

• 论 著 •

喉癌单纯放疗失败后行喉部分切除术的预后研究

邓 玫, 罗 伟, 朱 力

(成都医学院第一附属医院耳鼻喉头颈外科, 成都 610500)

摘要:目的 探讨喉癌经单纯放疗后原发灶复发的患者行喉部分切除术治疗的临床疗效和预后影响因素。方法 回顾性分析根治性喉癌放疗后原发灶复发的 20 例喉癌患者行喉部分切除术后的临床资料。结果 20 例患者的 3 年总生存率为 60.0%; 其中 15 例切缘阴性患者 3 年总生存率为 66.7%; 5 例切缘阳性患者 3 年总生存率为 40.0%; 在 15 例切缘阴性患者中 3 例(20.0%)复发, 其中 2 例患者出现口咽部肿瘤, 1 例患者同时出现肿瘤原位复发和淋巴结转移, 患者平均无复发生存率为 12 个月(5~16 个月), 2 年无瘤生存率为 66.7%; 术后患者均能发音, 并恢复吞咽功能, 正常进食, 平均拔胃管时间 13 d(6~50 d); 除 3 例局部复发未能拔管, 1 例因放射性喉水肿拔管困难外, 余 16 例均顺利拔管, 拔管率 80.0%, 平均拔管时间为 16 d(13~124 d)。经过筛选的 10 例患者, 术后 UW-QOL 生活质量评估显示患者的疼痛、活动能力、娱乐、工作、咀嚼、吞咽、说话交流等方面均有所改善; 多因素分析得出原发瘤位置是生活质量的主要影响因素。结论 早期喉癌单纯放疗后原发灶复发患者行喉部分切除术可以获得较好的疗效。

关键词: 回顾性分析; 喉癌; 放疗失败; 喉部分切除术

DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2016.15.018 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2016)15-2119-03

Study on prognosis of partial laryngectomy after failure of simple radiotherapy in laryngeal carcinoma

DENG Mei, LUO Wei, ZHU Li

(Department of Otolaryngology Head and Neck Surgery, First Affiliated Hospital of
Chengdu Medical College, Chengdu, Sichuan 610500, China)

Abstract: **Objective** To explore the clinical curative effect and prognostic influencing factors of partial laryngectomy in the patients with recurrent primary laryngeal carcinoma after failure of radiotherapy. **Methods** The clinical data in 20 cases of recurrent primary laryngeal carcinoma undergoing partial laryngectomy after failure of radiotherapy were retrospectively analyzed. **Results** Among 20 cases, the 3-year overall survival rate was 60.0%; which in 15 cases of negative resection margins was 66.67%; while which in 5 cases of positive resection margins was 40.0%; among 15 cases of negative resection margins, 3 cases(20.0%) recurred, in which 2 cases appeared oropharyngeal tumor and 1 case appeared tumor recurrence in situ and lymph node metastasis, the relapse-free survival rate was 12 months(5—16 months) and the 2-year disease-free survival rate was 66.7%; the postoperative cases could pronounced and recovered the swallowing function with normal eating, the average gastric tube removal time was 13 d (6—50 d); except 3 cases without removing the gastric tube due to partial recurrence and 1 case of difficult gastric tube removal due to radioactive laryngeal edema, remaining 16 cases succeeded in tube removal, the tube removal rate was 80.0%, the average tube removal time was 16 d(13—124 d). The UW-QOL living quality evaluation in 10 screened cases demonstrated that the aspects of pain, activity ability, entertainment, work, chewing, swallowing and talk exchange were improved to some extents. The multivariate analysis indicated that the location of primary carcinoma was the main influencing factor of living quality. **Conclusion** Conducting partial laryngectomy for recurrent primary laryngeal carcinoma after failure of radiotherapy in the patients with early laryngeal carcinoma could obtain better curative effect.

Key words: retrospective study; laryngeal carcinoma; failure of radiotherapy; partial laryngectomy

早期喉癌的治疗以手术和放疗为主, 单纯根治性放疗在原发灶早期患者中可以取得较好的疗效。单纯放疗后原发灶复发率在 11%~40%^[1]。国内对放疗失败后的挽救治疗报道不多。本文总结 1 组单纯放疗的喉癌资料, 探讨放疗失败后行喉部分切除术治疗的临床疗效和预后影响因素的研究。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2000 年 9 月至 2011 年 5 月在本院行开放性部分喉切除患者 20 例作为研究对象, 男 18 例, 女 2 例; 年龄 48~84 岁, 平均 64 岁。纳入标准: (1) 患者曾行外源性放射治疗, 病情未被控制(复发、进展、出现新病灶); (2) 组织病理检查确诊为鳞状细胞癌, 采用 2002 年国际抗癌联盟(UICC)喉癌 TNM 分期标准分期; (3) 所有患者术前均通过内窥镜或影像学检查(头颈部增强 CT)确定癌灶侵犯范围, 并排除淋巴结及

远处转移; (4) 患者能否行部分喉切除术均通过多学科会诊研究决定; (5) 患者无部分喉切除禁忌证; (6) 患者均有记录完整的临床和随访资料; (7) 无其他肿瘤病史; (8) 心、肝、肺、肾功能正常, 无血液系统疾病和其他内科疾病, 一般情况良好。患者均曾对原发瘤行外源性放射治疗, 放射剂量为 60~72 Gy, 平均剂量为 67.5 Gy, 放疗结束(5.1±5.3)年后, 17 例患者出现复发或新病灶, 3 例患者原发灶病情进展, 后行部分喉切除术, 本组所有喉癌患者均由同一医师手术。所有原发瘤中 12 例(60.0%)为声门型喉癌, 8 例(40.0%)为声门上型喉癌。肿瘤分期为 T1 期 12 例(60.0%), T2 期 8 例(40.0%)。

1.2 随访 15 例(75.0%)患者手术切缘阴性, 其中 8 例行会厌重建垂直喉部分切除术, 5 例行声门上水平喉部分切除术, 1 例行环状软骨上水平喉部分切除术, 1 例行声门上半咽喉切除

术,该 15 例患者术后病理检查 7 例 pT1 期,7 例 pT2 期,1 例 pT3 期,术后均未行其他治疗;5 例(25.0%)患者切缘阳性,其中 4 例患者术后行喉全切术,1 例患者行放射治疗。患者均未行淋巴结清扫术。采取门诊复查和电话询问形式进行随访,随访时间从患者接受喉部分切除术当日开始直至患者死亡、失访或最近一次随访时间为随访终点,随访时间为 3 年。计算生存率时以直接法统计,失访按死亡计算。随访计划:手术结束后出现异常情况,随时就诊;术后 3 个月内,每月行 1 次电子喉镜检查,观察有无肉芽形成,并对症处理;之后 1 年内,每 3 个月复查 1 次;术后 2~3 年内,每 6 个月复查 1 次。随访内容:每次随诊均仔细颈部查体并电子喉镜检查;根据需要,3 年内每 6 个月 1 次行颈部增强 CT 或 MRI 扫描,并检查胸片和重要脏器 B 超,检验血常规、甲状腺功能等;在部分患者拔除气管套管和鼻饲管之前,指导其套管护理和经口进食的方法;进行心理疏导和生活质量量表的调查。

1.3 喉功能评估 喉功能包括吞咽、呼吸和发音 3 个方面。(1)吞咽功能评估:以平均拔胃管天数进行评估,拔管前尝试经口进食粘稠糊状物,若无明显呛咳,则予以拔管。(2)呼吸功能评价:以平均拔气管套管天数、拔管率进行评价,一般先行电子喉镜检查新喉情况,若声门区宽大通畅,则堵气管套管 48 h,无呼吸困难则拔管。(3)发音功能评价:于拔除气管套管后 6 个月,参考 1983 年发音评价标准^[2]进行。

1.4 术后生活质量评估 排除死亡、失访以及有着明显心肺功能障碍的病例,共收集 10 例患者进行生活质量量表研究。按照 UW-QOL 自评量表,从疼痛、活动能力、娱乐、工作、咀嚼、吞咽、说话交流 7 个方面进行评估。术后生活质量评估均在治疗结束 1 年以上,以问卷调查方式进行并按问卷评分法则进行评分。

1.5 影响患者预后因素分析 以患者 UW-QOL 总分作为自变量,患者的年龄、肿瘤分期和肿瘤位置作为因变量进行多元逐步回归分析,探求术后生活质量的影响因素。

1.6 统计学处理 采用 SPSS16.0 统计软件,采用描述性分析、多元逐步回归分析法对喉部分切除术的生存率、喉功能保留情况和患者的生活质量及其影响因素加以统计学分析。以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结 果

2.1 随访情况及生存率 20 例患者中有 2 例失访,随访率为 90.0%。所有的患者随访时间为 9 个月至 3 年,平均(2.5±1.0)年;3 年共计 12 例患者存活,总生存率为 60.0%,死亡 8 例(含 2 例失访);15 例切缘阴性患者 3 年共计 10 例患者存活,总生存率为 66.7%,在 15 例切缘阴性患者中 2 例失访,3 例因肿瘤复发死亡,其中 2 例患者出现口咽部肿瘤,1 例患者同时出现肿瘤原位复发和淋巴结转移,患者平均无复发生存率为 12 个月(5~16 个月),2 年无瘤生存率为 66.7%;5 例切缘阳性患者 3 年共计 2 例患者存活,总生存率为 40.0%。

2.2 喉功能恢复情况 (1)吞咽功能:本组病例行会厌重建垂直喉部分切除术鼻饲 6~10 d 可拔管;声门上水平喉部分切除术后鼻饲 10~13 d;声门上半咽喉切除术、环状软骨上水平喉部分切除术和其他切除术鼻饲时间大约为 30~50 d,在拔除胃管后均能正常进食,拔管率 100.0%,平均拔胃管时间 13 d(6~50 d)。呼吸功能:本组病例中除 3 例局部复发未能拔管,1 例因放射性喉水肿拔管困难外,余 16 例均顺利拔管,拔管率 80%,平均拔管时间为 16 d(13~124)d。(3)发音功能:本组病例发音功能采用主观评价,术后均能发音,但恢复程度不一。其中行会厌重建垂直喉部分切除和声门上水平喉部分切除患

者恢复满意,声门上半咽喉切除术和环状软骨上水平喉部分切除术恢复良好,而其他切除术发音功能恢复较差。

2.3 生活质量评估 本组共收集了 10 例患者按照 UW-QOL 自评量表进行生活质量评分,其中疼痛评分为(81.22±19.45)分,活动能力评分为(80.41±20.33)分,娱乐评分为(71.23±18.97)分,工作评分为(54.57±23.63)分,咀嚼评分为(83.95±24.58)分,吞咽评分为(81.22±20.02)分,说话交流评分为(76.43±21.65)分。多因素分析显示原发瘤位置是影响生活质量的主要因素($P=0.040$)。

3 讨 论

放射治疗由于可以保留喉的发声及通气功能,并且单纯放疗后一旦复发可以采取喉切除术进行挽救而成为喉癌局部早期(T1 和 T2 期)患者治疗的重要手段,而对于放射治疗和部分喉切除术在肿瘤局部控制率方面的作用报道不一^[3]。喉癌进行单纯放射治疗后存在一定比例的局部复发,不同 T 分期以及不同的病变部位具有不同的局部复发率,局部晚期和声门上型喉癌患者具有相对较高的放疗后局部复发率^[4]。目前已有报道局部晚期的患者行同期放化疗后可以将喉全切除术作为复发患者的挽救手段,对于放疗后早期喉癌复发患者未见相关报道。本研究收集相关资料,观察喉部分切除术在放疗失败的早期喉癌患者中的作用。研究结果显示,放疗后复发的 20 例喉癌患者行喉部分切除术后的 3 年总生存率为 60.0%,切缘阴性的患者 2 年无瘤生存率为 66.7%。由于不同研究中所随访的患者肿瘤分期和肿瘤生长部位的不同,无法在不同研究结果之间进行比较以得出最终结论,但是可以说明选择好的病例进行喉部分切除术同样可以取得较好的疗效。

复发性喉癌喉切除术后仍会存在肿瘤再次复发和远隔部位转移,从而影响患者预后。Hristov 等^[5]认为喉全切除术后的局部复发部位主要位于皮肤、咽部、甲状腺。Johansen 等^[6]报道 18 例喉癌喉全切除术后局部复发患者中 11 例为咽部复发。本组病例 15 例切缘阴性的患者中,3 例复发,其中 2 例位于口咽部,1 例远处转移。对于控制肿瘤复发,本研究发现保证足够的安全切缘对于术后患者预后特别重要。

此外,相关研究表明患者预后与患者年龄、TNM 分期、临床分期等有关;Schwaab 等^[7]研究结果显示,患者预后与病理切缘阳性和软骨、周围神经、血管、软组织侵犯有关;Jones 等^[8]认为,患者年龄、肿瘤部位、pN 分期、切缘病理、颈部淋巴结侵犯等因素影响患者预后。本研究结果显示,声门型喉癌平均 3 年总生存率为 66.7%,明显高于声门上型喉癌的 40.0%,多因素分析显示原发瘤位置是影响生活质量的主要因素,表明术后患者预后和切缘病理、原发灶部位有关,而与 TNM 分期和患者年龄无明显相关性。综上所述,早期喉癌单纯放疗后原发灶复发患者行喉部分切除术挽救可以获得较好的疗效。

参考文献

- [1] Ferlay J, Parkin DM, Steliarova-Foucher E. Estimates of cancer incidence and mortality in Europe in 2008[J]. Eur J Cancer, 2010, 46(4): 765-781.
 - [2] 屠规益,唐平章,贺永东,等.应用舌骨肌瓣修复部分喉术后缺损[J].中华耳鼻咽喉头颈外科杂志,1996,31(1):39-42.
 - [3] Spriano G, Antognoni P, Piantanida R, et al. Conservative management of T1-T2 N0 supraglottic cancer: a retrospective study[J]. Am J Otolaryngol, 1997, 18(5): 299-305.
- (下转第 2125 页)

- [15] Park H, Song EJ, Song ES, et al. Comparison of a conventional antimicrobial susceptibility assay to an oligonucleotide chip system for detection of drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis* isolates [J]. *J Clin Microbiol*, 2006, 44(5):1619-1624.
- [16] Zhang SL, Shen JG, Xu PH, et al. A novel genotypic test for rapid detection of multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* isolates by a multiplex probe array[J]. *J Appl Microbiol*, 2007, 103(4):1262-1271.
- [17] 毕雅坤, 欧维正, 骆科文, 等. 31 株结核分枝杆菌异烟肼耐药相关基因检测及序列分析[J]. *中国病原生物学杂志*, 2014, 9(10):885-887.
- [18] 崔振玲, 景奉香, 胡忠义, 等. 基因芯片检测结核分枝杆菌利福平和异烟肼耐药性研究[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2004, 27(7):439-441.
- [19] 胡晓红, 向启云, 韩宇, 等. 基因芯片技术在宜昌地区结核分枝杆菌耐药情况监测中的应用[J]. *中国病原生物学杂志*, 2015, 10(4):351-354.
- [20] 李卫彬, 李新旭, 张彤群, 等. 基因芯片检测技术检测结核分枝杆菌异烟肼和利福平耐药的实际应用效果评价[J/CD]. *中华临床医师杂志: 电子版*, 2012, 6(16):4666-4670.
- [21] 李晓非, 梁桂亮, 普冬, 等. 基因芯片技术在分枝杆菌菌种鉴定和结核耐药性检测中的应用及评价[J]. *中国实验诊断学*, 2015, 19(2):204-207.
- [22] 康丽菲, 朱桂云, 李秀武, 等. 基因芯片技术检测结核分枝杆菌对利福平和异烟肼耐药性的研究[J]. *河北医药*, 2012, 34(16):2412-2414.
- [23] 欧阳正, 骆科文, 王燕, 等. 基因芯片和比例法药物敏感性试验检测结核分枝杆菌对利福平和异烟肼耐药性的比较研究[J]. *检验医学*, 2013, 28(5):404-407.
- [24] 孙炳奇, 张娟, 孙娇, 等. 基因芯片技术检测结核杆菌耐药的临床研究[J]. *中国实验诊断学*, 2014, 18(3):434-436.
- [25] 姚春艳, 张立群, 府伟灵. 应用基因芯片技术检测结核分枝杆菌耐药基因[J]. *中华医院感染学杂志*, 2010, 20(11):1501-1504.
- [26] 张俊仙, 吴雪琼, 阳幼荣. 应用基因芯片方法检测结核分枝杆菌利福平和异烟肼的耐药性[J]. *中国防痨杂志*, 2011, 33(10):680-685.
- [27] 赵冰, 时金艳, 逢宇, 等. 基因芯片结核分枝杆菌耐多药检测在地市级实验室的应用性评估[J]. *中国防痨杂志*, 2013, 35(9):718-722.
- [28] Aragón LM, Navarro F, Heiser V, et al. Rapid detection of specific gene mutations associated with isoniazid or rifampicin resistance in *Mycobacterium tuberculosis* clinical isolates using non-fluorescent low-density DNA microarrays[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2006, 57(5):825-831.
- [29] 陈曦, 马珂, 金奇, 等. 耐异烟肼结核分枝杆菌临床分离株耐药相关基因突变研究[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2005, 28(4):250-253.
- [30] Isakova ZhT. Distribution of mutations in the *rpoB*, *katG*, *inhA*, *ahpC* gene of rifampicin and isoniazid resistant *M. tuberculosis* strains isolated in Kyrgyz Republic[J]. *Mol Gen Mikrobiol Virusol*, 2008, (4):36-38.
- [31] Musser JM, Kapur V, Williams DL, et al. Characterization of the catalase-peroxidase gene (*katG*) and *inhA* locus in isoniazid-resistant and susceptible strains of *Mycobacterium tuberculosis* by automated DNA sequencing: restricted array of mutations associated with drug resistance[J]. *J Infect Dis*, 1996, 173(1):196-202.
- [32] Koeser CU, Bryant JM, Becq JA, et al. Whole-Genome sequencing for rapid susceptibility testing of *M. tuberculosis* [J]. *N Engl J Med*, 2013, 369(3):290-292.
- [33] Zhang Z, Li L, Luo F, et al. Rapid and accurate detection of RMP- and INH- resistant *Mycobacterium tuberculosis* in spinal tuberculosis specimens by CapitalBio™ DNA microarray: a prospective validation study[J]. *BMC Infect Dis*, 2012, 12(1):1-7.
- [34] Pang Y, Xia H, Zhang Z, et al. Multicenter evaluation of genechip for detection of multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis*[J]. *J Clin Microbiol*, 2013, 51(6):1707-1713.
- [35] 冉兵, 蔡林. 基因芯片检测耐利福平结核分枝杆菌准确性的 Meta 分析[J]. *中国防痨杂志*, 2015, 37(1):56-65.
- [36] Pang Y, Li Q, Ou X, et al. Cost-effectiveness comparison of Genechip and conventional drug susceptibility test for detecting multidrug-resistant tuberculosis in China [J]. *PLoS One*, 2013, 8(7):61-65.
- [37] Chernyaeva E, Fedorova E, Zhemkova, et al. Characterization of multiple and extensively drug resistant *Mycobacterium tuberculosis* isolates with different ofloxacin — resistance levels[J]. *J tuberculosis*, 2013, 93(3):291-295.

(收稿日期:2016-02-14 修回日期:2016-04-25)

(上接第 2120 页)

- [4] Morton RP. Laryngeal Cancer: quality-of-life and cost-effectiveness[J]. *Head Neck*, 1997, 19(4):243-250.
- [5] Hristov B, Bajaj GK. Radiotherapeutic management of laryngeal carcinoma[J]. *Otolaryngol Clin North Am*, 2008, 41(4):715-740.
- [6] Johansen LV, Grau C, Overgaard J. Glottic carcinoma—patterns of failure and salvage treatment after curative radiotherapy in 861 consecutive patients[J]. *Radiother Oncol*, 2002, 63(3):257-267.
- [7] Schwaab G, Mamelle G, Lartigau E, et al. Surgical salvage treatment of T1/T2 glottic carcinoma after failure of radiotherapy[J]. *Am J Surg*, 1994, 168(5):474-475.
- [8] Jones AS, Fish B, Fenton JE, et al. The treatment of early laryngeal cancers (T1-T2 N0): surgery or irradiation[J]. *Head Neck*, 2004, 26(2):127-135.

(收稿日期:2016-01-02 修回日期:2016-04-11)