

声门上喉癌预后的相关因素分析

郭剑锋, 陈福进, 曾宗渊, 伍国号, 杨安奎, 张 论
(中山大学肿瘤防治中心头颈科, 广东 广州 510060)

摘 要:【目的】探讨影响声门上喉癌患者预后的主要因素。【方法】回顾性分析 111 例临床声门上喉癌的长期随访资料, 生存分析采用 Kaplan-Meier 法, 各因素间比较用 log-rank 检验, 多因素分析采用 Cox 模型。【结果】单因素分析提示肿瘤原发灶部位、病理学分级、颈淋巴结转移、原发灶治疗方式均有统计学意义($P < 0.05$); 多因素分析发现颈淋巴结有无转移($P = 0.000$)和原发灶治疗方式($P = 0.000$)对预后的影响有统计学意义。【结论】影响声门上喉癌预后的因素为肿瘤原发灶部位、病理学分级、颈淋巴结转移、原发灶治疗方式, 其中独立预后因素为颈淋巴结转移和原发灶治疗方式。对于声门上喉癌患者, 应选择以手术为主的治疗方式, 有颈淋巴结转移者应行颈清扫术, 临床未发现颈淋巴结转移的 T3 以上患者应行 II、III 区以及必要时包括 IV 区的颈清扫术。

关键词: 喉肿瘤; 鳞状细胞癌; 多因素分析; 预后

中图分类号: R739.65

文献标识码: A

文章编号: 1672-3554(2005)02-0236-04

Prognostic Factor Analysis in Patients with Supraglottic Cancer

GUO Jian-feng, CHEN Fu-jin, ZENG Zong-yuan, WU Guo-hao, YANG An-kui, ZHANG Quan
(Department of Head and Neck Surgery, Cancer Center, SUN Yat-sen University, Guangzhou 510060, China)

Abstract:【Objective】This study was designed to analyze the factors affecting the prognosis of the patients with supraglottic cancer.【Methods】The data of long period follow-up were analyzed retrospectively for 111 patients with supraglottic cancer to evaluate the contribution of every factors influencing on survival. Survival analysis was performed by Kaplan-Meier method. The factors were compared using the log-rank test. The influencing factors were screened by Cox proportional hazards model.【Results】Univariate analysis showed that primary site, pathological grade, status of cervical lymph node, therapy manner of primary tumor were proven to significant ($P < 0.05$). Multivariate analysis showed the prognosis statistically correlated with status of cervical lymph node ($P = 0.000$) and therapy manner of primary tumor ($P = 0.000$).【Conclusion】The factors affecting the prognosis of the patients with supraglottic cancer are primary site, pathological grade, status of cervical lymph node, therapy manner of primary tumor; the independent factors are status of cervical lymph node and therapy manner of primary tumor. Surgery is the principal treatment modality for supraglottic cancer, neck dissection should be performed in patients with lymph node positive cervical metastasis, II and III levels should be dissected in T3-T4 patients with lymph node negative cervical metastasis and IV level should be included when III level is involved.

Key words: laryngeal neoplasms; squamous cell carcinoma; multivariate analysis; prognosis

[J SUN Yat-sen Univ (Med Sci), 2005, 26(2): 236-239]

声门上喉癌因其解剖部位的特殊性, 早期症状多不明显, 由于声门上区有丰富的淋巴网, 因而易发生颈部淋巴结转移, 其预后较声门型喉癌差, 治疗原则也与声门型喉癌不同, 因此我们对其进行临床分析, 以探讨影响其预后的因素及相应治疗方法。我们发现肿瘤生长于上喉区以外的其它

区域者较生长于上喉区者预后佳, 无颈淋巴结转移者较颈淋巴结转移者预后佳, 病理分化好者较病理分化差者预后佳, 手术治疗者较单纯放射治疗者预后佳, Cox 模型多因素分析显示, 只有颈淋巴结转移和原发灶治疗方式对预后产生不良影响。对于声门上喉癌患者, 应选择以手术为主的治

收稿日期: 2004-08-12

作者简介: 郭剑锋(1964-), 男, 内蒙古丰镇人, 博士生, 副主任医师, 陈福进, 教授, 博士生导师, 通讯作者。E-mail: gjfzlx@163.com

疗方式,并积极行颈清扫术,有望提高患者生存率。

1 材料与方 法

中山大学肿瘤防治中心 1985 年 1 月 1 日至 1998 年 12 月 31 日共收治声门上喉癌患者 128 例,全部病例经病理证实,其中 111 例临床资料完整的病例被选入本研究进行回顾性分析。随访从第 1 次出院日期起至 2003 年 12 月 31 日止,5 年内失访 15 例,5 年随访率 86.5 % (96/111),随访截止时仍存活者按截尾数据处理。采用 SPSS10.0 统计软件进行分析,用 Kaplan-Meier 法计算生存率,对可能影响预后的 10 项因素包括:性别、年龄(< 60 岁和 ≥60 岁)、原发灶(上喉区和上喉区以外部位)、颈淋巴结转移、生长方式(溃疡型和外生型)、肿瘤是否越过中线、病理分级、临床分期、T 分期、治疗方式进行单因素分析;将单因素分析有统计学意义的 4 项因素纳入 Cox 模型进行多因素分析。单因素分析采用 log-rank 法,多因素分析采用 Cox 模型。

2 结 果

2.1 流行病学数据

111 例患者中男 104 例,女 7 例,男女比 14.9:1,发病年龄 32 ~76 岁,中位年龄 60 岁,临床分期根据 1997 年 UICC (International Union Against Cancer,国际抗癌联盟)制订的 TNM 分期标准,Ⅰ期 7 例,Ⅱ期 18 例,Ⅲ期 43 例,Ⅳ期 43 例。病理类型:鳞状细胞癌 106 例,占 95.5%,其中Ⅰ级 28 例、Ⅱ级 56 例、Ⅲ级 22 例,低分化癌 1 例,乳头状瘤恶变 1 例,未分化癌 1 例,腺癌 1 例,小细胞未分化癌 1 例。

111 例中,单纯手术 32 例(Ⅰ、Ⅱ期占 12.5%,Ⅲ、Ⅳ期占 87.5%),手术后加放疗(40~68 Gy)48 例(Ⅰ、Ⅱ期占 20.8%,Ⅲ、Ⅳ期占 79.2%),根治性放疗(60~82 Gy)31 例(Ⅰ、Ⅱ期占 35.5%,Ⅲ、Ⅳ期占 64.5%)。手术方式:部分喉切除术 26 例,其中喉垂直部分切除术 6 例,喉声门上部分切除术 12 例,会厌切除术 5 例,喉裂开声室带广泛切除术 3 例;全喉切除术 54 例。行单侧颈清扫术 30 例,行双侧颈清扫术 5 例,其中颈全清扫术 9 例,颈改良性清扫术 8 例,颈治疗性分区性清扫术 22

例,颈选择性分区性清扫术 1 例。

2.2 生存分析结果

本组病例 5 年生存率为 54.94%。生存曲线见图 1。对影响声门上喉癌患者预后的因素进行单因素分析,结果显示病理分级、原发灶部位、治疗方式、颈淋巴结转移情况明显影响预后($P<0.05$)见表 1。肿瘤生长于上喉区以外的其它区域者较生长于上喉区者预后佳,无颈淋巴结转移者较颈淋巴结转移者预后佳,病理分化好者较病理分化差者预后佳,手术治疗者较单纯放射治疗者预后佳,而年龄、性别、肿瘤生长方式、肿瘤是否越过中线、临床分期、T 分期等因素对预后的影响无统计学意义。将单因素分析中有统计学意义的 4 个因素纳入 Cox 模型进行多因素分析,结果表明,颈淋巴结转移情况和治疗方式均为影响声门上喉癌患者预后的独立因素($P=0.000$),见表 2。

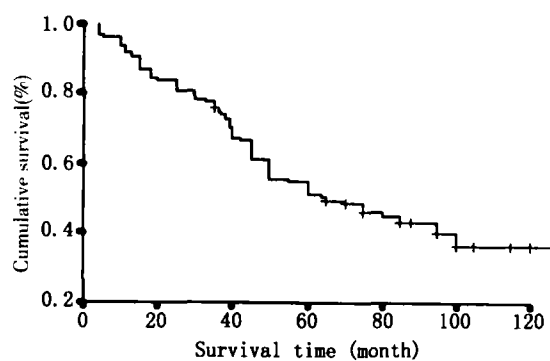


图 1 111 例声门上喉癌患者生存曲线

Fig.1 The survival curves of 111 patients with supraglottic cancer

3 讨 论

3.1 原发灶治疗方法的选择

本组资料的研究显示手术治疗明显优于单纯放疗。屠归益认为,从根治治疗出发,声门上喉癌应首选手术治疗^[1],本组资料的研究也支持这一观点。关于放疗和手术对喉癌的综合应用,有文献报道^[2,3],术前、后放射治疗未能提高 5 年生存率,其原因可能为:喉癌细胞的生物学特性决定,鳞癌对放射线不敏感;喉部常合并感染、坏死,降低了放射治疗的敏感性;声门上喉癌的颈淋巴结转移率高,这些转移灶对放射治疗不敏感。本组资料单纯手术组和手术加术后放射治疗组的 5 年生存率之间差异无显著性,亦证实了术后放射治疗未能使

5年生存率提高,外科切除干净是提高喉癌生存率的最有效方法。补充放射治疗的作用有待进一步观察。

表 1 111 例声门上喉癌病例单因素分析结果

Table 1 Results of univariate analysis for 111 patients with supraglottic carcinoma

Variable	n	5-year survival (%)	χ^2	P
Age group				
<60 year	44	54.55	0.58	0.447 9
≥60 year	67	55.18		
Gender				
Male	104	54.79	0.32	0.573 4
Female	7	57.14		
Primary site				
Epilarynx	59	42.31	5.02	0.025 1
Supraglottis excluding epilarynx	52	62.00		
Gross appearance				
Ulcerating cancer	8	53.56	0.67	0.414 2
Exophytic cancer	103	56.91		
Growth side				
Unilateral cancer	50	51.92	1.14	0.286 0
Bilateral cancer	61	55.69		
T grade				
T1	8	62.50	7.27	0.063 8
T2	29	51.49		
T3	40	57.50		
T4	34	38.24		
Clinical stage				
I	7	57.14	3.40	0.334 4
II	18	49.38		
III	43	55.81		
IV	43	44.19		
Pathological differentiation (106 cases, other 5 cases other pathological type)				
High differentiated	28	71.43	6.27	0.043 6
Middle differentiated	56	46.43		
Low differentiated	22	45.45		
Neck lymph node metastasis				
No	67	68.62	11.02	0.000 7
Yes	44	31.82		
Treatment modality				
Surgery	32	68.75	6.31	0.042 6
Surgery + Radiotherapy	48	54.09		
Radiotherapy	31	35.48		

3.2 颈淋巴结转移灶的处理

声门上型喉癌较易发生颈淋巴结转移,转移率约为 25%~50%^[4],有颈淋巴结转移的患者 5

表 2 111 例声门上喉癌病例多因素 Cox 分析结果

Table 2 Results of Cox regression model for analysis of 111 patients with supraglottic carcinoma

Variable	B	SE	Wald	P value	Exp(B)
Neck lymph node metastasis	0.913	0.255	12.829	0.000	2.492
Treatment modality			13.422	0.000	
Radiotherapy	0.827	0.336	6.070	0.014	2.286 ¹⁾
Surgery + radiotherapy	0.526	0.324	2.646	0.104	1.693 ¹⁾

1)Compared with the surgery

年生存率比无颈淋巴结转移者低 50%^[5],本组转移率为 39.64%(44/111),单因素分析显示,颈淋巴结转移组的 5 年生存率为 31.82%,无颈淋巴结转移组的 5 年生存率为 68.62%,多因素分析证实颈淋巴结转移为影响声门上喉癌患者预后独立因素之一,故对颈淋巴结转移的处理应采取积极措施,以降低复发率,提高生存率。

时耀唏等^[6]报道喉癌隐性颈淋巴结转移率为 33.3%,Resnick 等^[7]报道为 17%,本组 67 例临床 N0 期病例均只手术处理原发灶,未行选择性颈清扫术,其中 18 例在随访中发现颈淋巴结转移,隐性颈淋巴结转移率为 16.2%(18/111)。我科曾报道隐性颈淋巴结转移对预后的影响,声门上喉癌颈淋巴结转移组与隐性颈淋巴结转移组二者预后无差异,N0 病例中有无隐性颈淋巴结转移两组预后差异显著^[8]。本组 18 例隐性颈淋巴结转移病例中,12 例转移淋巴结局限于 II 区(66.7%),4 例 II、III 区同时受累,共计 16 例发生在 II、III 区,占颈淋巴结隐性转移病例数的 88.9%,2 例同时累及 II、III、IV 区,无 1 例在 II 区无转移的情况下直接发生 III、IV 区转移,这表明喉癌颈转移首先发生在 II 区淋巴结,然后再向 III、IV 区转移,这为 N0 声门上喉癌应该实行选择性区域性颈清扫术提供了有力依据。本组 18 例中,T2 期 1 例,T3 期 9 例,T4 期 8 例,可见 T 分期对隐性颈淋巴结转移产生重要影响,由此我们认为,对于 T3、T4 期 N0 声门上喉癌,应施行 II、III 区颈淋巴结清扫术,III 区受累时应行颈侧清扫术。

3.3 影响预后因素的分析

本研究单因素分析结果表明,声门上喉癌会随其生长部位、病理学分级、原发灶处理方式和有无颈淋巴结转移而预后不同。肿瘤生长于上喉区以外的其它区域者较生长于上喉区者预后佳,无颈淋巴结转移者较颈淋巴结转移者预后佳,病理分化好者较病理分化差者预后佳,手术治疗者较

单纯放射治疗者预后佳。

声门上区分为两个亚区:上喉区包括舌骨以上会厌、两侧杓会厌皱襞、两侧杓状软骨,上喉区以外的声门上区包括舌骨以下的会厌喉面、两侧喉室、两侧室带。我们资料中可以明确看到上喉区癌患者比上喉区以外者生存率差,可能是由于上喉区癌位于声门上区边缘,更容易向喉外扩散,也更容易发生颈淋巴结转移。肿瘤分化程度也是影响预后的因素之一,分化差即恶性程度高,其向周围组织浸润的能力强;分化差则细胞间的粘着力低,容易分离,因而易发生转移。

本研究多因素分析结果表明,原发灶治疗方式和颈淋巴结转移情况为影响声门上喉癌患者预后的独立因素,因此,对于声门上喉癌患者,选择以手术为主的治疗方式,同时积极处理临床颈淋巴结转移,对临床无颈淋巴结转移的T3以上患者行应施行Ⅱ、Ⅲ区颈淋巴结清扫术,Ⅲ区受累时行颈侧清扫术(Ⅱ、Ⅲ、Ⅳ),有望提高患者生存率,改善患者预后。

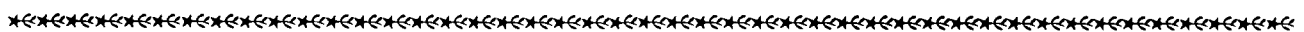
参考文献:

[1] 屠归益. 喉癌下咽癌现代理论与临床[M]. 济南:山东

科技出版社,2002. 464-5.

- [2] 李庆宏,屠规益,唐平章,等. 喉癌术前放射治疗及单纯手术疗效的比较[J]. 中华耳鼻咽喉科杂志, 1998, 33(6): 364-7.
- [3] Suarez C, Rodrigo JP, Herranz J, *et al.* Supraglottic laryngectomy with or without postoperative radiotherapy in supraglottic carcinoma[J]. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 1995, 104(5): 358-63.
- [4] 李进让. 声门上喉癌颈淋巴结处理的新进展[J]. 国外医学耳鼻咽喉科学分册, 1996, 20(1): 30-2.
- [5] Myers EN, Alvi A. Management of carcinoma of the supraglottic larynx: evolution, current concepts, and future trends[J]. *Laryngoscope*, 1996, 106(5Pt1): 559-67.
- [6] 时耀唏,关超,陈兆琳,等. 声门上喉癌颈淋巴结转移临床病理研究[J]. 中华耳鼻咽喉科杂志, 1990, 25(4): 234-6.
- [7] Resnick JM, Uhlman D, Niehans CA, *et al.* Cervical lymph node status and survival in laryngeal carcinoma: prognostic factors[J]. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 1995, 104(9Pt1): 685-94.
- [8] 杨安奎,曾宗渊,陈福进,等. 声门上喉癌隐性颈淋巴结转移对预后的影响[J]. 癌症, 2000, 19(7): 678-80.

(编辑 黄小延)



(上接第 235 页 to page 235)

异,而能否重建造血需要进一步作动物体内实验。

本实验首次研究了人胚 AGM 区基质细胞的造血支持作用,发现其具有在 Transwell 非接触及不加外源因子条件下长期维持脐血造血干/祖细胞的多系造血能力和高增殖潜能,且能一定程度上扩增 CD34⁺/CD34⁺CD38⁻ HSC 数量。推测 AGM 基质细胞的分泌型因子能维持脐血造血干细胞增殖和多系造血能力。证实了本室建立的人 AGM 细胞系 hAMG-S3,4 具有造血支持作用,为进一步研究人 AGM 区造血发育机制及建立诱导胚胎干细胞定向造血分化体系奠定了条件。

参考文献:

- [1] Taviani M, Coulombel L, Luton D, *et al.* Aorta-associated CD34⁺ hematopoietic cells in early human embryo [J]. *Blood*, 1996, 87(1): 67-72.
- [2] Medvinsky A, Dzierzak E. Definitive hematopoiesis is autonomously initiated by the AGM region [J]. *Cell*, 1996, 86(6): 897-906.
- [3] Cumano A, Ferraz JC, Klaine M, *et al.* Intraembryonic,

but not yolk sac hematopoietic precursors, isolated before circulation, provide long-term multilineage reconstitution [J]. *Immunity*, 2001, 15(3): 477-85.

- [4] 陈惠芹,张绪超,黄绍良,等. 人 AGM 区基质细胞系的建立及其生物学特性[J]. 中山大学学报(医学科学版), 2005, 26(1): 21-4.
- [5] Oostendorp RA, Harvey KN, Kusadasi N, *et al.* Stromal cell lines from mouse aorta-gonads-mesonephros subregions are potent supporters of hematopoietic stem cell activity[J]. *Blood*, 2002, 99(4): 1183-9.
- [6] Xu MJ, Tsuji K, Ueda T, *et al.* Stimulation of mouse and human primitive hematopoiesis by murine embryonic aorta-gonad-mesonephros-derived stromal cell lines [J]. *Blood*, 1998, 92(6): 2032-40.
- [7] Oostendorp RJ, Harvey KN, Kusadasi N, *et al.* Stromal cell lines from mouse aorta-gonads-mesonephros subregions are potent supporters of hematopoietic stem cell activity [J]. *Blood*, 2002, 99(4): 1183-9.
- [8] Dzierzak E. Ontogenic emergence of definitive hematopoietic stem cells [J]. *Curr Opin Hematol*, 2003, 10(3): 229-34.

(编辑 张恩健)