.2%. Change of the mucosal wave and the tumor infiltrating level have significant correlation; patients whose tumor infiltration had reached the lamina propria received the Ⅲ and Ⅳ type laser surgical treatment, their five-year overall survival rate and their five-year local-region area control rate have no obvious difference; patients whose tumor infiltration have reached the muscular layer received the Ⅲ and Ⅳ type laser surgical treatment, their five-year overall survival rate and their five-year local-region area control rate have no significant difference. **Conclusion:** This research shows that, change of the mucosal wave can, to a certain extent, prompt the tumor infiltration degree and guide in operation; for patients who are suspected of laryngeal carcinoma, when mucosal wave before operation prompts moderate-sever reduction or disappearance, to

^{*}基金项目:国家自然科学基金资助(No:81670946)

¹首都医科大学附属北京同仁医院耳鼻咽喉头颈外科(北京,100730)

通信作者:黄志刚, E-mail: enthuangzhigang@sohu.com

ensure bottom incisal margin clean, it should be cut at least to the muscular layer; for laryngeal cancer patients whose infiltrating mucosal wave disappears, it prompts that the tumor may have infiltrated to the muscular layer, and the III and IV type laser surgery will have no significant prognostic influence.

Key words mucosal wave; laryngeal neoplasms; CO₂ laser minimally invasive treatment; survival analysis

喉癌(laryngeal carcinoma)是耳鼻咽喉科常见的恶性肿瘤之一,占全身恶性肿瘤的 1.2%~1.6%,占头颈恶性肿瘤的 3.3%~8.1%。声门型喉癌的首发症状一般为声嘶,嗓音评估检查中除发现肿物外,黏膜波等各项指标均会发生变化^[1-3],且肿物浸润程度影响黏膜波变化^[2,4]。

喉显微外科未诞生时,喉癌治疗方式多为开放性手术治疗以及放疗。自 1972 年激光应用于喉癌的治疗以来,其在喉癌治疗中的应用越来越广泛^[5-6],文献报道早期喉癌激光 5 年控制率为 80%~90%^[5,7],5 年生存率可达 95%^[8-9],现行欧洲激光手术式指南包括 5 型:Ⅰ型为声带上皮下切除;Ⅱ型为声韧带下切除;Ⅲ型为声带肌肉切除;Ⅳ型为声带完全切除,切除范围包括声带突至前连合;Ⅴ型则分为 V a、V b、V c 和 V d 4 种类型,为扩大切除术^[10]。虽然目前现行欧洲激光术式分型给予临床医师相应的指导,但术中切除层次及所做激光术式需要丰富临床经验进行判断,手术经验的缺乏可能会造成喉癌复发率的增高,目前尚无有效术前检查指导早期喉癌激光术式^[11-12]。有文献指出黏膜波的形成源于声带发生时的震动以及其结构特点,当声带结构发生改变时,黏膜波也相应发生改变^[1-2,13]。黏膜波的特性已成为诊断和治疗声带病变的有用参数,能提供其他检查所不能提供的信息^[2,14],目前多数嗓音评估相关研究多针对不同疾病发生后嗓音相关参数的变化以及术后嗓音相关参数变化^[1,15]。有相关研究显示当喉癌侵犯声韧带及以下结构时黏膜波将发生显著变化^[13],为了研究黏膜变化与喉癌浸润层次的关系,本研究回顾性分析因原发声门型喉鳞状细胞癌接受单纯 CO₂ 激光治疗的 T_{1a} 期无前连合侵犯患者的临床资料,通过分析观察黏膜波及肿瘤浸润层次间关系,以及各术式对同一浸润层次的预后影响,从而在术前指导对应术式。

1 资料与方法

1.1 临床资料

本研究回顾性分析我院耳鼻咽喉头颈外科 2003-01—2013-01 因原发声门型喉鳞状细胞癌接受单纯 CO₂ 激光治疗的 320 例 T_{1a} 期无前连合侵犯患者的临床资料,其中男 296 例,女 24 例;年龄 34~85 岁,平均 59 岁。患者术前均行喉镜检查,病变范围按国际抗癌联盟对于原发肿瘤的划分标准(UICC2002)进行 TNM 分期。纳入标准:① T_{1a} 期病变;② 术后病理为鳞状细胞癌;既往未接受手

术治疗或其他放、化疗;③ 前连合受侵病例排除在外;④ 术后病理结果均回报肿瘤具体浸润层次;⑤ 患者术前均行嗓音评估检查(电视频闪喉镜、高速成像)对黏膜波变化进行充分评估,所有患者都经 3 名经验丰富的检查人员共同评估。

1.2 治疗方法

所有患者均经口气管插管,全身麻醉,以支撑喉镜充分暴露声门,显微镜下用 CO₂ 激光沿肿瘤外缘切除,保留 3 mm 以上安全界。安全界较难判断时,送冷冻病理切片明确,切缘阳性时进一步扩大切除直至切缘阴性,术后标本行常规病理检查,且术后病理科对术后标本进行充分评估,以浸润最深层次进行回报,分为上皮层、固有层、肌层。所有手术的切除范围均按欧洲协会标准进行统计。

所有嗓音评估检查对黏膜波变化进行评判,分为轻度减低、中度减低、重度减低、消失。

1.3 临床随访

从第 1 次因喉癌行激光治疗开始,术后 1 年内每 3 个月复查 1 次,1 年后每 6 个月 1 次,3 年后每年 1 次,5 年后仅在有不适应症状时就诊。

1.4 统计学方法

利用 SPSS 19.0 软件进行数据分析。生存率和局部-区域控制率起始点定为第 1 次激光治疗;终点定义为因复发需要再次手术治疗和(或)放射治疗或本次随访研究截止时间;总体生存率、疾病特异性生存率、局部区域控制率采用 Kaplan-Meier 法统计,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义,相关性分析采用 Spearman 相关性分析。

2 结果

2.1 总体生存率及疾病特异性生存率

320 例患者仅接受了单纯激光手术,无同期气管切开术或颈淋巴结清扫术。所有患者术后均无严重并发症出现,而术后病理显示切缘阳性患者均进行了进一步的放疗治疗或者二次手术治疗。

从初次手术开始,随访时间 13~134 个月,平均 56.4 个月。期间死亡患者 22 例,其中因喉癌死亡者 10 例,非喉癌疾病死亡或自然死亡 10 例。按 Kaplan-Meier 法,320 例患者 5 年总体生存率为 94.0%,5 年疾病特异性生存率为 98.4%(图 1)。

2.2 局部区域控制率

经过初次激光手术治疗,共有 22 例患者复发,平均复发时间为 40.27 个月,5 年局部区域控制率为 91.2%(图 2)。单纯局部复发患者 11 例,7 例患者接受再次激光手术治疗;1 例患者接受部分喉切

除;2例患者接受全喉切除,1例患者因未行治疗死亡。单纯区域复发患者3例,均经过颈部淋巴结清扫治疗,术后恢复良好。局部复发同时伴区域复发患者8例,6例行部分喉切除术以及淋巴结清扫;2例患者未行治疗死亡。

2.3 黏膜波变化与喉癌浸润层次的关系

320例患者中,22例患者黏膜波提示轻度减低,49例中度减低,151例重度减低,98例黏膜波提示消失,其中术前嗓音评估黏膜波轻度减低患者中有13例术后病理提示浸润上皮层,9例提示肿瘤浸润至固有层;黏膜波中度减低患者中,3例提示肿瘤浸润至上皮层,44例术后病理提示浸润至固有层,2例术后病理提示浸润至肌层;黏膜波显示重度减低患者中有123例术后病理提示浸润至固有层,28例提示浸润至肌层;术前检查提示黏膜波消失的患者中,13例术后病理提示浸润至固有层,85例术后病理提示浸润至肌层。针对病理层次浸润以及黏膜变化进行相关性分析,二者存在显著相关性($P<0.01$)。

2.4 不同激光术式对不同浸润深度喉癌的预后影响

320例入选患者中,有16例术后病理为原位癌,肿瘤位于上皮层,其中有15例接受了Ⅲ型激光手术治疗,1例接受Ⅳ型激光手术;术后病理提示肿瘤浸润至固有层的患者共189例,其中148例接受Ⅲ型激光手术,41例接受Ⅳ型激光手术;病理提示肿瘤浸润至声带肌层的患者共115例,其中77例接受Ⅲ型激光手术,38例接受Ⅳ型激光手术。

当针对不同浸润层次患者进行不同术式的预后比较时,肿瘤浸润至固有层的患者接受Ⅲ型及Ⅳ型激光术式治疗,其5年总体生存率分别为94.6%、90.4%,二者比较差异无统计学意义($P=0.052$),5年局部区域控制率分别为97.2%、86.3%,二者比较差异无统计学意义($P=0.068$);肿瘤浸润至肌层的患者接受Ⅲ型及Ⅳ型激光术式治疗期预后差异亦无统计学意义,其5年总体生存率分别是91.9%、91.0%($P=0.344$),5年局部区域控制率分别为95.8%、93.8%($P=0.935$)。

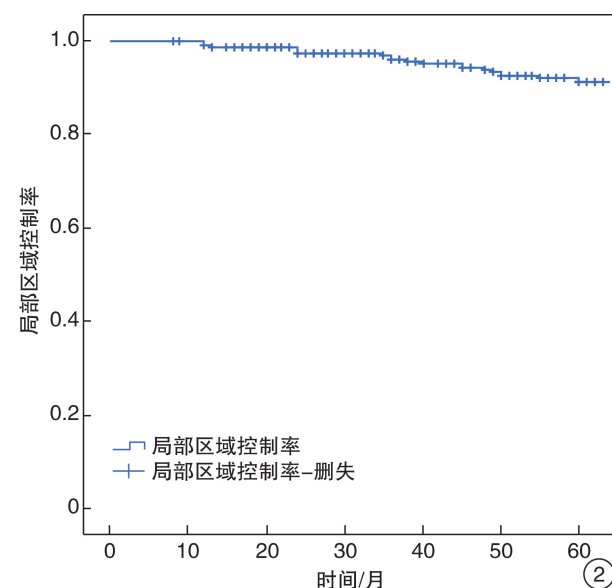
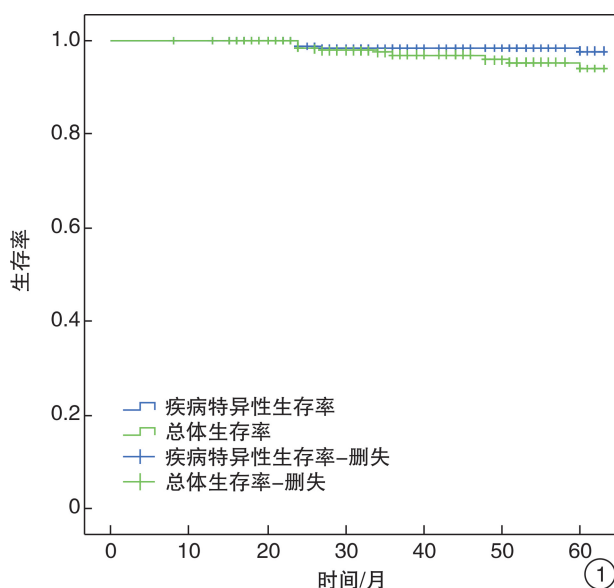
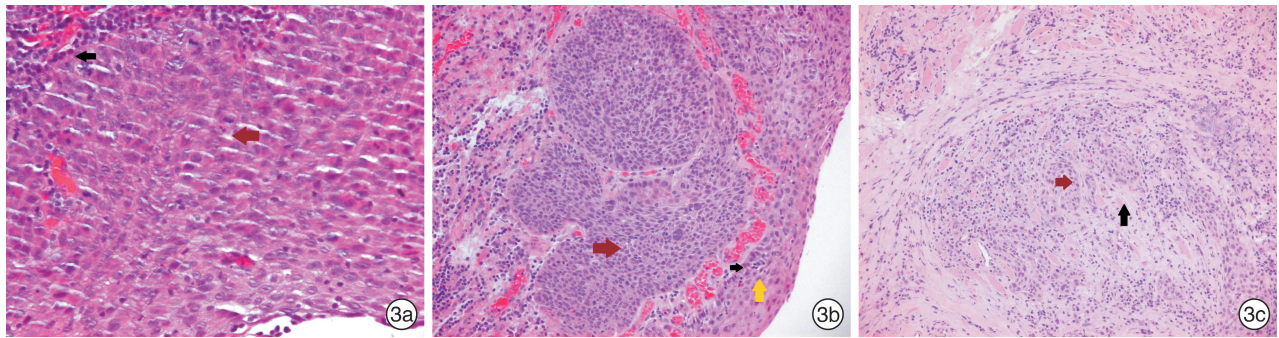


图1 总体生存曲线和疾病特异性生存曲线; 图2 总体局部区域控制曲线

3 讨论

声带组织学分层由浅至深分为上皮层、固有层(浅层、中层、深层)及声带肌,而声带固有层由任克间隙(浅层)以及声韧带(中层、深层)组成,Colden等^[13]曾根据嗓音评估试图研究术前喉镜检查各项指标是否能准确地测出肿瘤的浸润程度,其将黏膜波变化指标分为正常、减低、消失,其研究结果提示为喉镜检查并不能可靠地反映是否为喉癌或喉癌的浸润程度,但是其研究并未细化喉镜检查指标同时也未控制其他因素如肿瘤分期以及肿瘤范围对这项检查的影响。本研究将研究对象限定于T_{1a}

期无前连合侵犯的患者,频闪喉镜检查中黏膜波项目分为轻度减低、中度减低、重度减低、消失。研究显示声带黏膜波变化程度与肿瘤浸润程度有明确相关性($P<0.01$),术后病理图片(图3)表明术前声带黏膜波的变化可以间接反映肿瘤浸润层次。术者常规需要术中病理协助,但因热效应对标本烧灼影像术中冷冻诊断以及准确率等因素,有时无法得出明确的判断^[11-12]。目前本研究提示术前频闪喉镜检查中的黏膜波变化可在一定程度上指导医生术中对于肿瘤切除深度的把控及判断,减少患者二次手术的风险。



3a:原位癌,肿瘤局限于上皮层,黑色箭头指示基底层,棕色箭头指示肿瘤;3b:肿瘤浸润至固有层,黄色箭头指示上皮层,黑色箭头指示基底层,棕色箭头指示肿瘤细胞,未侵及肌层;3c:肿瘤浸润至肌层,鳞状细胞癌浸润至肌层,棕色箭头指示肿瘤细胞,黑色箭头指示肌层横纹肌纤维。

图 3 术后病理图片

欧洲喉科委员会推荐的针对声带局部病变的 5 种手术分型尽管对切除范围进行了一定描述,但术中切除深度则需要结合经验判断以及术中病理指导。针对不同激光术式对喉癌不同浸润层次治疗的预后进行生存分析,接受Ⅲ、Ⅳ型激光术式治疗的固有层受侵患者其 5 年局部-区域控制率及 5 年总体生存率差异无统计学意义;接受Ⅲ、Ⅳ型激光术式治疗的肌层受侵患者其 5 年局部控制率及 5 年总体生存率比较差异无统计学意义,结果显示针对喉癌浸润至固有层、肌层的患者Ⅲ、Ⅳ型激光术式对其 5 年局部控制率及 5 年总体生存率的影响差异无统计学意义。提示当喉癌浸润至固有层时,Ⅲ型激光术式已经能够达到治疗效果;当浸润至肌层时,保证切缘干净的情况下,Ⅲ型激光术式也能够达到治疗效果。

本研究显示黏膜波的变化可在一定程度上提示肿瘤浸润程度指导术中术式,当患者术前检查提示黏膜波轻度减低可能提示为局限于上皮层的原位癌,可行Ⅱ型激光术式以减少患者的损伤,可疑喉癌患者术前黏膜波提示中-重度减低或消失时,为保证基底切缘干净至少应切至肌层,而对于黏膜波消失的喉癌患者,提示肿瘤可能浸润至肌层,虽然Ⅲ、Ⅳ型激光术式对其预后无明显影响,但其界限不易判断,经验不足的医师术中可将声带肌全层切除以确保切缘干净。

参考文献

- [1] Mendelsohn AH, Remacle M, Courey MS, et al. The diagnostic role of high-speed vocal fold vibratory imaging[J]. J Voice, 2013, 27(5): 627-631.
- [2] Krausert CR, Olszewski AE, Taylor LN, et al. Mucosal wave measurement and visualization techniques[J]. J Voice, 2011, 25(4): 395-405.
- [3] Inwald EC, Döllinger M, Schuster M, et al. Multiparametric analysis of vocal fold vibrations in healthy and disordered voices in high-speed imaging[J]. J Voice, 2011, 25(5): 576-590.
- [4] Woo P. Quantification of videostrobolaryngoscopic findings—measurements of the normal glottal cycle

- [J]. Laryngoscope, 2010, 106(S79): 1-27.
- [5] 黄志刚, 韩德民, 倪鑫, 等. 声带癌 T₁ 病变的 CO₂ 激光治疗[J]. 耳鼻咽喉头颈外科, 1996, 3(3): 152-154.
- [6] Breda E, Catarino R, Monteiro E. Transoral laser microsurgery for laryngeal carcinoma: Survival analysis in a hospital-based population[J]. Head Neck, 2015, 37(8): 1181-1186.
- [7] Spielmann PM, Majumdar S, Morton RP. Quality of life and functional outcomes in the management of early glottic carcinoma: a systematic review of studies comparing radiotherapy and transoral laser microsurgery[J]. Clin Otolaryngol, 2010, 35(5): 373-382.
- [8] Mendenhall WM, Werning JW, Hinerman RW, et al. Management of T₁-T₂ glottic carcinomas[J]. Cancer, 2010, 100(9): 1786-1792.
- [9] Canis M, Ihler F, Martin A, et al. Transoral laser microsurgery for T_{1a} glottic cancer: Review of 404 cases[J]. Head Neck, 2015, 37(6): 889-895.
- [10] Remacle M, Eckel HE, Antonelli A, et al. Endoscopic cordectomy. A proposal for a classification by the Working Committee, European Laryngological Society[J]. Eur Arch Otorhinolaryngol, 2000, 257(4): 227-231.
- [11] Rucci L, Romagnoli P, Scala J. CO₂ laser therapy in Tis and T₁ glottic cancer: indications and results[J]. Head Neck, 2010, 32(3): 392-398.
- [12] Mortuaire G, Francois J, Wiel E, et al. Local Recurrence after CO₂ Laser Cordectomy for Early Glottic Carcinoma[J]. Laryngoscope, 2010, 116(1): 101-105.
- [13] Colden D, Zeitels SM, Hillman RE, et al. Stroboscopic assessment of vocal fold keratosis and glottic cancer[J]. Ann Otol Rhinol Laryngol, 2001, 110(4): 293-298.
- [14] Piazza C, Mangili S, Bon FD, et al. Quantitative analysis of videokymography in normal and pathological vocal folds: a preliminary study[J]. Eur Arch Otorhinolaryngol, 2012, 269(1): 207-212.
- [15] Bajaj Y, Uppal S, Sharma RK, et al. Evaluation of voice and quality of life after transoral endoscopic laser resection of early glottic carcinoma[J]. J Laryngol Otol, 2011, 125(7): 706-713.

(收稿日期: 2019-11-14)