

DOI:10.11798/j.issn.1007-1520.202003016

· 论著 ·

影响喉癌患者预后的多因素分析

宋晓霞¹, 皇甫辉², 李莉³

(1. 山西医科大学, 山西太原 030001; 2. 山西医科大学第一医院耳鼻咽喉头颈外科, 山西太原 030001; 3. 山西医科大学基础医学院, 山西太原 030001)

摘要: **目的** 研究喉癌患者术后的远期疗效, 并分析影响喉癌患者预后的相关因素。**方法** 采用回顾性研究的方法, 将2007年1月—2016年7月就诊于山西医科大学第一医院耳鼻咽喉头颈外科并行手术治疗的325例喉癌患者纳入研究, 其中男296例, 女29例, 男女比例10.21:1; 年龄18~84岁, 平均年龄(62.00±9.84)岁。**结果** 本组喉癌患者5年累计总体生存率(COS)、疾病特异性生存率(CDSS)、无病生存率(DFS)分别为75.4%、78.2%、71.2%。单因素分析发现年龄、临床分期、T分级、淋巴结转移、复发、手术方式各临床因素间生存分布的差异具有统计学意义($P < 0.05$)。多因素分析显示年龄、复发、临床分期明显降低生存率($P < 0.05$)。**结论** 喉癌术后COS较高, 首选手术治疗是可行的, 复发、临床分期及年龄是影响喉癌患者术后生存的独立危险因素。

关键词: 喉癌; 术后; 预后; 单因素分析; 多因素分析

中图分类号: R739.65

Analysis of multiple factors affecting the postoperative survival prognosis of patients with laryngeal cancer

SONG Xiaoxia¹, HUANGFU hui², LI Li³

(1. Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, China; 2. Department of Otolaryngology Head and Neck Surgery, First Clinical Medical College, Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, China; 3. School of Basic Medical Sciences, Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, China)

Abstract: **Objective** To study the long-term efficacy and related influencing factors in patients with laryngeal cancer after surgery. **Methods** The clinical data of 325 patients with laryngeal cancer were collected and analyzed by a retrospective study. The patients were admitted to Department of Otolaryngology Head and Neck Surgery, First Clinical Medical College, Shanxi Medical University from January 2007 to July 2016, including 296 males and 29 females. The ratio of male to female was 10.21:1; aged from 18 to 84 years old with an average of (62.00±9.84) years. **Results** The overall 5-year survival rate, disease-specific survival rate, and disease-free survival rate of the cumulative survival curve were 75.4%, 78.2%, and 71.2%, respectively. Univariate analysis showed that there were significant differences between groups for the survival distribution of all clinical factors, including age, clinical stage, T grade, lymph node metastasis, recurrence, and surgical approach ($P < 0.05$). Multivariate analysis showed that age, recurrence, and clinical stage significantly reduced the survival rate ($P < 0.05$). **Conclusions** The 5-year survival rate of laryngeal cancer patients is high postoperative, and the first choice of surgical treatment is feasible. Recurrence, clinical stage and old age are independent risk factors for postoperative survival of patients with laryngeal cancer.

Keywords: Laryngeal cancer; Postoperative; Prognosis; Univariate analysis; Multivariate analysis

喉癌是头颈部常见的恶性肿瘤, 约占头颈肿瘤的13.9%, 占全身恶性肿瘤的2.1%, 96%~98%为鳞状上皮细胞癌。男女比例约为9:1, 我国癌症数

据显示, 2015年新发喉癌患者约2.64万例, 相关死亡患者约1.45万例, 约以每年万分之一的速度增长^[1]。2013年全球范围内统计因喉癌而死亡的人

第一作者简介: 宋晓霞, 女, 在读硕士研究生, 医师。
通信作者: 皇甫辉, Email: 13934518228@163.com

数达到 88 000 例,死亡人数较 1990 年的 76 000 例上升了近 13.6%^[2]。近年来综合治疗的理念被广泛应用于喉癌的晚期治疗,而且手术及放化疗等各种技术均有了很大的改进与提高,但喉癌总体疗效仍未见明显提高,不能令人满意。本文对就诊于山西医科大学第一医院行手术治疗的 325 例患者的临床资料及生存率进行统计分析,旨在研究这部分患者基本临床特征及影响预后的因素,为喉癌治疗策略的选择、治疗效果的预测提供依据。

1 资料与方法

1.1 临床资料

收集 2007 年 1 月—2016 年 7 月确诊并住院手术治疗的符合研究标准的喉癌患者 325 例,其中男 296 例,女 29 例;年龄 18~84 岁,平均年龄(62±9.84)岁;吸烟者 238 例,不吸烟者 87 例;肿瘤原发部位:声门型 188 例,声门上型 130 例(包含跨声门型 24 例),声门下型 7 例;临床分期:Ⅰ期 139 例,Ⅱ期 78 例,Ⅲ期 66 例,Ⅳ期 42 例;发生淋巴结转移 55 例,无淋巴结转移 270 例;手术方式:全喉切除术 40 例,喉部分切除术 285 例;复发 86 例。

1.2 纳入及排除标准

纳入标准:①所有患者病理诊断为喉鳞状上皮细胞癌及喉腺样囊性癌;②术前未进行放化疗;③首次进行手术治疗;④病历资料完整。排除标准:①外院治疗后复发而就诊的喉癌患者;②术前进行放化疗;③病历资料不完整。

1.3 研究方法

随访:所有患者均进行随访,随访方式包括门诊随访及电话随访,以手术日期为随访起点。生存时间:生存时间以手术日期为随访起点,按月计算,至失访、死亡或者最近一次随访时间结束,计算生存时间。指标分析:结合本组病历资料及查阅相关文献,选择年龄、性别、吸烟史、饮酒史、肿瘤原发部位、临床分期、淋巴结转移、T 分期、病理分级、手术方式、前联合受侵、声带固定、复发 13 项临床指标作为分析指标。

1.4 统计学方法

采用 SPSS22.0 软件进行分析,采用 Kaplan-Meier 进行生存率及单因素分析,并绘制患者的生存曲线,用 Log rank 检验计算累计疾病特异性生存率(cumulative disease specific survival, CDSS)、累计总体生存率(cumulative overall survival, COS)以及无

病生存率(disease-free survival, DFS)的差异性。采用 Cox 比例风险模型进行多因素分析。 $P < 0.05$ 被认为具有统计学意义。

2 结果

2.1 总体生存情况

325 例患者失访 25 例,随访率为 92.3%。总生存时间(67.3±37.4)个月,无病生存时间(62.1±38.0)个月。术后 1 年复发 33 例,术后 3 年复发 39 例,术后 5 年复发 71 例。死亡 83 例,其中因喉癌局部复发死亡 46 例,因远处转移死亡 17 例,因其他恶性肿瘤死亡 8 例,因其他原因死亡 12 例。

将患者死亡原因以喉癌作为终点事件,而死于其他原因的作为删失,由此统计得到 CDSS。不论死亡原因,将患者死亡作为终点事件,得出 COS。将患者术后第 1 次复发作为终点事件,得出 DFS。根据累计生存率曲线统计 5 年 COS、CDSS、DFS 分别为 75.4%、78.2%、71.2%。三者比较,CDSS 高于 COS 和 DFS,CDSS 与 DFS 差异有统计学意义($P < 0.05$),见图 1。

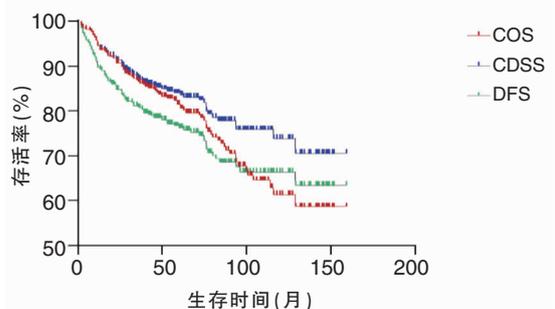


图 1 325 例患者生存曲线分析

2.2 人口统计学数据分析

本研究包括 325 例患者。患者人口统计学数据和临床数据见表 1,男女比例为 10.21:1。吸烟史占 73.2%,饮酒占 39.1%,声门型喉癌患病率高于非声门型喉癌(分别为 57.8%和 42.2%)。32.3%的患者出现前联合受累。早期(Ⅰ期和Ⅱ期)的患者多于晚期(Ⅲ期和Ⅳ期),分别为 66.8%和 43.2%,98.8%患者为鳞状上皮细胞癌。本组患者均接受手术治疗,主要手术方式为喉部分切除术(包括经口激光喉显微手术),全喉切除术占 12.3%。临床分期、淋巴结转移、T 分期、年龄、手术方式及复发是影响患者总体生存率的因素。

表1 本组患者临床数据统计 [例(%)]

临床因素	例数	死亡数	COS	χ^2	P
年龄(岁)				16.568	0.000
≤60	181(55.7)	65(35.9)	88.5		
>60	144(44.3)	18(12.5)	75.8		
性别				2.198	0.138
男	296(91.1)	77(26.0)	80.7		
女	29(8.9)	6(20.7)	88.6		
临床分期				12.539	0.006
I	139(42.8)	19(13.7)	91.2		
II	78(24.0)	25(32.1)	83.4		
III	66(20.3)	22(33.3)	69.9		
IV	42(12.9)	17(40.5)	63.3		
吸烟史				0.547	0.459
是	238(73.2)	59(24.8)	68.3		
否	87(26.8)	24(27.6)	81.6		
饮酒史				0.625	0.429
是	127(39.1)	28(22.0)	80.3		
否	198(60.9)	55(27.8)	83.3		
淋巴结转移				3.109	0.049
是	55(16.9)	20(36.4)	66.3		
否	270(83.1)	63(23.3)	84.6		
T分期				12.637	0.005
T1	141(43.4)	20(14.2)	90.6		
T2	98(30.1)	30(30.6)	81.5		
T3	62(19.1)	23(37.1)	68.4		
T4	24(7.4)	10(41.7)	60.8		
手术方式				7.567	0.006
喉部分切除术	285(87.7)	66(23.2)	84.3		
全喉切除术	40(12.3)	17(42.5)	60.4		
前联合受侵				1.913	0.167
是	105(32.3)	20(19.0)	79.4		
否	220(67.7)	63(28.6)	85.7		
声带固定				1.583	0.208
是	55(16.9)	19(34.5)	70.9		
否	270(83.1)	64(23.7)	83.6		
病理组织分类				1.046	0.306
鳞癌	321(98.8)	81(25.2)	81.5		
非鳞癌	4(1.2)	2(50.0)	75.0		
复发				79.840	0.000
是	86(26.5)	61(70.9)	43.9		
否	239(73.5)	22(9.2)	95.5		
病理分化程度				1.944	0.378
高分化	83(25.5)	24(28.9)	79.4		
中分化	170(52.3)	36(21.2)	85.9		
低分化	72(22.2)	23(31.9)	72.8		
肿瘤部位				6.523	0.089
声门型	188(57.8)	39(20.7)	88.0		
声门上型	106(32.6)	31(29.2)	75.9		
声门下型	7(2.2)	2(28.6)	60.0		
跨声门型	24(7.4)	11(45.8)	61.3		
术后放疗				0.436	0.509
是	37(11.4)	11(29.7)	69.1		
否	288(88.6)	72(25.0)	83.0		

注: COS: 累计总体生存率, 下表同。

2.3 影响预后的单因素分析

影响预后的单因素分析结果见表2。其中临床分期、淋巴结转移、T分期、年龄、手术方式各临床因素间有差异,具有统计学意义。复发也是影响喉癌患者CDSS的因素。

表2 影响预后单因素分析

影响因素	CDSS		DFS	
	χ^2	<i>P</i>	χ^2	<i>P</i>
临床分期	17.602	0.001	12.382	0.006
吸烟史	2.754	0.097	0.802	0.370
饮酒史	0.040	0.841	0.112	0.738
淋巴结转移	4.043	0.044	4.605	0.032
T分期	16.234	0.001	11.843	0.008
年龄	8.794	0.003	6.347	0.012
性别	2.512	0.113	0.847	0.357
肿瘤部位	7.637	0.054	2.921	0.404
手术方式	9.714	0.002	6.914	0.009
前联合受侵	1.281	0.258	0.313	0.576
声带固定	1.642	0.200	0.929	0.335
复发	107.421	0.000	—	—
病理组织分级	0.947	0.623	1.559	0.459

注:CDSS:累计疾病特异性生存率;DFS:无病生存率,下表同。

2.4 影响预后的多因素分析

以单因素分析时对喉癌预后具有统计学意义的指标(临床分期、淋巴结转移、T分期、年龄、手术方式、复发)进行Cox回归分析,其中DFS行Cox回归分析是不将复发纳入自变量,分析结果见表3。年龄及临床分期是影响患者COS、CDSS及DFS的独立危险因素($P < 0.05$),此外复发也是影响COS及CDSS的独立危险因素。

3 讨论

3.1 喉癌患者术后生存率分析

2018年第1版头颈部肿瘤NCCN临床实践指南指出美国早期喉癌首选放疗作为初始治疗方式,晚期喉癌以同步放化疗为主要治疗方式,而开放性手术更多地应用于非手术治疗后复发的挽救手

段^[3]。以英国为代表的欧洲国家,T1a~T2a期声门型和T1~T2期声门上型喉癌以放疗和激光喉显微术为主要治疗方案;大部分T2b~T3期声门型和T3期声门上型喉癌推荐同步放化疗作为标准非手术保喉策略,少部分经过选择的患者可在激光喉显微术或开放性喉功能保全手术后进行辅助放疗,放化疗不敏感、肿瘤残留或复发再考虑手术^[4]。我国因为经济、文化、依从性、认知水平等因素,喉癌治疗策略是以手术为主结合放化疗的综合治疗,在保证生存率的前提下,最大限度保留与修复喉功能,积极预防与治疗并发症,提高患者生活质量。本研究喉癌患者术后5年生存率为75.4%,胡昌辰等^[5]研究报告山西医科大学第一医院1988—2000年喉癌患者5年生存率为73.97%,与国内既往报道相一致。Steuer等^[6]研究表明过去40年内喉癌患者的5年生存率未见明显提高,反而略有降低,认为喉癌患者生存率未见明显改善与近年来手术方式的选择趋势的变化相关,而欧洲护理工作组报道5年生存率为59%^[7],东西方差异明显。对于早期喉癌患者,放疗与经口激光喉显微手术、开放性喉功能保全术相比,具有相近的生存率^[8]。对于晚期喉癌患者,大多数欧美国家将同步放化疗作为主要治疗模式,其不良反应不容忽视,患者常因吞咽困难而长期鼻饲,保留的喉器官功能已丧失,严重者出现治疗相关死亡^[9],并且放化疗失败患者行挽救手术的治疗手段相对有限^[10],Ferlito等^[11]研究表明总体上初始采取手术治疗的患者有更高的5年生存率。以上研究说明喉癌患者首选手术单纯治疗可以给患者带来益处,疗效是肯定,可以获得满意的临床疗效。尤其目前在我国因各种条件的限制,手术仍是喉癌的首选治疗方式。

近年来我们着眼于研究喉部各组织屏障及喉功能的解剖学基础^[12-13],结合肿瘤范围等选择术式,尽可能术中以肿瘤“立体切缘”切除肿瘤,同时尽可能保留解剖学结构,最大程度保留患者的喉功能,得到较满意的手术疗效,同时也是降低复发率的前提条件。

表3 影响预后多因素分析

影响因素	COS			CDSS			DFS		
	<i>P</i>	RR	95% CI	<i>P</i>	RR	95% CI	<i>P</i>	RR	95% CI
临床分期	0.002	2.006	1.291~3.117	0.000	2.609	1.560~4.364	0.004	0.542	0.357~0.825
年龄	0.001	2.114	1.344~3.325	0.042	1.652	1.017~2.682	0.011	1.815	1.149~2.866
复发	0.000	4.450	2.990~6.623	0.000	6.956	4.367~11.081	—	—	—

3.2 影响喉癌预后的因素分析

本研究表明复发、年龄及临床分期是影响喉癌患者术后预后的相关因素。其中复发是影响喉癌患者生存率的重要问题。Ansarin 等^[14]研究发现复发率与治疗方式无统计学差异,但却和手术切缘的状态相关。虽然术前通过影像学手段对喉肿瘤范围、浸润深度进行充分的评估,并且选择合适的手术方式并制定综合治疗方案,但是术中切缘多为黏膜切缘,而喉鳞状上皮细胞癌的生长是立体的,既有黏膜的受侵,也有黏膜下的扩展,手术医生在获取足够的深部切缘时往往面临很多困难,而且有些肿瘤切缘形态学上是正常的,但是其遗传物质却发生了改变,因此不能保证足够的安全切缘及肿瘤的完整切除。近年来我们应用窄带成像技术(narrow band imaging, NBI)在术中实时检测喉癌手术黏膜切缘,有利于喉癌病灶的精准切除和获得阴性切缘,降低复发风险。即使术中获得阴性切缘,但仍有部分患者出现原位复发,因此中晚期喉癌患者术后需根据有无淋巴转移及危险因素情况选择同步放化疗或者单纯放疗,治疗后根据病灶的反应情况,对铂类药物不敏感患者可予以免疫治疗。

喉的解剖及生理结构复杂,淋巴引流非常丰富^[15]。因此颈部淋巴转移是常见的临床表现,并且是降低患者生存率的重要因素。Trifiletti 等^[16]回顾性研究晚期头颈部鳞癌患者的生存资料,确认颈淋巴结转移数是影响患者预后的首要因素。本研究单因素分析时证实了这一点,但多因素分析显示淋巴结转移不是影响喉癌患者预后的独立危险因素,这可能是因为在进行多因素分析时复发作为最主要的影响因子,弱化其他的影响因子。有研究表明区域性淋巴结转移使生存率降低约 50%,因此颈部处理对颈部淋巴结的评估和治疗至关重要^[17],由于目前缺乏术前确诊是否有颈部隐匿性转移的有效手段,并且颈部淋巴结有较高的隐匿性转移,因此对于 cNO 喉癌患者建议进行预防性治疗,以降低局部复发率及远处转移率,但何时采取何种手术方式进行针对性治疗仍是目前争议的焦点。

年龄作为影响患者预后的独立危险因素,是因为老年患者免疫力和抵抗力随年龄的增加而降低,且多伴有不同程度的心肺功能障碍,术后恢复慢且并发症多,可能会加重原有基础疾病,导致预后不良。本研究中 60 岁以上的喉癌患者 5 年生存率为 75.8%,60 岁以下喉癌患者 5 年生存率为 88.5%,差异有统计学意义,因此临床上对高危人群即 60 岁

以上男性、或有长期吸烟饮酒史、或有喉癌家族史、或有从事化学品接触史或放射线接触史等危险因素的人应重点筛查,建议半年体检 1 次,对于普通人群,建议定期检查咽喉部情况,一般 1 年 1 次。同时应该注重老年喉癌患者术前心肺功能评估及多学科联合治疗,术后也要加强随访。我们建有完整的随访系统,术后随访规范化,患者的依从性提高,能够早期发现肿瘤复发或转移,利于采取进一步治疗措施。

本研究结果显示患者临床分期与术后 5 年生存率相关,临床分期越晚患者预后越差,早期(I、II 期)喉癌 5 年生存率为 82.3%,晚期(III、IV 期)喉癌 5 年生存率为 63.5%,差异有统计学意义。同时我们发现淋巴结转移以及 T 分期也与生存率有关,说明临床分期包含了肿瘤原发灶和淋巴结转移情况等信息,更能体现对患者预后的综合影响。在临床工作中,要综合考虑肿瘤范围、患者全身情况以及患者对保留喉功能的要求等情况,对年龄较大,全身状况不佳的晚期患者,倾向于行全喉切除术治疗,对年轻、心肺功能较好的患者,在保证生存率的前提下,可行喉部分切除术。

3.3 本研究的发现与不足

本研究发现复发是影响喉癌患者生存预后的独立危险因素,且复发率偏高,考虑可能与手术切缘的状态相关,但未行进一步研究。探讨术前、术中确定手术“立体切缘”的方法,将是下一步研究的重点。另外对于中晚期喉癌患者,未研究术前放化疗对患者生存率及生活质量的影响。另一方面,研究过程中发现,除喉癌患者的自身因素、肿瘤因素以及治疗方式是影响喉癌患者生存预后的因素外,失访患者临床资料的处理也对研究造成偏倚,本研究借鉴 Sessions 等^[18]的研究分析方法,研究结果与国内外研究基本一致,但如何降低失访率和规范化分析失访患者临床资料,以及进一步完善我科门诊随访系统仍是未来又一难题。

总之,喉癌患者首选手术治疗是可行的,部分病例结合术后放化疗治疗,术后总体生存率较高,对以手术治疗为主的喉癌临床治疗方案有较明确的指导意义,因此研究影响喉癌预后的影响因素,对指导喉癌患者以手术治疗为主的临床治疗意义重大。

参考文献:

[1] Chen W, Zheng R, Baade PD, et al. Cancer statistics in China,

- 2015[J]. CA Cancer J Clin,2016,66(2):115-132.
- [2] GBD 2013 Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990-2013: a systematic analysis for the global burden of disease study 2013 [J]. Lancet, 2015,385(9963):117-171.
- [3] Colevas AD, Yom SS, Pfister DG, et al. NCCN guidelines insights: head and neck cancers, version 1.2018[J]. J Natl Compr Canc Netw,2018,16(5):479-490.
- [4] Jones TM, De M, Foran B, et al. Laryngeal cancer: United Kingdom National Multidisciplinary guidelines [J]. J Laryngol Otol, 2016,130(S2):S75-S82.
- [5] 胡昌辰,王斌全,皇甫辉,等. 315 例外科治疗喉癌患者的生存分析[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志,2007,21(10):466-467.
- [6] Steuer CE, El-Deiry M, Parks JR, et al. An update on larynx cancer[J]. CA Cancer J Clin,2017,67(1):31-50.
- [7] Gatta G, Botta L, Sanchez MJ, et al. Prognoses and improvement for head and neck cancers diagnosed in Europe in early 2000s: the EURO-CARE-5 population-based study [J]. Eur J Cancer,2015,51(15):2130-2143.
- [8] Warner L, Chudasama J, Kelly CG, et al. Radiotherapy versus open surgery versus endolaryngeal surgery (with or without laser) for early laryngeal squamous cell cancer [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2014,12(12):CD002027.
- [9] Forastiere AA, Zhang Q, Weber RS, 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.
- [10] Hasan Z, Dwivedi RC, Gunaratne DA, et al. Systematic review and meta-analysis of the complications of salvage total laryngectomy [J]. Eur J Surg Oncol,2017,43(1):42-51.
- [11] Ferlito A, Coca-Pelaz A, Rodrigo JP, et al. New tumor phenotypes reported in the larynx in the last decades: a critique [J]. Am J Otolaryngol,2015,36(3):494-497.
- [12] 王娜,高伟,陈钢钢,等. 喉组织的肿瘤浸润“屏障”与“通道”的组织切片研究[J]. 医学研究杂志,2014,43(9):69-71.
- [13] 温树信,秦江波,王斌全,等. 喉功能保留外科相关的喉功能解剖[J]. 听力学及言语疾病杂志,2016,24(1):31-34.
- [14] Ansarin M, Santoro L, Cattaneo A, et al. Laser surgery for early glottic cancer: impact of margin status on local control and organ preservation [J]. Arch Otolaryngol Head Neck Surg, 2009, 135(4):385-390.
- [15] Birkeland AC, Beesley L, Bellile E, et al. Predictors of survival after total laryngectomy for recurrent/persistent laryngeal squamous cell carcinoma [J]. Head Neck,2017,39(12):2512-2518.
- [16] Trifiletti DM, Smith A, Mitra N, et al. Beyond positive margins and extracapsular extension: Evaluating the utilization and clinical impact of postoperative chemoradiotherapy in resected locally advanced head and neck cancer [J]. J Clin Oncol,2017,35(14):1550-1560.
- [17] Hamoir M, Schmitz S, Gregoire V. The role of neck dissection in squamous cell carcinoma of the head and neck [J]. Curr Treat Options Oncol,2014,15(4):611-624.
- [18] Sessions DG, Lenox J, Spector GJ. Supraglottic laryngeal cancer: analysis of treatment results [J]. Laryngoscope,2005,115(8):1402-1410.

(收稿日期:2019-12-04)

本文引用格式:宋晓霞,皇甫辉,李莉. 影响喉癌患者预后的多因素分析[J]. 中国耳鼻咽喉颅底外科杂志,2020,26(3):306-311. DOI:10.11798/j.issn.1007-1520.202003016

Cite this article as: SONG Xiaoxia, HUANGFU hui, LI Li. Analysis of multiple factors affecting the postoperative survival prognosis of patients with laryngeal cancer [J]. Chin J Otorhinolaryngol Skull Base Surg, 2020, 26(3): 306-311. DOI: 10.11798/j.issn.1007-1520.202003016