

鼻咽癌放化疗后颈部淋巴结残留 及复发的外科治疗综述

韩立涛, 渠宁, 史荣亮 综述, 嵇庆海, 孙国华 审校

复旦大学附属肿瘤医院头颈外科, 复旦大学上海医学院肿瘤学系, 上海 200032

[摘要] 颈部淋巴结转移是鼻咽癌初诊常见症状, 经放化疗后部分患者仍存在颈部淋巴结残留或复发。外科手术是鼻咽癌颈部淋巴结残留和复发挽救治疗的重要手段之一, 对延长鼻咽癌患者的生存时间和改善生活质量有重要意义。该文总结了近年来国内外手术治疗的相关文献, 归纳了鼻咽癌颈部淋巴结残留和复发的规律、不同手术方式的应用指征及疗效。

[关键词] 颈清扫; 鼻咽癌; 淋巴结残留; 复发

DOI: 10.19401/j.cnki.1007-3639.2017.06.018

中图分类号: R739.62; R739.63 文献标志码: A 文章编号: 1007-3639(2017)06-0505-05

Review in the surgical management for residual and recurrent neck lymph node of nasopharyngeal carcinoma after radiotherapy and chemotherapy HAN Litao, QU Ning, SHI Rongliang, JI Qinghai, SUN Guohua (Department of Head and Neck Surgery, Fudan University Shanghai Cancer Center; Department of Oncology, Shanghai Medical College, Fudan University, Shanghai 200032, China)

Correspondence to: JI Qinghai E-mail: jiqinghai@shca.org.cn

[Abstract] Metastasis is one of the main complaints of nasopharyngeal carcinoma. After radiotherapy and chemotherapy, residual and recurrent lymph nodes in the neck are still partially seen. Neck dissection is an important salvage treatment to improve survival and life quality. The present review summarizes the distribution of residual and recurrent lymph nodes, the applications of different salvage surgeries and outcomes.

[Key words] Neck dissection; Nasopharyngeal carcinoma; Residual lymph node; Recurrence

根据中国2015年癌症统计年报显示, 鼻咽癌每年发病率是60.3/10万, 疾病死亡率为每年34.1人/10万^[1]。鼻咽癌高发地区主要位于中国南方各省、东南亚、美国的阿拉斯加州、加拿大西部、非洲东部和北部的部分国家, 其中, 中国的广东省和香港特别行政区是最为高发的地区^[2]。根据2005年WHO病理分型, 鼻咽癌分为角化型鳞状细胞癌、非角化型鳞状细胞癌和基底样鳞状细胞癌, 亚洲地区及人种以第二种为主。鼻咽癌对放疗较其他肿瘤敏感, 5年总生存率(overall survival, OS)为36%~72%^[3]。初诊发现淋巴结转移者约占70%^[4], 高于其他肿瘤。鼻咽癌可根据患者肿瘤类型和分期不同接受

根治性放疗、同步放化疗等治疗。鼻咽癌颈部淋巴结残留指颈部淋巴结经根治性放疗后3个月仍未消失者。复发是指颈部淋巴结经放疗后消失, 再次出现颈部淋巴结肿大或出现新的异常淋巴结, 经细针抽吸活组织检查(fine needle aspiration biopsy, FNAB)、超声、MRI及CT证实的颈部淋巴结转移癌^[5]。放疗后仍有7%~18%的患者存在颈部淋巴结残留或出现复发^[6-7]。对于放化疗后仍存在颈部淋巴结残留及复发者, 根据2017年鼻咽癌国际治疗指南, 可采用手术治疗、再程放疗、化疗等多种手段。颈部淋巴结残留和转移的手术治疗尚缺乏强有力的循证医学证据, 手术治疗的适用范围及方法选择也无明确倾向性, 该文综合近年来有关鼻咽癌放化疗后颈部淋巴结转移手术治疗进行综述。

1 颈部淋巴结残留和复发

1.1 颈部淋巴结残留和复发的诊断

鼻咽癌淋巴结常见的诊断方法包括FNAB、超声、MRI和CT等。Toh等^[8]总结7年42例患者FNAB、CT的结果显示,鼻咽癌根治性放疗后颈部淋巴结阳性预测值(93.8% vs 78.6%)和阴性预测值(37.5% vs 20%),FNAB均高于CT。但鼻咽癌接受放化疗后,由于局部组织出现机化、坏死等改变,FNAB诊断准确性受到影响^[9]。Chan等^[10]比较放疗前行FNAB和放疗后行FNAB的50对诊断结果,放疗后与放疗前相比,灵敏度(40% vs 82%, $P<0.05$)和阴性预测值(36% vs 74%, $P<0.05$)下降明显。以上研究表明,FNAB穿刺结果即使为阴性,依然存在较高的颈部淋巴转移可能,因此,鼻咽癌颈部淋巴结残留和复发的诊断就必须综合放疗前后超声、MRI和CT的结果做出判断。

1.2 颈部淋巴结的残留和复发分布

Ho等^[11]统计2 920例鼻咽癌患者的MRI资料显示,鼻咽癌初诊最常见的淋巴结是Ⅱ区淋巴结(70.4%)和咽后淋巴结(69.4%),其次是Ⅲ区淋巴结(45.0%)、Ⅴ区淋巴结(27.0%)和Ⅳ区淋巴结(11.0%)。完成放化疗等标准一线治疗后,行颈部淋巴结清扫术,术后病理结果显示,最常见的淋巴结转移区域为Ⅱ区淋巴结(70.0%~80.0%),其次是Ⅲ区淋巴结(32.6%~58.3%)、Ⅴ区淋巴结(23.9%~28.0%)和Ⅳ区淋巴结(8.0%~26.0%)。与初诊鼻咽癌颈部淋巴结转移的模式相似^[4,12]。Chan等^[13]在20年间统计的158例患者数据显示,术中清扫颈部淋巴结肉眼可见包膜外转移患者比例可达28%,镜下检查转移比例超过70%,术中探查所见颈部淋巴结转移范围相比术前检查往往较大。Peng等^[4]和Wei等^[14]的研究数据表明,鼻咽癌颈部淋巴结的复发和转移与原发灶的转移模式相类似,综合Chan等^[13]的数据,考虑为局部癌细胞侵及周围组织残留所致。对于鼻咽癌残留和复发的预后比较,Wei等^[14]的研究显示,复发和残留淋巴结清扫术后转移、预后差异均无统计学意义,而根据Zhang等^[15]10年

间对355例患者的回顾研究,颈部淋巴结残留行手术治疗者3年和5年的OS明显优于复发手术者,其中差异可部分归因于该研究的患者中包含部分的单个淋巴结残留患者,此类患者预后较其他类型好。

2 颈部淋巴结清扫术

颈部淋巴结清扫术适用于鼻咽癌的挽救治疗,包括一线放化疗后残留和复发的颈部淋巴结。再程放疗和化疗也可适用于鼻咽癌复发患者。Dizman等^[16]的报道显示,复发后立体定向放疗3年OS为31%,Wei等^[14]的研究结果显示,根治性颈部淋巴结清扫术后患者的5年生存率为38%,颈部淋巴结清扫手术预后优于再程放疗。分析原因可能为一线放疗后,残余病灶内多为放疗不敏感细胞,组织局部可出现坏死、机化及液化,导致低血流、低氧的环境,影响再程放疗的效果,同时化疗药物不易达到目标位置。再程放疗受到剂量及时间限制,可出现颈部皮肤水肿、声嘶、张口受限及颅神经受损等并发症。手术可以减少上述并发症的发生,改善患者的生活质量,延长患者的生存期。因此如符合手术治疗条件,应首选手术治疗。

2.1 手术治疗的适应证和禁忌证

适应证:①根治性放疗3个月后颈部淋巴结仍残留者;②放疗后颈部淋巴结全部消退又再复发者;③颈部皮肤局部浸润但与深部组织无明显固定,未侵犯颈动脉或颈内动脉者;④无远处转移者;⑤全身状况良好者^[17]。

禁忌证:①颈部淋巴结复发或残留与颈深部组织广泛粘连、固定者;②皮肤广泛浸润者;③肿瘤侵犯颈总动脉或颈内、外动脉者;④远处转移者^[18]。

2.2 手术时间选择

首程放疗失败后是行补救手术最好的时机,再程或多程放疗后复发者病变多较广泛,颈部软组织损伤重,常伴有骨坏死,手术难以彻底切除。

2.3 常见的手术方式

目前常见的手术方式按照颈部清扫范围可

分为4种,包括根治性颈部淋巴结清扫术(radical neck dissection, RND)、改良型颈部淋巴结清扫术(modified radical neck dissection, MND)、择区颈部淋巴结清扫术(selective neck radical dissection, SND)和淋巴结局部切除术(lymph node resection, LNR)。

2.3.1 RND

该术式适合淋巴结较大或融合,转移广泛,并部分侵犯或包绕肌肉、血管及神经等邻近组织的患者。清扫范围上达乳突尖、颅骨下缘,下达锁骨上缘,前达颈中线,后达斜方肌前缘。清扫该区域内所有淋巴结及脂肪结缔组织,连同胸锁乳突肌、颈内静脉、副神经、颈外静脉、肩胛舌骨肌、颌下腺及腮腺下极等组织。在多项不同中心的统计中^[14,19-21],RND是最常见的手术方式。行该术式的患者在TNM分期中N分期多为N₂和N₃期,为了达到根治性目的,清扫范围大。Khoo等^[22]回顾68例放疗后行颈部淋巴结清扫术患者的术后病理诊断结果,发现超过50%的手术病理标本有超过1个区域的淋巴结转移发生,且73%的患者术后病理较术前临床检查发现更多转移淋巴结,故倾向于扩大清扫范围,选择RND。Wang等^[23]随访的67例患者显示,N分期越高,3年和5年的OS越低;行RND的患者3年和5年的OS较行MND、SND和LND等术式患者高。综合以上数据,RND作为鼻咽癌颈部淋巴结残留及复发治疗的基本术式,效果明确。

2.3.2 MND

现多数认为MND的适应证为淋巴结累及不超过2个区;活动淋巴结的最大直径小于3 cm;颈部皮肤纤维化不明显^[18,24]。之前关于淋巴结转移的统计数据表明,不同区域淋巴结转移概率不同,因此,在保证清扫彻底的情况下,可选择适当缩小清扫范围,保留部分解剖结构和生理功能;MND较RND,可保留胸锁乳突肌、颈内静脉和副神经(三保留),也可进一步保留颈外静脉和肩胛舌骨肌(五保留)等结构,减少方肩、上臂功能障碍和患侧面面部水肿等并发症,提高患者生活质量。在Peng

等^[4]报道的42例手术患者资料中,RND与MND的5年OS差异无统计学意义(61.6% vs 56.8%, $P=0.637$),两者的手术并发症差异无统计学意义($P>0.05$)。司勇锋等^[25]报道37例淋巴结分级N₃行RND和MND的患者,5年OS差异无统计学意义($P>0.05$);并发症MND组少于RND组。在淋巴结分期较高的N₃患者中,严格把控适应证,MND亦可获益,且相对于RND,并发症减少。

2.3.3 SND

SND的适应证为淋巴结只局限于一个区域,活动度好,淋巴结直径小于3 cm。鼻咽癌颈部淋巴结残留及复发区域主要集中于II区,故以单独清除II区术式最为常见。SND较RND的5年OS差异无统计学意义(66.30% vs 72.22%, $P=0.68$),并发症减少(11.11% vs 27.45)。2014年Chen等^[26]针对鼻咽癌复发颈部淋巴结的SND和RND的研究表明,SND的手术并发症较RND低,但是SND的3年和5年OS较RND低(62.0% vs 82.5%, 55.1% vs 77.9%, $P=0.043$)。Chen等^[27]报道的69例针对鼻咽癌残留颈部淋巴结前瞻性研究中SND较RND的3年OS(72.22% vs 82.08%)低,差异无统计学意义($P>0.05$),但是并发症较RND明显减少(11.11% vs 33.33%)。根据以上结论,对于鼻咽癌颈部淋巴结残留患者,行SND获益更大,且并发症发生率低,而对于复发患者,从预后方面考虑,行RND更为适合。

2.3.4 LNR

LNR主要是针对放疗后单个淋巴结残留或孤立淋巴结复发,一般淋巴结直径小于等于2 cm。夏良平等^[24]统计88例手术患者,行LND与其他术式者其5年OS差异无统计学意义($P>0.05$)。Lin等^[28]统计37例鼻咽癌颈部淋巴结复发和残留手术的预后,LNR与其他手术方式无明显预后差异,但行LNR的患者多为淋巴结残留患者,可能为患者预后良好的原因。

2.4 颈部淋巴结清扫并发症

统计多篇国内外报道的颈部淋巴结清扫术的术后并发症^[4,15,27,29],结果发现,常见的围手术期并发症为切口愈合不佳(2.6%~12.5%)、乳

糜瘘(4.1%~10.3%)及术后感染(2.4%~20.4%); 术后远期并发症包括颈肩麻木、肩痛、声嘶、舌侧偏和霍纳氏综合征等。考虑远期并发症多为清扫范围广且大、肿瘤侵犯相应神经及手术切除后引起。其中, 最常见的术后并发症为切口愈合不佳和乳糜瘘。乳糜瘘可采用禁食、静脉输液、局部加压包扎及局部负压引流等方法。切口愈合不良可采用换药、加压引流、控制感染或植皮转移组织皮瓣的方法。术后感染可通过术后通畅引流及常规抗生素应用预防。

3 预后分析

综合国内外文献, 患者的预后与病理分期(第七版AJCC标准)、单侧或双侧颈部淋巴结复发、淋巴结包膜外侵袭状态、淋巴结最大直径、清扫后淋巴结残留状态及放疗后残留或再次复发转移等相关, Zhang等^[15]的研究显示, 预后与患者初治方法(放疗或化疗)、年龄和无病生存时间等因素相关。其中, 复发或转移淋巴结的分期是公认的预后影响因素。

4 总结

综上所述, 鼻咽癌患者放化疗后颈部淋巴结残留或转移复发的手术治疗方法选择多样, 近些年来结合辅助治疗手段和微创理念的兴起, 倾向于尽量保留功能结构, 采用MND。RND作为之前应用较多的术式, 清扫彻底, 但是对患者创伤大, 并发症发生率高, 适用于淋巴结转移区域多、分期晚的患者; 而MND可以保留部分颈部结构和功能, 改善患者术后生活质量, 达到近似RND的预后效果; SND适用于鼻咽癌颈部淋巴结残留者, 同时不影响患者的预后获益。

[参 考 文 献]

- [1] CHEN W, ZHENG R, BAADE P D, et al. Cancer statistics in China, 2015 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2016, 66(2): 115-132.
- [2] 郎锦义, 赵 充, 郭 晔, 等. 头颈部肿瘤综合治疗专家共识 [C]. 中国, 福州: 第六届全国鼻咽癌学术大会, 2010: 8.
- [3] CHAN A T, GRÉGOIRE V, LEFEBVRE J L, et al. Nasopharyngeal cancer: EHNS-ESMO-ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up [J]. *Ann Oncol*, 2012, 23(suppl 7): 83-85.
- [4] PENG H, WANG S J, YANG X, et al. Modified radical neck dissection for residual neck disease after radiotherapy of nasopharyngeal carcinoma [J]. *Auris Nasus Larynx*, 2014, 41(5): 485-490.
- [5] 吴 毅. 外科手术在鼻咽癌治疗中的作用 [J]. *中华临床医师杂志(电子版)*, 2009, 3(9): 1421-1423.
- [6] BEDWINEK J M, PEREZ C A, KEYS D J. Analysis of failures after definitive irradiation for epidermoid carcinoma of the nasopharynx [J]. *Cancer*, 1980, 45(11): 2725-2729.
- [7] HSU M M, TU S M. Nasopharyngeal carcinoma in Taiwan: clinical manifestations and results of therapy [J]. *Cancer*, 1983, 52(2): 362-368.
- [8] TOH S T, YUEN H W, GOH Y H, et al. Evaluation of recurrent nodal disease after definitive radiation therapy for nasopharyngeal carcinoma: diagnostic value of fine-needle aspiration cytology and CT scan [J]. *Head Neck*, 2007, 29(4): 370-377.
- [9] CHIU-LUNG CHAN R, CHAN J Y. Effect of previous radiotherapy on cervical lymph node fine-needle aspiration cytology diagnostic accuracy in head and neck cancers [J]. *Laryngoscope*, 2012, 122(8): 1779-1781.
- [10] CHAN J Y, CHAN R C, CHOW V L, et al. Efficacy of fine-needle aspiration in diagnosing cervical nodal metastasis from nasopharyngeal carcinoma after radiotherapy [J]. *Laryngoscope*, 2013, 123(1): 134-139.
- [11] HO F C, THAM I W, EARNEST A, et al. Patterns of regional lymph node metastasis of nasopharyngeal carcinoma: a meta-analysis of clinical evidence [J]. *BMC Cancer*, 2012, 12: 98.
- [12] WEI W I, HO W K, CHENG A C, et al. Management of extensive cervical nodal metastasis in nasopharyngeal carcinoma after radiotherapy: a clinicopathological study [J]. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 2001, 127(12): 1457-1462.
- [13] CHAN Y W, LEE V H, CHOW V L, et al. Extracapsular lymph node spread in recurrent nasopharyngeal carcinoma [J]. *Laryngoscope*, 2011, 121(12): 2576-2580.
- [14] WEI W I, LAM K H, HO C M, et al. Efficacy of radical neck dissection for the control of cervical metastasis after radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma [J]. *Am J Surg*, 1990, 160(4): 439-442.
- [15] ZHANG L, ZHU Y X, WANG Y, et al. Salvage surgery for neck residue or recurrence of nasopharyngeal carcinoma: a 10-year experience [J]. *Ann Surg Oncol*, 2011, 18(1): 233-238.
- [16] DIZMAN A, COSKUN-BREUNEVAL M, ALTINISIK-INAN G, et al. Reirradiation with robotic stereotactic body radiotherapy for recurrent nasopharyngeal carcinoma [J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2014, 15(8): 3561-3566.
- [17] 夏云飞, 钱剑杨, 张恩霖. 实用鼻咽癌放射治疗 [M]. 北京: 北京大学医学出版社, 2003.
- [18] 高 明. 头颈肿瘤学 [M]. 第3版. 北京: 科学技术文献出版社, 2014.

- [19] LO W C, WANG C P, KO J Y, et al. Salvage treatment for isolated regional failure of nasopharyngeal carcinoma after primary radiotherapy [J] . *Ann Surg Oncol*, 2012, 19(3): 1001–1008.
- [20] KING W W, TEO P M, LI A K. Patterns of failure after radical neck dissection for recurrent nasopharyngeal carcinoma [J] . *Am J Surg*, 1992, 164(6): 599–602.
- [21] HO C M, WEI W I, SHAM J S, et al. Radical neck dissection in nasopharyngeal carcinoma [J] . *Aust N Z J Surg*, 1991, 61(12): 898–902.
- [22] KHOO M L, SOO K C, LIM D T, et al. The pattern of nodal recurrence following definitive radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma [J] . *Aust N Z J Surg*, 1999, 69(5): 354–356.
- [23] WANG M, XU Y, CHEN X, et al. Prognostic significance of residual or recurrent lymph nodes in the neck for patients with nasopharyngeal carcinoma after radiotherapy [J] . *J Cancer Res Ther*, 2016, 12(2): 909–914.
- [24] 夏良平, 曾宗渊, 陈直华, 等. 鼻咽癌放疗后颈部淋巴结复发和残留的外科治疗 [J] . *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2005, 40(2): 95–99.
- [25] 司勇锋, 翁敬锦, 邓卓霞, 等. 鼻咽癌放疗后颈部淋巴结复发rN3的治疗与预后因素分析 [J] . *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2015, 50(10): 810–813.
- [26] CHEN H, CHEN J, WANG M, et al. Retrospective study of selective neck dissection versus radical neck dissection as salvage therapy for patients with recurrent nasopharyngeal squamous cell carcinoma [J] . *J Craniomaxillofac Surg*, 2014, 42(8): 1655–1658.
- [27] CHEN J Y, ZHANG L, JI Q H, et al. Selective neck dissection for neck residue of nasopharyngeal carcinoma: a prospective study [J] . *J Craniomaxillofac Surg*, 2015, 43(8): 1571–1576.
- [28] LIN C Y, TSAI S T, JIN Y T, et al. Outcome of surgical management of persistent or recurrent neck mass in patients with nasopharyngeal carcinoma after radiotherapy [J] . *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2008, 265(Suppl 1): 69–74.
- [29] 陈杰, 黄文孝, 魏威, 等. 鼻咽癌放射治疗后颈部残留或复发病变的手术治疗 [J] . *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2012, 47(3): 180–184.

(收稿日期: 2017-03-10 修回日期: 2017-04-30)