

DOI:10.11798/j.issn.1007-1520.202103267

· 咽喉疾病专栏 ·

喉鳞状细胞癌患者发生隐匿性淋巴结转移 风险预测模型的开发和验证

车琴¹, 王斌全², 皇甫辉², 郝晓龙¹, 秦艺骁¹

(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)

摘要: **目的** 对比分析喉鳞状细胞癌患者有隐匿性淋巴结转移和无隐匿性淋巴结转移患者之间的差异, 开发和验证发生隐匿性淋巴结转移风险的预测模型。**方法** 采取病例对照研究方法, 回顾性收集2005—2018年来山西医科大学第一医院耳鼻咽喉科就诊的喉癌患者的临床资料, 所有患者在术中均进行了功能性或根治性颈部淋巴结清扫术, 将符合条件的136例纳入本研究中, 按是否发生隐匿性淋巴结转移分为有隐匿性淋巴结转移组(46例)和无隐匿性淋巴结转移组(90例), 比较分析两组患者的年龄、病理分级、临床分期、肿瘤大小、浸润深度、切缘阴阳性、喉癌分型、会厌前间隙是否受侵、软骨是否受侵、前联合是否受侵等危险因素, 将差异具有统计学意义($P < 0.05$)的危险因素进一步行二元 Logistic 回归分析, 并由此建立一个可以预测其发生风险的预测模型。预测模型公式为: $\text{Logit}(P) = 0.262 + 1.010 \times X1 + 1.624 \times X2 + 1.205 \times X3 - 1.153 \times X4 - 2.270 \times X5$ ($X1 =$ 前联合受侵, $X2 =$ 肿瘤大小 $> 4 \sim 6$ cm, $X3 =$ 肿瘤大小 $> 2 \sim 4$ cm, $X4 =$ 中分化, $X5 =$ 高分化); 计算工作特征(ROC)曲线下面积(AUC)评价模型准确度; 利用 bootstrap 方法对模型进行内验证, 用 AUC 评价模型的区分度, 用校准图评价模型的一致性。**结果** 前联合受侵、病理分级低分化、肿瘤大小($> 2 \sim 4$ cm)是发生隐匿性淋巴结转移的独立危险因素($P < 0.05$), AUC 为 0.767, 95% CI 为 (0.679, 0.854), 予以 bootstrap 法内验证: AUC 为 0.757, 95% CI 为 (0.661, 0.841), 校准曲线与理想曲线较接近, 可认为预测结果与实际结果较一致。**结论** 前联合受侵、肿瘤大小($> 2 \sim 4$ cm)、病理分级低分化是发生隐匿性淋巴结转移的独立危险因素, 经评价和验证后, 得知此风险预测模型对预测是否发生隐匿性淋巴结转移的准确性较高。

关键词: 喉鳞状细胞癌; 隐匿性淋巴结转移; 危险因素; 预测模型

中图分类号: R739.65

Development and validation of a predictive model for the risk of occult lymph node metastasis in patients with laryngeal squamous cell carcinoma

CHE Qin¹, WANG Binquan², HUANGFU Hui², HAO Xiaolong¹, QIN Yixiao¹

(1. Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, China; 2. Department of Otolaryngology Head and Neck Surgery, the First Hospital, Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, China)

Abstract: **Objective** To compare and analyze the difference between laryngeal squamous cell carcinoma with or without occult lymph node metastasis, and to develop and validate a predictive model for the risk of occult lymph node metastasis. **Methods** To adopt the method of a case-control study, and retrospectively collect the clinical data of laryngeal cancer patients admitted to the Department of Otolaryngology, the First Hospital of Shanxi Medical University from 2005 to 2018. All patients underwent the operation of functional or radical neck lymph node dissection. In this study, 136 eligible patients were included. According to the occurrence of occult lymph node metastasis, they were divided into one group with occult lymph node metastasis (46) and another group without occult lymph node metastasis (90). The age, pathological grade, clinical stage, tumor size, depth of invasion, cancer positive or negative of cutting edge, classification of laryngeal

cancer, invasion of anterior epiglottic space, cartilage invasion, anterior commissure invasion and other risk factors were compared and analyzed between the two groups. The difference with statistically significant ($P < 0.05$) of risk factors between the two groups was further analyzed by binary Logistic regression. The established prediction model can predict the occurrence risk. The prediction model formula was: $\text{Logit}(P) = 0.262 + 1.010 \times X1 + 1.624 \times X2 + 1.205 \times X3 - 1.153 \times X4 - 2.270 \times X5$ ($X1 =$ anterior commissure invasion, $X2 =$ tumor size $>4 \sim 6$ cm, $X3 =$ tumor size $>2 \sim 4$ cm, $X4 =$ moderately differentiated, $X5 =$ well differentiated). At the same time, a scoring system was established to compare whether there was any difference between the two groups ($P < 0.05$). The area under the ROC curve (AUC) was calculated to evaluate the accuracy of the model. Bootstrap method was used for internal validation of the model, AUC was used to evaluate the differentiation of the model, and calibration map was evaluated the consistency of the model. **Results** Anterior syndesmosis invasion, poor differentiation and tumor size ($>2 \sim 4$ cm) were independent risk factors for occult lymph node metastasis ($P < 0.05$). The AUC was 0.767, 95% CI was (0.679, 0.854), which was verified by bootstrap method; AUC was 0.757, 95% CI was (0.661, 0.841). The calibration curve was close to ideal curve, which was considered as consistent with actual results. **Conclusions** Invasion of anterior commissure, tumor size ($>2 \sim 4$ cm) and poor pathological grade were independent risk factors for occult lymph node metastasis. After evaluation and verification, it was known that this risk prediction model had a high accuracy in predicting the occurrence of occult lymph node metastasis.

Keywords: Laryngeal squamous cell carcinoma; Occult lymph node Metastasis; Risk factors; Prediction model

喉鳞状细胞癌属于耳鼻咽喉头颈外科多发病及常见病,其具有一定的复发率,可高达23%^[1],其复发原因与多种因素有关,包括原发肿瘤部位、临床分期、病理分级、手术方式、辅助放化疗,是否有软骨、血管、神经、淋巴结受侵等^[1-2],其中独立危险因素淋巴结转移已被众多文献证实^[1,3-4],在临床中,医师通过术前检查发现了患者有颈部淋巴结的转移,则会常规选择功能性或者根治性颈部淋巴结清扫,这是我国公认的治疗方案;对于术前借助常规检查手段诊断为TxN₀M₀,而在术中或术后发现了有淋巴结转移的患者,既隐匿性淋巴结转移,对于这部分人来说,医生的手术方式选择尚无统一标准^[5],且隐匿性淋巴结发生率可高达16%~28%^[4-6],遂本研究欲通过对比有隐匿性淋巴结转移和无隐匿性淋巴结转移患者之间的差异来得到一个可以预测喉原发性鳞状细胞癌发生隐匿性淋巴结转移概率的模型,以期临床医师可以借助此概率预测模型选择最佳手术方案,从而降低隐匿性淋巴结转移的发生率。

1 资料与方法

1.1 研究对象

回顾性收集2005—2018年来山西医科大学第一医院耳鼻咽喉科就诊的喉癌患者,筛选符合纳入标准者,共136例,按是否发生隐匿性淋巴结转移分为有隐匿性淋巴结转移组(转移组)和无隐匿性淋巴结转移组(未转移组),其中转移组46例,未转移组90例;男129例,女7例;年龄18~85岁,平均年龄(62.23±9.84)岁。

1.2 纳入标准

①喉原发性鳞状细胞癌;②根据术前医师触诊、影像学诊断、病理活检等手段未发现颈部淋巴结有转移者,既术前符合TxN₀M₀诊断;③在术中均行功能或根治性颈部淋巴结清扫术。

1.3 排除标准

①喉继发性鳞状细胞癌;②术前已诊断有淋巴结转移者;③术中或术后未送淋巴结病理标本者;④资料及信息不完善者;⑤术前已接受过手术、放化疗等治疗者。

1.4 研究因素

①年龄经正态性检验属于非正态分布;②肿瘤分型、分期采用AJCC(2017第八版)标准;③软骨受侵;④会厌前间隙受侵;⑤前联合受侵;⑥肿瘤大小(根据CT、电子喉镜报告值以及术中所见)按各径向平均直径分为0~2 cm、>2~4 cm、>4~6 cm 3个组;⑦浸润深度:黏膜层、黏膜下层、肌层、软骨层4组;⑧病理分级分为高分化、中分化、低分化3组;⑨术中切缘是否阳性。

1.5 统计学方法

采用SPSS 25.0软件进行统计运算。本研究中因年龄不符合正态分布($P < 0.05$)而采用秩和检验,计数资料在转移组和未转移组间比较中采用 χ^2 检验或Fisher确切概率法。筛选出差异具有统计学意义($P < 0.05$)的影响因素,再进一步行二元Logistic回归分析,最终得到一个可以预测有无隐匿性淋巴结转移的模型,用曲线下面积(AUC)评价模型准确度,AUC越接近1说明模型准确越高。借助R语言软件,利用bootstrap法行内验证,并计算AUC和绘制校准图,AUC越接近1说明模型区分度越好,

校准曲线与理想曲线越一致,说明预测结果与实际结果越符合。

2 结果

2.1 筛选危险因素

经统计学对比组间差异,发现病理分级、临床分期、肿瘤大小、浸润深度、软骨受侵、前联合受侵对是否转移差异具有统计学意义($P < 0.05$);T分期、喉癌分型、切缘阴阳性、会厌前间隙对是否转移差异无统计学意义($P > 0.05$),经秩和检验,年龄在转移组和

未转移组间差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表1。

2.2 二元 Logistic 回归分析

筛选病理分级、肿瘤大小、浸润深度、侵犯软骨、前联合受侵等差异具有统计学意义的指标进一步行二元 Logistic 回归分析,其中临床分期存在极端值,临床分期为 I 期和 II 期的转移比例均为 0%,会影响独立影响因素的结果,所以不进一步分析其影响,余经分析后发现前联合受侵、病理分级低分化、肿瘤大小($> 2 \sim 4$ cm)是发生隐匿性淋巴结转移的独立危险因素($P < 0.05$)。见表2。

表1 隐匿性淋巴结转移的单因素分析 [例(%)]

临床因素	未转移组($n=90$)	转移组($n=46$)	统计值	P
年龄(岁)	63.5	60.5	-1.459	0.144
病理分级			12.802	0.002
低分化	10(11.1)	16(34.8)		
中分化	56(62.2)	25(54.3)		
高分化	24(26.7)	5(10.9)		
T分期			-	0.069
I	6(6.7)	0(0.0)		
II	38(42.2)	13(28.3)		
III	26(28.9)	17(37.0)		
IV	20(22.2)	16(34.8)		
临床分期			41.549	0.000
I	6(6.7)	0(0.0)		
II	38(42.2)	0(0.0)		
III	27(30.0)	14(30.4)		
IV	19(21.1)	32(69.6)		
肿瘤大小(cm)			-	0.003
0~2	40(44.4)	8(17.4)		
>2~4	49(54.4)	36(78.3)		
>4~6	1(1.1)	2(4.3)		
浸润深度			-	0.009
肌层	37(41.1)	13(28.3)		
黏膜下层	18(20.0)	3(6.5)		
软骨层	35(38.9)	30(65.2)		
喉癌分型			-	0.096
声门	29(32.2)	7(15.2)		
声门上	56(62.2)	36(78.3)		
声门下	5(5.6)	3(6.5)		
切缘			-	0.179
阴性	88(97.8)	42(91.3)		
阳性	2(2.2)	4(8.7)		
会厌前间隙			-	0.274
未受侵	73(81.1)	33(71.7)		
受侵	17(18.9)	13(28.3)		
侵犯软骨			-	0.004
未受侵	55(61.1)	16(34.8)		
受侵	35(38.9)	30(65.2)		
前联合			-	0.044
未受侵	42(46.7)	13(28.3)		
受侵	48(53.3)	33(71.7)		

表2 隐匿性淋巴结转移危险因素的二元 Logistic 回归分析

指标	β	SE	Wald χ^2	P	OR	95% CI
侵犯软骨	0.767	0.496	2.393	0.122	2.153	0.815 ~ 5.691
前联合受侵	1.010	0.455	4.925	0.026	2.746	1.125 ~ 6.703
肿瘤大小(cm)						
>2~4	1.205	0.531	5.153	0.023	3.337	1.179 ~ 9.446
>4~6	1.624	1.474	1.213	0.271	5.072	0.282 ~ 91.164
病理分级						
中分化	-1.153	0.525	4.821	0.028	0.316	0.113 ~ 0.884
高分化	-2.270	0.701	10.475	0.001	0.103	0.026 ~ 0.408
浸润深度						
黏膜下层	-0.121	0.769	0.025	0.875	0.886	0.196 ~ 4.000

2.3 隐匿性淋巴结转移预测模型的建立与评价

根据筛选出的独立影响因素,我们得到了一个预测隐匿性淋巴结转移的模型:即 $\text{Logit}(P) = 0.262 + 1.010 \times X1 + 1.624 \times X2 + 1.205 \times X3 - 1.153 \times X4 - 2.270 \times X5$ ($X1 =$ 前联合受侵, $X2 =$ 肿瘤大小 $>4 \sim 6$ cm, $X3 =$ 肿瘤大小 $>2 \sim 4$ cm, $X4 =$ 中分化, $X5 =$ 高分化)。

构建工作特征(ROC)曲线,从ROC曲线检验预测模型的检验效能来看,AUC为0.767,95%CI为(0.679,0.854),见图1,其AUC >0.5 且介于0.7~0.9,说明这个模型的准确性较好,可以较好地预测有无隐匿性淋巴结转移的发生。

2.4 验证预测模型

利用bootstrap法对模型进行内验证,自抽样次数 $B = 1\ 000$,用AUC评价模型区分度,用校准图评价模型一致性,其中AUC为0.757,95%CI为(0.661,0.841),AUC越接近1说明模型的可信度越高,此模型校准曲线与理想曲线较接近,可认为预测结果与实际结果较一致。见图2、3。

3 讨论

隐匿性淋巴结转移不仅在估计喉癌的预后及复发中发挥着重要作用,而且也是术者选择治疗方案时不可忽略的一条重要危险因素,众多学者对发生隐匿性淋巴结的危险因素进行了探讨,胡晨等^[7]认为癌症T分期与隐匿性淋巴结转移有密切关联,但有国外研究者^[8]认为发生隐匿性淋巴结转移与T分期无关,并且提出对于声门上所有 N_0 患者予以颈淋巴结清扫的观点;在本文的研究中也显示肿瘤的T分期在两组间的差异经比较无统计学意义;除此之外,国内外众多学者研究^[7, 9-11]显示肿瘤分型、切缘阴阳性、病理分级是隐匿性淋巴结转移的独立危险因素,认为声门上型喉癌比声门型喉癌更容易发生隐匿性淋巴结转移,考虑这与声门上上部拥有丰富的淋巴血管网有关;还认为切缘阳性患者的预后、复发率均优于切缘阴性者,但在本研究中显示肿瘤分型、切缘阴阳性各因素间差异均无统计学

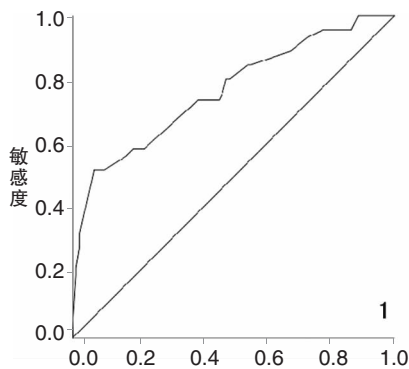


图1 评价隐匿性淋巴结转移预测模型的ROC曲线

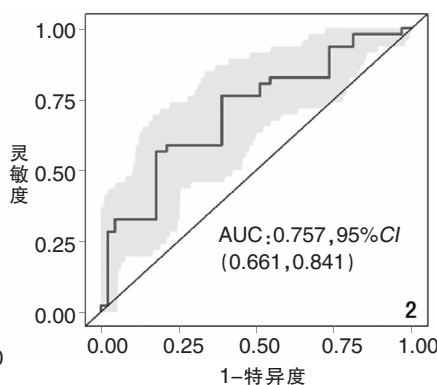


图2 验证预测模型的ROC曲线

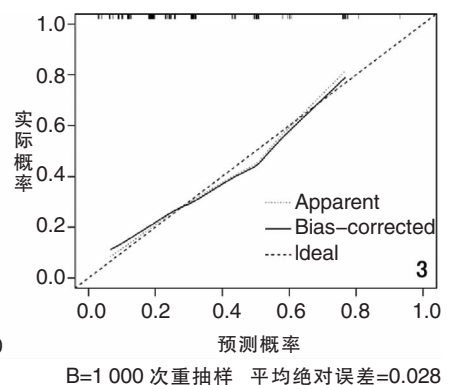


图3 验证预测模型的校准图

意义;关于病理分级方面,本研究得出的结论与其他文献研究结果相符,即以低分化为参照,中分化是否转移比值比是低分化的0.316倍,高分化是否转移比值比是低分化的0.103倍,可见低分化肿瘤发生隐匿性淋巴结转移的概率要显著高于中、高分化;还有一些国外研究学者似乎把研究重点放到了会厌前间隙、前联合、软骨、血管、神经是否有受侵等危险因素上,在Mnejja等^[5]研究中得出会厌前间隙受累是发生隐匿性淋巴结转移的危险因素,而软骨、喉外侵犯与发生淋巴结转移各因素间差异均无统计学意义,在本研究中也得出了同样结论,即软骨是否受侵对预测淋巴结转移无统计学意义,除病理分级外,本研究通过二元逻辑回归还得出前联合受侵、肿瘤大小(>2~4 cm)、病理分级低分化是发生隐匿性淋巴结转移的独立影响因素($P < 0.05$),在其他条件不变的情况下,前联合为阳性的患者比前联合为阴性的患者更容易发生转移,前联合为阳性的患者发生转移的比值比为2.746,在肿瘤大小中,肿瘤大小在>2~4 cm范围内比值比为3.337,所以有理由认为肿瘤在>2~4 cm范围内比在0~2 cm范围内更容易发生隐匿性淋巴结转移。

目前临床手术医师面对的一个难题在于不能提前发现隐匿性转移淋巴结的存在,文献报道隐匿性淋巴结转移的概率可达16%~28%^[4,6],已是一个相对较高的概率,而且实际发生情况可能比文献报道的要更高,因为许多病理切片可能没有检查出微转移灶的存在,所以提高隐匿性淋巴结转移的诊断率是必须的,我们理想治疗模式是在最大化减轻手术(主要是颈部淋巴结清扫)并发症的前提下又能及时清除掉微转移灶淋巴结,虽然目前针对于隐匿性转移淋巴结的检查手段在逐步增加,其中包括传统影像学检查手段CT、颈部彩超、PETCT,但对于<1 cm的微转移灶检出率仍较小,因而预测价值有限^[12],所以诸多研究者们将重点放在了生化指标及基因检测中去,如血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、一氧化氮合酶2(nitric oxide synthase 2, NOS2)、癌胚抗原(carcino-embryonic antigen, CEA)、血清白细胞分化抗原44拼接变异体6(CD44v6)、血清白细胞分化抗原133(CD133)等,赵彦等^[13]的研究显示:CEA含量与淋巴结转移率呈正相关性;VEGF阳性表达、II型NOS2阳性表达同声门上型喉癌淋巴结转移间也有统计学差异^[14],有文献报道^[15]在喉癌组织中CD44v6及CD133蛋白表达阳性率明显高于正常喉

黏膜组织,但其临床实际应用价值还需要提高,也需要更多实验加以验证。而本研究不同于以往学者的研究,重点在于建立了Logistic回归预测模型,此预测模型经ROC曲线评价,其准确性得到了一定肯定,AUC为0.767,在0.7~0.9范围内,可认为具有中等准确性,除此之外,本研究还对每个独立影响因素病理分级、肿瘤大小分别做出了ROC评价,病理分级AUC为0.657,肿瘤大小AUC为0.643,说明了在本研究中的每个独立影响因素对诊断是否发生隐匿性淋巴结转移的效果良好。此模型在一定意义上为临床医师在决定手术方案时提供了一定的参考,有文献报道称如果发生隐匿性淋巴结转移的风险超过15%~20%就有必要行颈部淋巴结的清扫^[12,16],结合本研究,尤其是对于前联合阳性、病理分级为低分化、肿瘤大小>2 cm的患者,在考虑是否行颈淋巴结清扫的时候要慎重,绝大多数手术医师会选择行前哨淋巴结的活检,认为如果前哨淋巴结未发现淋巴结转移,则颈部其他分区可以不行进一步的淋巴结清扫手术,反之,则必须行淋巴结清扫手术;但据文献报道其也存在一定的漏诊率,可达7.6%^[16],所以要提高隐匿性转移淋巴结的诊断率,临床医师除了从触诊、影像学、生化、病理等综合考虑外,还可以综合分析前联合、病理分级、肿瘤大小等危险因素,以求我们可以达到在尽量缩小手术范围的同时又不漏掉微转移灶的存在。

综上所述,经二元逻辑回归来看前联合、病理分级、肿瘤大小(>2~4 cm)对是否转移是独立影响因素($P < 0.05$),由此本研究还建立了预测模型: $\text{Logit}(P) = 0.262 + 1.010 \times X_1 + 1.624 \times X_2 + 1.205 \times X_3 - 1.153 \times X_4 - 2.270 \times X_5$ ($X_1 =$ 前联合, $X_2 =$ 肿瘤大小>4~6 cm, $X_3 =$ 肿瘤大小>2~4 cm, $X_4 =$ 中分化, $X_5 =$ 高分化),经评价和验证后,此模型的准确性较高,可以较好地预测发生隐匿性淋巴结转移的风险。

但此模型也有一定的局限性,此模型选择的样本局限在某一个医院,且时间范围跨度大,在筛选时也去掉了临床资料不完整者,可能会产生潜在偏移,需要更多大样本多中心研究数据加以验证,以提高模型的临床应用效果。

参考文献:

- [1] Brandstorp-Boesen J, Sorum Falk R, Folkvard Evensen J, et al. Risk of recurrence in laryngeal cancer[J]. PLoS One, 2016, 11

- (10): e0164068.
- [2] 唐瑶, 沈晓辉, 钱晓云, 等. 喉癌术后复发时间的相关因素及预后分析[J]. 中国耳鼻咽喉颅底外科杂志, 2019, 25(2): 177-182.
- [3] 李文静, 杨娜, 尤建强, 等. 老年喉癌颈部淋巴结转移的临床分析[J]. 中国老年学杂志, 2020, 40(15): 3192-3194.
- [4] Ozdek A, Sarac S, Akyol MU, et al. Histopathological predictors of occult lymph node metastases in supraglottic squamous cell carcinomas[J]. Eur Arch Otorhinolaryngol, 2000, 257(7): 389-392.
- [5] Mnejja M, Hammami B, Bougacha L, et al. Occult lymph node metastasis in laryngeal squamous cell carcinoma: therapeutic and prognostic impact[J]. Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis, 2010, 127(5): 173-176.
- [6] Zhang B, Xu ZG, Tang PZ. Elective lateral neck dissection for laryngeal cancer in the clinically negative neck[J]. J Surg Oncol, 2006, 93(6): 464-467.
- [7] 胡晨, 张明, 薛继尧, 等. cN0 声门上型喉癌的颈淋巴结隐匿性转移及处理[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2020, 34(7): 615-617.
- [8] Motiee Langroudi M, Amirzargar B, Amali A, et al. Rate of Occult Cervical Lymph Node Involvement in Supraglottic Squamous Cell Carcinoma[J]. Iran J Otorhinolaryngol, 2017, 29(92): 133-136.
- [9] 应海岳, 吴海涛. 喉癌临床 N0 级颈淋巴结转移的特点[J]. 中国耳鼻咽喉头颈外科, 2006, 13(8): 523-525.
- [10] 孙越峰. 喉癌手术切缘的研究进展[J]. 临床耳鼻咽喉科杂志, 2001, 15(9): 428-430.
- [11] Sanabria A, Shah JP, Medina JE, et al. Incidence of occult lymph node metastasis in primary larynx squamous cell carcinoma, by subsite, T classification and neck level: A systematic review[J]. Cancers (Basel), 2020, 12(4): 1059.
- [12] 李晓雨, 李进让, 郭红光. 区域性颈清扫术对 cN0 喉癌术后病理颈淋巴结阳性的疗效分析[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2017, 31(23): 1793-1796.
- [13] 赵彦, 游宾, 侯生才, 等. 癌胚抗原预测食管癌淋巴结转移的临床价值[J]. 中华消化外科杂志, 2015, 14(12): 1006-1011.
- [14] 李翔宇, 王吉选, 孙海燕, 等. T₃、T₄ 期声门型喉癌患者出现颈部淋巴结转移的相关因素分析[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2015, 29(17): 1517-1518, 1521.
- [15] 戎美燕, 温树信, 王斌全, 等. 肿瘤干细胞标志物 CD44v6 在喉鳞癌中的表达及意义[J]. 当代医学, 2012, 18(8): 2-4.
- [16] Höft S, Maune S, Muhle C, et al. Sentinel lymph-node biopsy in head and neck cancer[J]. Br J Cancer, 2004, 91(1): 124-128.

(收稿日期:2020-11-02;网络首发:2021-07-30)

本文引用格式: 车琴, 王斌全, 皇甫辉, 等. 喉鳞状细胞癌患者发生隐匿性淋巴结转移风险预测模型的开发和验证[J]. 中国耳鼻咽喉颅底外科杂志, 2021, 27(5): 517-522. DOI:10.11798/j.issn.1007-1520.202103267

Cite this article as: CHE Qin, WANG Binquan, HUANGFU Hui, et al. Development and validation of a predictive model for the risk of occult lymph node metastasis in patients with laryngeal squamous cell carcinoma[J]. Chin J Otorhinolaryngol Skull Base Surg, 2021, 27(5): 517-522. DOI:10.11798/j.issn.1007-1520.202103267