

·信息研究·

颈淋巴结转移对晚期喉鳞状细胞癌生存影响

张欣睿, 刘学奎, 李 铨, 刘志民, 郭朱明, 张 诤, 杨安奎, 曾宗渊

(华南肿瘤学国家重点实验室//中山大学肿瘤防治中心头颈科, 广东 广州 510060)

摘要:【目的】探索颈淋巴结转移对晚期喉鳞状细胞癌患者生存率的影响。【方法】对1990年1月-2005年12月在中山大学肿瘤防治中心住院治疗的312例晚期喉鳞状细胞癌患者资料进行回顾性分析。初诊时临床有颈淋巴结转移者(cN+)141(45.2%)例,临床无颈淋巴结转移者(cN0)171(54.8%)例。颈淋巴结转移与否及N分期对生存率影响采用Kaplan-Meier法和Log-rank检验。【结果】初诊时141例cN+患者与171例cN0患者5年生存率分别为33.7%和60.5%($P < 0.001$)。cN1~cN3期患者5年生存率分别为40.6%、33.6%、0%($P < 0.001$)。初诊时cN+患者占45.2%(141/312);经治疗后,141例初诊cN+患者病理颈淋巴结转移,30例(30/141, 21.3%)cN0初诊患者病理颈淋巴结转移,最终54.8%(171/312)患者出现病理颈淋巴结转移。【结论】有颈淋巴结转移的晚期喉鳞状细胞癌患者预后差,且N分期越晚预后越差。应积极治疗晚期喉鳞状细胞癌患者的颈部淋巴结。

关键词:喉肿瘤;鳞状细胞癌;淋巴结转移

中图分类号:R739.63; R739.87

文献标志码:A

文章编号:1672-3554(2012)03-0412-05

Survival Impact of Cervical Metastasis in Advanced Laryngeal Squamous Cell Carcinoma

ZHANG Xin-rui, LIU Xue-kui, LI Quan, LIU Zhi-min, GUO Zhu-Ming, ZHANG Quan,

YANG An-kui, ZENG Zong-yuan

(Department of Head and Neck Surgery, State Key Laboratory of Oncology in South China//Cancer Center of Sun Yat-sen University, Guangzhou 510060, China)

Abstract:【Objective】To explore the impact of cervical metastasis on the survival of patients with advanced laryngeal squamous cell carcinoma.【Methods】Between January 1990 to December 2005, 312 cases of squamous cell carcinoma of the larynx hospitalized in Cancer Center, Sun Yat-sen University were reviewed retrospectively. 141 patients (45.2%) had positive clinical cervical nodal disease (cN+) and 171 patients (54.8%) had negative clinical cervical nodal disease (cN0) at initial presence. Survival differences according to presence or absence of clinical cervical nodal disease and N-stage were determined with Kaplan-Meier method and the log-rank test.【Results】The 5-year survival rates for cN+ patients and cN0 were 33.7% and 60.5% ($P < 0.001$). The 5-year survival rates were 40.6%, 33.6%, and 0% for cN1~cN3 lesions, respectively ($P < 0.001$). Clinical cervical metastasis was detected in 45.2% (141/312 cases) of those individuals with advanced laryngeal squamous cell carcinoma presenting for initial clinical consultation; after therapy, those cN+ patients (141 cases) all had positive histological cervical metastasis and 30 cases (30/171, 17.5%) of those cN0 individuals had positive histological cervical metastasis. Finally, 54.8% (171/312) of our patients with histologically positive necks manifested disease to the cervical lymph nodes.【Conclusion】The patients presence of cervical nodal disease associated with decrease survival rate. Besides, advanced N-stage significantly correlated with worse prognosis. The cervical lymph node of advanced laryngeal squamous cell carcinoma should be treated aggressively.

Key words: larynx neoplasms; squamous cell carcinoma; cervical metastasis.

[J SUN Yat-sen Univ(Med Sci), 2012, 33(3):412-416]

在过去几十年,尽管喉鳞状细胞癌简称鳞癌的
诊断和治疗技术有所提高,但其生存率并没有

提高,主要因为淋巴结转移或复发导致^[1-2]。鳞癌
是喉恶性肿瘤最常见病理类型,易发生颈淋巴结

收稿日期:2011-10-30

基金项目:广东省科技计划项目(2011B031800221)

作者简介:张欣睿,硕士研究生,研究方向:头颈外科,E-mail:zxr-850@163.com; * 通信作者:刘学奎,医学博士,副主任医师,E-mail:liuxuekui0102@sohu.com

转移。颈淋巴结转移是影响晚期喉鳞癌预后的重要因素^[2]。为探讨颈淋巴结转移对晚期喉鳞癌患者预后的影响, 本文对中山大学肿瘤防治中心1990年1月-2005年12月312例初诊为晚期喉鳞癌患者的资料进行回顾性分析。

1 材料与方 法

1.1 一般资料

312例晚期(临床分期为Ⅲ/Ⅳ期)喉癌, 病理诊断均为鳞状细胞癌, 且不包括远处转移病例。其中男性307例(98.4%), 女性5例(1.6%), 中位年龄60岁。按照解剖部位分型: 312患者中声门型136例(43.6%), 声门上型172例(55.1%), 声门下型4例(1.3%)。全部病例根据国际抗癌协会(UICC, International Union Against Cancer)标准(2002)确定TN分期。T1期2例(0.6%), T2期41例(13.1%), T3期140例(44.9%), T4期129例(41.3%); N0期171例(54.8%), N1期59例(18.9%), N2期74例(23.7%), N3期8例(2.6%); 具体分布情况详见表1。

1.2 不同原发部位的颈淋巴结状况

312例患者中声门型喉鳞癌临床颈淋巴结转移率为22.8%(31/136), 声门上型喉鳞癌临床颈淋巴结转移率为63.4%(109/172), 声门下型喉鳞癌临床颈淋巴结转移率为25.0%(1/4)。不同解剖部位的N分期详见表2。

1.3 颈淋巴结各区分布情况

本研究中无颈淋巴结转移指初诊时临床诊断为cN0, 将以下情况视为cN0: 颈部触诊未扪及肿大淋巴结; 影像学检查(CT、MRI、B超、PET/CT)未见肿大淋巴结或淋巴结最大直径<1cm; 无影像学资料者以触诊为准。该资料经临床检查或影像学检查证实临床颈淋巴结转移者(cN+)共141例, 占全部病例的45.2%。单侧颈淋巴结转移者110例, 双侧颈淋巴结转移者31例。141例cN+患者共有172侧颈淋巴结转移, 发生同侧颈淋巴结转移184区, 对侧37区, 共221区颈淋巴结转移。其中同侧Ⅱ区淋巴结转移者占45.2%(100/221), Ⅲ区淋巴结转移者占24.4%(54/221), Ⅳ区淋巴结转移者占7.7%(17/221), Ⅴ区淋巴结转移者占5.9%(13/221), 对侧Ⅱ区淋巴结转移者占9.0%(20/221), Ⅲ区淋巴结转移者占6.4%(14/221), Ⅳ区淋巴结转移者占1.4%(3/221), Ⅴ区淋巴结转移者为0。无Ⅰ和Ⅵ区淋巴结转移者。颈淋巴结转移者的不同分区详见表3。

1.4 颈淋巴结治疗情况

本研究中对于初诊时原发灶接受手术治疗的cN0患者, 根据影像学检查术中可将可疑淋巴结送冷冻切片病理检查, 尤其声门上型喉癌患者, 若可疑淋巴结阳性则行同侧颈淋巴结清扫; 若可疑淋巴结阳性且原发灶靠近中线, 或位于中线, 或跨过中线者行双侧选择性颈淋巴结清扫并扩大清扫范围。初诊时141例cN+患者, 其中单侧颈淋巴结清

表1 312例晚期喉鳞癌的临床TN分期 (n = 312)

	n (%)				
	N0	N1	N2	N3	Total ()
T1	0(0)	1(0.3)	0(0)	1(0.3)	2(0.6)
T2	0(0)	23(7.4)	18(5.8)	0(0)	41(13.1)
T3	105(33.7)	18(5.8)	15(4.8)	2(0.6)	140(44.9)
T4	66(21.2)	17(5.4)	41(13.1)	5(1.6)	129(41.3)
Total	171(54.8)	59(18.9)	74(23.7)	8(2.6)	312(100)

Note: Percentage for each group was the percentage of total cases in the table.

表2 不同原发部位的临床N分期

	n (%)				
	N0	N1	N2	N3	Total
Glottis	105(33.7)	18(5.8)	12(3.8)	1(0.3)	136(43.6)
Supraglottis	63(20.2)	41(13.1)	61(19.6)	7(2.2)	172(55.1)
Subglottis	3(1.0)	0(0)	1(0.3)	0(0)	4(1.3)

Note: Percentage for each group was the percentage of total cases in the table.

表 3 14 例 cN+患者的颈淋巴结分布
Table 3 Distribution of metastatic lymph node in 141 cN+ patients

Lymph node division	Ipsilateral lymph node (%)	Contralateral lymph node(%)
I	0(0)	0(0)
II	100(45.2)	20(9.0)
III	54(24.4)	14(6.4)
IV	17(7.7)	3(1.4)
V	13(5.9)	0(0)
VI	0(0)	0(0)
Total	184	37

Note: Percentage for each group was the percentage of total lymph node division in the table.

扫者 88 例, 双侧颈淋巴结清扫者 22 例, 单纯放疗 13 例, 诱导化疗+放疗 9 例, 同步放化疗 9 例。初诊时 171 例 cN0 患者, 其中同侧颈淋巴结清扫者 45 例, 双侧颈淋巴结清扫者 3 例, 颈部淋巴结随访观察者 80 例(只行原发灶手术), 单纯放疗 20 例, 诱导化疗+放疗 11 例, 同步放化疗 12 例。初诊时 171 例 cN0 患者, 经淋巴结清扫术后病理结果阳性或原发灶治疗后局部无复发但颈部淋巴结出现转移者共 30 例, cN0 患者的隐匿性淋巴结转移率为 17.5%(30/171)。其转移淋巴结分布: 同侧 II 区 19 例, 同侧 III 区 5 例, 同侧 II+III 区 4 例, 双颈 II 区 1 例, 同侧 II+III 区+对侧 II 区 1 例, 无 I、IV、V 区转移。共 37 区淋巴结转移, 其中 II 区淋巴结转移率 73.0%(27/37), III 区转移率 27.0%(10/37)。

1.5 统计学方法

随访信息来源于电话随访或门诊复查资料, 随访时间自确诊之日开始, 末次随访时间为 2010 年 12 月, 平均随访时间 38.6 个月, 最长随访时间 137 个月。采用 SPSS16.0 统计软件包。应用 Kaplan-Meier 法计算生存率, 各因素间比较用 Log-rank 检验, 以 $P < 0.05$ 为有显著性差异。

2 结 果

2.1 复发情况

312 例患者中 112 例复发, 复发率 35.9%(112/312), 其中 35 例原发灶复发, 44 例颈淋巴结复发, 33 例原发灶加颈淋巴结复发。初诊 cN0 患者中 55 人复发(49.1%), 初诊 cN+患者中 57 例复

发(50.9%)。初诊 cN0 患者经治疗后 23 例为原发灶复发, 26 例发生颈淋巴结转移, 6 例为原发灶复发加颈淋巴结转移。初诊 cN+患者经治疗后 12 例为原发灶复发, 18 例发生颈淋巴结转移, 27 例为原发灶复发加颈淋巴结转移。

2.2 生存情况

本研究 cN0 患者 5 年累计生存率为 60.5%, cN+患者 5 年累计生存率为 33.7%, 差异有统计学意义($P < 0.001$)。临床有无颈淋巴结转移患者生存曲线如图 1。cN0~cN3 期患者 5 年生存率分别为 60.5%、41.5%、33.0%、0%($P < 0.001$), 生存曲线如图 2。cN 0 ~ cN3 期患者平均生存时间, 中位生存时间和 5 年生存率见表 4。

表 4 喉鳞癌 N 分期的生存时间和 5 年生存率
Table 4 survival time and actuarial 5-year survival rate based on nodal stages for advanced squamous cell carcinoma of the larynx

N stage	n	survival time/months		5-year survival rate/%	P value
		mean	median		
N0	170	84.9	106.4	60.5	< 0.001
N1	59	49.8	48.2	41.5	
N2	75	43.2	30.8	33.0	
N3	8	10.0	5.2	0	

2.3 随访

随访期间死亡 138 例, 其中 112 例死于肿瘤复发, 1 例死于脑溢血, 2 例死于呼吸困难(肿瘤复发所致), 1 例死于肺转移, 4 例死于第二肿瘤发生, 18 例死因不详。

3 讨 论

颈淋巴结转移是影响喉鳞癌患者预后的重要因素之一。对于临床有颈淋巴结转移的晚期喉鳞癌患者, 行治疗性颈淋巴结清扫术已无异议。传统的治疗方法是行根治性颈淋巴结清扫术, 近 10 余年来为了减少并发症和保留颈肩功能, 大部分病例行改良根治性颈淋巴结清扫术^[3]。但对于临床无颈淋巴结转移的患者, 是否行选择性颈淋巴结清扫术及选择性颈淋巴结清扫术的范围目前尚无统一意见。

临床无颈淋巴结转移的患者是否行选择性颈淋巴结清扫术目前仍然存在争议。Yuen 等^[4]报道

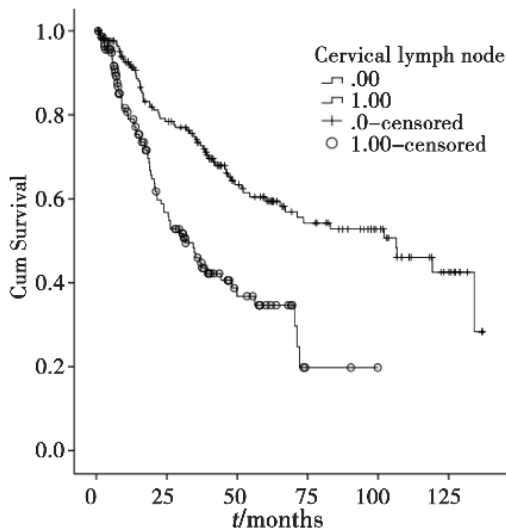


图1 晚期喉鳞癌无颈淋巴结转移与有颈淋巴结转移患者生存曲线

Fig.1 Overall survival for advanced squamous cell carcinoma based on the presence or absence of clinical cervical nodal disease

0 for absence of cervical nodal disease, 1 for presence of cervical nodal disease.

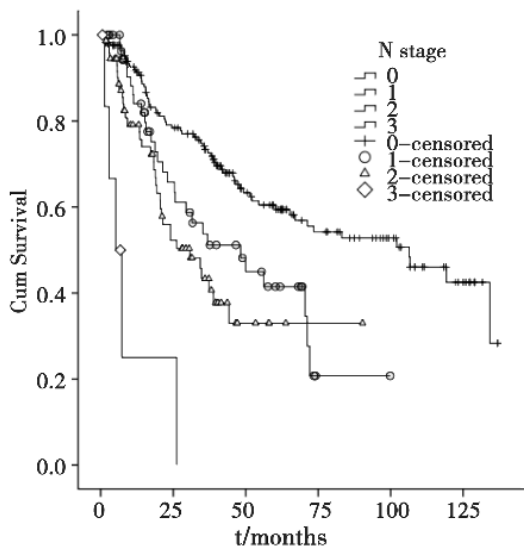


图2 晚期喉鳞癌 N0-N3 期患者生存曲线

Fig.2 Overall survival for advanced squamous cell carcinoma based on cN0-3 stage of cervical nodal disease

0 for cN0, 1 for cN2, 2 for cN2, 3 for cN3.

133例临床诊断为 T3-4N0M0 的晚期喉癌患者(均行全喉切除), 11 例行选择性颈淋巴结清扫术后颈部无复发, 122 例未行颈淋巴结清扫术的患者中 19(16%) 例患者颈部复发而且主要发生在 II~IV 区, 63%(12/19) 的患者行挽救性颈清扫后其 5 年

生存率为 38%, Yuen 等主张对 cN0 期患者的颈部采用追踪观察策略。但是, Shah 等^[5]研究 247 例行根治性淋巴结清扫的喉鳞癌患者的颈淋巴结转移方式, 其隐匿性淋巴结转移率为 37%, 而且主要在 II~IV 区, 为了减少局部复发应行功能性淋巴结清扫。Tomifuji 等^[6]报道: 经过超声、CT、MRI、甚至 PET/CT 等影像学检查, cN0 期头颈部恶性肿瘤的隐匿性淋巴结转移率为 20%~30%, 他们认为应采用适当的方法积极处理颈部淋巴结。Spriano 等^[7]报道局部晚期声门型喉癌颈淋巴结转移率在 11.6%~30%, 但肿瘤侵及声门上区和声门下区结构时颈淋巴结转移率明显升高。本研究资料显示: 声门上型喉鳞癌颈淋巴结转移率为 63.4%, 声门型喉鳞癌颈淋巴结转移率为 22.8%。文献报道和我们资料均提示: 就诊时声门上型喉鳞癌颈淋巴结转移率远高于声门型喉鳞癌, 并且声门上型喉鳞癌颈淋巴结隐匿性转移率也高于声门型喉鳞癌。因此, 我们建议对 cN0 期声门上型喉鳞癌患者应行选择性淋巴结清扫术, 声门型喉鳞癌患者可追踪观察。

临床无颈淋巴结转移的患者, 若行选择性颈淋巴结清扫术, 对于颈淋巴结清扫的范围也存在争议。Mnejja 等^[8]研究 164 例喉癌患者其隐匿性淋巴结的具体分布情况是: 隐匿性淋巴结转移率为 19.5%(32/164), 其中 II a 区隐匿性淋巴结转移率为 7%, II b 区为 2.4%, III 区为 4.2% 和 IV 区为 2.7%, 并且这 32 例患者均分期为 T3/T4, 因此对于 T3/T4 期 cN0 喉癌应行选择性颈清扫 II-IV 区。三个研究机构的一项前瞻性研究^[9]报道: cN0 的 175 例 T2/T3/T4 期喉癌患者 IV 区转移率为 3.4%(6/175), 故对晚期喉鳞癌初治 cN0 患者颈部不需清扫 IV 区。Khalif 等^[10]报道回顾性分析 71 例喉鳞癌资料, 只有 1 例隐匿性淋巴结转移转移到 IV 区, 而且这例患者 II 区淋巴结也受累, 因此是否清扫 IV 区淋巴结有异议。我们资料显示 30 例 cN0 患者隐匿性淋巴结转移分布情况为 II 区占 73.0%, III 区占 27.0%。因此, 对于 cN0 期晚期喉鳞癌患者, 若行选择性淋巴结清扫, 我们主张选择性清扫颈淋巴结转移最常发生的 II、III 区。

Dias 等^[11]报道: 327 例行颈淋巴结清扫术的临床 T3-4N0 喉癌患者中, 复发率为 7.3%(24/327)。国内邸斌^[14]报道: 头颈部鳞癌晚期(临床晚期)颈淋巴结转移者经全颈淋巴结清扫术后 5 年颈部复

发率为 27.7%(31/112), 其中 N2、N3 患者的术后 5 年颈部复发率分别为 16.5%(13/79)、54.5%(18/33)。本组资料中 312 例患者中 112 例复发, 复发率为 35.9%(112/312), cN0 患者的复发率 17.6%(55/312) 明显高于 Dias 等报道; N+ 患者复发率为 18.3%(57/312) 明显高于邱斌报道。分析其原因可能为: ①部分患者未遵医嘱行术后辅助治疗; ②我们的资料中有 25.1% 的 cN0 患者颈部淋巴结行非手术治疗, 而颈部淋巴结对放疗和化疗效果差^[13]; ③我们资料中声门上型喉癌占 55.1%(172/312), 晚期声门上型喉癌易发生颈淋巴结转移, 而且其复发率高于晚期声门型喉癌 ($P = 0.04$)^[14]。

颈淋巴结转移对晚期喉鳞癌患者的生存有重要的影响。有颈淋巴结转移的头颈肿瘤的 5 年生存率下降约 50.0%^[15]。Dias 等^[11]报道临床有颈淋巴结转移者与无颈淋巴结转移者 5 年生存率分别为 12.0% 和 79.0%, 两者之间差异有统计学意义 ($P < 0.0001$)。本组资料 141 例 cN+ 患者与 171 例 cN0 患者 5 年生存率分别为 33.7% 和 60.5%, 两者之间差异有统计学意义 ($P < 0.001$)。cN1 ~ cN3 期患者 5 年生存率分别为 41.5%、33.0%、0% ($P < 0.001$)。我们的资料与上述报道相符合, 有颈淋巴结转移者生存率明显低于无颈淋巴结转移者, 且 N 分期越高预后越差。颈淋巴结转移对晚期喉鳞癌患者的生存具有明显影响, 对晚期喉鳞癌应积极治疗颈部淋巴结。

参考文献:

- [1] Chin D, Boyle GM, Porceddu S, et al. Head and neck cancer: past, present and future [J]. *Expert Rev Anticancer Ther*, 2006, 6(7): 1111-1118.
- [2] Xu Y, Zhao X, Guan M, et al. Determination of lymph node micrometastases in patients with supraglottic carcinoma [J]. *Acta Otolaryngol*, 2007, 127(11): 1188-1195.
- [3] Santos AB, Cernea CR, Inoue M, et al. Selective neck dissection for node-positive necks in patients with head and neck squamous cell carcinoma: a word of caution [J]. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 2006, 132(1): 79-81.
- [4] Yuen AP, Wei WI, Wong SH, et al. Critical appraisal of watchful waiting policy in the management of N0 neck of advanced laryngeal carcinoma [J]. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 1996, 122(3): 742-745.
- [5] Shah JP. Patterns of cervical lymph node metastasis from squamous carcinomas of the upper aerodigestive tract [J]. *Am J Surg*, 1990, 160(4): 405-409.
- [6] Tomifuji M, Shiotani A, Fujii H, et al. Sentinel node concept in clinically n0 laryngeal and hypopharyngeal cancer [J]. *Ann Surg Oncol*, 2008, 15(9): 2568-2575.
- [7] Spriano G, Piantanida R, Pellini R, et al. Elective treatment of the neck in squamous cell carcinoma of the larynx: clinical experience [J]. *Head Neck*, 2003, 25(2): 97-102.
- [8] Mnejja M, Hammami B, Bougacha L, et al. Occult lymph node metastasis in laryngeal squamous cell carcinoma: therapeutic and prognostic impact [J]. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis*, 2010, 127(5): 173-176.
- [9] Lim YC, Lee JS, Koo BS, et al. Level IIb lymph node metastasis in laryngeal squamous cell carcinoma [J]. *Laryngoscope*, 2006, 116(2): 268-272.
- [10] Khafif A, Fliss D M, Gil Z, et al. Routine inclusion of level IV in neck dissection for squamous cell carcinoma of the larynx: is it justified? [J]. *Head Neck*, 2004, 26(4): 309-312.
- [11] Dias F L, Lima R A, Manfro G, et al. Management of the N0 neck in moderately advanced squamous carcinoma of the larynx [J]. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2009, 141(1): 59-65.
- [12] 邱斌, 李晓明, 邵永良, 等. 颈清扫术治疗晚期颈转移癌的远期效果 [J]. *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2005, 40(2): 106-110.
- [13] Ampil FL, Mills GM, Caldito G, et al. Induction chemotherapy followed by concomitant chemoradiation-induced regression of advanced cervical lymphadenopathy in head and neck cancer as a predictor of outcome [J]. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2002, 126(6): 602-606.
- [14] Cortesina G, De Stefani A, Cavalot A, et al. Current role of radiotherapy in the treatment of locally advanced laryngeal carcinomas [J]. *J Surg Oncol*, 2000, 74(1): 79-82.
- [15] Jemy J, Andrew PC, Colin J, et al. Cervical node metastasis in squamous cell carcinoma of the upper aerodigestive tract: the significance of extracapsular spread and soft tissue [J]. *Head Neck*, 2003, 25(7): 451-456.

(编辑 张恩健)