

# 喉鳞状细胞癌局部复发影响因素及预后分析\*

胡晨<sup>1</sup> 薛继尧<sup>1</sup> 龚洪立<sup>1</sup> 陶磊<sup>1</sup> 周梁<sup>1</sup> 张明<sup>1</sup>

**[摘要]** 目的:探讨喉鳞状细胞癌局部复发的影响因素及预后。方法:回顾性分析69例局部复发性喉鳞状细胞癌患者的临床资料。生存曲线绘制采用Kaplan-Meier法,生存率的比较采用卡方检验、log rank检验,采用Cox风险回归模型进行多因素生存分析。结果:局部复发性喉鳞状细胞癌患者3年无病生存率、总体生存率分别为17.4%、63.8%;5年无病生存率、总体生存率分别为4.3%、40.6%。甲状软骨板是否侵犯与患者预后显著相关,鳞状细胞癌分化程度是影响患者预后的独立因素,甲状软骨板未侵犯、高分化鳞状细胞癌患者预后更佳( $P < 0.05$ )。结论:病理中、低分化、伴有甲状软骨板侵犯、切缘阳性或不足的喉鳞状细胞癌患者易出现局部复发,经挽救性手术治疗预后仍较差,对该类患者应重视综合治疗及更密切随访。

**[关键词]** 喉肿瘤;鳞状细胞癌;局部复发;预后

doi:10.13201/j.issn.2096-7993.2020.09.002

**[中图分类号]** R739.65 **[文献标志码]** A

## Analysis of correlation factors and prognosis of local recurrence of laryngeal squamous cell carcinoma

HU Chen XUE Jiyao GONG Hongli TAO Lei ZHOU Liang ZHANG Ming

(Department of Otolaryngology, Eye Ear Nose and Throat Hospital, Fudan University, Shanghai, 200031, China)

Corresponding author: ZHANG Ming, E-mail: zmzlm@163.com

**Abstract Objective:** To explore the correlation factors and prognosis of local recurrence of laryngeal squamous cell carcinoma. **Method:** The clinical data of 69 patients with local recurrence of laryngeal squamous cell carcinoma were analyzed retrospectively. The survival curve was analyzed by Kaplan-Meier method, and the survival rate was compared by chi-square test and log rank test, Cox risk regression model was used to analyze multivariate survival. **Result:** Patients with local recurrence of laryngeal cancer had DFS and OS at 3 years of 17.4% and 63.8%, at 5 years of 4.3% and 40.6%, respectively. The invasion of the thyroid cartilage plate is significantly related to the prognosis of the patient, and the degree of squamous cell carcinoma differentiation is an independent factor influencing the prognosis, patients with non-invasive thyroid cartilage plate and high differentiated squamous cell carcinoma have better prognosis. **Conclusion:** Local recurrence of laryngeal carcinoma is common among patients with moderately or poorly differentiated squamous cell carcinoma, invasion of the thyroid cartilage plate, and positive or insufficient resection margins. And the prognosis of above patients is still poor after receiving salvage surgery; comprehensive treatment and closer follow-up should be paid to these patients.

**Key words** laryngeal neoplasms; squamous cell carcinoma; local recurrence; prognosis

喉癌是头颈部常见恶性肿瘤之一<sup>[1]</sup>,其中95%以上为鳞状细胞癌,严重危害患者生活质量及生存率,目前我国治疗方式以手术为主。喉鳞状细胞癌临床上复发较常见,Goodwin等<sup>[2]</sup>通过Meta分析发现复发患者的5年总体生存率仅为39%,远低于喉癌患者的整体生存率。本研究回顾性分析我院诊治的69例局部复发性喉鳞状细胞癌患者的临床资料,以探讨喉鳞状细胞癌局部复发的影响因素及预后,现报告如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 临床资料

收集2006-01—2017-12我院收治的69例局部

复发性喉癌患者临床资料,入选标准:①局部原发及复发灶病理均确诊为鳞状细胞癌;②首次治疗方式包括手术治疗(含经口显微喉镜下CO<sub>2</sub>激光手术)、放/化疗;③复发为局部复发或合并颈部转移。排除标准:①首次在外院治疗且临床资料不足者;②随访信息不完整者;③单纯颈部淋巴结转移复发者;④合并远处转移者。

### 1.2 治疗方法

首次治疗方式:手术治疗66例,其中全喉切除术20例,喉环状软骨上部分切除术14例,喉垂直部分切除术18例,喉声门上水平部分切除术3例,经口显微喉镜下CO<sub>2</sub>激光切除术11例;单纯放疗3例。复发后采取治疗方式:手术治疗66例,其中全喉切除术45例,喉环状软骨上部分切除术1例,局部复发灶切除术20例;放化疗2例,未接受任何

\*基金项目:上海市自然科学基金(No:17ZR1404700)

<sup>1</sup>复旦大学附属眼耳鼻喉科医院耳鼻咽喉头颈外科(上海,200031)

通信作者:张明, E-mail: zmzlm@163.com

治疗 1 例。

1.3 随访

随访分别以首次治疗、复发后二次治疗作为随访起点,截止时间为 2019 年 12 月 30 日。随访方式为门诊复诊和电话随访。本研究选择总生存时间、无病生存时间作为预后分析。总生存时间定义为从首次及二次治疗开始至死亡时间或最后一次随访时间;无病生存时间定义为从首次及二次治疗开始至局部复发或最后一次随访时间。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 22.0 统计学软件对数据进行分析。生存曲线绘制采用 Kaplan-Meier 法,生存率的比较采用卡方检验、log rank 检验,采用 Cox 风险回归模型进行多因素生存分析,以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床资料

69 例局部复发性喉癌患者的临床病理参数均为首次治疗时的情况:年龄  $\geq 60$  岁 31 例(44.9%), $< 60$  岁 38 例(55.1%);声门上型喉癌 31 例(44.9%),声门型喉癌 38 例(55.1%);伴随颈部淋巴转移 12 例(17.4%),无颈部淋巴转移 57 例(82.6%);肿瘤分期根据 AJCC(第 8 版)的 TNM 分期标准: $T_1$  期 22 例(31.9%), $T_2$  期 14 例(20.3%), $T_3$  期 27 例(39.1%), $T_4$  期 6 例(8.7%);I 期 18 例(26.1%),II 期 13 例(18.8%),III 期 25 例(36.2%),IV 期 13 例

(18.8%)。高分化鳞状细胞癌 15 例(21.7%),中、低分化鳞状细胞癌 54 例(78.3%);侵犯甲状软骨板者 28 例(40.6%),无甲状软骨板侵犯者 41 例(59.4%)。首次治疗术后病理切缘  $< 0.5$  cm 者 23 例,切缘阳性患者 4 例,其中术后补充放疗者 11 例,未接受放疗者 16 例。首次治疗后吸烟者 15 例,饮酒者 6 例。

2.2 患者预后情况

69 例局部复发性喉癌患者首次治疗后 3 年无病生存率、总体生存率分别为 17.4%、63.8%;5 年无病生存率、总体生存率分别为 4.3%、40.6%。首次治疗与二次治疗间隔  $\geq 1$  年者 36 例(52.1%), $\geq 2$  年者 18 例(26.1%), $\geq 3$  年者 12 例(17.4%)。二次治疗后 3 年无病生存率、总体生存率分别为 24.6%、36.2%;5 年无病生存率、总体生存率分别为 8.7%、14.5%。

2.3 患者局部复发及预后影响因素

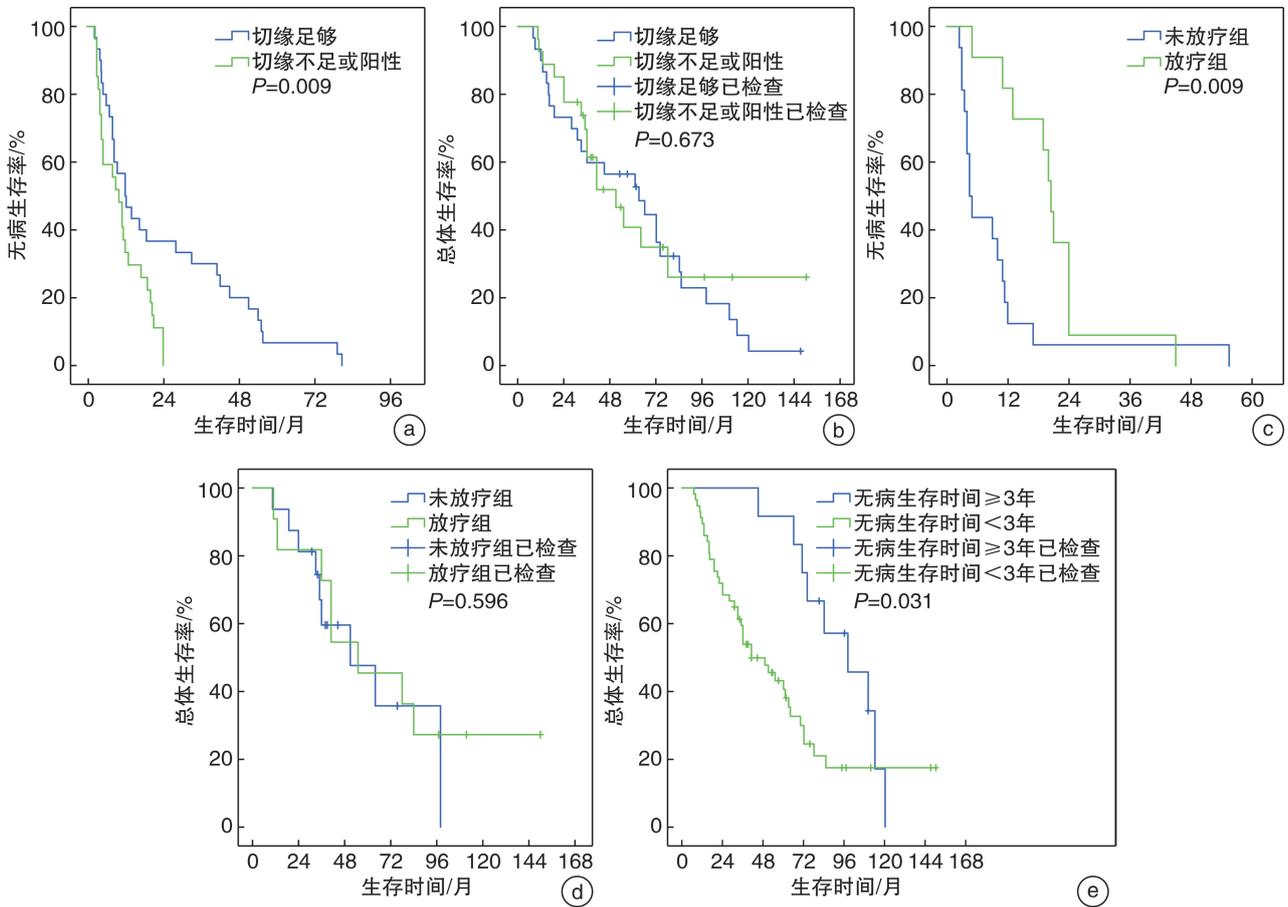
单因素分析发现,年龄、喉癌分型、有无颈部淋巴转移、临床分期与患者预后无显著差异( $P > 0.05$ );鳞状细胞癌分化程度、是否侵犯甲状软骨板与患者 3、5 年总体生存率有显著差异,鳞状细胞癌分化程度与患者 3、5 年无病生存率有显著差异( $P < 0.05$ ),见表 1。多因素分析发现,鳞状细胞癌分化程度是影响患者预后的独立因素( $P < 0.05$ ),高分化鳞状细胞癌患者预后更佳。

表 1 69 例局部复发性喉癌患者预后影响因素的单因素分析

临床病理	例数	3 年无病生存率/%	P 值	3 年总体生存率/%	P 值	5 年无病生存率/%	P 值	5 年总体生存率/%	P 值
年龄			0.803		0.907		0.857		0.436
<60 岁	38	18.4		63.2		2.6		44.7	
$\geq 60$ 岁	31	16.1		64.5		6.4		35.5	
分型			0.803		0.535		0.314		0.484
声门型	38	18.4		60.5		7.9		36.8	
声门上型	31	16.1		67.7		0		45.2	
有无颈部淋巴转移			0.236		0.575		1.000		0.089
无	57	14.0		61.4		3.5		35.1	
有	12	33.3		75.0		8.3		66.7	
临床分期			0.698		0.261		0.857		0.092
I、II 期	31	19.4		71.0		6.5		51.6	
III、IV 期	38	15.8		57.9		2.6		31.6	
T 分期			0.269		0.127		1.000		0.008
$T_{1-2}$	36	22.2		72.2		5.6		55.6	
$T_{3-4}$	33	12.1		54.5		3.0		24.2	
分化程度			$< 0.001$		0.001		0.008		$< 0.001$
高分化	15	66.7		100.0		20.0		100.0	
中、低分化	54	3.7		53.7		0		24.1	
是否侵犯甲状软骨板			0.811		0.013		1.000		$< 0.001$
否	41	19.5		75.6		4.9		58.5	
是	28	14.3		46.4		3.6		7.1	

切缘足够(>0.5 cm)与切缘不足(<0.5 cm)或切缘阳性患者间的 5 年无病生存率差异有统计学意义( $P < 0.05$ , 图 1a), 而 5 年总体生存率比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ , 图 1b); 切缘 < 0.5 cm 或切缘阳性患者中, 放疗组与未放疗组的 5 年

无病生存率差异有统计学意义( $P < 0.05$ , 图 1c), 二者 5 年总体生存率比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ , 图 1d); 69 例局部复发性喉癌患者中, 无病生存时间  $\geq 3$  年组与无病生存时间 < 3 年组的 5 年总体生存率差异有统计学意义( $P < 0.05$ , 图 1e)。



a: 不同切缘情况患者无病生存率曲线图; b: 不同切缘情况患者总体生存率曲线图; c: 放疗与未放疗患者无病生存率曲线图; d: 放疗与未放疗患者总体生存率曲线图; e: 以 3 年无病生存时间为界患者总体生存率曲线图。

图 1 患者无病生存率和总体生存率曲线图

首次治疗中采取手术治疗者 66 例, 其中全喉切除术组 20 例, 喉部分切除术组 46 例(包括经口显微喉镜下 CO<sub>2</sub> 激光切除术 11 例), 2 组术式患者 5 年无病生存率、总体生存率比较, 差异无统计学意义( $P > 0.05$ ); 首次治疗的 T<sub>1-2</sub> 期患者中 33 例采取手术治疗, 其中开放喉部分切除术组 22 例, 激光手术组 11 例, 2 组术式患者 5 年无病生存率、总体生存率差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。

2.4 随访及生存情况

本组 69 例患者无住院期间死亡; 随访期间死亡 49 例, 死亡原因: 局部复发 23 例, 颈部复发 18 例, 肺转移 3 例, 肝转移 1 例, 死因不明 4 例。

3 讨论

喉癌是头颈部常见恶性肿瘤之一, 病理上以鳞状细胞癌为主, 占 95% 以上。尽管放疗、化疗及靶

向治疗的地位逐步提升<sup>[3-4]</sup>, 目前手术仍是我国治疗喉鳞状细胞癌的主要手段<sup>[5]</sup>。喉鳞状细胞癌治疗后复发较常见: 单纯接受根治性放疗后复发率达 40%, 再接受挽救性手术治疗后复发率达 38%<sup>[6]</sup>; 手术治疗的局部总体复发率为 20.8% ~ 25.0%<sup>[7]</sup>。Goodwin 等<sup>[2]</sup>经 Meta 分析发现复发患者的 5 年总体生存率约为 39%, 远低于喉鳞状细胞癌的整体生存率。因此, 应重视治疗后随访, 合理安排复查时间及辅助检查, 以助于复发肿瘤的早期发现并及时治疗。本研究收集 69 例局部复发性喉癌患者临床资料, 并分析喉鳞状细胞癌局部复发的影响因素及预后。

本研究结果显示, 69 例局部复发性喉癌患者首次治疗后 3 年无病生存率、总体生存率分别为 17.4%、63.8%, 5 年无病生存率、总体生存率分别

为 4.3%、40.6%。甲状软骨板是否侵犯与患者预后显著相关,鳞状细胞癌分化程度是影响患者预后的独立因素,甲状软骨板未侵犯、高分化鳞状细胞癌患者预后更佳;同时本组结果显示年龄、T 分期、肿瘤分型与患者复发时间无显著关系,与多项研究结果一致<sup>[8-9]</sup>。

目前喉癌治疗方式以手术治疗为主,在根治肿瘤的基础上,强调量体裁衣的个性化治疗,尽量保留喉功能,以提高患者的术后生活质量。但对喉功能保留手术有禁忌或者病变范围广泛者,应行全喉切除术。本研究中首次治疗接受手术者 66 例,其中全喉切除术组 20 例,喉部分切除术组 46 例(包括经口显微喉镜下 CO<sub>2</sub> 激光切除术 11 例),2 组术式患者 5 年无病生存率、总体生存率差异无统计学意义( $P>0.05$ )。对早期喉癌患者,经口显微喉镜下 CO<sub>2</sub> 激光手术与开放喉部分切除术的疗效相当,本研究中首次治疗的 T<sub>1-2</sub> 期患者,开放喉部分切除术组与经口显微喉镜下 CO<sub>2</sub> 激光手术组的 5 年无病生存率、总体生存率差异无统计学意义( $P>0.05$ ),与相关报道结论一致<sup>[3,5,9]</sup>。故对于 T<sub>1-2</sub> 期喉癌患者,若在支撑喉镜下能良好地暴露病变、切除肿瘤时能保证安全切缘,可优先考虑行经口显微喉镜下 CO<sub>2</sub> 激光手术,以期在根治肿瘤的前提下更好地保护喉功能、减少并发症。本研究显示,切缘<0.5 cm 或切缘阳性患者复发时间比切缘足够患者更短,且该组患者中放疗组与未放疗组的复发时间存在显著差异,但二者 5 年总体生存率比较差异无统计学意义,说明该组患者可从术后放疗中获益,建议对此类患者术后 6 周内补充放疗。

对于局部复发的喉癌患者,手术治疗是目前认为最有效的方法<sup>[8,10-11]</sup>,综合评估患者病情并选择合适的术式尤为重要,条件允许时,对于早期声门型和声门上型喉癌,初始放疗或经口显微喉镜下 CO<sub>2</sub> 激光手术后局部复发患者可选择喉部分切除进行治疗<sup>[12]</sup>;首次治疗行喉部分切除术的患者,局部复发后一般采用全喉切除术或复发灶扩大切除术<sup>[8]</sup>。本研究中患者复发后接受全喉切除术 45 例,喉环状软骨上部分切除术 1 例,局部复发灶切除术 20 例,治疗后 3 年无病生存率、总体生存率分别为 24.6%、36.2%,5 年无病生存率、总体生存率分别为 8.7%、14.5%,但整体预后仍然很差。

综上所述,喉鳞状细胞癌作为常见的头颈部恶性肿瘤之一,局部复发情况较常见,尤其是中、低分化鳞状细胞癌、伴有甲状软骨板侵犯、切缘阳性或不足的患者,且复发后尽管采取积极的挽救性手术

治疗,其整体生存率仍旧较低。因此,积极探索喉癌复发的生物学机制,寻求新的治疗方式或治疗靶点是临床医生亟待解决的问题。

#### 参考文献

- [1] Chen W, Zheng R, Baade PD, et al. Cancer statistics in China, 2015[J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(2): 115-132.
- [2] Goodwin WJ Jr. Salvage surgery for patients with recurrent squamous cell carcinoma of the upper aerodigestive tract: when do the ends justify the means? [J]. Laryngoscope, 2000, 110(3 Pt 2 Suppl 93): 1-18.
- [3] Jones TM, De M, Foran B, et al. Laryngeal cancer: United Kingdom National Multidisciplinary guidelines [J]. J Laryngol Otol, 2016, 130(S2): S75-S82.
- [4] Forastiere AA, Ismaila N, Wolf GT. Use of Larynx-Preservation Strategies in the Treatment of Laryngeal Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update Summary [J]. J Oncol Pract, 2018, 14(2): 123-128.
- [5] 乐慧君, 陈思宇, 李芸, 等. 喉癌诊疗策略及进展[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2019, 33(11): 1017-1021.
- [6] Johansen LV, Grau C, Overgaard J. Laryngeal carcinoma—multivariate analysis of prognostic factors in 1252 consecutive patients treated with primary radiotherapy [J]. Acta Oncol, 2003, 42(7): 771-778.
- [7] 伊海金, 张宝泉, 王春红, 等. 喉癌治疗后复发的临床因素分析及治疗[J]. 山东大学耳鼻喉眼学报, 2011, 25(3): 18-21.
- [8] Birkeland AC, Beesley L, Bellile E, et al. Predictors of survival after total laryngectomy for recurrent/persistent laryngeal squamous cell carcinoma [J]. Head Neck, 2017, 39(12): 2512-2518.
- [9] Canis M, Ihler F, Martin A, et al. Transoral laser microsurgery for T1a glottic cancer: review of 404 cases [J]. Head Neck, 2015, 37(6): 889-895.
- [10] Silverman DA, Puram SV, Rocco JW, et al. Salvage laryngectomy following organ-preservation therapy—An evidence-based review [J]. Oral Oncol, 2019, 88: 137-144.
- [11] Fowler BZ, Muller S, Chen AY, et al. Factors influencing long-term survival following salvage total laryngectomy after initial radiotherapy or conservative surgery [J]. Head Neck, 2006, 28(2): 99-106.
- [12] Yiotakis J, Stavroulaki P, Nikolopoulos T, et al. Partial laryngectomy after irradiation failure [J]. Otolaryngol Head Neck Surg, 2003, 128(2): 200-209.

(收稿日期: 2020-03-08)