

文章编号 1006-8147(2018)04-0315-08

论 著

389例口腔鳞状细胞癌预后影响因素分析

张 华,杨 蓉,叶贝贝,张文超

(天津医科大学肿瘤医院颌面耳鼻喉肿瘤科,国家肿瘤临床医学研究中心,天津市“肿瘤防治”重点实验室,天津市恶性肿瘤临床医学研究中心,天津 300060)

摘要 目的:探讨影响口腔鳞状细胞癌(OSCC)患者预后的因素。方法:回顾分析389例初诊OSCC患者的临床病理及随访资料,利用SPSS 20.0及STATA软件行统计学分析。结果:OSCC患者的3年总生存率(OSR)和3年无病生存率(DFSR)分别为74.3%、73.5%,5年OSR和5年DFSR分别为52.7%、44.5%。单因素分析表明,cN分期、pN分期、临床分期、分化程度、淋巴结结外侵犯(ENE)与OSCC预后显著相关($P<0.05$)。COX回归分析显示,临床分期、淋巴结结外侵犯是独立预后影响因素($P<0.05$)。 χ^2 检验表明,临床分期、pN分期、淋巴结结外侵犯与复发密切相关。结论:OSCC 5年生存率相对较低。中晚期患者淋巴结结外侵犯明显,严重影响预后。早期发现和诊治可降低OSCC复发率,从而提高患者生存率。

关键词 口腔鳞状细胞癌;病理;生存分析;预后

中图分类号 R739.85

文献标志码 A

Analysis of prognostic factors for 389 patients with oral squamous cell carcinoma

ZHANG Hua, YANG Rong, YE Bei-bei, ZHANG Wen-chao

(Department of Maxillofacial, Ear, Nose and Throat Oncology, Cancer Institute and Hospital, Tianjin Medical University, National Clinical Research Center for Cancer, Tianjin Key Laboratory of Cancer Prevention and Therapy, Tianjin's Clinical Research Center for Cancer, Tianjin 300060, China)

Abstract **Objective:** To investigate the prognostic factors for oral squamous cell carcinoma (OSCC) patients. **Methods:** Clinicopathological data and follow-up data of 389 OSCC patients newly diagnosed with OSCC were retrospectively analyzed. SPSS 20.0 and STATA software were used for statistical analysis. **Results:** The 3-year overall survival rate (OSR) and 3-year disease-free survival rate (DFSR) for OSCC patients were 74.3% and 73.5%, respectively. The 5-year OSR and 5-year DFSR for OSCC patients were 52.7% and 44.5%, respectively. The univariate analysis showed that cN stage, pN stage, clinical stage, differentiated degree, and extranodal extension (ENE) were significantly associated with prognosis ($P<0.05$). COX regression analysis revealed that clinical stage and ENE were the independent prognostic factors ($P<0.05$). Chi-square test demonstrated that clinical stage, pN stage, and ENE were closely related to recurrence. **Conclusion:** The 5-year survival rate of OSCC was relatively low. ENE was marked in advanced OSCC patients, which seriously could affect the prognosis. Early detection and treatment could reduce the recurrence rate of OSCC, thus improving the survival rate for OSCC patients.

Key words oral squamous cell carcinoma; pathology; survival analysis; prognosis

口腔鳞状细胞癌(oral squamous cell carcinoma, OSCC)是最常见的口腔恶性肿瘤(90%)^[1],为男性恶性肿瘤的第8位,女性第5位^[2]。OSCC呈现多种分化形式,并有较高的淋巴结转移倾向,虽然近年来提倡多学科诊疗,但是其平均5年总生存率仍徘徊在50%左右^[3]。另外,分析OSCC生存及复发影响因素的回顾性研究较少,因此,本研究旨在通过回顾性研究,探讨影响OSCC患者生存及复发的因素,以期改善临床诊疗。

1 资料与方法

1.1 研究对象与纳入标准

2005年1月-2012年

基金项目 天津医科大学肿瘤医院2017年临床试验基金项目(C1710)

作者简介 张华(1992-),女,硕士在读,研究方向:颌面耳鼻喉肿瘤学;通信作者:张文超, E-mail: zwbeyond_999@sina.com。

12月天津医科大学肿瘤医院收治405例初诊OSCC患者,排除16例失访患者,余389例患者为研究对象。纳入标准:(1)肿瘤病灶原发于口腔,病理确诊为鳞状细胞癌;(2)入院前未接受其他治疗;(3)均于本院接受系统、规范的手术和/或放化疗;(4)均有完整的临床病理及随访资料;(5)无其他恶性肿瘤病史;(6)无严重全身疾病史。

1.2 一般资料 389例OSCC患者的就诊年龄为20~89岁,平均年龄59岁,中位年龄67岁。原发灶包括:舌168例,牙龈98例,口底35例,唇28例,颊27例,软腭15例,口咽8例,硬腭7例,磨牙后区3例。依据不同部位口腔癌生物学行为差异,将其分为以下4类:(1)舌;(2)唇、颊;(3)牙龈、口底;(4)磨牙后区、口咽、软腭、硬腭。根据国际抗癌联盟

(UICC)2002年TNM分期标准进行临床分期。患者性别、分化程度等基线资料见表1。本文中,总生存期(OS)是指从随机化开始至因任何原因引起死亡的时间。无病生存期(DFS)是指从随机化开始至复发、转移或全死因死亡的时间。

1.3 治疗方法 诱导化疗+手术+术后放疗/化疗 225例、手术+术后放疗/化疗 32例,单纯放疗/化疗 91例、单纯手术治疗 41例。手术治疗包括原发灶切除、颈部淋巴结清扫。体格检查及影像学检查无淋巴结转移者,行I-III区选择性淋巴结清扫,怀疑颈

表1 OSCC患者单因素生存分析

Tab 1 The univariate survival analysis of patients with OSCC

变量	例数/n(%)	3年总生存率/%	P	3年无病生存率/%	P	5年总生存率/%	P	5年无病生存率/%	P
性别									
男	261(67.1)	75.5	0.395	74.3	0.546	50.6	0.429	44.4	0.972
女	128(32.9)	71.9		71.9		57.0		44.5	
年龄/岁									
≤60	224(57.6)	76.3	0.327	75.4	0.374	52.7	0.826	47.8	0.170
>60	165(42.4)	71.5		70.9		52.7		40.0	
吸烟									
是	209(53.7)	75.6	0.472	74.6	0.541	52.6	0.845	47.4	0.270
否	180(46.3)	72.8		72.2		52.8		41.1	
饮酒									
是	162(41.6)	76.5	0.394	75.9	0.362	50.6	0.673	44.4	0.936
否	227(58.4)	72.7		71.8		54.2		44.5	
部位									
舌	168(43.2)	75.0	0.147	73.8	0.216	54.2	0.405	44.0	0.441
牙龈、口底	133(34.2)	68.4		88.4		48.9		42.1	
唇、颊	55(14.1)	81.8		80.0		60.0		52.7	
软腭、硬腭、口咽 ¹ 、磨牙后区	33(8.5)	81.8		81.8		48.5		42.4	
临床分期									
早期	168(43.2)	89.9	0.000	89.9	0.000	76.2	0.000	64.3	0.000
中晚期	221(56.8)	62.4		61.1		34.8		29.4	
临床分期									
I期	58(14.9)	96.6	0.000	96.6	0.000	77.6	0.000	62.1	0.000
II期	110(28.3)	86.4		86.4		75.5		65.5	
III期	120(30.8)	67.5		65.8		35.0		29.2	
IV期	101(26.0)	56.4		55.4		34.7		29.7	
cN分期									
cN+	143(36.8)	60.8	0.000	60.1	0.000	37.1	0.000	31.5	0.000
cN0	246(63.2)	82.1		81.3		61.8		52.0	
pN分期 ²									
pN+	113(37.9)	63.7	0.000	62.8	0.000	39.8	0.000	27.4	0.000
pN0	185(62.1)	83.2		82.2		65.4		60.5	
分化程度									
高分化	177(45.5)	84.2	0.000	83.6	0.000	65.5	0.000	54.2	0.000
中分化	144(37.0)	71.5		74.8		47.9		41.0	
低分化	68(17.5)	54.4		52.9		29.4		26.5	
治疗方式									
诱导化疗+手术+术后放疗/化疗	225(57.8)	75.1	0.557	74.2	0.705	57.3	0.060	50.2	0.040
手术+术后放疗/化疗	32(8.2)	75.0		75.0		40.6		34.4	
单纯放疗/化疗	91(23.5)	69.2		69.2		42.9		33.0	
单纯手术	41(10.5)	80.5		78.0		58.5		46.3	
淋巴结外侵犯 ³									
有	40(13.4)	37.5	0.000	35.0	0.000	15.0	0.000	12.5	0.000
无	258(86.6)	81.8		81.0		62.0		53.5	

1:将临近口腔、口咽分界的肿瘤纳入口咽组病例;2、3:pN分期、淋巴结外侵犯适于298例手术患者

部淋巴结转移者,行 I-V 区淋巴结清扫;肿瘤超过中线,或对侧颈部淋巴结转移者,行对侧颈部选择性淋巴结清扫术。术后局部组织缺损采用皮瓣修复重建,本研究采用的皮瓣有:胸大肌皮瓣、前臂皮瓣、股前外侧皮瓣和颈前肌皮瓣、游离腓骨肌皮瓣。部分患者行术前诱导化疗 2~3 周期,化疗方案:TPF(多西他赛+顺铂/奈达铂+替加氟)方案(21 d/周期:多西他赛 60 mg/m²,静脉滴注,d1;顺铂 60 mg/m²,静脉滴注,d2-d3;替加氟 750 mg/m²,静脉滴注,d2-d5)。TP(多西他赛+顺铂)方案(多西他赛 60 mg/m²,静脉滴注,d1;顺铂 60 mg/m²,静脉滴注,d2-d3)。平阳霉素单药方案(每周 3 次,16 mg/次,静脉滴注)。术后淋巴结转移、外侵者,予以放疗。

1.4 随访时间和方法 本研究随访始于治疗后,截止至 2017 年 8 月,均采用电话、信件随访,并约定门诊随访时间,依据患者头颈 CT、PET-CT 等辅助检查结果,对其随访记录,除外 16 例失访患者,余 389 例患者顺利完成随访,明确追踪到结局(复发、转移、死亡)。

1.5 统计学分析 采用 SPSS 20.0 及 STATA 软件进行统计学分析,结合 OSCC 相关文献及研究热点,将临床角度认为可能影响 OSCC 生存的变量(吸烟、饮酒、肿瘤原发部位、临床分期、cN 分期、pN 分期、分化程度、治疗方式、淋巴结外侵犯)纳入 Kaplan-Meier 单因素生存分析中。应用 STATA 软件行比例风险假定(PH 假定)检验, P 值均大于 0.05,各变量均满足 PH 假定。依据以下原则进行单因素筛选:(1)临床角度认为与 OSCC 生存有关的变量(吸烟、饮酒、原发肿瘤部位、治疗方式、临床分期、cN 分期、pN 分期、分化程度、淋巴结外侵犯);(2)单因素生存分析显示有统计学意义($P<0.1$)的变量(临床分期、cN 分期、pN 分期、分化程度、淋巴结外侵犯);(3)将可能影响 OSCC 生存的人口学变量(年龄、性别)强制纳入;(4)经过向前:LR 法多因素回归模型迭代;

(5)基于临床角度,再次审视纳入变量与排除变量的关系。最终确定纳入 COX 回归模型多因素生存分析的变量有:性别、年龄、临床分期、分化程度、淋巴结外侵犯。运用 Nomo graph 列线图对 COX 回归模型预测效果进行可视化转化,同时基于 COX 多因素回归模型,构建 OSCC 预后评估模型,对预后进行评价。采用 χ^2 检验分析临床病理因素与复发的关系,以 $P<0.05$ 为有显著性差异标准。

2 结果

389 例 OSCC 患者 3 年 OSR 为 74.3%,3 年 DFSR 为 73.5%,5 年 OSR 为 52.7%,5 年 DFSR 为 44.5%。153 例患者死亡,其中,145 例死于肿瘤恶化,8 例死于呼吸、心血管系统疾病(将因呼吸、心血管系统疾病死亡的事件定义为兴趣事件)。200 例临床淋巴结转移阴性(cN0 期)患者行手术治疗,其中 44 例术后确诊淋巴结转移,淋巴结隐匿性转移率 22.0%。155 例患者出现复发,复发率为 39.8%,其中局部复发 71 例,区域淋巴结复发 54 例,30 例患者既有局部复发,又有区域淋巴结复发。24 例患者出现远处转移,远处转移率 6.2%,转移部位为肺、肝、骨、脑。

2.1 影响 OSCC 患者预后的生存分析

2.1.1 影响预后的单因素生存分析 单因素生存分析表明,OSCC 患者临床分期较高者,3 年、5 年生存率较低($P<0.05$)(图 1);cN+患者 3 年、5 年生存率较 cN0 患者低($P<0.05$)(图 2);pN+患者 3 年、5 年生存率较 pN0 患者低($P<0.05$)(图 3);分化程度越高,3 年、5 年生存率越高($P<0.05$)(图 4);有淋巴结外侵犯者 3 年、5 年生存率较无淋巴结外侵犯者低($P<0.05$)(图 5);而性别、年龄、吸烟、饮酒、原发肿瘤部位对口腔鳞癌预后无影响(表 1)。

2.1.2 影响预后的多因素生存分析 COX 回归多因素分析显示:临床分期、淋巴结外侵犯是影响 OSCC 预后的独立因素(表 2~5,图 6、7)。

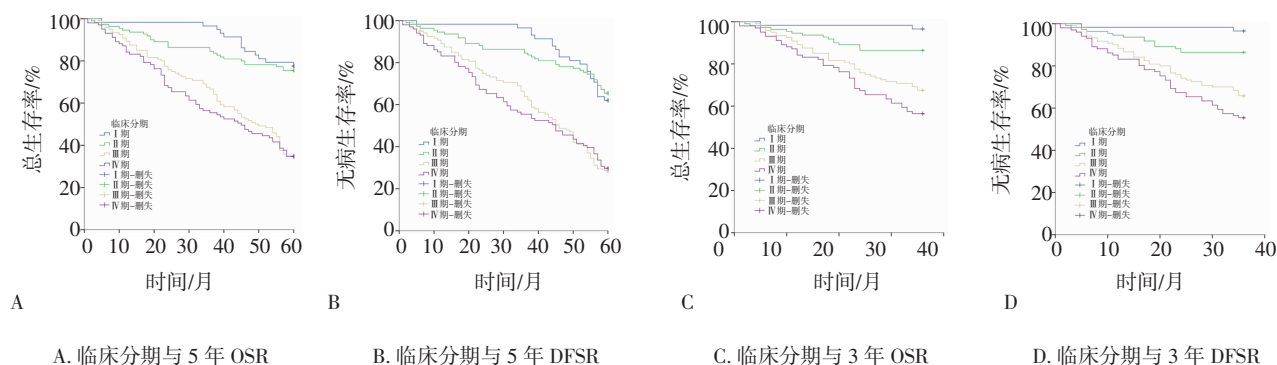


图 1 临床分期生存曲线图

Fig 1 The survival curves for clinical stage

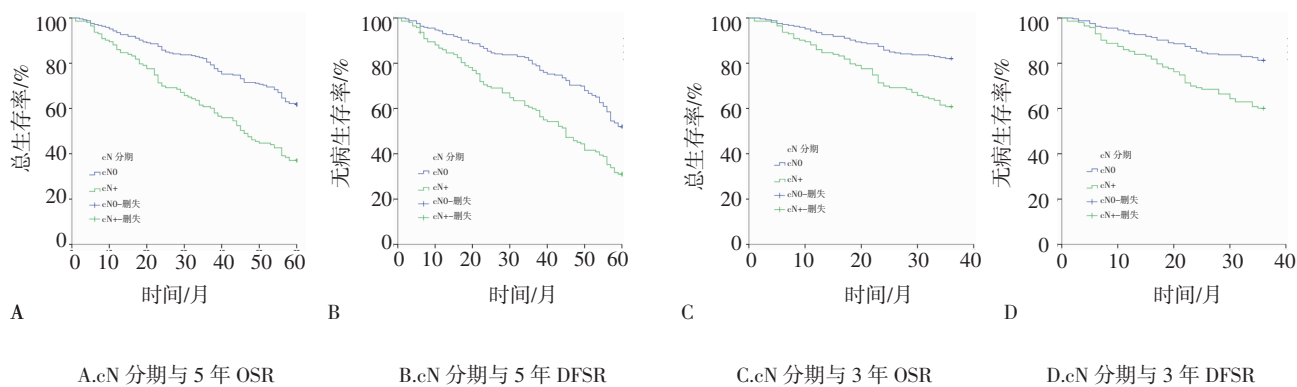


图 2 cN 分期生存曲线图

Fig 2 The survival curve of cN stage

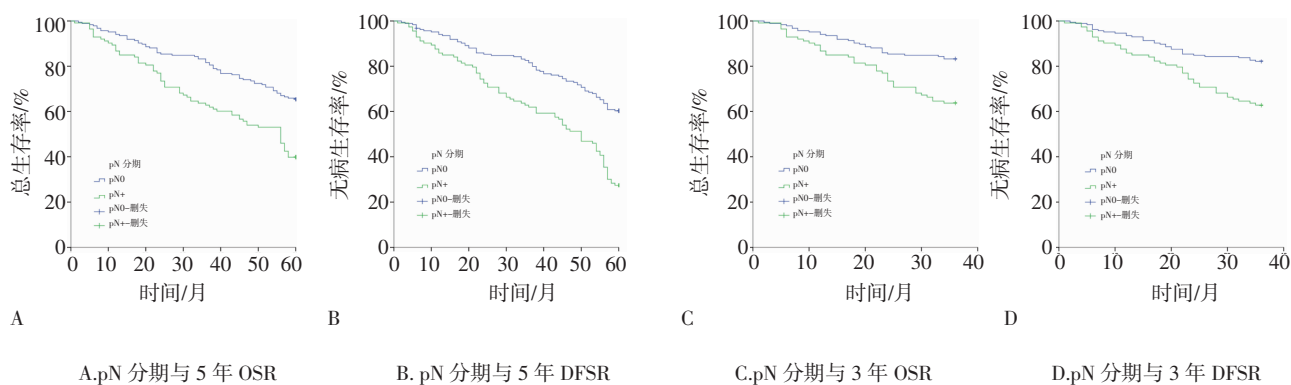


图 3 pN 分期生存曲线图

Fig 3 The survival curves for pN stage

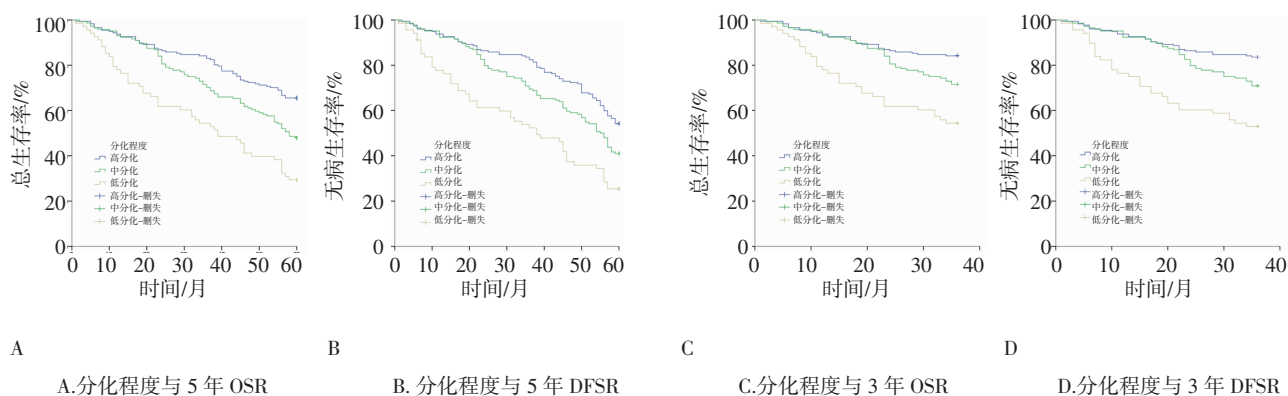


图 4 分化程度生存曲线图

Fig 4 The survival curves for differentiation degree

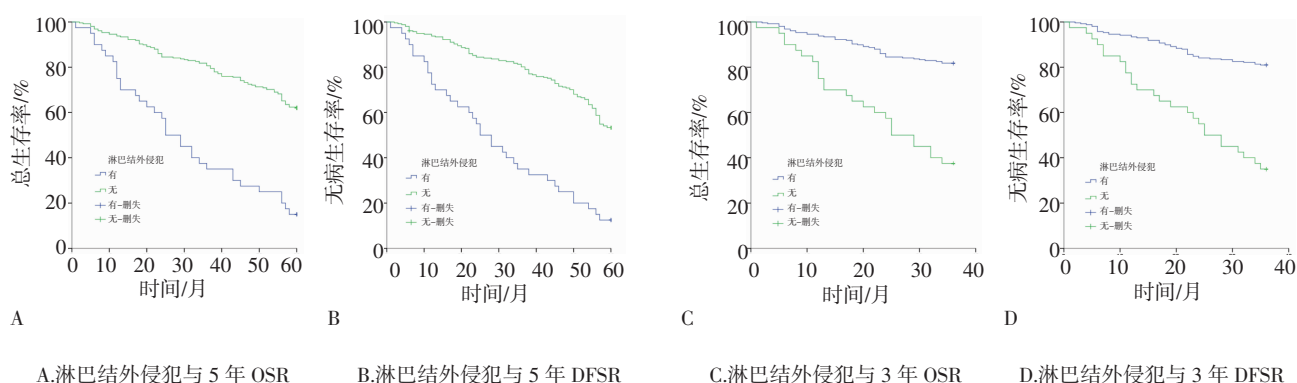


图 5 淋巴结外侵犯生存曲线图

Fig 5 The survival curves for extranodal extension

表 2 口腔鳞状细胞癌 3 年总生存多因素分析

Tab 2 The 3-year OS multivariate analysis on patients with OSCC

变量	回归系数	P	HR(95%CI)
临床分期	0.535	0.000	1.708(1.291,2.260)
I 期	reference	reference	1.000
II 期	-2.822	0.006	0.059(0.008,0.447)
III 期	-0.793	0.033	0.452(0.218,0.937)
IV 期	-0.016	0.953	0.984(0.578,1.676)
有淋巴结外侵犯	0.990	0.000	2.690(1.575,4.595)

表 3 口腔鳞状细胞癌 3 年无病生存多因素分析

Tab 3 The 3-year DFS multivariate analysis on patients with OSCC

变量	回归系数	P	HR(95%CI)
临床分期	0.548	0.000	1.730(1.315,2.276)
I 期	reference	reference	1.000
II 期	-2.876	0.005	0.056(0.008,0.422)
III 期	-0.846	0.022	0.429(0.209,0.883)
IV 期	0.004	0.988	1.004(0.598,1.686)
有淋巴结外侵犯	0.993	0.000	2.700(1.600,4.556)

表 4 口腔鳞状细胞癌 5 年总生存多因素分析

Tab 4 The 5-year OS multivariate analysis on patients with OSCC

变量	回归系数	P	HR(95%CI)
临床分期	0.430	0.000	1.538(1.267,1.867)
I 期	reference	reference	1.000
II 期	-1.295	0.000	0.274(0.134,0.558)
III 期	-0.094	0.000	0.370(0.214,0.639)
IV 期	-0.003	0.989	0.997(0.667,1.491)
有淋巴结外侵犯	0.888	0.000	2.430(1.583,3.729)

表 5 口腔鳞状细胞癌 5 年无病生存多因素分析

Tab 5 The 5-year DFS multivariate analysis on patients with OSCC

变量	回归系数	P	HR(95%CI)
临床分期	0.282	0.001	1.325(1.116,1.574)
I 期	reference	reference	1.000
II 期	-0.685	0.017	0.504(0.287,0.886)
III 期	-0.803	0.002	0.448(0.271,0.740)
IV 期	0.149	0.455	1.160(0.786,1.714)
有淋巴结外侵犯	0.949	0.000	2.583(1.703,3.919)

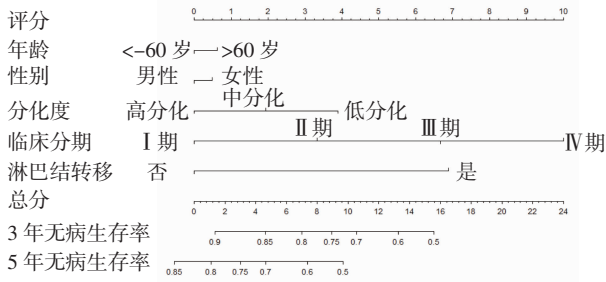


图 6 口腔鳞状细胞癌无病生存预测列线图

Fig 6 The disease-free survival prediction nomogram of OSCC

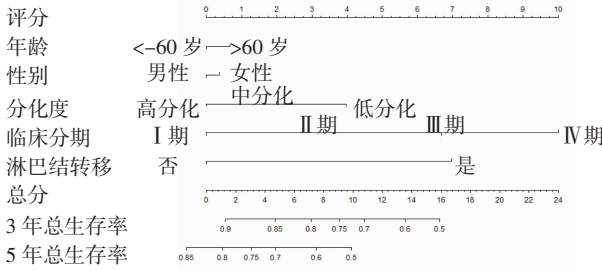


图 7 口腔鳞状细胞癌总生存预测列线图

Fig 7 The overall survival prediction nomogram of OSCC

采用 COX 回归模型建立临床预测模型。采用随机分割法, 将研究对象随机分为 67% 的建模人群及 33% 的验证人群, 并运用 ROC 曲线下面积对模型预测效果进行评价 (图 8), ROC 曲线下面积无显著差别, 同时 3 条曲线呈重合状态, 采用多组间 AUC 检验进一步验证 (表 6), $P>0.05$, 故模型较稳定。

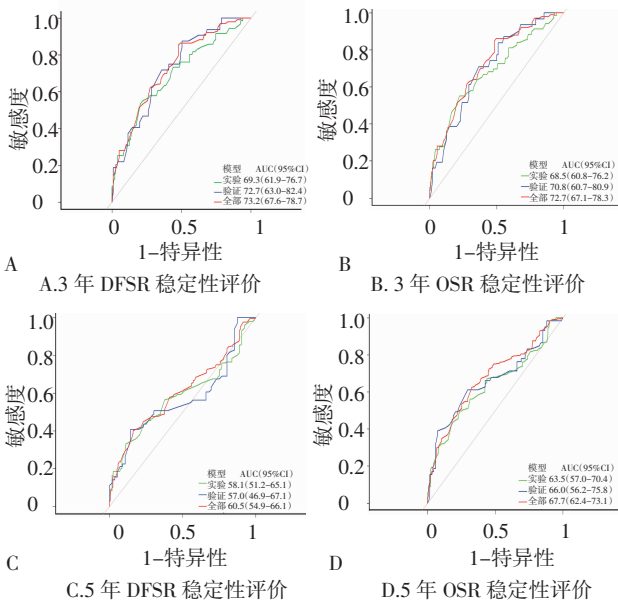


图 8 风险预测模型的稳定性评价 (随机分割法)

Fig 8 The stability evaluation of risk prediction model (random segmentation method)

表 6 多组间 AUC 显著性检验 (DeLong 法)

Tab 6 Multigroup AUC significance test (DeLong)

变量	D	df	P
3 年 DFSR			
A vs B	0.82	522.64	0.41
A vs C	0.08	214.19	0.93
B vs C	-0.55	272.30	0.58
3 年 OSR			
A vs B	0.85	515.40	0.39
A vs C	0.32	210.11	0.75
B vs C	-0.35	271.27	0.72
5 年 DFSR			
A vs B	0.52	553.16	0.60
A vs C	0.60	208.10	0.55
B vs C	0.19	245.70	0.85
5 年 OSR			
A vs B	0.95	542.46	0.34
A vs C	0.30	206.87	0.76
B vs C	-0.41	250.26	0.68

A: Construction; B: Validation; C: Total

2.2 复发相关因素分析 χ^2 检验显示,中晚期、pN+、淋巴结外侵犯者,其复发率可能增高(表7)。

表7 389例 OSCC 患者复发因素分析

Tab 7 Analysis on recurrence factors of 389 patients with oral squamous cell carcinoma

变量	复发/ n (%)	未复发/ n (%)	χ^2	P
性别				
男	105(67.7)	156(66.7)	0.049	0.825
女	50(32.3)	78(33.3)		
年龄/岁				
≤60	81(52.3)	143(61.1)	2.986	0.084
>60	74(47.7)	91(38.9)		
吸烟				
是	74(47.7)	135(57.7)	3.713	0.054
否	81(52.3)	99(42.3)		
饮酒				
是	65(41.9)	97(41.5)	0.009	0.925
否	90(58.1)	137(58.5)		
部位				
舌	66(42.6)	102(43.6)	3.516	0.319
牙龈、口底	47(30.37)	86(36.8)		
唇、颊	27(17.4)	28(12.0)		
软腭、硬腭、咽喉、磨牙后区	15(9.7)	18(7.7)		
临床分期(2分期)				
早期	49(31.6)	119(50.9)	14.286	0.000
中晚期	106(68.4)	115(49.1)		
临床分期				
I期	16(10.3)	42(17.9)	14.546	0.002
II期	33(21.3)	77(32.9)		
III期	59(38.1)	61(26.1)		
IV期	47(30.3)	54(23.1)		
cN分期				
cN+	55(35.5)	88(37.6)	0.181	0.670
cN0	100(64.5)	146(62.4)		
pN分期				
pN+	64(57.7)	49(26.2)	29.167	0.000
pN0	47(42.3)	138(73.8)		
分化程度				
高分化	62(40.0)	115(49.1)	5.498	0.064
中分化	58(37.4)	86(36.8)		
低分化	35(22.6)	33(14.1)		
治疗方式				
诱导化疗+手术+术后放疗/化疗	80(51.6)	145(62.0)	4.693	0.193
手术+术后放疗/化疗	14(9.0)	18(7.7)		
单纯放疗/化疗	44(28.4)	47(20.1)		
单纯手术	17(11.0)	24(10.3)		
淋巴结外侵犯				
有	24(21.6)	16(8.6)	9.866	0.002
无	87(78.4)	171(91.4)		

3 讨论

OSCC 易发生淋巴结转移,死亡率较高^[4]。近年来,经外科医师、放化疗医师的多学科综合治疗(MDT),OSCC 死亡率有所下降,但5年生存率仍较低^[5],文献报道,OSCC 5年生存率仍只有41%~79.5%^[6]。本研究经回顾性分析,着重探讨影响 OSCC 5年预后的因素。

在病因学方面,烟、酒等可持续刺激口腔黏膜,与口腔肿瘤发生、发展密切相关^[7]。但相关文献指出,吸烟、嗜酒对 OSCC 预后无影响^[8-9]。本研究发现,虽然吸烟、饮酒对 OSCC 生存率无明显影响,但53.7%的 OSCC 患者存在吸烟史,可能说明吸烟与口腔鳞癌发病有相关性。近年来,HPV 与口腔癌发病的关系引起了学者的普遍关注,美国国立综合癌症网络(NCCN)指南专门阐述了 HPV 阳性口咽癌患者的诊治规范及预后现状,NCCN 头颈部肿瘤指南(2017.V2)指出 HPV 感染状态是口咽癌预后影响因素,建议开展 HPV 相关口咽癌临床试验,进一步研究作用机制及诊疗问题^[10]。国外学者研究指出,OSCC 患者 HPV 感染率为24%~43%^[11-12],最高达70%以上^[13];HPV-16、18高危型 HPV 感染是 OSCC 的潜在危险因素^[14]。虽然本组未统计 HPV 数据,但是在临床诊疗及基础研究中,OSCC 患者 HPV 感染情况应得到国内肿瘤医师及研究者的高度重视。

pN 分期是显著影响 OSCC 预后的独立因素^[15],一旦发现颈部淋巴结转移,OSCC 的生存率将急剧下降^[16],本研究发现,经病理确诊淋巴结转移者(pN+)的5年 OSR、5年 DFSR 分别降低25.6%、33.1%。另有文献报道,淋巴结转移(pN+)是 OSCC 复发的独立危险因素^[17],本组数据经统计学分析验证了上述观点,即 pN 分期与 OSCC 复发密切相关。

除 pN 分期外,临床 N 分期(cN 分期)也是影响 OSCC 预后的重要因素。临床医师常通过体格检查及 CT、MRI、PET-CT、B 超、B 超引导下细针穿刺活检等辅助检查,筛查颈部淋巴结是否转移,并将体格检查及影像学检查均未发现颈部淋巴结转移定义为 cN0 期^[18]。但上述筛查方法存在一定弊端及限制性,因此隐匿性淋巴转移(occult lymphatic metastasis, OLM)深受研究者关注。OLM 是指通过临床及影像学检查未发现淋巴转移,术后病理或随访证实淋巴转移^[19]。本研究中,200 例 cN0 期患者接受手术治疗,其中 44 例患者术后确诊淋巴结转移,OLM 率为22.0%。Feng 等^[20]根据国际抗癌联盟(UICC)第7版 TNM 分期标准,研究发现 229 例 cT1-2N0M0 OSCC 患者 OLM 率为28.4%。OSCC 患者易

发生 OLM^[21],因此应高度重视 cN0 期 OSCC 患者,近 20 年来,前哨淋巴结活检被广泛应用于评估 cN0 期患者颈部淋巴结转移情况^[22],以指导制定治疗方案。前哨淋巴结活检检测潜在淋巴结转移的敏感性为 86%~94%,活检阴性的患者常可避免遭受颈部淋巴结清扫术,这种个体化治疗可减轻诸如肩功能受损等术后并发症,并减少医疗成本,但效果仍待进一步验证。

2016 年美国癌症联合会(AJCC)发表了第 8 版肿瘤分期指南,该指南添加淋巴结外侵犯(ENE)作为 pN 分期判定标准^[23]:有 ENE 而单个淋巴结直径小于 3 cm 为 pN2a 期,除此之外的 ENE 均为 pN3b 期。Lydiatt 等^[24]依据该指南,对不同医疗机构的 1 792 例患者进行 pN 分期,发现患者的 5 年生存率明显下降。本研究依据体格检查及影像学检查中淋巴结受累情况、手术记录中淋巴结与周围血管、神经、软组织粘连情况以及术后病理结果,确定 40 例患者有 ENE,258 例患者无 ENE,有 ENE 者 5 年 OS、5 年 DFSR 分别为 15.0%、12.5%,明显低于无 ENE 者,故伴 ENE 者,其生存期可能降低,预后相对较差。40 例伴有 ENE 者原临床分期为 II 期 5 例、III 期 7 例、IV 期 28 例,若考虑 ENE,临床分期将发生变化:III 期 5 例、IV 期 35 例。由此可见,将 ENE 作为分期标准之一,术后晚期患者会增多,随之治疗方式可能发生改变。可见将 ENE 作为 OSCC 的重要预后指标,将使预后评价更为准确。

本组 OSCC 患者 3 年 OSR、3 年 DFSR 分别为 74.3%、73.5%,5 年 OSR 为 52.7%,5 年 DFSR 为 44.5%,与大多数文献报道相近。临床分期与 OSCC 预后相关,中晚期 OSCC(III-IV 期)较早期(I-II 期)OSCC 预后差,与文献报道一致^[25]。本研究中,I、II 期 OSCC 的 5 年 OSR 达 77.6%和 75.5%,预后较好,而 III、IV 期 OSR 低于 40%。分析认为本中心收治中晚期(III-IV 期)患者构成比较高(56.8%),可能造成 OSR 低于某些中心研究数据。因此,早期诊断、早期临床干预,可改善患者生存。

复发与生存紧密相关,Vázquez 等^[26]报道了 118 例口腔鳞状细胞癌复发率为 44.9%,本组患者复发率为 39.8%;其中临床分期、pN 分期、ENE 与 OSCC 复发相关,与文献报道结果一致^[17]。本组结果显示,治疗方式对 OSCC 预后无显著影响,而手术+术后放疗/化疗及单纯放化疗组患者生存率较低,这可能与行术后放疗/化疗者多为术后淋巴结转移者,单纯放疗/化疗者可能临床分期较晚,已丧失手术机会有关。诱导化疗组患者 5 年 OSR、5 年 DFSR 比非诱导

化疗组高,但差异无统计学意义($P>0.05$),与 Licitra^[27]、Bossi^[28]观点一致。诱导化疗是否可提高 OSCC 患者整体生存率仍存在争议,有学者进行了诱导化疗相关随机对照试验,认为诱导化疗并不能提高患者 OSR 及 DFSR^[29]。本组为回顾性研究,因此还需进一步的临床试验以观察诱导化疗患者的生存情况。除手术、放化疗常规治疗方法外,免疫治疗对中晚期 OSCC 患者的作用日益突显,NCCN 头颈部肿瘤指南(2017.V2)提出,对于复发或转移的进展期患者,或接受铂类为主的化疗后出现复发或转移的患者,建议采用 nivolumab 和/或 pembrolizumab 免疫治疗^[10]。

本研究通过回顾性分析,阐明了 OSCC 生存及复发相关的临床病理因素。OSCC 5 年生存率相对较低,局部及区域淋巴结复发情况常见,早期诊治,可降低复发率,提高 OSCC 生存率。HPV 相关口咽癌、淋巴结外侵犯分期改变与预后成为热点问题,是否行诱导化疗及 cN0 期患者的淋巴结处理问题还存在争议,故仍需要大样本的随机性研究来进一步寻求证据,以指导临床治疗方式的选择及预后评估。

参考文献:

- [1] Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012[J]. *Int J Cancer*, 2015,136(5):E359
- [2] Lippman S M, Hong W K. Molecular markers of the risk of oral cancer[J]. *N Engl J Med*, 2001,344(17):1323
- [3] Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2013[J]. *CA Cancer J Clin*, 2013,63(1):11
- [4] Warnakulasuriya S. Living with oral cancer: epidemiology with particular reference to prevalence and life-style changes that influence survival[J]. *Oral Oncol*, 2010,46(6):407
- [5] Siegel R L, Miller K D, Jemal A. Cancer statistics, 2015[J]. *CA Cancer J Clin*, 2015,65(1):5
- [6] Garzino-Demo P, Dell'Acqua A, Dalmasso P, et al. Clinicopathological parameters and outcome of 245 patients operated for oral squamous cell carcinoma[J]. *J Craniomaxillofac Surg*, 2006,34(6):344
- [7] Gallo O, Bianchi S, Porfirio B. Bcl-2 overexpression and smoking history in head and neck cancer[J]. *J Natl Cancer Inst*, 1995,87(13):1024
- [8] Deleyiannis F W, Thomas D B, Vaughan T L, et al. Alcoholism: independent predictor of survival in patients with head and neck cancer[J]. *J Natl Cancer Inst*, 1996,88(8):542
- [9] van Imhoff L C, Kranenburg G G, Macco S, et al. Prognostic value of continued smoking on survival and recurrence rates in patients with head and neck cancer: a systematic review[J]. *Head Neck*, 2016,38 Suppl 1:E2214
- [10] Adelstein D, Gillison M L, Pfister D G, et al. NCCN Guidelines Insights: Head and Neck Cancers, Version 2. 2017[J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2017,15(6):761
- [11] Jalouli J, Ibrahim S O, Mehrotra R, et al. Prevalence of viral (HPV, EBV, HSV) infections in oral submucous fibrosis and oral cancer

- from India[J]. *Acta Otolaryngol*, 2010,130(11):1306
- [12] Ostwald C, Rutsatz K, Schweder J, et al. Human papillomavirus 6/11, 16 and 18 in oral carcinomas and benign oral lesions[J]. *Med Microbiol Immunol*, 2003,192(3):145
- [13] Gupta S, Gupta S. Role of human papillomavirus in oral squamous cell carcinoma and oral potentially malignant disorders: A review of the literature[J]. *Indian J Dent*, 2015,6(2):91
- [14] Chen F, Yan L, Liu F, et al. Oral human papillomavirus infection, sexual behaviors and risk of oral squamous cell carcinoma in south-east of China: A case-control study[J]. *J Clin Virol*, 2016,85:7
- [15] Layland M K, Sessions D G, Lenox J. The influence of lymph node metastasis in the treatment of squamous cell carcinoma of the oral cavity, oropharynx, larynx, and hypopharynx: N0 versus N+[J]. *Laryngoscope*, 2005,115(4):629
- [16] Capote-Moreno A, Naval L, Munoz-Guerra M F, et al. Prognostic factors influencing contralateral neck lymph node metastases in oral and oropharyngeal carcinoma[J]. *J Oral Maxillofac Surg*, 2010,68(2):268
- [17] Wang B, Zhang S, Yue K, et al. The recurrence and survival of oral squamous cell carcinoma: a report of 275 cases[J]. *Chin J Cancer*, 2013,32(11):614
- [18] 孙晓玉. cN0 口腔鳞状细胞癌隐匿性淋巴结转移的临床解析[D]. 青岛大学, 2017.
- [19] 杨安奎, 陈福进, 李秋梨, 等. 舌鳞癌隐匿性颈淋巴结转移的特点及其对患者预后的影响[J]. *癌症*, 2003(5):541
- [20] Feng Z, Li J N, Li C Z, et al. Elective neck dissection versus observation in the management of early tongue carcinoma with clinically node-negative neck: a retrospective study of 229 cases[J]. *J Cranio-maxillofac Surg*, 2014,42(6):806
- [21] Huang S F, Kang C J, Lin C Y, et al. Neck treatment of patients with early stage oral tongue cancer: comparison between observation, supraomohyoid dissection, and extended dissection[J]. *Cancer*, 2008,112(5):1066
- [22] Shoaib T, Soutar D S, Prosser J E, et al. A suggested method for sentinel node biopsy in squamous cell carcinoma of the head and neck[J]. *Head Neck*, 1999,21(8):728
- [23] Huang S H, O'Sullivan B. Overview of the 8th Edition TNM Classification for Head and Neck Cancer[J]. *Curr Treat Options Oncol*, 2017,18(7):40
- [24] Lydiatt W M, Patel S G, O'Sullivan B, et al. Head and neck cancers—major changes in the American Joint Committee on cancer eighth edition cancer staging manual[J]. *CA Cancer J Clin*, 2017,67(2):122
- [25] Tong X J, Shan Z F, Tang Z G, et al. The impact of clinical prognostic factors on the survival of patients with oral squamous cell carcinoma[J]. *J Oral Maxillofac Surg*, 2014,72(12):2491
- [26] Vazquez-Mahia I, Seoane J, Varela-Centelles P, et al. Predictors for tumor recurrence after primary definitive surgery for oral cancer[J]. *J Oral Maxillofac Surg*, 2012,70(7):1724
- [27] Licitra L, Grandi C, Guzzo M, et al. Primary chemotherapy in resectable oral cavity squamous cell cancer: a randomized controlled trial[J]. *J Clin Oncol*, 2003,21(2):327
- [28] Bossi P, Lo V S, Guzzo M, et al. Preoperative chemotherapy in advanced resectable OCSCC: long-term results of a randomized phase III trial[J]. *Ann Oncol*, 2014,25(2):462
- [29] Marta G N, Riera R, Bossi P, et al. Induction chemotherapy prior to surgery with or without postoperative radiotherapy for oral cavity cancer patients: Systematic review and meta-analysis[J]. *Eur J Cancer*, 2015,51(17):2596

(2017-11-30 收稿)

(上接第 314 页)

- comparing retropubic, laparoscopic, and robotic prostatectomy[J]. *Eur Urol*, 2012,62(1):1
- [12] Butow Z, Schunk S, Janssen M, et al. Quality of preoperative biopsy is a risk factor for positive surgical margins in organ-confined prostate cancer treated with nerve-sparing robot-assisted radical prostatectomy[J]. *Urol Int*, 2015,95(4):465
- [13] Tuliao P H, Koo K C, Komninos C, et al. Number of positive preoperative biopsy cores is a predictor of positive surgical margins (PSM) in small prostates after robot-assisted radical prostatectomy (RARP)[J]. *BJU Int*, 2015,116(6):897
- [14] Hashimoto K, Shinkai N, Tanaka T, et al. Impact of extended prostate biopsy including apical anterior region for cancer detection and prediction of surgical margin status for radical prostatectomy[J]. *Jpn J Clin Oncol*, 2017,47(6):568
- [15] Evans S M, Patabendi B V, Kronborg C, et al. Gleason group concordance between biopsy and radical prostatectomy specimens: a cohort study from prostate cancer outcome registry - Victoria[J]. *Prostate Int*, 2016,4(4):145
- [16] Crawford E D, Rove K O, Barqawi A B, et al. Clinical-pathologic correlation between transperineal mapping biopsies of the prostate and three-dimensional reconstruction of prostatectomy specimens[J]. *Prostate*, 2013,73(7):778
- [17] Yang C W, Lin T P, Huang Y H, et al. Does extended prostate needle biopsy improve the concordance of gleason scores between biopsy and prostatectomy in the Taiwanese population[J]. *J Chin Med Assoc*, 2012,75(3):97
- [18] Grummet J P, Weerakoon M, Huang S, et al. Sepsis and 'superbugs': should we favour the transperineal over the transrectal approach for prostate biopsy?[J]. *BJU Int*, 2014,114(3):384
- [19] Ozgur A, Asif Y, Gokhan A, et al. Prevalence of antibiotic resistance in fecal flora before transrectal ultrasound-guided prostate biopsy and the clinical impact of targeted antibiotic prophylaxis[J]. *Arch Esp Urol*, 2017,70(10):852
- [20] Lu J, Elmarsafi T, Lakhiani C, et al. Septic shock following prostate biopsy: aggressive limb salvage for extremities after pressor-induced ischemic gangrene[J]. *Plast Reconstr Surg Glob Open*, 2017,5(9):e1430.
- [21] Wadhwa K, Patruno G, Patterson A, et al. Robotic assisted laparoscopic radical prostatectomy following transrectal compared to transperineal prostate biopsy: surgical, oncological and functional outcomes[J]. *Minerva Urol Nefrol*, 2017,69(1):85

(2017-11-25 收稿)