

DOI: 10.16781/j.CN31-2187/R.20220514

• 短篇论著 •

下咽癌全喉切除术后咽痿发生的危险因素分析

姚卫萍, 钱亦淳, 陈伟, 张园*

南京医科大学附属肿瘤医院头颈外科, 南京 210009

[摘要] **目的** 探讨下咽癌全喉切除术后咽痿发生的危险因素。**方法** 回顾性分析2009年1月至2019年12月南京医科大学附属肿瘤医院收治的89例下咽癌全喉切除患者的临床资料。根据术后是否发生咽痿分为咽痿组和无咽痿组,分析患者相关、疾病相关及治疗相关的咽痿发生的危险因素。**结果** 89例患者中有20例术后出现咽痿,69例未出现咽痿,总体咽痿发生率为22.5%。单因素分析显示,咽痿组有糖尿病史($P=0.031$)、术前行放疗($P=0.021$)、术前低白蛋白血症($P=0.008$)、术后低白蛋白血症($P=0.002$)及采用皮瓣修复($P=0.034$)的患者占比高于无咽痿组。多因素logistic回归分析显示,术后白蛋白水平是咽痿发生的独立保护因素($OR=0.174$, 95% CI 0.048~0.626, $P=0.007$)。**结论** 有糖尿病、围手术期低白蛋白血症或术前接受放疗的下咽癌患者全喉切除术后更易发生咽痿。

[关键词] 下咽癌; 全喉切除术; 咽痿; 危险因素

[引用本文] 姚卫萍, 钱亦淳, 陈伟, 等. 下咽癌全喉切除术后咽痿发生的危险因素分析[J]. 海军军医大学学报, 2024, 45(12): 1574-1578. DOI: 10.16781/j.CN31-2187/R.20220514.

Risk factors of pharyngocutaneous fistula after total laryngectomy for hypopharyngeal carcinoma

YAO Weiping, QIAN Yichun, CHEN Wei, ZHANG Yuan*

Department of Head and Neck Surgery, The Affiliated Cancer Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210009, Jiangsu, China

[Abstract] **Objective** To investigate the risk factors of pharyngocutaneous fistula (PCF) after total laryngectomy for hypopharyngeal cancer. **Methods** The clinical data of 89 hypopharyngeal cancer patients, who underwent total laryngectomy in The Affiliated Cancer Hospital of Nanjing Medical University from Jan. 2009 to Dec. 2019, were retrospectively analyzed. The patients were divided into PCF group and non-PCF group. The risk factors of PCF related to patient, disease, and treatment were analyzed. **Results** Among the 89 patients, 20 cases had postoperative PCF and 69 had no PCF. The overall incidence of PCF was 22.5%. Univariate analysis showed that the proportions of patients with diabetes mellitus ($P=0.031$), preoperative chemoradiotherapy ($P=0.021$), preoperative hypoalbuminemia ($P=0.008$), postoperative hypoalbuminemia ($P=0.002$), and flap repair ($P=0.034$) in the PCF group were significantly higher than those in the non-PCF group. Multivariate logistic regression analysis showed that postoperative albumin level was an independent protective factor for PCF (odds ratio=0.174, 95% confidence interval 0.048-0.626, $P=0.007$). **Conclusion** The hypopharyngeal cancer patients with diabetes mellitus, perioperative hypoalbuminemia, or preoperative chemoradiotherapy are more likely to develop PCF after total laryngectomy.

[Key words] hypopharyngeal carcinoma; total laryngectomy; pharyngeal fistula; risk factors

[Citation] YAO W, QIAN Y, CHEN W, et al. Risk factors of pharyngocutaneous fistula after total laryngectomy for hypopharyngeal carcinoma[J]. Acad J Naval Med Univ, 2024, 45(12): 1574-1578. DOI: 10.16781/j.CN31-2187/R.20220514.

下咽恶性肿瘤在头颈部鳞状细胞癌中的占比为3%~5%,但是其早期症状不典型、恶性程度较高,70%~85%的病例在诊断时已经处于T3期或T4期,全喉切除术(包括初次手术的全喉切除术及肿瘤复发或进展后的挽救性全喉切除术)是其重要的治疗手段之一^[1]。咽痿(又称咽皮痿)是全

喉切除术最常见且最严重的术后并发症之一,文献报道,喉癌和下咽癌全喉切除术后咽痿的发生率为14.3%~34.1%^[1-3]。咽痿一方面加剧了患者的痛苦、增加了医疗费用,另一方面延迟了患者术后进一步治疗,长期的咽痿甚至还会导致颈动脉破裂出血等灾难性后果^[1,3],因此积极预防咽痿的发生至

[收稿日期] 2022-06-17 [接受日期] 2023-04-25

[基金项目] 国家自然科学基金青年科学基金(81902725)。Supported by National Natural Science Foundation of China for Young Scientists (81902725).

[作者简介] 姚卫萍, 硕士, 主治医师. Email: ywp-yaoweiping@hotmail.com

*通信作者(Corresponding author). Tel: 025-83284685, E-mail: zhangyuan196301@163.com

关重要。本研究回顾性分析了南京医科大学附属肿瘤医院头颈外科2009年1月至2019年12月收治的89例下咽癌全喉切除患者的临床资料,旨在探究下咽癌全喉切除术后患者发生咽痿的危险因素,为有效预防术后咽痿的发生提供依据。

1 资料和方法

1.1 临床资料 回顾性分析2009年1月至2019年12月在南京医科大学附属肿瘤医院头颈外科接受下咽癌全喉切除术患者的临床资料。纳入标准:(1)初诊下咽癌患者,术前临床资料完整;(2)术后病理诊断为鳞状细胞癌。排除标准:(1)临床资料不完善;(2)住院期间死亡的患者。最终共有89例患者纳入研究,均为男性,年龄为35~77岁。

1.2 资料收集 收集患者的一般资料、血液学检查指标、疾病和治疗相关情况。一般资料包括年龄、糖尿病史、吸烟史、饮酒史、术前营养状况,血液学检查指标包括围手术期血红蛋白、白蛋白、中性粒细胞/淋巴细胞比值,疾病相关情况包括T分期、N分期(根据美国癌症联合会发布的第8版TNM分期评估),治疗相关情况包括术前放疗、术前气管切开、修复方式、颈部淋巴结清扫、术后抗生素应用等情况。

1.3 手术方式与围手术期管理 89例患者的手术均由有15年以上头颈外科手术经验的医师主刀,其中59例为初次手术,30例为复发挽救性手术。手术方式均为全喉切除+气管造瘘术(根据患者实际情况确定颈部淋巴结清扫方案)。74例的创口采用拉拢缝合关闭,15例采用皮瓣修复(9例为胸大肌筋膜/肌皮瓣,6例为股前外侧游离皮瓣)。患者术后均经静脉滴注青霉素或第2、第3代头孢菌素联合硝唑类抗生素抗感染治疗。

1.4 患者分组 根据术后是否发生咽痿分为咽痿组和无咽痿组。咽痿的诊断标准为术后在引流管或伤口内发现唾液或食物残渣。

1.5 统计学处理 采用SPSS 26.0软件对数据进行分析。计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 t 检验;计数资料以例数和百分数表示,组间比较采用 χ^2 检验。将单因素分析中差异有统计学意义的指标纳入多因素logistic回归分析。检验水准(α)为0.05。

2 结果

2.1 术后咽痿发生及治疗情况 89例下咽癌全喉切除患者中,20例术后发生咽痿,69例未出现咽痿,总体咽痿发生率为22.5%。接受初次全喉切除术和挽救性全喉切除术的患者咽痿发生率分别为10.2%(6/59)和46.7%(14/30),差异有统计学意义($\chi^2=15.21, P<0.001$)。20例发生咽痿的患者中,18例患者行保守治疗,2例在感染控制后缝合瘘口,治疗后均痊愈出院。

2.2 术后发生咽痿的危险因素分析 单因素分析显示,咽痿组有糖尿病史、术前行放疗、术前低白蛋白血症、术后低白蛋白血症及采用皮瓣修复的患者占比均高于无咽痿组,差异均有统计学意义(均 $P<0.05$);两组患者在年龄、吸烟史、饮酒史、术前营养状态、T分期、N分期、术前和术后血红蛋白、术后中性粒细胞/淋巴细胞比值、颈部淋巴结清扫、术后抗生素应用及术前气管切开等方面差异均无统计学意义(均 $P>0.05$)。见表1。将单因素分析中差异有统计学意义的因素,包括糖尿病史、术前行放疗、术前白蛋白水平、术后白蛋白水平及创口关闭方式纳入多因素logistic回归分析,结果显示,术后白蛋白水平是下咽癌患者全喉切除术后发生咽痿的独立保护因素($OR=0.174, 95\% CI 0.048\sim 0.626, P=0.007$)。

3 讨论

尽管存在一些争议,但仍有很多研究证明糖尿病是咽痿的独立危险因素,血糖控制不满意的糖尿病患者往往出现更多不良的术后并发症,手术和麻醉均有可能恶化胰岛素缺乏或胰岛素抵抗,如术后高血糖会引起渗透性利尿,继发血容量减少,影响伤口愈合及白细胞功能,最终导致患者更易发生感染^[4]。在本研究中,合并糖尿病会增加咽痿的发生率($P=0.031$),因此全喉切除围手术期必须严格控制血糖。

头颈肿瘤患者围手术期的营养不良会引起一些伤口相关的并发症^[5-6]。Cecatto等^[7]在进行的一项预测咽痿发生风险的研究中将术前血红蛋白水平纳入多因素分析,结果显示术前血红蛋白与咽痿发生无关,本研究的结果与之一致。在本研究中,术后白蛋白水平是唯一与咽痿相关的独立保护因素,

这与既往研究结果^[8]一致。白蛋白作为反映蛋白质能量营养不良的灵敏指标,比一些主观指标更适合用来评价患者的营养状态^[8]。这提示要密切关注全喉切除围手术期的白蛋白水平,尤其在术后,

及时关注白蛋白水平,加强肠内、肠外营养支持,必要时补充人血清白蛋白甚至输血治疗,有助于降低术后咽痿的发生率。

表1 下咽癌全喉切除术后咽痿组与无咽痿组患者的临床特征比较

指标	咽痿组 N=20	无咽痿组 N=69	统计值	P值
年龄/岁, $\bar{x} \pm s$	58 ± 22	61 ± 18	$t=0.62$	0.535
吸烟史, n (%)	18 (90.0)	55 (79.7)	$\chi^2=1.11$	0.291
饮酒史, n (%)	15 (75.0)	50 (72.5)	$\chi^2=0.05$	0.822
术前体重下降 > 10%, n (%)	3 (15.0)	7 (10.1)	$\chi^2=0.37$	0.545
体重指数 < 18.5 kg·m ⁻² , n (%)	7 (35.0)	15 (21.7)	$\chi^2=1.47$	0.226
糖尿病史, n (%)	10 (50.0)	17 (24.6)	$\chi^2=4.72$	0.031
治疗方式, n (%)				
术前诱导化疗	3 (15.0)	11 (15.9)	$\chi^2=0.06$	0.812
术前放化疗	10 (50.0)	16 (23.2)	$\chi^2=5.39$	0.021
二次手术	5 (25.0)	10 (14.5)	$\chi^2=0.59$	0.442
术前气管切开	8 (40.0)	15 (21.7)	$\chi^2=2.70$	0.124
T分期, n (%)			$\chi^2=1.99$	0.369
T2	2 (10.0)	11 (15.9)		
T3	11 (55.0)	44 (63.8)		
T4	7 (35.0)	14 (20.3)		
N分期, n (%)			$\chi^2=0.43$	0.514
N0	4 (20.0)	24 (34.8)		
N+	16 (80.0)	45 (65.2)		
血液学检查, n (%)				
术前血红蛋白 < 125 g·L ⁻¹	8 (40.0)	20 (29.0)	$\chi^2=0.87$	0.352
术后血红蛋白 < 125 g·L ⁻¹	15 (75.0)	41 (59.4)	$\chi^2=1.61$	0.204
术前白蛋白 < 35 g·L ⁻¹	10 (50.0)	14 (20.3)	$\chi^2=6.95$	0.008
术后白蛋白 < 35 g·L ⁻¹	15 (75.0)	25 (36.2)	$\chi^2=9.42$	0.002
术后中性粒细胞/淋巴细胞比值 > 2.5	12 (60.0)	30 (43.5)	$\chi^2=1.70$	0.193
颈部淋巴结清扫, n (%)			$\chi^2=0.03$	0.985
单侧	10 (50.0)	36 (52.2)		
双侧	7 (35.0)	23 (33.3)		
无	3 (15.0)	10 (14.5)		
术后抗生素应用, n (%)				
青霉素类+抗厌氧菌抗生素	2 (10.0)	8 (11.6)	$\chi^2=0.04$	0.842
第2代头孢菌素+抗厌氧菌抗生素	4 (20.0)	12 (17.4)	$\chi^2=0.07$	0.789
第3代头孢菌素+抗厌氧菌抗生素	14 (70.0)	49 (71.0)	$\chi^2=0.01$	0.932
创口关闭方式, n (%)			$\chi^2=4.51$	0.034
直接缝合	13 (65.0)	61 (88.4)		
皮瓣修复	7 (35.0)	8 (11.6)		

自从2013年RTOG 91-11研究^[9]发表以来,越来越多的局部晚期喉咽癌患者更加愿意选择保留喉功能的治疗方式,如同步放化疗、序贯放化疗、诱导化疗后手术等,因为这些方式在远期生存率上与传统的全喉切除术差别不大,并且能够保留喉功能^[10]。因此,在全喉切除术前已经接受过放化疗的患者越来越多。术前放化疗与全喉切除术后咽痿相关性的研究很多,但是仍存在一定争议,部分研究认为术前放化疗并不会增加全喉切除术后咽痿的发生率^[11],但是本研究结果显示术前放化疗会增加咽痿的发生率(咽痿组和无咽痿组行术

前放化疗的患者比例分别为50.0%和23.2%, $P=0.021$),而且经过根治性放疗或放化疗后因复发或残留行挽救性全喉切除的患者术后咽痿发生率高于初次行全喉切除的患者(46.7% vs 10.2%, $P<0.001$),这与既往研究观点^[12-13]一致。这可能是因为放疗导致的区域组织出现缺血、缺氧甚至纤维化、微血管损伤、血液供给及回流障碍,而组织灌注和氧合减少会使下咽黏膜、术区肌肉修复愈合能力下降,创面愈合时间延长,增加咽痿的发生风险。术前的放化疗相对于单独的术前放疗,其对组织的毒性作用更严重,会增加术后并发症的发生率

和严重程度。有研究显示,放化疗后的挽救性全喉切除手术后发生局部并发症(包括咽瘘、切口感染、皮瓣坏死、动脉破裂等)的风险高于单纯放疗后的挽救性全喉切除术^[14]。值得一提的是,在本研究中,所有接受放疗的患者都接受了根治剂量的放疗,也就是66~70 Gy,这初步表明根治剂量的放疗会影响全喉切除术后伤口愈合,但受限于患者病历资料的完整性,本研究并没有对放疗照射野、放疗射线类型及放疗与手术间隔时间等因素进行分层研究,它们与咽瘘发生的关系还需要进一步探索。

文献报道,初诊全喉切除术后咽瘘的发生率为8%~20%,挽救性全喉切除术后咽瘘的发生率在20%~40%^[15],而本研究中,其发生率分别为10.2%和46.7%,表明本中心全喉切除术后咽瘘的发生率仍相对较高。原因可能是本研究选择的对象都是下咽癌患者,相对于喉癌患者,为保证足够的安全切缘需切除的下咽黏膜更多,甚至需要切除部分食管上段黏膜,所以用于修复的黏膜更少,缝合时张力更大,有时还需要用生物补片甚至皮瓣修复黏膜缺损,导致术后咽瘘的发生率可能会更高。对于分期较晚的下咽癌或需要行挽救性全喉切除术的复发下咽癌,往往为了确保安全的肿瘤切缘而切除大面积的下咽黏膜,这时直接缝合的张力过大,需要用局部皮瓣或游离皮瓣来修复缺损^[16]。理论上皮瓣修复是避免术后愈合不良甚至咽瘘的重要手段,本研究中有15例患者使用皮瓣修复,包括胸大肌筋膜/肌皮瓣9例、股前外侧游离皮瓣6例,其中7例发生了咽瘘(胸大肌筋膜/肌皮瓣4例,股前外侧游离皮瓣3例),提示使用皮瓣修复的患者术后咽瘘的发生率高于未进行皮瓣修复的患者。考虑原因可能是本研究中进行皮瓣修复的患者大部分行根治性放疗后挽救性手术,其咽瘘风险本身就很高,皮瓣修复后尽管组织量足够、张力不大,但受区组织床因放化疗的影响仍然较难愈合而发生咽瘘。有文献报道与前臂桡侧皮瓣相比,应用股前外侧皮瓣修复后咽瘘发生率更低^[17-18],这归功于股前外侧皮瓣能够提供额外的阔筋膜和肌肉以加强吻合口的闭合。本研究纳入的皮瓣修复患者数量较少,下一步需要扩大样本量以探索不同皮瓣类型对术后咽瘘的影响。

总之,咽瘘依然是目前全喉切除术后最严重的

并发症之一。需要完善患者围手术期的管理,在术前综合评估患者的营养状态及合并症等情况,特别应关注患者术前血清白蛋白及血糖情况;术中要提高外科操作水平,完善缝合技术,缩短手术时长,控制出血;术后要加强营养支持治疗,同时提高对咽瘘诊断的灵敏性,尤其是对于接受过放化疗的患者,早期诊断和及时干预对防止咽瘘带来的致命性并发症意义重大。

[参考文献]

- [1] 熊亚军,金日群,刘芳,等.全喉切除术后咽瘘的治疗现状[J].临床耳鼻咽喉头颈外科杂志,2017,31(23):1858-1862. DOI: 10.13201/j.issn.1001-1781.2017.23.020.
- [2] VIRTANIEMI J A, KUMPULAINEN E J, HIRVIKOSKI P P, et al. The incidence and etiology of postlaryngectomy pharyngocutaneous fistulae[J]. Head Neck, 2001, 23(1): 29-33.
- [3] MÄKITIE A A, NIEMENSIVU R, HERO M, et al. Pharyngocutaneous fistula following total laryngectomy: a single institution's 10-year experience[J]. Eur Arch Otorhinolaryngol, 2006, 263(12): 1127-1130. DOI: 10.1007/s00405-006-0152-5.
- [4] SON H J, ROH J L, CHOI S H, et al. Nutritional and hematologic markers as predictors of risk of surgical site infection in patients with head and neck cancer undergoing major oncologic surgery[J]. Head Neck, 2018, 40(3): 596-604. DOI: 10.1002/hed.25031.
- [5] 黄楠,朱一鸣,安常明,等.喉全切除术后早期经口进食的初步研究[J].中华耳鼻咽喉头颈外科杂志,2018,53(6):428-431. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-0860.2018.06.007.
- [6] AIRES F T, DEDIVITIS R A, KULCSAR M A V, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as a prognostic factor for pharyngocutaneous fistula after total laryngectomy[J]. Acta Otorhinolaryngol Ital, 2018, 38(1): 31-37. DOI: 10.14639/0392-100X-1572.
- [7] CECATTO S B, SOARES M M, HENRIQUES T, et al. Predictive factors for the postlaryngectomy pharyngocutaneous fistula development: systematic review[J]. Braz J Otorhinolaryngol, 2014, 80(2): 167-177. DOI: 10.5935/1808-8694.20140034.
- [8] LEE J I, KWON M, ROH J L, et al. Postoperative hypoalbuminemia as a risk factor for surgical site infection after oral cancer surgery[J]. Oral Dis, 2015, 21(2): 178-184. DOI: 10.1111/odi.12232.
- [9] FORASTIERE A A, ZHANG Q, WEBER R S, et al. Long-term results of RTOG 91-11: a comparison of three nonsurgical treatment strategies to preserve the larynx in patients with locally advanced larynx cancer[J].

- J Clin Oncol, 2013, 31(7): 845-852. DOI: 10.1200/JCO.2012.43.6097.
- [10] Korean Society of Thyroid-Head and Neck Surgery Guideline Task Force, AHN S H, HONG H J, et al. Guidelines for the surgical management of laryngeal cancer: Korean Society of Thyroid-Head and Neck Surgery[J]. Clin Exp Otorhinolaryngol, 2017, 10(1): 1-43. DOI: 10.21053/ceo.2016.01389.
- [11] 李振东, 路铁. 诱导化疗与手术综合治疗对中晚期下咽癌的疗效比较[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2018, 53(12): 918-924. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-0860.2018.12.009.
- [12] KIM D H, KIM S W, HWANG S H. Predictive value of risk factors for pharyngocutaneous fistula after total laryngectomy[J]. Laryngoscope, 2023, 133(4): 742-754. DOI: 10.1002/lary.30278.
- [13] CHIU T H, SHIH H S, JENG S F. A review of pharyngocutaneous fistula management in head and neck malignancies[J]. Ann Palliat Med, 2023, 12(5): 1081-1088. DOI: 10.21037/apm-22-1475.
- [14] WANG M, XUN Y, WANG K, et al. Risk factors of pharyngocutaneous fistula after total laryngectomy: a systematic review and meta-analysis[J]. Eur Arch Otorhinolaryngol, 2020, 277(2): 585-599. DOI: 10.1007/s00405-019-05718-9.
- [15] SCHWARTZ S R, YUEH B, MAYNARD C, et al. Predictors of wound complications after laryngectomy: a study of over 2 000 patients[J]. Otolaryngol Head Neck Surg, 2004, 131(1): 61-68. DOI: 10.1016/j.otohns.2003.08.028.
- [16] KIM Y H, ROH J L, CHOI S H, et al. Prediction of pharyngocutaneous fistula and survival after salvage laryngectomy for laryngohypopharyngeal carcinoma[J]. Head Neck, 2019, 41(9): 3002-3008. DOI: 10.1002/hed.25786.
- [17] GALLI J, SALVATI A, CINTIO G D, et al. Stapler use in salvage total laryngectomy: a useful tool?[J]. Laryngoscope, 2021, 131(2): E473-E478. DOI: 10.1002/lary.28737.
- [18] HAYDEN R E, CHANG B A, MULLIN D P, et al. Bipedicled submental musculofascial “hammock” flap for salvage laryngectomy closure reinforcement[J]. Head Neck, 2021, 43(1): 198-202. DOI: 10.1002/hed.26473.

[本文编辑] 孙岩