

52例腮腺恶性肿瘤患者的临床分析

周亚燕 李先明 龚龙 徐钢 李子煌 闫茂生 郭轶群

暨南大学第二临床医学院肿瘤放疗科, 广东 深圳 518020

[摘要] **背景与目的:** 大涎腺中腮腺肿瘤的发病率最高。腮腺恶性肿瘤的病理学特征复杂、临床表现和预后也各有差异。本研究旨在分析腮腺恶性肿瘤的临床特点、治疗方法及预后因素。**方法:** 回顾性分析1989-2011年暨南大学第二临床医学院肿瘤放疗科收治的52例腮腺原发性恶性肿瘤患者资料, 治疗方式均为手术加术后放疗。病理亚型有: 黏液表皮样癌、腺样囊性癌、腺泡细胞癌、肌上皮癌、腺癌、鳞癌和未分化癌。**结果:** 中位随访期62个月(14~191个月)。3年和5年局部控制率分别为98.1%和94.2%; 3年和5年总生存率分别为89.0%和86.3%; 3年和5年无局部区域复发生存率分别为90.3%和87.1%。单因素分析显示, T分期、淋巴结转移状况、临床分期、病理亚型、病理分化程度、手术方式及放射治疗剂量对预后有统计学意义。多因素分析显示, 临床分期和病理分化程度是独立预后因素。**结论:** 腮腺恶性肿瘤手术加术后放疗的综合治疗模式值得推荐, 临床分期和病理分化程度是腮腺恶性肿瘤的独立预后因素。

[关键词] 腮腺恶性肿瘤; 放射治疗; 临床分析

DOI: 10.3969/j.issn.1007-3969.2013.04.011

中图分类号: R739.87 文献标志码: A 文章编号: 1007-3639(2013)04-0302-06

An analysis of 52 patients of malignant parotid gland tumor ZHOU Ya-ya, LI Xian-ming, GONG Long, XU Gang, LI Zi-huang, YAN Mao-sheng, GUO Yi-qun (Department of Radiation Oncology, The Second Clinical Medicine College of Jinan University, Shenzhen Guangdong 518020, China)

Correspondence to: LI Xian-ming E-mail: lxm1828@hotmail.com

[Abstract] **Background and purpose:** The incidence of parotid gland tumor is highest in the major salivary gland. Malignant parotid gland tumor is of complex pathology features, different clinical manifestation and prognosis. We study the clinical characteristics, treatment and prognostic factors of malignant parotid gland tumor. **Methods:** From 1989 to 2011, 52 patients of primary malignant parotid gland tumor were retrospectively reviewed. All cases were treated with surgery and radiation. Among these cases, 23 cases were mucoepidermoid carcinoma, 14 cases were adenoidcystic carcinoma, 5 cases were acinic cell carcinoma, 6 cases were myoepithelial carcinoma, 1 case was adenocarcinoma, 2 cases were squamous carcinoma and 1 case was undifferentiated carcinoma. **Results:** The median follow-up was 62 months (14-191 months). The 3-year and 5-year local control rate were 98.1% and 94.2%, respectively. The 3-year and 5-year overall survival rate were 89.0% and 86.3%, respectively. The 3-year and 5-year local regional recurrence-free survival rates were 90.3% and 87.1%, respectively. The univariate analysis revealed that T stage, lymph nodes metastatic status, clinical stage, histological subtype, pathological differentiation, operation pattern and radiotherapy dose were of statistic significance to the prognosis. And multivariate analysis showed that clinical stage and pathological differentiation were the independent prognostic factors of malignant parotid gland tumor. **Conclusion:** The combination therapy of surgery and radiation in malignant parotid gland tumor is deserved to recommend, and clinical stage and pathological differentiation are the independent prognostic factors.

[Key words] Malignant parotid gland tumor; Radiotherapy; Clinical analysis

大涎腺中腮腺肿瘤的发病率最高, 其中良性肿瘤占绝大多数, 恶性肿瘤不足20%。腮腺恶性肿瘤的病理学特征复杂、临床表现多样, 选择合

理的术式及术后综合治疗对提高疗效、减少复发具有重要意义^[1]。现就暨南大学第二临床医学院肿瘤放疗科1989-2011年收治的52例腮腺原发性恶性肿瘤患者资料进行回顾性分析。

1 资料和方法

1.1 临床资料

收集1989年8月-2011年5月在本科室诊治的经病理证实的52例腮腺原发恶性肿瘤患者的临床及病理学资料,其中男性30例,女性22例,男:女=1.36:1,患者中位年龄40岁(10~73岁)。按UICC(2002)分期标准进行评估:I期11例,II期26例,III期10例,IV期5例。病理亚型:黏液表皮样癌23例,腺样囊性癌14例,腺泡细胞癌5例,肌上皮癌6例,腺癌1例,鳞癌2例,未分化癌1例。发现肿瘤至就诊的中位时间为24个月(2~360个月),中位随访时间为62个月(14~191个月)。

1.2 治疗方法

52例患者均先行手术,其中9例患者行2次手术。52例患者均行术后放疗,其中42例采用常规放疗技术(包括二野对穿照射、二维电子线+X线混合照射以及两野交角照射),10例采用调强适形放疗技术。放疗指征为术后病理分化程度较差、侵袭性强容易侵及神经的组织学类型、晚期病变、淋巴结有转移及切缘阳性者。照射剂量为50~66 Gy,中位剂量60 Gy。手术方式为:10例行腮腺浅叶切除术,34例行腮腺全切除术,8例行腮腺全切颈加淋巴结清扫术(3例行全颈淋巴结清扫术,5例行择区域性颈淋巴结清扫术)。

1.3 统计学处理

采用SPSS 13.0软件进行统计学处理,生存率分析采用Kaplan-Meier方法,采用Log-rank进行单因素检验及组间比较,Cox回归进行多因素分析, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 局部控制率及总生存率

随访期间8例死亡,其中6例死于肿瘤进展,分别为局部复发2例,颈部复发1例,远处转移3例,转移部位为颅内、颅骨、股骨、腰椎。另外2例死于非肿瘤疾病,冠心病、肾

衰各1例。3年和5年局部控制率分别为98.1%和94.2%。3年和5年总生存率分别为89.0%和86.3%,3年和5年无局部区域复发生存率分别为90.3%和87.1%。

2.2 预后影响因素分析

T分期、淋巴结转移状况、临床分期、病理亚型、病理分化程度、手术方式及放射治疗剂量对预后具有统计学意义(表1)。Cox回归多因素分析显示,临床分期($RR=23.31$, 95%CI: 2.04~266.35, $P<0.05$)和病理分化程度($RR=0.072$, 95%CI: 0.01~0.524, $P<0.05$)是独立预后因素(表2)。

3 讨论

腮腺癌在大涎腺癌中发病率最高,但是预后最好,总的5年生存率为57%~80.2%。腮腺恶性肿瘤的治疗原则以外科手术为主,一般不做术前放疗及单纯放疗。20世纪70年代后,越来越多的研究证实,放疗能降低局部复发率、提高治愈率。Harish等^[2]研究显示,术后放疗提高了腮腺腺样囊性癌的局部控制率,尤其是对安全界不够或者镜下切缘阳性患者,具有很好的疗效。Gurney等^[3]对33例行手术加术后放疗的腮腺腺样囊性癌患者进行分析,5年总生存率为85%,并且认为手术加术后放疗的综合治疗明显提高了患者的无病生存率,这些患者往往失败于远处转移而不是局部复发。Chen等^[4]的研究表明,接受手术加放疗综合治疗的腮腺黏液表皮样癌患者5年生存率明显高于单纯手术者。综合以往报道,单纯手术治疗的5年局部控制率为56.9%~77%,而手术加术后放疗可达68%~86%。本组患者全部采用手术加术后放疗的综合治疗模式,5年总生存率为86.3%,5年无局部区域复发生存率87.1%,与文献报道相似。5年局部控制率为94.2%,高于文献报道,这可能与病例选择有关。表明对于腮腺恶性肿瘤采用手术加术后放疗的综合治疗值得推荐。

性别和年龄可以影响涎腺黏液表皮样癌患者的预后。Choi等^[5]和Goode等^[6]研究发现,

表 1 52例腮腺恶性肿瘤患者单因素分析结果

Tab. 1 The univariate analysis of 52 patients of malignant parotid gland tumor

Factor	Cases	Overall survival/%			P
		3 year	5 year		
Gender					0.077
Male	30(57.7)	76.4	70.6		
Female	22(42.3)	94.7	88.4		
Age /year					0.108
≤45	37(71.2)	89.8	88.4		
>45	15(28.8)	86.7	79.4		
T stage					0.019
T ₁ -T ₂	38(73.1)	93.9	90.2		
T ₃ -T ₄	14(26.9)	76.6	43.3		
Lymph node status					0.001
Negative	44(84.6)	92.3	87.9		
Positive	8(15.4)	71.4	47.6		
Clinical stage					0.000
I - II	37(71.2)	96.9	92.7		
III -IV	15(28.8)	69.6	52.2		
Pathological subtype					0.000
Mucoepidermoid carcinoma	23(44.2)	95.5	89.8		
Adenoidcystic carcinoma	14(26.9)	91.7	80.2		
Acinic cell carcinoma	5(9.6)	92.5	92.5		
Myoepithelial carcinoma	6(11.5)	75	75		
Other (adenocancer, squamous carcinoma and undifferentiated carcinoma)	4(7.8)	37.5	14.5		
Pathological differentiation					0.000
Well-differentiated	30(57.7)	100	100		
Moderately differentiated	10(19.2)	95.5	87.5		
Poorly differentiated	12(23.1)	55	43.4		
Facial nerve involvement					0.06
No	33(63.5)	90.3	84.3		
Yes	19(36.5)	74.8	63.8		
Surgical approach					0.003
Superficial parotidectomy resection	10(19.2)	88.9	88.9		
Parotid hysterectomy	34(65.4)	93.4	87.5		
Parotid hysterectomy +neck dissection	8(15.4)	72.9	48.6		
Radiotherapy technology					0.286
Conventional radiotherapy	42(80.8)	87.1	80.4		
Intensity-modulated radiotherapy	10(19.2)	95.4	95.4		
Radiation dose/Gy					0.037
<60	14(26.9)	76.9	68.4		
≥60	38(73.1)	93.8	88.9		
Radiotherapy timing/week					0.187
≤4	34(65.4)	96.8	90.7		
>4	18(34.6)	78.9	71.8		

表 2 52例腮腺恶性肿瘤患者的多因素预后分析

Tab. 2 The multivariate analysis of 52 patients of malignant parotid gland tumor

Step	Step	B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95.0%CI for Exp(B)	
								Lower	Upper
Step 1	Pathological differentiation	-2.048	0.665	9.494	1	0.002	0.129	0.035	0.475
Step 2	Clinical stage	3.149	1.243	6.421	1	0.011	23.314	2.041	266.348
	Pathological differentiation	-2.630	1.012	6.752	1	0.009	0.072	0.010	0.524

涎腺黏液表皮样癌的男性患者术后生存率低于女性，年龄大的患者较年龄小的患者更容易发生转移或死亡。Lima等^[7]分析150例腮腺恶性肿瘤患者的临床预后因素，发现年龄是影响预后的主要因素。本研究结果也显示，女性患者的3、5年生存率均高于男性($P=0.077$)。

临床病理分期是影响腮腺恶性肿瘤预后的重要因素之一。Lima等^[7]分析显示，T分期、淋巴结转移状况是影响腮腺恶性肿瘤预后的主要因素。卢曾红等^[8]对116例腮腺黏液表皮样癌患者进行预后因素分析，结果显示T分期、淋巴结转移状况和临床分期影响患者的预后。Al-Mamgani等^[9]对46例腮腺腺样囊性癌患者进行研究，发现T分期和N分期显著影响患者的无远处转移生存率和无病生存率，与本研究结论相同。

不同病理类型和分化程度对预后影响很大，高分化黏液表皮样癌和腺泡细胞癌预后最好，腺样囊性癌易沿神经、血管向周围侵袭，术后复发率高，鳞癌和腺癌少见，预后差，而未分化癌属高度恶性肿瘤，预后最差^[10]。Morais等^[11]对303例涎腺肿瘤患者临床资料进行分析，发现涎腺肿瘤病理类型的多样性导致了生物学行为和预后的不同。Brandwein等^[12]对80例不同病理分级的黏液表皮样癌患者进行分析，结果表明病理分级对术后总生存率有影响。Regis等^[13]对腮腺肿瘤术后发生颈部转移的患者进行多因素分析，结果显示病理分级是术后发生转移的危险因素之一。刘杰等^[14]对24例原发性腮腺鳞癌进行研究，结果显示其恶性程度高，预后很差，并且放疗对腮腺鳞癌的控制有限。Ghosh-Laskar等^[15]研究发现，病理分级是腮腺黏液表皮样癌最重要的预后因素。本研究结果与上述文献报道一致，腮腺黏液表皮样癌、腺样囊性癌及腺泡细胞癌的5年生存率较高，而腺癌、鳞癌及未分化癌则预后不良。且病理分化程度对预后有着显著影响，是腮腺恶性肿瘤的独立预后因素。

对腮腺恶性肿瘤一般行浅叶或全叶切除加

面神经解剖术或切除受侵犯的面神经总干或其分支。保留面神经的腮腺全叶切除术主要用于高分化或术前无明显面神经受累征象的腮腺恶性肿瘤患者，而中、低分化或术前有明显面神经受累征象的腮腺恶性肿瘤患者多行切除受累面神经的全腮腺切除术。涎腺癌一般不主张做选择性颈淋巴结清扫术，而对术前触及肿大淋巴结或临床考虑有可能存在淋巴结转移时才行颈淋巴结清扫术。Regis等^[13]主张若标本病理检查切缘阳性、呈显著胶原组织增生和坏死以及有神经和淋巴管侵犯的病例，都应做患侧的颈淋巴清除术。Nutting等^[16]认为，面神经受累情况是腮腺恶性肿瘤患者的预后影响因素。本研究结果显示，面神经受累的腮腺恶性肿瘤患者的生存率低于面神经未受累的患者($P=0.06$)，行腮腺浅叶切除术及全切术的患者生存率高于腮腺全切术加颈清扫术的患者。本研究中，行腮腺浅叶切除术及全切术的患者I、II期占79.5% (35/44)，而行腮腺全切术加颈清扫术的患者，III、IV期占75% (6/8)。由此可见，对于较晚期患者，仅仅手术范围的扩大并不能显著改善其预后。

过去曾认为涎腺癌属于放疗不敏感的肿瘤，高能放射线和调强放射治疗技术的应用，改变了以往观念^[17-18]。邹中华等^[19]对多种放疗技术进行分析研究，认为三维适形放疗技术、调强放疗技术无论从靶区覆盖还是对正常器官保护方面均优于二维照射技术，而调强计划优于三维适形计划。适形调强放疗的优势在于显著提高靶区剂量、缩短总治疗时间从而提高局部控制率。Nutting等^[16]也同样认为调强放疗技术优于常规放疗技术，但是技术方面的改进是否能带来临床获益还需更多的临床研究。本研究显示调强放疗组的生存率高于常规放疗组，但差异无统计学意义。这可能与腮腺肿瘤开展适形调强放疗技术较晚、病例数较少、随访时间较短等因素有关。对于术后放疗剂量，一般来说6周总剂量不低于60 Gy，术后切缘阳性或肿瘤残存者6~7周需提高到66~70 Gy，而腺

样囊性癌照射总剂量不应低于66 Gy。Simpson等^[20]报道, 照射剂量高于60 Gy的涎腺腺样囊性癌患者局部控制率较高。修元德等^[21]报道, 照射剂量低于60 Gy的头颈部腺样囊性癌患者5年生存率明显低于照射剂量高于60 Gy的患者。本研究显示, 照射剂量低于60 Gy和高于60 Gy两组总生存率差异有统计学意义, 表明术后放射剂量是影响患者生存率的预后因素之一。研究表明, 对于术后有放疗指征的涎腺肿瘤患者, 应短期内采取积极的放疗。在术后2周内进行放疗的患者5年生存率为86.67%, 而手术和放疗间隔时间>4周的5年生存率为57.14%^[16]。本研究对手术与放疗间隔时间<4周和>4周两组进行分析, 结果显示<4周组的总生存率高于>4周组, 但差异无统计学意义, 这可能与时间分组不恰当或病例分布不均有关。

总之, 本研究结果表明, 手术加术后放疗可以提高肿瘤局部控制率并使患者生存获益, 是值得推荐的治疗腮腺恶性肿瘤的方式。单因素分析显示, T分期、淋巴结转移状况、临床分期、病理亚型、病理分化程度、手术方式及放射剂量对腮腺恶性肿瘤患者的预后具有显著影响, 其中临床分期和病理分化程度是独立预后因素。术后采用三维适形、调强放疗技术, 放疗剂量>60 Gy, 并在术后4周内开始实施, 将有可能使患者的局部控制率及生存率进一步提高。

【参 考 文 献】

- [1] SPIRO R H, HUVOS A G, STRONG E W. Cancer of the parotid: a clinicopathologic study of 288 primary cases [J]. *Am J Surg*, 2005, 11 (2): 452-459.
- [2] HARISH K. Management of primary malignant epithelial parotid tumors [J]. *Surg Oncol*, 2004, 13: 7-16.
- [3] GURNEY T A, EISELE D W, WEINBERG V, et al. Adenoid cystic carcinoma of the major salivary glands treated with surgery and radiation [J]. *Laryngoscope*, 2005, 115 (3): 742-761.
- [4] CHEN A M, GRANCHI P J, GARCIA J, et al. Local-regional recurrence after surgery without postoperative irradiation for carcinomas of the major salivary glands: implications for adjuvant therapy [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2007, (4): 982-987.
- [5] CHOI C S, CHOI G, JUNG K Y, et al. Low expression of p27 (Kip1) in advanced mucoepidermoid carcinomas of head and neck [J]. *Head Neck*, 2001, 23(4): 292-297.
- [6] COODE R K, AUCLAIR P L, ELLIS G L, et al. Mucoepidermoid carcinoma of the major salivary glands: Clinical and histopathology analysis of 234 cases with evaluation of grading criteria [J]. *Cancer*, 1998, 82(7): 1217-1224.
- [7] LIMA R A, TAVARES M R, DIAS F L, et al. Clinical prognostic factors in malignant parotid gland tumors [J]. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2005, 133 (5): 702-708.
- [8] 卢增红, 杨安奎, 陈志兴, 等. 116例腮腺黏液表皮样癌患者的预后因素分析 [J]. *癌症*, 2007, 26(7): 752-755.
- [9] AL-MAMGANI A, VAN ROOIJ P, SEWNAIK A, et al. Adenoid cystic carcinoma of parotid gland treated with surgery and radiotherapy: Long-term outcomes, QoL assessment and review of the literature [J]. *Oral Oncol*, 2012, 48(3): 278-283.
- [10] 殷蔚伯, 余子豪, 徐国镇, 等, 主编. 肿瘤放射治疗学 [M]. 第4版. 北京: 中国协和医科大学出版社, 2008, 501-502.
- [11] MORAIS MDE L, AZEVEDO P R, CARVALHO C H, et al. Clinicopathological study of salivary gland tumors: an assessment of 303 patients [J]. *Cad Saude Publica*, 2011, 27(5): 1035-1040.
- [12] BRANDWEIN M S, IVANOV K, WALLACE D I, et al. Mucoepidermoid carcinoma: a clinicopathologic study of 80 patients with special reference to histological grading [J]. *Am J Surg Pathol*, 2001, 25(7): 835-845.
- [13] REGIS De BRITO SANTOS I, KOWALSKI L P, CAVALCANTE De ARAUJO V, et al. Multivariate analysis of risk factors for neck metastases in surgically treated parotid carcinomas [J]. *ArchOtolaryngol Head Neck Surg*, 2001, 127(1): 56-60.
- [14] 刘杰, 唐平章, 徐震纲, 等. 原发性腮腺鳞状细胞癌的诊治 [J]. *中国耳鼻咽喉头颈外科*, 2010, 17(4): 187-189.
- [15] GHOSH-LASKAR S, MURTHY V, WADASADAWALA T, et al. Mucoepidermoid carcinoma of the parotid gland: factors affecting outcome [J]. *Head Neck*, 2011, 33(4): 497-503.
- [16] NUTTING C M, ROWBOTTOM C G, COSGROVE V P, et al. Optimisation of radiotherapy for carcinoma of the parotid gland: a comparison of conventional, three-dimensional conformal, and intensity-modulated techniques [J]. *Radiother Oncol*, 2001, 60: 163-172.
- [17] MUNTER M, SCHULZ E D, HOF H, et al. Inverse planned stereotactic intensity modulated radiotherapy (IMRT) in the treatment of incompletely and completely resected adenoid cystic carcinomas of the head and neck: Initial clinical results and toxicity of treatment [J]. *Radiat Oncol*, 2006, 1: 17-23.

- [18] DOUGLAS J G, KOH W J, AUSTIN-SEYMOUR M, et al. Treatment of salivary gland neoplasms with fast neutron radiotherapy [J] . Arch Otolaryngol Head Neck Surg, 2003, 129(7): 754-763.
- [19] 邹中华, 史建平, 吴锦昌, 等. 腮腺癌术后不同放疗计划剂量的比较 [J] . 中国癌症杂志, 2010, 20(3): 212-217.
- [20] SIMPSON J R, THAWLEY S E, MATSUBA H M. Adenoid cystic salivary gland carcinoma: treatment with irradiation and surgery [J] . Radiology, 1984, 151: 509-512.
- [21] 修元德, 于爱卿, 袁胜利, 等. 头颈部腺样囊性癌的放射治疗 [J] . 中华放射肿瘤学杂志, 1993, 2(3): 162-164.

(收稿日期: 2012-12-13 修回日期: 2013-03-02)

欢迎订阅2013年《循证医学》杂志

《循证医学》是经国家新闻出版署批准, 广东省卫生厅主管, 由广东省循证医学研究中心、广东省人民医院和中山大学附属第三医院主办的医学学术期刊。现为“中国科技论文统计源期刊(中国科技核心期刊)”, 《CNKI中国期刊全文数据库》、“万方数据—数字化期刊群”全文收录期刊, “中国学术期刊综合评价数据库”统计源期刊, 《中国科学引文数据库》、《中国生物医学文献数据库》、《中国核心期刊(遴选)数据库》、《中文生物医学期刊文献数据库》、《中文科技期刊数据库》来源期刊, 荣获首届《CAJ-CD规范》执行优秀期刊奖。

主编吴一龙(广东省人民医院副院长、广东省人民医院肿瘤中心主任、广东省肺癌研究所所长、广东省循证医学研究中心主任, 中山大学、南方医科大学、汕头大学、广东省心血管病研究所肿瘤学教授, 博士生导师)。本刊以广大医药卫生技术人员和医疗、教学、科研管理工作者为读者对象, 立足临床医学, 介绍循证医学(evidence-based medicine, EBM)的理念、方法及相关知识, 探讨符合中国国情的循证医学实践, 促进国内外医学学术交流和医学科学发展。

本刊以临床实践指导性为特色, 设置的主要栏目有: 先睹为快、述评、特别报告、循证评价、论著(包括诊断性研究、疗效研究、病因学研究、疾病的预后研究等)、证据的寻求与评价、循证医学中的医学统计学问题、循证医学理论与方法研究、综述与讲座、教育与争鸣、循证医学在线、循证病例讨论、临床指引与共识等。诚挚欢迎投稿。

《循证医学》杂志的国际标准刊号: ISSN 1671-5144, 国内统一刊号: CN 44-1548, 双月刊、大16开本、64页, 国内定价每期10元, 全年60元。欲订阅者请从全国各地邮局订购, 邮发代号 46-326, 也可直接从本刊编辑部邮购。欢迎新老朋友订阅本刊。

地址: 广州市中山二路106号广东省人民医院《循证医学》编辑部(510080)。

电话: 020-83844620, 020-83827812-51482;

传真: 020-83844620

网址: www.jebm.cn

E-mail: xzyzz@163.net

《循证医学编辑部》