

硬腭鳞癌的疗效评价和预后因素分析

刘志民, 李 铨, 刘学奎, 张欣睿, 李 浩, 杨安奎, 郭朱明, 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】分析硬腭鳞癌的治疗效果及影响预后的因素。【方法】对1964–2008年在中山大学肿瘤防治中心住院治疗的155例原发于硬腭的鳞癌进行回顾性队列研究。应用Kaplan–Meier法计算累计生存率,各因素间比较用Log–rank检验,多因素分析采用Cox回归分析模型。【结果】本组155例患者总的5年、10年生存率分别为36.3%和26.3%。手术及手术为主的综合治疗组(单纯手术治疗、手术+放疗、手术+化疗、手术+放疗+化疗)与非手术治疗组(单纯放疗、单纯化疗、放疗+化疗)5年生存率分别为44.7%和24.3%($P=0.002$)。多因素分析结果表明:切缘阳性和临床分期为晚期的患者预后差($P<0.05$)。【结论】手术治疗或以手术为主的综合治疗是硬腭鳞癌的首选治疗方法。切缘情况和临床分期是影响硬腭鳞癌预后的独立因素。

关键词:硬腭肿瘤;鳞癌;综合治疗;预后

中图分类号:R739.83

文献标志码:A

文章编号:1672-3554(2013)01-0148-05

Effectiveness Evaluation and Prognostic Factor Analysis in Patients with Squamous Cell Carcinoma of the Hard Palate

LIU Zhi-min, LI Quan, LIU Xue-kui, ZHANG Xin-rui, LI Hao, YANG An-kui, GUO Zhu-ming, ZENG Zong-yuan

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

Abstract:【Objective】To evaluate the efficacy of treatment and investigate the prognostic factors of squamous cell carcinoma of the hard palate.【Methods】A total of 155 cases of squamous cell carcinoma of the hard palate hospitalized in Cancer Center, Sun Yat-sen University, from 1964 to 2008 were reviewed retrospectively. The cumulative survival rate was analyzed by Kaplan-Meier method. The factors were compared using the log-rank test. The influencing factors were screened by Cox proportional hazards model.【Results】The 5- and 10-year overall survival rates were 36.3% and 26.3%, respectively. The 5 years disease-specific survival rates for the patients treated with surgery or surgical comprehensive treatment group and non-operative treatment group were 44.7% and 24.3% ($P=0.002$), respectively. Multivariate analysis showed that margin positive and advanced stage were independently associated with decrease survival rates ($P<0.05$).【Conclusion】Surgery or surgery dominated multi-modality therapy was the principal treatment modality for squamous cell carcinoma of the hard palate. Margin and clinical stage are independent factors affecting the prognosis.

Key words: carcinoma of the hard palate; squamous cell carcinoma; combination; prognosis

[J SUN Yat-sen Univ(Med Sci), 2013, 34(1): 148–152]

在口腔癌中以上皮源性尤其是鳞状细胞癌最为常见。而位于硬腭和上齿槽的鳞癌比口腔其他部位鳞癌发病率低^[1]。所以这些肿瘤常与其他部位如上齿槽^[2-4]和软腭^[5-6]的肿瘤一并研究分析。与

其他大多数报道研究不同,本文为探讨硬腭鳞癌的治疗效果及影响预后的因素,我们对中山大学肿瘤防治中心1964–2008年经病理检查证实原发于硬腭的155例鳞癌患者的资料进行回顾性分析。

收稿日期:2012-09-25

基金项目:广东省科技计划项目(2009B030801136)

作者简介:刘志民,医师,硕士, E-mail: 450334969@qq.com; * 通信作者:刘学奎,副教授, E-mail: liuxuekui0102@sohu.com

1 材料与方法

1.1 临床资料

155 例患者中男性 108 例,女性 47 例,男女之比为 2.30 : 1。发病年龄 23 ~ 90 岁 (中位年龄 56 岁,平均年龄 54.36 岁)。131 例(84.52%)患者在发病 1 ~ 12 个月就诊,发病 12 个月以上就诊者 21 例(13.55%),不详 3 例(1.93%)。肿瘤直径 0.5 ~ 8.0 cm,肿瘤最大直径 < 3 cm 者 48 例,肿瘤最大直径 ≥ 3 cm 者 107 例。全部病例按照 2002 年 UICC 方案分期, I 期 18 例(11.6%), II 期 38 例(24.5%), III 期 26 例 (16.8%), IV 期 73 例(47.1%)。

1.2 随 访

随访方式采取门诊复查和电话结合,所有复发/转移的病例均经过临床,影像或病理学证实。患者总的生存时间定义为:从手术之日起至末次随访或死亡之日;无病生存时间定义为:从手术之日起至复发之日或末次随访之日。

1.3 治疗方法

155 例中单纯手术治疗 50 例(32.3%),单纯放疗 30 例(19.4%),单纯化疗 11 例(7.1%),未治疗 6 例(3.9%),手术加放疗 36 例(23.2%),手术加化疗 8 例 (5.2%), 手术加放疗加化疗 3 例(1.9%);放疗加化疗 11 例(7.1%);手术加放疗的 31 例中术前放疗 7 例,术后放疗 29 例。单纯手术的 50 例患者中 I 期 6 例 (12%), II 期 15 例(30%), III 期 7 例(14%), IV 期 22 例(44%);手术加放疗的 36 例患者中 I 期 2 例(5.56%), II 期 11 例 (30.56%), III 期 4 例 (11.11%), IV 期 19 例(52.78%),具体见表 1。手术加放疗的中晚期病例所占比例高于单纯手术治疗者。术后取切缘行病理检查者共 96 例,其中切缘阳性 18 例,阴性 78 例。

对于临床晚期、术后切缘阳性、肿瘤侵犯神经、颈部淋巴结转移者加用术后放疗。放疗方法为 60Co 或直线加速器外照射,放射剂量 60 ~ 80 Gy。单纯化疗的 11 例患者为一般情况差、有手术及放疗禁忌证的晚期患者或拒绝其他治疗方式的患者,化疗方案为长春新碱+5-氟尿嘧啶+氨甲蝶呤或博来霉素。

1.4 统计学方法

表 1 硬腭鳞癌按分期治疗
Table 1 Treatment modality of squamous cell carcinoma of the hard palate by stage

Treatment Modality	Stage of Disease				Number of Patients(%)
	I	II	III	IV	
S	6	15	7	22	50(32.3%)
R	5	5	9	11	30(19.4%)
CH	0	1	0	10	11(7.1%)
S+R	2	11	4	19	36(23.2%)
S+CH	2	1	1	4	8(5.2%)
R+CH	1	2	3	5	11(7.1%)
S+R+CH	0	0	2	1	3(1.9%)
N	2	3	0	1	6(3.9%)
Total	18	38	26	73	155

S: surgery; R: radiotherapy; CH: chemotherapy; N: no treatment

随访从第一次出院日期起至 2011 年 12 月止,失访 4 例,151 例获得随访,随访率 97.42%,随访 0.03~388.3 月。采用 SPSS13.0 统计软件包。单因素分析应用 Kaplan-Meier 法计算累积生存概率,各因素间比较用 Log-rank 检验,多因素分析采用 Cox 回归分析模型。

2 结 果

2.1 生存情况

本组 155 例患者总的 5 年、10 年生存率分别为 36.3%、26.3%,见图 1。不同切缘情况、临床分期患者的生存情况见图 2、3。手术加放疗加化疗、单纯手术治疗、手术加放疗、单纯放疗、单纯化疗、手术加化疗、放疗加化疗患者的 5 年生存率分别为 66.7%、43.6%、46.0%、25.2%、21.8%、28.6%、26.7% ($P=0.027$)。手术及手术为主的综合治疗组(单纯手术治疗、手术+放疗、手术+化疗、手术+放疗+化疗)与非手术治疗组(单纯放疗、单纯化疗、放疗+化疗)5 年生存率分别为 44.7% 和 24.3% ($P=0.002$)。I ~ IV 期硬腭鳞癌患者 5 年生存率依次为 62.2%、44.5%、35.5%、23.4% ($P=0.023$)。早期(I 期和 II 期)患者与晚期(III 期和 IV 期)患者 5 年生存率分别为 50.8%和 28%, 两者相比差异有统计学意义($P=0.025$)。单因素分析结果显示,性别、切缘情况、临床分期、T 分期、颈淋巴结转移情况和治疗方式影响预后($P<0.05$);而年龄、肿瘤大

小等因素对预后无明显影响(表 2)。将单因素分析中 $P < 0.1$ 的 7 个指标纳入 Cox 模型进行多因素分析,结果表明切缘情况和临床分期为影响预后的独立因素($P < 0.05$)(表 3)。

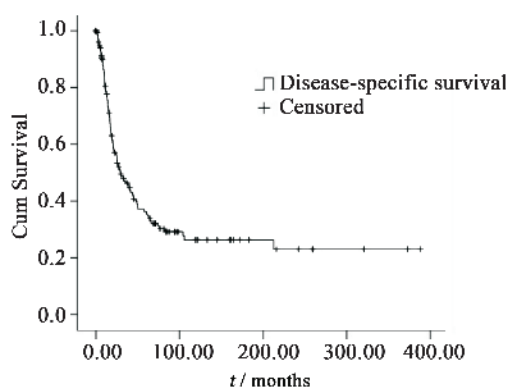


图 1 硬腭鳞癌患者的疾病专有生存率曲线

Fig.1 Survival curves of the patient with squamous cell carcinoma of the hard palate

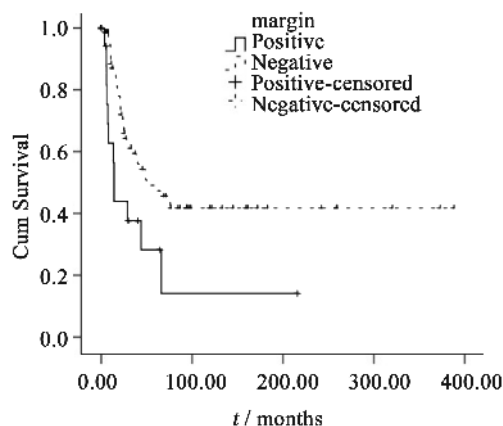


图 2 硬腭鳞癌患者手术切缘情况与生存率的关系

Fig.2 The relationship between margin and the survival of the patients with squamous cell carcinoma of the hard palate

2.2 颈淋巴结转移及治疗

本组资料统计有颈淋巴结转移者共 62 例,占全部病例的 40%。单侧颈淋巴结转移者 48 例,双侧颈淋巴结转移者 14 例。62 例患者中 10 例行手术治疗,14 例行单纯放射治疗,14 例行手术加放疗,8 例行放疗加化疗,3 例行手术加放疗加化疗,3 例行手术加化疗,9 例患者为一般情况差、有手术及放疗禁忌证的晚期患者或拒绝其他治疗方

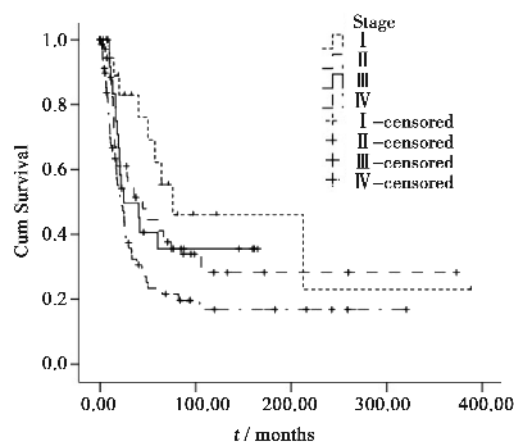


图 3 硬腭鳞癌患者临床分期与生存率的关系

Fig.3 The relationship between clinical stage and the survival of the patients with squamous cell carcinoma of the hard palate

法,予以姑息性化疗。1 例患者拒绝治疗。30 例手术患者均行颈淋巴结清扫术,其中 16 例为根治性颈淋巴结清扫术,14 例为功能性颈淋巴结清扫术。术后病理检查证实均为阳性。

2.3 复发情况

155 例中有 43 例复发,复发率为 27.74%。1 年内复发 27 例,1~2 年内复发 9 例,2~3 年内复发 4 例,3~5 年内复发 2 例,5 年以上复发者 1 例,3 年内复发者占 90.91%。原发灶复发 18 例,颈淋巴结转移 12 例,原发灶加颈淋巴结复发 10 例,远处转移 3 例。单纯手术者中 15 例复发,单纯放疗中 8 例复发,手术加放疗中 15 例复发,手术加化疗中 3 例复发,放疗加化疗中 2 例复发。

2.4 死亡原因

随访期间死亡 100 例,其中 24 例死于原发灶复发,5 例死于颈淋巴结转移,8 例死于远处转移,5 例死于原发灶加颈淋巴结复发,仅说明“癌”者 55 例(因电话随访家属难以确定死因),其他原因 3 例。

3 讨论

腭部的恶性肿瘤以手术为主要的治疗手段^[7]。本组资料结果显示:手术加放疗加化疗、单纯手术治疗、手术加放疗、单纯放疗、单纯化疗、手术加化疗、放疗加化疗患者的 5 年生存率分别为 66.7%、43.6%、46.0%、25.2%、21.8%、28.6%、26.7% ($P =$

表 2 硬腭鳞癌不同因素的疾病专有生存率

Table 2 Disease-specific survival rate by various features for squamous cell carcinoma of the hard palate

Adverse features	Number of Patients	Disease specific survival rate / %		P value (Log-rank)
		5 years	10 years	
Age				0.273
≤56 years	82	31.0	23.4	
>56 years	73	43.5	30.3	
Tumor size				0.067
≤3	80	42.1	33.7	
>3	75	30.3	17.6	
Sex				0.025
Male	108	30.6	17.2	
Female	47	48.2	44.2	
Margin				0.01
Negative	78	49.1	41.8	
Positive	18	28.2	14.1	
Therapy methods				0.027
S	50	43.6	40.5	
R	30	25.2	10.8	
CH	11	21.8	0.0	
S+R	36	46.0	27.9	
S+CH	8	28.6	28.6	
R+CH	11	26.7	26.7	
S+R+CH	3	66.7	-	
N	6	16.7	0.0	
Clinical stage				0.023
I	18	62.2	46.1	
II	38	44.5	28.3	
III	26	35.5	35.5	
IV	73	23.4	16.8	
Cervical metastasis				0.046
No	93	46.5	31.3	
Yes	62	21.9	18.8	
T Stage				0.025
T1+T2	92	41.6	31.8	
T3+T4	63	28.5	18.1	

表 3 Cox 比例风险模型预后因素结果

Table 3 Multivariate analysis(Cox proportional hazards) of confounding factors affecting the survival of the patients with squamous cell carcinoma of the hard palate

Variables	B	SE	Wald	P value	Exp(B)	95.0% CI for Exp(B)	
						Lower	Upper
Stage	0.304	0.137	4.958	0.026	1.355	1.037	1.771
Margin	0.787	0.336	5.505	0.19	2.198	1.138	4.243

Forward conditional method.

0.027)。手术及手术为主的综合治疗组(单纯手术治疗、手术+放疗、手术+化疗、手术+放疗+化疗)与非手术治疗组(单纯放疗、单纯化疗、放疗+化疗)5年生存率分别为 44.7%和 24.3%($P = 0.002$)。单纯手术治疗及手术为主的综合治疗的 5 年生存率明显高于非手术治疗方法。Wang 等^[8]认为手术治疗是硬腭或牙槽骨鳞癌首选治疗方法,即使患者有局部或区域淋巴结复发。

Binahmed 等^[9]报道单纯放射治疗上牙槽和腭鳞癌 5 例,5 年生存率为 0。本组资料中单纯放射治疗 30 例,5 年生存率为 25.2%;手术加放疗 36 例,5 年生存率为 46%。单纯放射治疗效果不尽如人意,分析其原因可能是硬腭鳞癌位于口腔内的特殊位置,单纯照射不易提高其剂量,照射剂量不均匀,影响放疗疗效,加之硬腭鳞癌易破坏骨质,侵入鼻腔、上颌窦或翼颌间隙,故宜采用手术为主,放疗和化疗为辅的综合治疗。鳞状细胞癌对放射治疗敏感,早期的硬腭鳞癌可采用根治性放疗,有较好的局部控制和保存功能之效,但中、晚期的鳞癌使用放射治疗效果不理想,多采用术前放疗+手术,或者手术+术后放疗的综合治疗。另外,对于有手术禁忌证或拒绝手术治疗、手术无法切除的病灶、术后切缘阳性的患者也是放射治疗硬腭鳞癌的指征。

化学治疗硬腭鳞癌包括术前诱导化疗、术后辅助化疗或晚期病例的姑息治疗。本组资料中单纯化疗 11 例患者(为一般情况差、有手术及放疗禁忌证的晚期患者或拒绝其他治疗方法,故予以姑息性化疗),5 年生存率为 21.8%,10 年生存率为 0。单纯化疗预后较差,故不主张行单纯化疗。手术+放疗+化疗患者 3 例,5 年生存率 66.7%,随访时间 21.23 ~ 84.53 月,病例数少加之随访时间短,无法评估手术+放疗+化疗的综合性治疗对硬腭鳞癌长期预后的影响。

本组资料统计硬腭鳞癌的颈淋巴结转移率为 40%。随访期间颈淋巴结复发者 22 例,明确死于颈淋巴结复发者 10 例。无颈淋巴结转移的患者与有颈淋巴结转移的患者的 5 年生存率分别为 46.5%、21.9%,两者相比有统计学差异($P = 0.046$)。Simental 等^[10]报道的上颌牙槽和硬腭鳞癌的颈淋巴结转移率为 34.6%。他建议初诊 N+患者应予以根治性颈清扫术或(和)放疗,但对于早期硬腭鳞癌 N0 患者的治疗方法仍存在争议,主要是

因为临床 N0 患者中有部分存在亚临床转移。Montes 等^[1]建议口腔鳞癌即使临床分期为 N0 的患者也应该予以选择性颈清扫术。国内王昌美^[7]等和孔凡芝^[11]等认为腭部肿瘤切除与颈淋巴结清除常为非连续式,术后予以定期严密观察,出现转移灶时再行颈清扫术亦不影响治疗效果。

本研究多因素分析结果表明,患者切缘情况和临床分期为独立预后因素。

手术切缘干净与否直接影响硬腭癌的预后^[12]。本组病例中留取切缘标本行病理检查者共 96 例,手术切缘阳性患者 18 例,阴性患者 78 例。切缘阴性患者 5 年、10 年生存率分别为 49.1%和 41.8%;切缘阳性患者 5 年、10 年生存率分别为 28.2%和 14.1%($P=0.01$),两者相比差异有统计学意义。因此,我们提倡应在手术中常规留取切缘标本送病理检查,切缘病理阳性者术后辅助放疗以提高生存率。

临床分期为影响预后的独立因素。全部病例按照 2002 年 UICC 方案分期,Ⅰ期 18 例(11.6%),Ⅱ期 38 例(24.5%),Ⅲ期 26 例(16.8%),Ⅳ期 73 例(47.1%)。Ⅰ~Ⅳ期硬腭鳞癌患者 5 年生存率依次为 62.2%、44.5%、35.5%、23.4%($P=0.023$)。早期(Ⅰ期和Ⅱ期)患者与晚期(Ⅲ期和Ⅳ期)患者 5 年生存率分别为 50.8%和 28%,两者相比差异有统计学意义($P=0.025$)。可见晚期患者预后较差,与文献^[13-14]报道的一致。临床分期对硬腭鳞癌预后的直接影响,再次印证早发现、早诊断、早治疗的重要性。

参考文献:

- [1] Montes DM, Schmidt BL. Oral maxillary squamous cell carcinoma: management of the clinically negative neck. [J]. J Oral Maxillofac Surg, 2008, 66(4): 762-766.
- [2] Cady B, Catlin D. Epidermoid carcinoma of the gum. A 20-year survey[J]. Cancer, 1969, 23(3): 551-569.
- [3] Gomez D, Faucher A, Picot V, et al. Outcome of squamous cell carcinoma of the gingiva: a follow-up study of 83 cases[J]. J Craniomaxillofac Surg, 2000, 28(6): 331-335.
- [4] Morris LG, Patel SG, Shah JP, et al. High rates of regional failure in squamous cell carcinoma of the hard palate and maxillary alveolus[J]. Head Neck, 2011, 33(6): 824-830.
- [5] Evans J F, Shah JP. Epidermoid carcinoma of the palate [J]. Am J Surg, 1981, 142(4): 451-455.
- [6] Shibuya H, Horiuchi J, Suzuki S, et al. Oral carcinoma of the upper jaw. Results of radiation treatment[J]. Acta Radiol Oncol, 1984, 23(5): 331-335.
- [7] 王昌美, 高庆红. 腭部恶性肿瘤[J]. 华西口腔医学杂志, 1996, 14(2): 120-124.
- [8] Wang CM, Gao QH. Malignant Tumors of the Pauates [J]. West Chin J Stomatol, 1996, 14(2): 120-124.
- [8] Wang TC, Hua CH, Lin CC, et al. Risk factors affect the survival outcome of hard palatal and maxillary alveolus squamous cell carcinoma: 10-year review in a tertiary referral center [J]. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod, 2010, 110(1): 11-17.
- [9] Binahmed A, Nason RW, Hussain A, et al. Treatment outcomes in squamous cell carcinoma of the maxillary alveolus and palate: a population-based study[J]. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod, 2008, 105(6): 750-754.
- [10] Simental AJ, Johnson JT, Myers EN. Cervical metastasis from squamous cell carcinoma of the maxillary alveolus and hard palate [J]. Laryngoscope, 2006, 116(9): 1682-1684.
- [11] 孔凡芝, 董立新. 腭部肿瘤的诊治;附 78 例临床病理分析[J]. 肿瘤防治杂志, 2003, 10(1): 94-95.
- [11] Kong FZ, Dong LX. Diagnosis and Treatment of Deuatal Tumor: induding clinicopathological Analysis of 78 cases[J]. Cancer Res Drev Treatment, 2003, 10(1): 94-95.
- [12] Beckhardt RN, Weber RS, Zane R, et al. Minor salivary gland tumors of the palate: clinical and pathologic correlates of outcome [J]. Laryngoscope, 1995, 105(11): 1155-1160.
- [13] Chung CK, Rahman SM, Lim ML, et al. Squamous cell carcinoma of the hard palate[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1979, 5(2): 191-196.
- [14] Yorozu A, Sykes AJ, Slevin NJ. Carcinoma of the hard palate treated with radiotherapy: a retrospective review of 31 cases[J]. Oral Oncol, 2001, 37(6): 493-497.

(编辑 张恩健)