

# T3~T4期下咽鳞状细胞癌患者术后预后 相关风险因素及辅助治疗方案选择\*

陶磊<sup>1</sup> 周梁<sup>1</sup> 张明<sup>1</sup> 吴海涛<sup>1</sup> 李筱明<sup>1</sup> 陈小玲<sup>1</sup> 李采<sup>1</sup> 施勇<sup>1</sup> 程磊<sup>1</sup> 林瀚青<sup>1</sup>

**[摘要]** 目的:探讨 T3~T4 期下咽癌患者手术后预后相关风险因素以及不同术后辅助治疗策略对患者预后的影响。方法:回顾性分析 2003—2015 年间 229 例在复旦大学附属眼耳鼻喉科医院接受手术的 T3~T4 期下咽癌患者的临床资料。通过单、多因素分析患者术后生存的风险因素并将患者根据风险分层,比较不同术后辅助治疗方案在不同风险组中的疗效。结果:229 例 T3~T4 期患者 3 年及 5 年总生存率分别为 39.07%、29.03%;3 年及 5 年 RFS 分别为 40.22%、30.29%。多因素分析结果显示咽后壁及环后区肿瘤、N2c~N3、淋巴血管侵犯以及淋巴结囊外扩散是患者预后的独立危险因素。术后辅助治疗的应用显著改善高风险组患者术后生存( $P < 0.05$ ),并能降低术后复发( $P < 0.01$ ),且术后放化疗效果优于单纯术后放疗( $P < 0.05$ )。术后辅助治疗对低风险组患者术后生存没有显著影响。结论:T3~T4 期下咽癌患者预后的独立风险因素包括咽后壁及环后区肿瘤、N2c~N3、淋巴血管侵犯以及淋巴结囊外扩散。建议存在风险因素的患者接受术后辅助治疗,其中术后放化疗优于单纯术后放疗。对于无风险因素的患者,术后建议密切随访及复查。

**[关键词]** 下咽肿瘤;外科手术;术后放化疗

**DOI:**10.13201/j.issn.2096-7993.2021.05.004

**[中图分类号]** R739.63 **[文献标志码]** A

## Postoperative prognostic risk factors and treatment strategies for patients with T3—T4 hypopharyngeal squamous cell carcinoma

TAO Lei ZHOU Liang ZHANG Ming WU Haitao LI Xiaoming  
CHEN Xiaoling LI Cai SHI Yong CHENG Lei LIN Hanqing

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

Corresponding author: ZHOU Liang, E-mail: zhoulent@126.com

**Abstract Objective:** To investigate the independent prognostic risk factors and the application of different postoperative adjuvant treatment strategies on patients with T3—T4 hypopharyngeal carcinoma. **Methods:** Based on the inclusion criteria, we conducted a retrospective study that analyzed the clinical data of 229 cases who underwent surgery at the Eye, Ear, Nose and Throat Hospital of Fudan University from 2003 to 2015. Risk factors for postoperative survival were analyzed by univariate and multivariate analysis and patients were stratified according to the independent risk factors. The efficacy of various postoperative adjuvant therapy strategies were compared in different risk groups. **Results:** Two hundred and twenty-nine patients with T3—T4 primary tumor had 3-year and 5-year overall survival rates of 39.07% and 29.03%, respectively; 3-year and 5-year recurrence-free survival rates were 40.22% and 30.29%, respectively. The results of multivariate analysis demonstrated that tumors in the posterior pharyngeal wall and posterior cricoid region, N2c—N3, lymphovascular invasion, and extranodal extension were independent risk factors. The utility of postoperative adjuvant therapy significantly improved postoperative survival in the high-risk group ( $P < 0.05$ ) and reduced postoperative recurrence significantly ( $P < 0.01$ ). Patients received adjuvant chemoradiation had better survival than those received adjuvant radiation alone ( $P < 0.05$ ). Postoperative adjuvant therapy had no significant effect on postoperative survival of patients in the low-risk group. **Conclusion:** Independent risk factors for patients with T3—T4 hypopharyngeal carcinoma include tumors in the posterior pharyngeal wall and posterior cricoid region, N2c—N3, lymphovascular invasion, as well as extranodal extension. Postoperative adjuvant therapy, especially adjuvant chemoradiation, is recommended for patient with risk factors mentioned above. For patients without those risk factors, postoperative follow-up and re-examination are recommended.

\*基金项目:国家自然科学基金项目(No: 81772878, 30801283, 30972691);上海市科委项目(No: 09QA1401000, 10QA1405900, 14411961900, 19411961300);上海市卫生系统优秀青年人才培养计划(No: XYQ2011055, XYQ2011015);上海市中康医院发展中心临床科技创新项目(No: SHDC12015114);上海市 2016 年度“科技创新行动计划”医学领域项目(No: 16411950100)

<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:周梁, E-mail: zhoulent@126.com

**Key words** hypopharyngeal neoplasms, surgical procedures, operative; postoperative adjuvant therapy

下咽鳞状细胞癌发病率较低,约占头颈部鳞状细胞癌(head and neck squamous cell carcinoma, HNSCC)的3%。由于其具有起病隐匿、症状不典型的特点,临床发现时原发肿瘤多已进展到T3~T4期,预后较差<sup>[1-2]</sup>。根据美国国立综合癌症网络(NCCN)以及中国临床肿瘤学会(chinese society of clinical oncology, CSCO)的头颈部肿瘤诊疗指南,适合手术的T3~T4期下咽癌患者建议采用手术联合术后辅助治疗的综合治疗方式。本文回顾性分析我科接受手术治疗的T3~T4期下咽癌患者的生存情况,探讨影响术后生存的风险因素以及不同辅助治疗方案对患者预后的影响。

## 1 资料与方法

### 1.1 临床资料

回顾性分析2003年1月—2015年12月于我科收治并接受手术治疗的461例原发性下咽鳞状细胞癌患者资料,主要随访内容包括患者一般情况、肿瘤部位、临床分期、是否接受辅助治疗及生存预后情况。以术后病理学诊断为依据,参考术前检查,包括喉镜、颈部CT、MR和胸部X线片等影像学报告以及手术记录,病理学分期根据第8版美国癌症联合会(American Joint Committee on Cancer, AJCC)TNM分期标准进行重新评估<sup>[3]</sup>。纳入标准:①术后病理T分期为T3~T4期;②术前未接受诱导化疗、放疗等新辅助治疗方案;③收治入院时未发现远处转移;④随访数据完整。最终共229例患者符合纳入标准。

### 1.2 治疗方法

229例下咽癌患者均在我院根据T分期行原发肿瘤切除及颈部淋巴结清扫,具体手术及颈淋巴结清扫方式见表1。术后辅助治疗包括单纯术后放疗以及术后放化疗,术后放疗方案采用66~70 Gy的放疗剂量(2 Gy/次,每周5次),放疗范围包括原发肿瘤及受侵区域淋巴结;放化疗方案为基于铂类的单药(每次顺铂100 mg/m<sup>2</sup>,每3周1次,共3次)的同步放化疗方案为主。

### 1.3 患者数据及随访

通过病案及手术记录、电话回访、门诊复查等方式对所有患者的诊疗方案、生存状态及预后情况进行随访。根据患者接受手术治疗当日至肿瘤复发或患者死亡时间,统计患者无复发生存率(recurrent-free survival, RFS)以及总体生存率(overall survival, OS)。随访周期为术后第1年,每3个月复查1次;术后第2年起每半年复查1次。复查内容包括体格检查、喉镜及影像学检查(头颈部及胸部CT或MR)。

### 1.4 统计学处理

数据统计分析采用SPSS 24.0软件,分类变量

采用 $\chi^2$ 检验,生存率分析采用Kaplan-Meier生存并采用Log-rank检验,使用Cox比例风险模型进行单因素分析并应用后退法筛选多因素模型变量。倾向评分匹配(propensity score matching, PSM)通过R语言(version 3.6.3)Matchit程序包实现,匹配容差为0.1,匹配比例为1:1。以上统计量的计算均以双侧 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 随访情况

截至2018年2月底,229例下咽癌患者随访时间为2~107个月,中位随访时间20个月。所有患者均接受手术治疗,133例(58.08%)患者接受术后辅助治疗,其中57例(24.89%)接受术后放疗,76例(33.19%)接受术后放化疗,包括同期放化疗及序贯放化疗。患者详细临床特征及治疗情况见表1。

表1 T3~T4期下咽癌患者临床病理特征

病理特征	例数(%)	病理特征	例数(%)
年龄/岁		N分期	
<60	122(53.28)	N0	42(18.34)
≥60	107(46.72)	N1	53(23.14)
性别		N2	110(48.03)
女性	5(2.18)	N3	24(10.48)
男性	224(97.82)	肿瘤分化程度	
吸烟史		高/中分化	212(92.58)
无	78(34.06)	低分化	17(7.42)
有	151(65.94)	淋巴血管侵犯	
饮酒史		无	197(86.03)
无	107(46.72)	有	32(13.97)
有	122(53.28)	淋巴结囊外扩散	
解剖亚区		无	130(56.77)
梨状窝区	183(79.91)	有	99(43.23)
环后区	17(7.42)	切缘状态	
咽后壁区	29(12.66)	阳性	25(10.92)
T分期		阴性	204(89.08)
T3	148(64.63)	术后辅助治疗	
T4	81(35.37)	无	96(41.92)
		术后放疗	57(24.89)
		术后放化疗	76(33.19)

### 2.2 患者预后生存情况

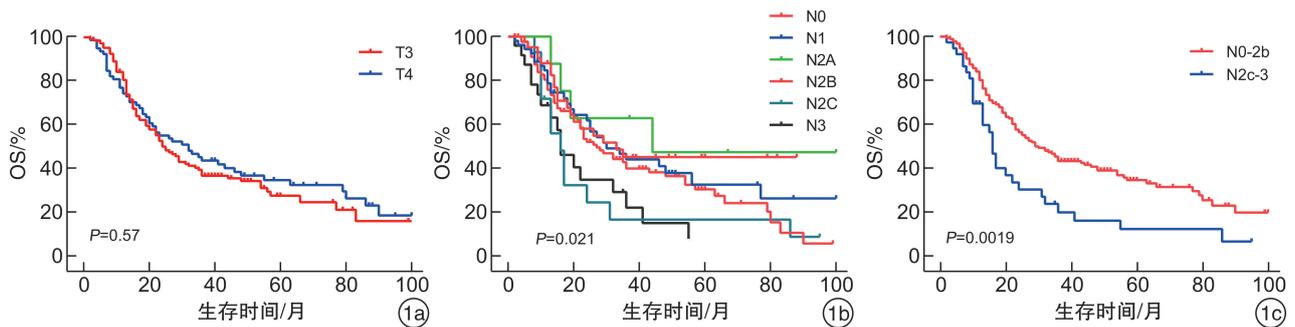
患者3年、5年OS分别为39.07%和29.03%;而3年、5年RFS分别为40.22%和30.29%。进一步分析发现T3、T4期患者OS无明显差异(图1a),而不同N分期患者OS存在差异( $P=0.021$ ),见图1b,其中N0~N2b期患者OS

优于 N2c~N3 期患者( $P=0.0019$ ),见图 1c。

### 2.3 患者风险分层以及治疗方式选择

通过单因素以及多因素分析(表 2),发现咽后壁及环后区肿瘤( $P=0.004$ )、淋巴结 N2c~3 期( $P=0.021$ )、存在淋巴血管侵犯( $P=0.009$ )以及淋巴结囊外扩散(extranodal extension,ENE, $P=0.009$ )是影响患者预后的独立风险因素,而术后有辅助治疗对于患者为保护因素,但差异无统计学意义( $P=0.053$ )。

根据是否存在上述风险因素,将患者分为高风险组(存在风险因素, $n=150$ )及低风险组(不存在风险因素, $n=79$ ),并分析其治疗方式的差异。低风险组喉功能保留率高于高风险组( $\chi^2=4.329, P=0.037$ ),而两组具体手术方式的选择差异无统计学意义( $\chi^2=4.902, P=0.297$ )。此外,两组患者在颈清扫方式( $\chi^2=0.028, P=0.867$ )和术后辅助治疗( $\chi^2=2.419, P=0.298$ )的选择上差异均无统计学意义。



1a:不同 T 分期患者总体生存曲线;1b~1c:不同 N 分期患者总体生存曲线。

图 1 T3~T4 期下咽癌患者术后生存情况

表 2 T3~T4 期下咽癌患者预后的单多因素分析

项目	单因素分析		多因素分析	
	HR(95%CI)	P	HR(95%CI)	P
年龄≥60 岁	0.867(0.623~1.208)	0.399		
男性	2.881(0.712~11.66)	0.138	2.790(0.677~11.51)	0.156
有吸烟史	0.881(0.623~1.245)	0.471		
有饮酒史	1.131(0.809~1.583)	0.471		
咽后壁及环后区	1.583(1.048~2.391)	0.029	1.895(1.229~2.921)	0.004
T4 期	0.902(0.638~1.275)	0.559		
N2c~3 期	1.903(1.262~2.868)	0.002	1.669(1.081~2.578)	0.021
肿瘤低分化	0.843(0.455~1.561)	0.586		
有淋巴血管侵犯	1.945(1.256~3.013)	0.003	1.807(1.152~2.835)	0.009
有淋巴结囊外扩散	1.683(1.208~2.344)	0.002	1.612(1.128~2.303)	0.009
切缘阴性	0.653(0.387~1.101)	0.110		
术后有辅助治疗	0.778(0.558~1.085)	0.139	0.711(0.502~1.005)	0.053

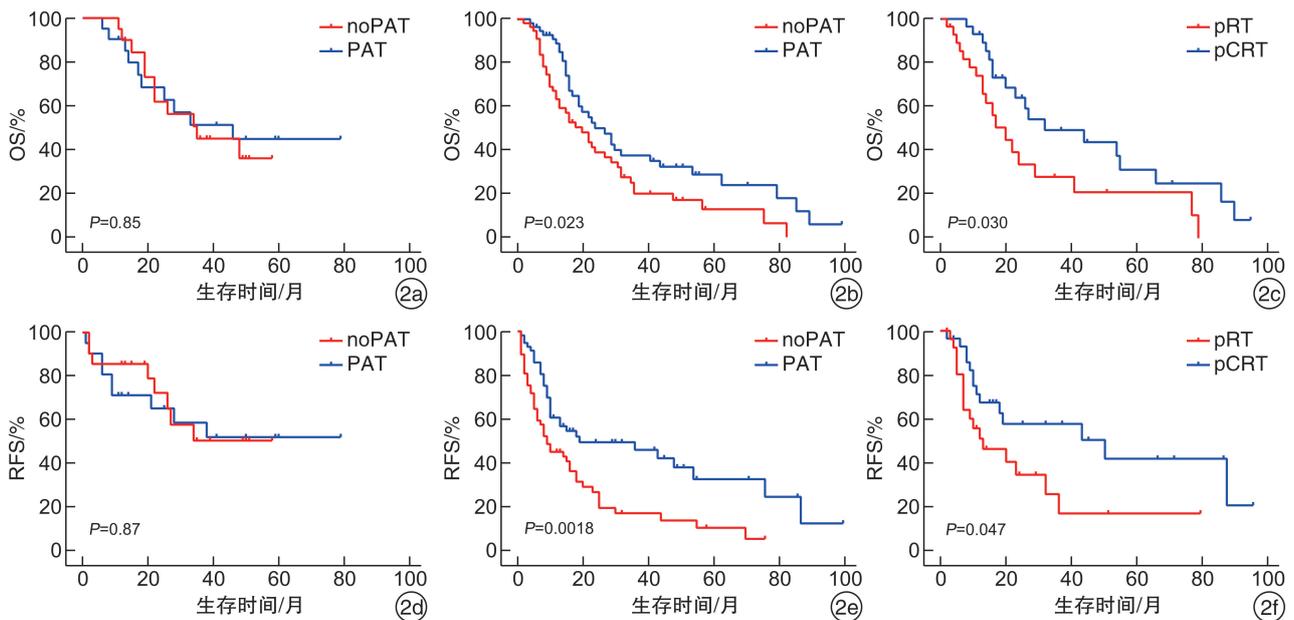
### 2.4 术后辅助治疗对不同风险组患者预后的影响

术后辅助治疗并非全部患者预后的独立保护因素,因此需进一步比较辅助治疗对不同风险组患者预后的影响。考虑到接受与未接受术后辅助治疗的患者临床特征分布情况存在差异,运用 R 语言对患者进行 PSM,以平衡接收不同治疗方案的患者之间在年龄、吸烟饮酒史、肿瘤分化程度等方面存在的偏倚。最终低风险组纳入 21 对患者,高风险组纳入 57 对相匹配的患者进行分析。PSM 之后的生存分析结果显示术后辅助治疗对低风险组患者的 OS(图 2a)以及 RFS(图 2d)无明显影响,

而接受辅助治疗的高风险组患者 OS(图 2b)以及 RFS(图 2e)优于未接受辅助治疗的患者。

### 2.5 高风险组患者术后辅助治疗方案的选择

上述分析表明术后辅助治疗对高风险组患者 OS 以及 RFS 有显著改善,我们进一步分析了单纯术后放疗以及术后放化疗两种不同治疗方案对高风险组患者预后的影响,并使用 PSM 平衡偏倚。结果表明,高风险组中接受了术后放化疗的患者 OS(图 2c)以及 RFS(图 2f)均优于单纯术后放疗的患者,且差异有统计学意义( $P<0.05$ )。



2a:低风险组患者 OS;2b:高风险组患者 OS;2c:高风险组患者接受不同辅助治疗方案后 OS;2d:低风险组患者 RFS;2e:高风险组患者 RFS;2f:高风险组患者接受不同辅助治疗方案后 RFS;noPAT:未接收术后辅助治疗;PAT:接受术后辅助治疗;pRT:术后单纯辅助放疗;pCRT:术后辅助放疗。

图2 术后辅助治疗对不同风险组患者生存预后的影响

### 3 讨论

#### 3.1 T3~T4期下咽癌患者治疗方式的选择

下咽鳞状细胞癌具有起病隐匿,症状不典型等特点,且常侵犯周围结构如喉、食管等,预后较差<sup>[4]</sup>。根据 Habib 的一项 Meta 分析以及路铁等<sup>[5-6]</sup>的临床研究表明,T3~T4期下咽癌的5年生存率为20%~40%。本组患者术后5年 OS 为29.03%,而5年 RFS 为30.29%。

对于 T3~T4 期下咽癌,肿瘤的彻底切除是影响治疗效果和预后的关键<sup>[7]</sup>。本研究中,绝大部分患者采取不保留喉功能的手术方式,仅个别患者在保证足够切缘的前提下选择了保喉手术并联合术后辅助治疗。此外,由于下咽癌易发生淋巴结转移,因此全部患者均在切除肿瘤的同时进行了颈部淋巴结清扫,其中以单侧颈淋巴结清扫应用最为广泛。

#### 3.2 影响 T3~T4 期下咽癌患者预后的风险因素

术后辅助治疗能够改善存在风险因素的患者预后,但是具体的风险因素尚未明确,因此如何选择需要接受辅助治疗的患者仍然是临床医生所面临的问题之一。在本研究中,我们分析了临床病理特征对患者预后的影响,结果显示咽后壁及环后区肿瘤、N2c~N3、淋巴血管侵犯以及 ENE 是 T3~T4 期下咽癌患者预后风险因素。

下咽癌原发部位与预后的关系目前存在争议。笔者既往研究发现,非梨状窝肿瘤的喉功能保留率较低,且术后接受辅助治疗的比例较高,这可能与原发于咽后壁及环后区的肿瘤有较高的淋巴结转移风险相关<sup>[8]</sup>。在本研究中,由于咽后壁及环后区

病例数量较少,因此我们将两个解剖亚区合并为非梨状窝区进行分析,结果表明非梨状窝肿瘤是患者预后的风险因素,这与此前研究的结论相一致。但由于非梨状窝区肿瘤病例较少,因此未来仍需更大样本的临床试验来证实这一结论。

除原发肿瘤的病理学特征外,淋巴结转移情况对患者的预后以及辅助治疗方案的选择也有着重要的意义。Xing 等<sup>[9]</sup>报道在局部晚期 HNSCC 中,N2~N3 期患者的预后较 N0~N1 的患者差。本研究进一步分析了 N2 期患者的术后生存情况,结果提示 N2c 期患者与 N3 期患者 OS 相近,而 N2a~N2b 期患者预后则与 N0~N1 期无明显差异。根据 TNM 分期标准,N2c 患者均有双侧或对侧淋巴结转移<sup>[3]</sup>,而 N2a 和 N2b 患者的转移淋巴结均局限于肿瘤同侧,这或许是 N2c 患者预后较差的原因。

此外,本研究也发现淋巴血管侵犯以及 ENE 也是 T3~T4 期患者预后风险因素。淋巴血管侵犯通常预示着大量癌细胞侵入血管或淋巴管腔,与 HNSCC 的转移发展关系密切<sup>[10-11]</sup>。ENE 则是 HNSCC 患者生存和术后的重要风险因素<sup>[12-13]</sup>,第 8 版 AJCC 分期指南已将其纳入下咽癌 N 分期的分类标准<sup>[3]</sup>,ENE(+ ) 的患者被列入更高级别的 N 分期中。由于 ENE 对患者预后有着十分重要的价值,因此术前诊断该因素显得至关重要。目前对 ENE 尚无统一的诊断标准,如何更加准确地检测 ENE 也是下咽癌诊疗的挑战之一。

值得注意的是,既往的研究结果表明,肿瘤切

除不充分的患者复发风险增加,同时生存结局较差<sup>[14-15]</sup>。但在本研究中,尽管切缘阴性存在一定的保护作用,但差异无统计学意义,而在多因素分析中该因素也被剔除。这一情况可能是由于 T3~T4 期下咽癌通常会扩大手术切除范围以保证患者预后,因此切缘状态对患者预后影响较小。

### 3.3 不同风险组患者术后辅助治疗策略的选择

对于局部晚期 HNSCC 患者,接受术后辅助治疗可获得满意的局部区域控制和生存率<sup>[16-17]</sup>。在 NCCN 以及 CSCO 诊疗指南中,建议 T3~T4 期患者术后单纯放疗或放化疗。但目前尚无明确结论表明辅助治疗能够改善 T3~T4 期下咽癌患者术后生存。

本研究基于多因素模型得到的风险因素将 T3~T4 期下咽癌患者分为高风险组和低风险组,并分析了术后辅助治疗对不同风险组患者预后的影响。研究结果显示术后辅助治疗显著降低了高风险组患者的复发风险,并提高了生存率,但对低风险组患者的预后影响较小。这一结果表明 T3~T4 期下咽癌患者是否接受术后辅助治疗仍需要根据其临床病理特征进行全面评估。对于低风险患者,术后辅助治疗相比于单纯手术后密切随访并无明显生存获益,但高风险组患者则应当接受术后辅助治疗以改善生存。

此外,我们也比较了术后放化疗与单纯术后放疗对患者术后生存的影响。在本研究中,术后放化疗(包括同期放化疗以及序贯放化疗方案)能够延长高风险组患者术后生存期,同时降低这一部分患者的复发风险。因此,对于高风险组患者,术后辅助放化疗的效果优于单纯接受术后放疗者。之前的报道表明,晚期 HNSCC 患者主要的复发方式为局部复发<sup>[18]</sup>,而化疗可以有效地杀死亚临床转移性病灶中的残余癌细胞,这可能是术后放化疗效果优于单纯术后放疗的原因。

本研究仍存在一些局限性。首先,本次研究为单中心的回顾性分析,因此选择偏差是难以避免的。虽然 PSM 可以在一定程度上减少偏差,但一些未知的混杂因素如患者的经济状况等仍可能会对研究结果产生影响。其次,对于不适合手术的 T4 或 N2~N3 期患者,诱导化疗能够减少肿瘤负荷,增加手术治疗的机会或提升肿瘤缓解率<sup>[19]</sup>,但该研究中未纳入术前接受诱导化疗的患者。即便如此,本研究的结论对于 T3~T4 期下咽癌患者术后辅助治疗方案的选择仍具有一定的指导价值。

综上,本研究明确了 T3~T4 期下咽癌患者的预后风险因素,包括咽后壁及环后区肿瘤、N2c~N3、淋巴血管侵犯以及 ENE。对于存在风险因素的患者,术后辅助治疗是必要的,且相较于单纯术后放疗,术后放化疗是最好的选择。而对于没有风

险因素的患者,术后辅助治疗对患者生存的提升较为有限。但值得注意的是,尽管放化疗技术在近年取得了一定的进步,但下咽癌患者术后仍然有着较高的复发率,且生存率并未明显提高,因此针对肿瘤发生发展机制和转移途径的基础研究以及新手段的临床应用显得至关重要。近年来肿瘤靶向治疗、免疫治疗以及肿瘤疫苗等相关研究在 HNSCC 领域取得了一系列进展<sup>[20]</sup>,如何更合理地应用这些新的抗肿瘤方案提升下咽癌患者的术后生存也是未来的研究方向。

### 参考文献

- [1] Newman JR, Connolly TM, Illing EA, et al. Survival trends in hypopharyngeal cancer: a population-based review[J]. *Laryngoscope*, 2015, 125(3): 624-629.
- [2] Hall SF, Groome PA, Irish J, et al. The natural history of patients with squamous cell carcinoma of the hypopharynx[J]. *Laryngoscope*, 2008, 118(8): 1362-1371.
- [3] Amin MB, Edge S, Greene F, et al. *AJCC Cancer Staging Manual*[M]. 8th ed. New York: Springer, 2017: 129-130.
- [4] Garneau JC, Bakst RL, Miles BA. Hypopharyngeal cancer: A state of the art review[J]. *Oral Oncol*, 2018, 86: 244-250.
- [5] Habib A. Management of advanced hypopharyngeal carcinoma: systematic review of survival following surgical and non-surgical treatments[J]. *J Laryngol Otol*, 2018, 132(5): 385-400.
- [6] 路铁,李振东,李树春,等. 321 例下咽癌患者临床特征及两种治疗方式疗效分析[J]. *临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2019, 33(3): 275-279.
- [7] 耿志洋,郑宏良. 局部晚期下咽癌的治疗进展[J]. *临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2017, 31(9): 732-736.
- [8] 陶磊,周梁,张明,等. 下咽癌预后改变及原因分析: 单中心 2003—2007 年与 2010—2014 年两个五年间数据对比[J]. *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2020, 55(2): 116-124.
- [9] Xing Y, Zhang J, Lin H, et al. Relation between the level of lymph node metastasis and survival in locally advanced head and neck squamous cell carcinoma[J]. *Cancer*, 2016, 122(4): 534-545.
- [10] Cassidy RJ, Switchenko JM, Jegadeesh N, et al. Association of Lymphovascular Space Invasion With Locoregional Failure and Survival in Patients With Node-Negative Oral Tongue Cancers[J]. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*, 2017, 143(4): 382-388.
- [11] Michikawa C, Uzawa N, Kayamori K, et al. Clinical significance of lymphatic and blood vessel invasion in oral tongue squamous cell carcinomas[J]. *Oral Oncol*, 2012, 48(4): 320-324.
- [12] 邸斌,李晓明,尚耀东,等. 影响下咽癌患者复发及其预后的临床病理学因素[J]. *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2009, 44(9): 716-721.

- (4):573-573.
- [13] Lee A, Sulica L, Aylward A, et al. Sulcus vocalis: A new clinical paradigm based on a re-evaluation of histology[J]. *Laryngoscope*, 2016, 126(6):1397-1403.
- [14] Hsiung MW, Woo P, Wang HW, et al. A clinical classification and histopathological study of sulcus vocalis[J]. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2000, 257(8):466-468.
- [15] Selleck AM, Moore JE, Rutt AL, et al. Sulcus Vocalis (Type III): Prevalence and Stroboscopy Characteristics[J]. *J Voice*, 2015, 29(4):507-511.
- [16] 肖洋,王甜甜,马丽晶,等. 声带良性病变伴隐匿性声带沟的临床治疗分析[J]. *临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2018, 32(17):1335-1338,1342.
- [17] 徐文,韩德民,侯丽珍,等. 声带沟的临床特点[J]. *耳鼻咽喉头颈外科*, 2001, 8(3):153-156.
- [18] Gray SD, Hammond E, Hanson DF. Benign pathologic responses of the larynx[J]. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 1995, 104(1):13-18.
- [19] Andreadis K, Hoffman K, D'Angelo D, et al. Sulcus Vocalis: Results of Excision Without Reconstruction[J]. *Laryngoscope*, 2020, 130(9):2208-2212.
- [20] Simonacci F, Bertozzi N, Grieco MP, et al. From liposuction to adipose-derived stem cells: indications and technique[J]. *Acta Biomed*, 2019, 90(2):197-208.
- [21] Dedo HH, Rowe LD. Laryngeal reconstruction in acute and chronic injuries[J]. *Otolaryngol Clin North Am*, 1983, 16(2):373-389.
- [22] Mikaelian DO, Lowry LD, Sataloff RT. Lipoinjection for unilateral vocal cord paralysis[J]. *Laryngoscope*, 1991, 101(5):465-8.
- [23] 徐文,韩德民,侯丽珍,等. 自体筋膜移植填充治疗声带沟[J]. *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2006, 41(8):591-594.
- [24] Hirano M. Psycho-acoustic evaluation of voice: GRBAS scale for evaluating the hoarse voice[M]//HIRANO M. Wien, New York: Springer-Verlag, 1981: 81-84.
- [25] Karle WE, Helman SN, Cooper A, et al. Temporalis Fascia Transplantation for Sulcus Vocalis and Vocal Fold Scar: Long-Term Outcomes[J]. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 2018, 127(4):223-228.
- [26] Shindo ML, Zaretsky LS, Rice DH. Autologous fat injection for unilateral vocal fold paralysis[J]. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 1996, 105(8):602-606.
- [27] 徐文,韩德民,侯丽珍,等. 声带外侧自体脂肪注射填充术治疗声门闭合不良[J]. *中国耳鼻咽喉头颈外科*, 2006, 13(7):499-502.
- [28] 刘杰,肖翠,邓利,等. 48例双侧广基型声带息肉患者不同术式疗效的主客观评估[J]. *临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2021, 35(2):160-163.
- [29] Yilmaz T, Sözen T. Microsuture after benign vocal fold lesion removal: a randomized trial[J]. *Am J Otolaryngol*, 2012, 33(6):702-707.

(收稿日期:2020-11-11,修回日期:2021-04-01)

(上接第404页)

- [13] Wreesmann VB, Katabi N, Palmer FL, et al. Influence of extracapsular nodal spread extent on prognosis of oral squamous cell carcinoma[J]. *Head Neck*, 2016, 38 Suppl 1:E1192-1199.
- [14] Kim SY, Rho YS, Choi EC, et al. Clinicopathological factors influencing the outcomes of surgical treatment in patients with T4a hypopharyngeal cancer[J]. *BMC Cancer*, 2017, 17(1):904.
- [15] Jang JY, Choi N, Ko YH, et al. Differential Impact of Close Surgical Margin on Local Recurrence According to Primary Tumor Size in Oral Squamous Cell Carcinoma[J]. *Ann Surg Oncol*, 2017, 24(6):1698-1706.
- [16] Hinerman RW, Morris CG, Amdur RJ, et al. Surgery and postoperative radiotherapy for squamous cell carcinoma of the larynx and pharynx[J]. *Am J Clin Oncol*, 2006, 29(6):613-621.
- [17] Langendijk JA, Ferlito A, Takes RP, et al. Postoperative strategies after primary surgery for squamous cell carcinoma of the head and neck[J]. *Oral Oncol*, 2010, 46(8):577-585.
- [18] Heng Y, Zhu X, Zhou L, et al. The presence of risk factors and corresponding treatment strategies post-surgical resection in stage IV hypopharyngeal squamous cell carcinoma patients: a retrospective cohort study[J]. *Ann Transl Med*, 2020, 8(5):189.
- [19] 董频,英信江,陈歆维,等. 新辅助化疗方案尼妥珠单抗联合奈达铂和5-氟尿嘧啶治疗下咽鳞癌初步临床分析[J]. *山东大学耳鼻喉眼学报*, 2016, 30(3):10-14.
- [20] Ferris RL. Immunology and Immunotherapy of Head and Neck Cancer[J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33(29):3293-3304.

(收稿日期:2020-09-20)