

DOI:10.11798/j.issn.1007-1520.202524446

· 综述 ·

喉癌术前淋巴结转移预测的研究进展

张芸沅, 雍军

(新疆医科大学第一附属医院耳鼻咽喉头颈外科, 新疆 乌鲁木齐 830000)

摘要:喉癌是否发生淋巴结转移是决定治疗方案和预测患者预后的关键因素。术前准确评估淋巴结状态对于临床决策至关重要。目前,临床主要依赖影像学检查来评估喉癌患者的淋巴结转移情况,但这些方法存在局限性,难以在避免漏诊隐匿性淋巴结转移和避免不必要的过度治疗之间找到平衡点。针对喉癌术前淋巴结转移的预测问题,本文着重从临床外周血、影像学、生物标记物、前哨淋巴结活检等多个角度进行综述,并对包括影像组学、机器学习在内的新技术方法进行总结。

关键词:喉癌;颈部;淋巴结转移;隐匿性转移

中图分类号:R739.65

Research progress in preoperative prediction of lymph node metastasis in laryngeal cancer

ZHANG Yunfeng, YONG Jun

(Department of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery, the First Affiliated Hospital of Xin jiang Medical University, Urumqi 830000, China)

Abstract: Whether lymph node metastasis occurs in laryngeal cancer is a crucial factor in determining the treatment and predicting the prognosis of patients. Accurate preoperative assessment of the lymph node status is of vital importance for clinical decision-making. Currently, the clinical evaluation of lymph node metastasis in patients with laryngeal cancer mainly relies on imaging examination. However, these methods have limitations, and it is difficult to find a perfect solution for avoiding the missed diagnosis of occult lymph node metastasis without unnecessary overtreatment of lymph node. Regarding the prediction of preoperative lymph node metastasis in laryngeal cancer, this paper focuses on elaborating from multiple perspectives, such as clinical peripheral blood, imaging, biomarkers, sentinel lymph node biopsy, and summarizes new technical methods including radiomics and machine learning.

Keywords: Laryngeal cancer; Cervical; Lymph node metastasis; Occult metastasis

喉癌是目前临床上最常见的头颈部恶性肿瘤之一,鳞状细胞癌是最常见的病理类型^[1],喉癌患者的发病率和死亡率正逐年增加。目前,手术仍是喉癌的首选治疗方式,通过切除已发生病变的组织,有效提高患者生存率^[2]。然而喉所在解剖部位周围有极其丰富的淋巴组织,病变组织易发生淋巴结转移,从而使喉癌患者的预后变差^[3]。有研究表明,无论采取哪种治疗方式,淋巴结区域受累会使喉癌患者总的生存率降低 30% ~ 50%^[4-5]。此外,复发和远处转移的风险也会大大的增加^[6]。目前,临床中检查患者淋巴结是否转移主要依靠触诊、B 超、

CT、MRI、PET-CT 等方式,有些病理性淋巴结转移无法通过常规检查手段被检测出来。这种在临床上未被检测到、但在显微镜下却发现淋巴结内存在癌细胞的现象,称为隐匿性淋巴结转移。喉癌患者中有高达 37.5% 的病例可能存在隐匿性转移^[7],极大地增加了患者疾病治疗的困难及负担。因此,改善喉癌患者淋巴结转移的术前评估手段在准确诊断疾病、选择治疗策略以及改善预后方面均具有重要意义。本文系统总结了术前预测喉癌颈淋巴结转移的一些参数及其研究进展。

第一作者简介:张芸沅,女,在读硕士研究生。
通信作者:雍军,Email:Yongjun589@163.com

1 喉癌淋巴结转移的规律、特点及临床意义

喉癌经颈淋巴结转移最常见的区域通常是Ⅱ~Ⅳ区淋巴结^[8]。Ⅰ和Ⅴ区淋巴结受影响的几率很低,在大多数已明确有淋巴结转移的病例中,Ⅱ~Ⅳ区几乎同时被累及^[9]。除此之外,颈淋巴结转移的方向常为同侧或双侧,甚至对侧的可能性也不小^[10]。同时,临床上淋巴结的转移因肿瘤原发部位、肿瘤分级及T分期等而异。局部淋巴结转移在喉癌的治疗和预后中起着至关重要的作用,对于CN⁺患者,常规行双侧颈淋巴结清扫术,而对于CN⁰患者是否需行颈淋巴结清扫仍有争议。Prasad等^[11]研究表明许多临床淋巴结阴性的患者可能有隐匿性淋巴结转移,接受颈淋巴结清扫术不仅能改善对疾病的控制,还能确定是否需辅助治疗。

2 临床外周血相关指标预测喉癌淋巴结转移

2.1 炎症相关指标

众所周知,炎症与肿瘤的发展之间存在相互影响的关系^[12]。炎症细胞浸润肿瘤微环境中,通过炎症反应促进肿瘤的生长、浸润、侵袭和转移。外周血中的中性粒细胞、淋巴细胞、单核细胞、血小板等数值或比值均可反应肿瘤的炎症状况^[13]。微环境中的肿瘤相关中性粒细胞主要促进肿瘤的增殖、转移和肿瘤血管生成^[14]。患者中性粒细胞与淋巴细胞比值(neutrophil to lymphocyte ratio, NLR)的升高表明炎症因子的增加,庞振文等^[15]发现,术前NLR高的喉癌患者相应的淋巴结转移率及转移度较高,呈正相关。高伟等^[16]研究表明声门上型喉癌颈淋巴结转移组患者的中性粒细胞、血小板计数、NLR及血小板与淋巴细胞比值(platelet to lymphocyte ratio, PLR)均显著高于无颈淋巴结转移者,且 $NLR \geq 1.93$ 、 $PLR \geq 224.50$ 是影响声门上型喉癌颈淋巴结转移的独立危险因素($P < 0.05$)。Salzano等^[17]分析显示,在其所研究的人群中,NLR值为2.26对应于淋巴结隐匿性转移有20%概率。NLR的增加与发生淋巴结隐匿性转移的概率成正比,NLR值为4.09,对应于淋巴结隐匿性转移发生的风险约为90%。高梦莹等^[18]在研究中确定 $PLR > 156.54$ 时声门上型喉癌患者淋巴结转移可能性大。

血清C反应蛋白(c-reactive protein, CRP)是对机体炎症反应较敏感的标志物之一,其水平在组织

损伤或感染的反应中升高,Chen等^[19]认为CRP水平升高与喉癌的临床淋巴结状态相关,可作为预测喉癌侵袭性的标志物之一。赵国锋等^[20]也发现有颈部淋巴结转移组CRP水平高于无颈部淋巴结转移组,差异有统计学意义($P < 0.001$)。

2.2 血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、一氧化氮(nitric oxide, NO)

VEGF能够发挥特异性作用使血管内皮细胞增生、迁徙,参与肿瘤的血管形成过程^[21]。NO是一种信号,表明了淋巴管内皮细胞的增生,该信号的传递过程进一步形成淋巴管,从而使肿瘤发生淋巴结转移^[22]。这两者作为反映血管内皮功能的活性物质,均在促进肿瘤生成和侵袭中具有重要意义。

有研究表明喉癌患者中有淋巴结转移者VEGF水平更高^[23]。陈英杰^[24]发现喉癌患者血清VEGF、NO水平异常增高,且发生颈淋巴结转移的患者增高程度更为明显,其增高水平与颈淋巴结转移风险呈正相关。同时,为了探究NO、VEGF预测喉癌颈淋巴结转移的价值,李志勇等^[25]采用受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线和曲线下面积(area under the curve, AUC)比较VEGF、NO各自单独检测和联合检测时的预测价值,发现两者联合检测的AUC最大,这说明NO、VEGF两者联合检测在喉癌颈淋巴结转移上有更高的预测价值。

2.3 胃蛋白酶原(pepsinogen, PG)

PG是胃蛋白酶的前体,根据其生化和免疫化学特性分为PGI和PGII。既往研究报道,酸性和非酸性胃内容物的反流都可能引发喉部黏膜病变,流行病学研究进一步证实,胃食管反流与喉癌之间存在密切关联^[26]。因PG裂解生成的胃蛋白酶反流至咽喉部,反复刺激黏膜上皮形成慢性炎症,进而可能诱发癌症。有研究通过酶联免疫吸附法检测血清PGI、PGII水平,发现喉癌淋巴结转移组PGI水平低于未转移组、PGII水平高于未转移组,同时提示了PGI与淋巴结转移呈负相关,PGII与淋巴结转移呈正相关^[27],这表明PGI、PGII异常表达与喉癌患者发生淋巴结转移有关。

3 影像学相关指标预测喉癌淋巴结转移

3.1 B超、CT、MRI、PET-CT

B超、CT、MRI、PET-CT是目前术前常用于评估喉癌患者淋巴结状态的检查方法,这些检查方法都

有其独特的优势及局限性。CT 和 MRI 对淋巴结受累的敏感性和特异性有限,因为它们主要依赖于淋巴结大小,据报道,CT 在标准影像学检查中检测淋巴结受累的诊断准确率仅为 60% ~ 80%^[28-29],使用 CT 图像来区分良性炎症和恶性转移是具有挑战性的,尤其是当涉及到 < 5 mm 的淋巴结转移时,这种情况在转移性淋巴结中占据了相当大的比例^[30-31]。简而言之,这意味着在 CT 图像上,小尺寸的淋巴结转移往往难以被准确识别和诊断。与之相比,超声的主要缺陷是对颈深部淋巴结的评估缺乏可靠性^[32],且依赖于操作者的经验丰富程度。PET-CT 能够用于评估颈部淋巴结的代谢活动,进而为判定淋巴结是否发生转移提供具体依据。就现有文献来看,针对喉癌开展的特异性 PET-CT 研究,其评价情况不容乐观^[33]。

3.2 多层螺旋 CT

马智慧等^[34]针对喉癌患者实施多层螺旋 CT 检查,结果显示,喉癌多层螺旋 CT 检查诊断颈部淋巴结转移结果灵敏度(93.18%)、特异度(89.47%)、准确度(92.06%)均明显高于常规超声检查(75.00%、7.89%、69.84%),两者差异明显($P < 0.05$)。张培栋等^[35]用多层螺旋 CT 检测了 146 例喉癌患者的颈部淋巴结转移状态,结果灵敏度、特异度、准确度分别为 95.0% (19/20)、98.4% (124/126)、97.9% (143/146),表明多层螺旋 CT 预测喉癌淋巴结转移的效能较高。

3.3 PET-MR

Platzek 等^[36]证实了 PET-MRI 在检测淋巴结高代谢方面优于 PET-CT,并发现两者有统计学意义。尽管有相关报道称 PET-MRI 预测头颈癌颈部淋巴结的转移的准确性并没有显著提高。但是 Crimi 等^[37]的研究结果表明 PET-MRI 头颈部鳞状细胞癌患者的颈部分期方面优于增强 MRI。目前关于 PET-MRI 检测头颈恶性肿瘤患者淋巴结转移缺乏大量的研究,可以预见到的是,对喉癌患者而言,PET-MRI 未来将是非常友好的一个候选诊疗技术。

3.4 影像学组

考虑到影像学诊断的主观性,近年来,基于大数据的影像学组学研究应运而生,许多文献报道显示该技术在甲状腺癌、胃癌、宫颈癌及直肠癌等肿瘤术前评估淋巴结转移状态方面具有良好的辨识效能。荷兰学者 Lambin 等^[38]在 2012 年就提出了影像学组学的概念,即通过某些影像学特征,把无法量化的图像转化为特定的数据,并结合临床和病理构建模型用

以协助临床诊疗。Zhao 等^[39]开发并验证了一个结合影像组学特征和独立临床因素(肿瘤 T 分期、肿瘤原发部位等)的 CT 影像组学模型,丰富的影像组学特征分析提供了比肉眼读数更详细的肿瘤生物学和微环境信息,这比临床模型或 CT 报告对我们更有利,可以作为预测淋巴结转移的一种非常方便和有效的工具。

4 生物标记物层面预测喉癌淋巴结转移

生物标记物是当前研究的热点和攻坚难点,鉴于其涵盖范围广泛、分类繁杂,本文扼要梳理了近些年已发表的、与喉癌淋巴结转移密切相关,且具备统计学意义的部分研究数据指标,并依据生物学作用对这些指标展开了分类。

4.1 蛋白酶相关

4.1.1 Toll 样受体 (toll like receptor, TLR) Toll4 是一种识别受体,通过参与肿瘤细胞的增殖、调节免疫细胞的代谢等过程,其表达更易增强癌细胞的侵袭性、造成肿瘤的增殖转移^[40]。在将 100 例喉癌患者分为淋巴结转移组和淋巴结未转移组的研究中,发现发生淋巴结转移的喉癌患者外周血 TLR4 水平更高^[41],即两者呈正相关。

然而,不同的 TLR 有不同的表现。TLR5 是与 TLR4 作用相反的一类受体。蒋怀礼等^[42]通过检测肿瘤组织与癌旁组织中 TLR5 的表达,发现 TLR5 的激活抑制喉癌鳞状细胞增殖,具有成为新的治疗喉癌靶点的巨大潜力。

4.1.2 Caveolin-1 蛋白 Caveolin-1 蛋白是一种细胞表面的穴样内陷中的主要膜内蛋白,在信号的传导中起一定的作用。有研究结果提示^[43]在喉癌患者中,那些存在颈部淋巴结转移的患者,无论是在基因层面还是在蛋白质水平上,Caveolin-1 蛋白的表达水平都显著高于那些没有颈部淋巴结转移的患者。分析 Caveolin-1 蛋白可能通过诱导血管生成进而促进喉癌侵袭和颈淋巴结转移,这表明 Caveolin-1 蛋白的表达水平可能与喉癌的淋巴结转移状态有关,其表达量的增加可能与淋巴结转移的发生有关。

4.1.3 Smad4 蛋白 Smad4 最初是胰腺癌的肿瘤抑制因子,后来发现其表达水平与甲状腺癌、食管癌、胰腺癌等多种恶性肿瘤有关。卢岩等^[44]通过纳入 65 对老年喉癌患者标本作为研究对象进行免疫组织化学法检测,发现有颈淋巴结转移的喉癌组 Smad4 阳性表达率低于无淋巴结转移的喉癌组,其

阳性表达率随喉癌病理分化程度的降低而下降,推测 Smad4 发挥抑癌基因的作用。

4.1.4 染色体分离样蛋白 1 (chromosomal segregation like protein 1, CSE1L) 与 Smad4 蛋白相似的是, CSE1L 已被证实在乳腺肿瘤、结直肠肿瘤、肺肿瘤中均呈高表达。有研究结果显示^[45]在喉癌患者中, 39 例有淋巴结转移患者中 CSE1L 蛋白阳性表达率分别为 97%, 37 例无淋巴结转移患者中 CSE1L 蛋白阳性表达率为 38%, 可见颈部淋巴结发生转移的群体其 CSE1L 蛋白的阳性表达率显著高于那些颈部淋巴结没有转移的群体, 并且这种差异在统计学上是显著的。这一发现提示 CSE1L 有可能成为预测喉癌患者颈部淋巴结转移的生物学标志物。

4.1.5 MTA1 蛋白 MTA1 蛋白是一种肿瘤转移相关抗原。张海利等^[46]在 40 例喉癌组织样本的研究中, 发现那些有颈淋巴结转移的样本中 MTA1 蛋白的阳性表达率高达 79%, 而没有颈淋巴结转移的样本中 MTA1 蛋白的阳性表达率则为 42%。统计学分析显示, MTA1 蛋白的高表达与颈淋巴结转移之间存在显著的相关性 ($P < 0.05$), 这表明 MTA1 蛋白的高水平表达可能促进了颈淋巴结的转移。

4.2 基因及非编码 RNA

龚志涛等^[47]的研究第一次证明 *PCDH20* 基因的低表达与喉癌患者的淋巴结转移相关。Bayır 等^[48]将 *TAGLN* 和 *CFLI* 确定为可能的靶基因, 通过验证发现 *CFLI* 的下调和 *TAGLN* 的上调与晚期喉癌局部淋巴结转移有关。然而, 它们的联合作用及其与肿瘤转移的关系有待于进一步的研究。有其他研究发现^[49]在喉癌患者中, miRNA-29c 的表达量相较于正常组织显著降低, 特别是在那些伴有淋巴结转移的喉癌患者中, miRNA-29c 的表达量也显示出较低的水平。基于这一发现, 研究者提出了一个观点, 即通过提高 miRNA-29c 的表达水平, 可能能够有效抑制喉癌 Hep-2 细胞的增殖和侵袭能力。

还有一些非编码 RNA 发挥调控基因的功能作用, 在喉癌的相关研究中, 非编码 RNA 主要指长链非编码 RNA (long non-coding RNA, lncRNA) 及环状 RNA (circular RNA, circRNA)。近年来, lncRNA 在喉癌进展过程中所发挥的作用, 已成为众多研究报道的焦点内容^[50]。其中大多数的研究聚焦于喉癌的诊断及预后, 尽管有一些例外, 但全球范围内 lncRNA 在喉癌患者中的过度表达普遍与肿瘤进展加快、病理分化程度、临床分期恶化、颈部淋巴结转移、放射敏感性降低、总生存期差和整体预后较差相

关^[51]。例如 miR-145-5p 表达下调^[52]、miR-143-3p 表达下调^[53]会抑制喉癌细胞的增殖和转移。少数涉及到喉癌淋巴结转移的研究如 Fang 等^[54]采用实时荧光定量 PCR 检测 hsa-miR-29c-3p 在 96 例喉癌组织中的表达, 发现有颈部淋巴结转移的患者其表达水平下调。在对比 52 例喉癌患者和 49 例声带息肉患者的血清样本后, Wang 等^[55]研究发现, 那些存在淋巴结转移的喉癌患者中, miR-21 的表达水平显著高于那些没有淋巴结转移的患者。这一结果表明, miR-21 的高表达与喉癌患者的淋巴结转移现象有密切关联。还有研究^[56]提出了一种新的环状 RNA, 即 Circ-RANBP9, 他们发现 Circ-RANBP9 的下调与喉癌的淋巴结转移相关 ($P = 0.046$), 并证明 Circ-RANBP9 在抑制喉癌中发挥重要作用。

4.3 细胞周期调节因子

4.3.1 Cyclin D1 Cyclin D1 是细胞周期的核心正向调节因子, 其在人类肿瘤发生中是一个公认的致癌基因, 在多种恶性肿瘤中都报道了该因子水平的升高。Chinnathambi 等^[57]进行的一项研究显示, 19 例头颈恶性肿瘤患者中有 13 例 (68.4%) cyclin D1 过表达, 与淋巴结转移阳性呈正相关。Sinha 等^[58]研究发现在 70 例患者中有 38 例出现淋巴结转移, 其中 34 例 cyclin D1 过表达, 结果具有统计学意义 ($P = 0.032$), 证明淋巴结转移阳性与肿瘤中 cyclin D1 过表达有关。因此, 可以推测随着 cyclin D1 的表达水平的增加, 淋巴结转移阳性的可能性也增加。

4.3.2 Ki-67 Ki-67 是一种核非组蛋白, 在活跃增殖的正常细胞和肿瘤细胞中均可检测到 Ki-67 的表达^[59]。对于喉癌患者, Ki-67 与喉病变的严重程度、TNM 分期及淋巴结转移相关^[60]。

4.4 趋化因子受体 (chemokine receptor, CCR)

CCR7 作为一种化学引诱剂与其配体结合, 介导头颈部肿瘤颈淋巴结转移^[61], 并显著调节基质金属蛋白酶-9 (matrix metalloproteinase-9, MMP-9) 的表达。Rachmadi 等^[62]检测到血清 MMP-9 表达量 ≥ 100.29 预测喉癌患者颈淋巴结转移的敏感性为 90%, 特异性为 80%。CCR7 表达量为 98.86 时预测淋巴结转移的敏感性为 100%, 特异性为 80%。提示 MMP-9 和 CCR7 是预测喉癌淋巴结转移的重要标志物, 且对预测转移有显著的敏感性。

近年来, 众多分子标记物逐渐显现出作为喉癌预测工具的潜力。然而, 与乳腺癌、结肠癌或肺癌等其他肿瘤类型相比, 目前对喉癌生物标志物的认知

尚不够清晰明确,其价值多处于“未经证实”状态,部分标志物的临床相关性仍有待深入探究。在复杂精细的统计分析支撑下开展前瞻性研究,将有助于明确这些标记物在预测、诊断喉癌淋巴结转移方面的效能,从而为生物靶向治疗的顺利开展奠定基础,推动喉癌治疗水平的提升与发展。

5 前哨淋巴结活检(sentinel lymph node biopsy,SLNB)

前哨淋巴结指肿瘤通过淋巴管扩散到淋巴结池中遇到的第一梯队淋巴结。在1996年,Alex等^[63]针对声门上癌患者成功实施了首次SLNB,该活检能够反映区域淋巴结微转移的发生状况。鉴于前哨淋巴结可精准体现区域淋巴结的病理状态,借助分级连续切片技术以及免疫组织化学方法,能够达成较为精确的转移检测效果,有研究评估了SLNB识别口咽、喉及下咽鳞状细胞癌颈部淋巴结转移的诊断准确性,其敏感性和阴性预测值的合并估计值分别为0.93和0.97^[64]。

然而,如果前哨淋巴结的解剖位置能够体现淋巴的直接引流,那么当前哨淋巴结可能处于颈部不同水平这一现象被发现时,则意味着在部分情形下,肿瘤的引流取决于个体独特的解剖通路^[65]。如此一来,前哨淋巴结会处于难以预测的位置,进而使前哨淋巴结的定位工作面临更大挑战。现有医疗技术^[66]在实施表面麻醉之后,于肿瘤周边或者肿瘤内部注入放射性示踪剂(^{99m}Tc 纳米胶体),继而开展淋巴显像操作,以此显示前哨淋巴结。

值得注意的是,此前的研究均未考量肿瘤位置对喉癌SLNB结果所具有的潜在影响,这也使得在喉癌病例中运用SLNB的可行性始终处于争议之中。Sahafi等^[67]运用术中注射放射性示踪剂进行研究,得出SLNB的准确性和可行性可能与喉部肿瘤的位置有关的结论,他们发现SLNB技术的灵敏度在总体研究对象中为75%,声门上区肿瘤为100%,声门/跨声门区肿瘤为67%。

6 新的技术——机器学习

机器学习作为人工智能的一个子领域,可以从大量多样化的数据样本中提取模式和规律,通过开发算法来创建模型,进而实现对新数据的预测和决策。简而言之,机器学习使计算机能够通过从数据中学习来提高结论的准确性^[68]。

有研究基于主流的机器学习方法和美国国立癌症研究所监测、流行病学和最终结果(surveillance, epidemiology and end results,SEER)数据库^[69],建立喉癌患者淋巴结转移的预测模型。发现5种机器学习模型,包括广义线性模型、梯度提升、决策树、随机森林、神经网络,在识别淋巴结转移高风险喉癌患者中展现出了良好的预测能力,为临床医师识别淋巴结转移高风险喉癌患者提供参考。展现出机器学习技术对帮助开发预测喉癌淋巴结转移模型的可能性。基于当前人工智能的发展趋势,机器学习将会成为未来疾病诊疗过程中不可或缺的一环。

7 总结与展望

淋巴结转移在喉癌患者的治疗计划制定和预后评估中扮演着关键角色。术前能够精确评估淋巴结的状况对于指导临床治疗决策和提高患者的生存预后至关重要。对于术前淋巴结呈阴性状态的患者,究竟是否应预防性地施行颈部淋巴结清扫术,当前既无明确的规定,也缺乏相应的指南可供遵循。非手术器官保存方案的兴起及其所展现出的有效性,再加上内镜手术作为原发性肿瘤治疗手段的引入,令情况变得愈发复杂^[70]。有研究表明^[71]在喉癌患者中,肿瘤部位、肿瘤大小和T分级与淋巴结转移的几率显著相关,如果术前对淋巴结进行过度评估,对没有淋巴结转移的患者而言,行颈淋巴结清扫术并不会会有更好的预后,且不排除出现喉返神经麻痹、血肿、乳糜漏等并发症的可能。然而,当喉癌淋巴结隐匿性转移的风险超过15%~20%时需要进行选择颈部淋巴结清扫术的手术理念已被广泛接受^[72],综上所述,既要避免过度治疗,又要采取更为有效的防止肿瘤复发、转移的治疗措施,我们就需要更精准的预测喉癌术前淋巴结转移的风险。

目前,尽管在预测喉癌术前淋巴结转移方面还存在一些挑战,但影像组学和机器学习等新兴技术的研究进展为这一领域带来了希望。同时,分子标记物的研究也在不断取得突破。预计未来我们能够更准确地预测喉癌患者的淋巴结转移情况和范围,这将有助于开发针对性的药物,并为患者提供更个性化的治疗方案和更优质的治疗策略,从而使患者获得最大的益处,实现患者和医疗效果的双赢。

参考文献:

[1] 陈曦,陆兆屹.早期声门型喉癌的治疗进展[J].中国耳鼻咽喉

- 颅底外科杂志,2024,30(3):1-8.
- [2] Deng K, Yao J, Zeng S, et al. The effect of surgery plus intensity-modulated radiotherapy on treatment in laryngeal cancer: A clinical retrospective study[J]. *Cancer Res Clin Oncol*,2022,148(2):517-525.
- [3] Vander Poorten V, Meulemans J, Beitler JJ, et al. Salvage surgery for residual or recurrent laryngeal squamous cell carcinoma after (Chemo) radiotherapy: Oncological outcomes and prognostic factors[J]. *Eur J Surg Oncol*,2021,47(11):2711-2721.
- [4] Tomik J, Składzień J, Modrzejewski M. Evaluation of cervical lymph node metastasis of 1400 patients with cancer of the larynx[J]. *Auris Nasus Larynx*,2001,28(3):233-240.
- [5] Li X, Di B, Shang Y, et al. Clinicopathologic risk factors for distant metastases from head and neck squamous cell carcinomas[J]. *Eur J Surg Oncol*,2009,35(12):1348-1353.
- [6] Marchi F, Missale F, Sampieri C, et al. Laryngeal compartmentalization does not affect the prognosis of T3-T4 laryngeal cancer treated by upfront total laryngectomy[J]. *Cancers (Basel)*,2020,12(8):2241.
- [7] 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.
- [8] Molteni G, Nocini R, Mattioli F, et al. Impact of lymph node ratio and number of lymph node metastases on survival and recurrence in laryngeal squamous cell carcinoma[J]. *Head Neck*,2023,45(9):2274-2293.
- [9] Heng Y, Xu C, Lin H, et al. Management of clinically node-negative glottic squamous cell carcinoma patients according to risk-scoring model for occult lymph node metastases[J]. *Laryngoscope Investig Otolaryngol*,2022,7(3):715-722.
- [10] Lim YC, Choi EC, Lee JS, et al. Is dissection of level IV absolutely necessary in elective lateral neck dissection for clinically N0 laryngeal carcinoma? [J]. *Oral Oncol*,2006,42(1):102-107.
- [11] Prasad A, Carey RM, Panara K, et al. Nodal metastasis in surgically treated laryngeal squamous cell carcinoma[J]. *Head Neck*,2023,45(9):2303-2312.
- [12] Qi H. Role and research progress of hematological markers in laryngeal squamous cell carcinoma[J]. *Diagn Pathol*,2023,18(1):50.
- [13] Şahin B, Akyol M, Özel HE, et al. Correlation of clinical and pathological diagnosis and inflammatory markers for patients undergoing laryngeal microsurgery[J]. *Voice*,2022,36(6):882. e9-882. e15.
- [14] Petrova MP, Eneva MI, Arabadjiev JJ, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio as a potential predictive marker for treatment with pembrolizumab as a second line treatment in patients with non-small cell lung cancer[J]. *Biosci Trends*,2020,14(1):48-55.
- [15] 庞振文,黄愉峰,杨爱芳,等. 喉癌患者术前中性粒细胞/淋巴细胞比值与淋巴结转移的相关性研究[J]. *山东大学耳鼻喉眼学报*,2020,34(6):58-62.
- [16] 高伟,邬信芳,孟朝瞰,等. 中性粒细胞与淋巴细胞比值与血小板计数对声门上型喉癌淋巴结转移的预测价值[J]. *海南医学*,2021,32(8):986-989.
- [17] Salzano G, Perri F, Maglito F, et al. Pre-Treatment neutrophil-to-lymphocyte and platelet-to-lymphocyte ratios as predictors of occult cervical metastasis in clinically negative neck supraglottic and glottic cancer[J]. *Pers Med*,2021,11(12):1252.
- [18] 高梦莹,娄卫华. 术前 NLR、PLR 对声门上型喉癌颈部淋巴结转移的预测价值[J]. *河南外科学杂志*,2022,28(4):31-35.
- [19] Chen HH, Wang HM, Fan KH, et al. Pre-treatment levels of C-reactive protein and squamous cell carcinoma antigen for predicting the aggressiveness of pharyngolaryngeal carcinoma[J]. *PLoS One*,2013,8(1):e55327.
- [20] 赵国锋,胡艳红,王东海. 喉肿瘤患者术前 C 反应蛋白检测的临床意义[J]. *中国耳鼻咽喉头颈外科*,2014,21(8):433-434.
- [21] 李改玲,任芳,冯巍. 中晚期子宫颈鳞癌同步放化疗前后血清 E-cadherin、VEGF、nm23-H1 变化及预测价值[J]. *分子诊断与治疗杂志*,2020,12(2):185-189.
- [22] Celenk F, Bayramoglu I, Yilmaz A, et al. Expression of cyclooxygenase-2, 12-lipoxygenase, and inducible nitric oxide synthase in head and neck squamous cell carcinoma [J]. *Craniofac Surg*,2013,24(4):1114-1117.
- [23] 舒中献,詹红星,王越,等. 外周血 NLR、VEGF、miRNA let-7a 水平与喉癌患者淋巴结转移的相关性[J]. *分子诊断与治疗杂志*,2023,15(4):647-650.
- [24] 陈英杰. 血清 VEGF、NO 水平变化与喉癌患者颈淋巴结转移的关联性分析[J]. *实验与检验医学*,2018,36(4):588-590.
- [25] 李志勇,马鹏,彭涛,等. 血清一氧化氮、血管内皮生长因子水平与喉癌患者颈部淋巴结转移的关系[J]. *癌症进展*,2020,18(8):831-834.
- [26] Wang SM, Freedman ND, Katki HA, et al. Gastroesophageal reflux disease: a risk factor for laryngeal squamous cell carcinoma and esophageal squamous cell carcinoma in the NIH-AARP diet and health study cohort [J]. *Cancer*,2021,127(11):1871-1879.
- [27] 张义,王志平,崔子峰,等. 外周血胃蛋白酶原、Toll 样受体 4 对喉癌诊断价值及其与淋巴转移相关性[J]. *创伤与急危重病医学*,2022,10(6):461-463,466.
- [28] Sun J, Li B, Li CJ, et al. Computed tomography versus magnetic resonance imaging for diagnosing cervical lymph node metastasis of head and neck cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. *Onco Targets Ther*,2015,8(8):1291-1313.
- [29] van den Bosch S, Vogel WV, Raaijmakers CP, et al. Implications of improved diagnostic imaging of small nodal metastases in head and neck cancer: Radiotherapy target volume transformation and dose de-escalation [J]. *Radiother Oncol*,2018,128(3):472-478.
- [30] Yan HJ, Mao WJ, Yu RX, et al. Preoperative clinical characteristics predict recurrent laryngeal nerve lymph node metastasis and overall survival in esophageal squamous cell carcinoma: a retrospective study with external validation [J]. *Front Oncol*,2022,12:859952.
- [31] Wakita A, Motoyama S, Sato Y, et al. Evaluation of metastatic lymph nodes in cN0 thoracic esophageal cancer patients with in-

- consistent pathological lymph node diagnosis[J]. *World J Surg Oncol*, 2020,18(1):111.
- [32] Yoon DY, Hwang HS, Chang SK, et al. CT, MR, US,18F-FDG PET/CT, and their combined use for the assessment of cervical lymph node metastases in squamous cell carcinoma of the head and neck[J]. *Eur Radiol*,2009,19(3):634-642.
- [33] Al-Ibraheem A, Abdulkadir AS, Al-Adhami D, et al. The prognostic and diagnostic value of [18F]FDG PET/CT in untreated laryngeal carcinoma[J]. *Clin Med*,2023,12(10):3514.
- [34] 马智慧,葛新然,朱宏,等. 多层螺旋 CT 在喉癌及咽喉癌颈部淋巴结转移中的诊断价值[J]. *中国医学文摘(耳鼻咽喉科学)*,2022,37(4):79-80.
- [35] 张培栋,凌鑫,王敏杰. 多层螺旋 CT 在喉癌及咽喉癌颈部淋巴结转移中的诊断价值[J]. *癌症进展*,2019,17(19):2333-2335.
- [36] Platzek I, Beuthien-Baumann B, Schneider M, et al. PET/MRI in head and neck cancer: initial experience[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*,2013,40(1):6-11.
- [37] Crimi F, Borsetto D, Stramare R, et al. [18F]FDG PET/MRI versus contrast-enhanced MRI in detecting regional HNSCC metastases[J]. *Ann Nucl Med*,2021,35(2):260-269.
- [38] Lambin P, Rios-Velazquez E, Leijenaar R, et al. Radiomics: extracting more information from medical images using advanced feature analysis[J]. *Eur J Cancer*,2012,48(4):441-446.
- [39] Zhao X, Li W, Zhang J, et al. Radiomics analysis of CT imaging improves preoperative prediction of cervical lymph node metastasis in laryngeal squamous cell carcinoma[J]. *Eur Radiol*,2023,33(2):1121-1131.
- [40] 李晨媛,孙圣荣. Toll 样受体 4 与恶性肿瘤关系研究进展[J]. *中华实用诊断与治疗杂志*,2019,33(10):1025-1028.
- [41] 付晴. 基于外周血 TLR4、NLR 水平构建预测喉癌患者淋巴结转移的列线图模型[J]. *实用癌症杂志*,2024,39(12):2073-2077.
- [42] 蒋怀礼,沈纳,周雷,等. Toll 样受体-5 在喉鳞状细胞癌中的表达及作用[J]. *中国耳鼻咽喉科杂志*,2020,20(3):238-244.
- [43] 黄清丽,皇甫辉,史敏,等. 喉鳞癌 caveolin-1 和 MVD 表达及与颈淋巴结转移的关系[J]. *中国医药导报*,2011,8(8):25-26,28.
- [44] 卢岩,康健. Smad4 在老年喉鳞癌患者中的表达及其临床意义[J]. *中国现代医学杂志*,2018,28(5):29-32.
- [45] 张继华,李浩,张媛媛,等. CSE1L 在人喉鳞癌颈淋巴结转移中的作用研究[J]. *河北医科大学学报*,2021,42(12):1417-1420,1436.
- [46] 张海利,温树信,高伟,等. MTA1 在喉鳞癌中的表达及其与淋巴转移关系的研究[J]. *中国药物与临床*,2016,16(10):1460-1461.
- [47] 龚志涛,胡国华. PCDH20 在喉鳞癌中的表达及与预后的关系[J]. *基因组学与应用生物学*,2018,37(6):2770-2775.
- [48] Bayır Ö, Aşık MD, Saylam G, et al. Differentially expressed genes related to lymph node metastasis in advanced laryngeal squamous cell cancers[J]. *Oncol Lett*,2022,24(5):409.
- [49] 张朝晖,金巧智,马志超,等. miRNA-29c 在喉癌组织中的表达及对喉癌 Hep-2 细胞增殖、侵袭的影响[J]. *中国现代医生*,2020,58(20):36-39.
- [50] 邓陈虎,马俭,张丙文,等. LncRNA 在喉癌发病机制中的作用及其研究进展[J]. *中国耳鼻咽喉颅底外科杂志*,2019,25(1):99-103.
- [51] Cossu AM, Mosca L, Zappavigna S, et al. Long non-coding RNAs as important biomarkers in laryngeal cancer and other head and neck tumours[J]. *Int J Mol Sci*,2019,20(14):3444.
- [52] Gao W, Zhang C, Li W, et al. Promoter methylation-regulated miR-145-5p inhibits laryngeal squamous cell carcinoma progression by targeting FSCN1[J]. *Mol Ther*,2019,27(2):365-379.
- [53] Han L, Tang M, Xu X, et al. MiR-143-3p suppresses cell proliferation, migration, and invasion by targeting Melanoma-Associated Antigen A9 in laryngeal squamous cell carcinoma[J]. *Cell Biochem*,2019,120(2):1245-1257.
- [54] Fang R, Huang Y, Xie J, et al. Downregulation of miR-29c-3p is associated with a poor prognosis in patients with laryngeal squamous cell carcinoma[J]. *Diagn Pathol*,2019,14(1):109.
- [55] Wang J, Zhou Y, Lu J, et al. Combined detection of serum exosomal miR-21 and HOTAIR as diagnostic and prognostic biomarkers for laryngeal squamous cell carcinoma[J]. *Med Oncol*,2014,31(9):148.
- [56] Wang Z, Gu J, Yan A, et al. Downregulation of circ-RANBP9 in laryngeal cancer and its clinical significance[J]. *Ann Transl Med*,2021,9(6):484.
- [57] Chinnathambi PS, Deepak Kumar B. Immunoexpression of cyclin d1 in head and neck squamous cell carcinomas - Correlation with histopathological grade and clinical parameters[J]. *Diagn Pathol Oncol*,2021,6(2):99-104.
- [58] Sinha S, Das S, Mohiyuddin SMA. Evaluation of cyclin d1 and human epidermal growth factor receptor 2 neu protein expression in head and neck squamous cell carcinoma[J]. *Cureus*,2023,15(2):e35526.
- [59] Gioacchini FM, Alicandri-Ciufelli M, Magliulo G, et al. The clinical relevance of Ki-67 expression in laryngeal squamous cell carcinoma[J]. *Eur Arch Oto-rhino-l*,2015,272(7):1569-1576.
- [60] Cavaliere M, Bisogno A, Scarpa A, et al. Biomarkers of laryngeal squamous cell carcinoma: a review[J]. *Ann Diagn Pathol*,2021,54:151787.
- [61] Al-Jokhadar M, Al-Mandily A, Zaid Kh, et al. CCR7 and CXCR4 expression in primary head and neck squamous cell carcinomas and nodal metastases-a clinical and immunohistochemical study[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*,2017,18(4):1093-1104.
- [62] Rachmadi L, Laelasari E, Susanto YDB, et al. MMP-9 and CCR7 as possible predictors of lymph node metastasis in laryngeal squamous cell carcinoma[J]. *Iran J Pathol*,2023,18(2):156-164.
- [63] Alex JC, Krag DN. The gamma-probe-guided resection of radiolabeled primary lymph nodes[J]. *Surg Oncol Clin N Am*,1996,5(1):33-41.
- [64] van den Bosch S, Czerwinski M, Govers T, et al. Diagnostic test accuracy of sentinel lymph node biopsy in squamous cell carcinoma of the oropharynx, larynx, and hypopharynx: A systematic review

and meta-analysis[J]. Head Neck,2022,44(11):2621–2632.

[65] Shoaib T, Soutar DS, MacDonald DG et al. The accuracy of head and neck carcinoma sentinel lymph node biopsy in the clinically N0 neck[J]. Cancer,2001,91(11):2077–2083.

[66] Driessen DAJJ, Arens AIJ, Dijkema T, et al. Sentinel node identification in laryngeal and pharyngeal carcinoma after flexible endoscopy-guided tracer injection under topical anesthesia: A feasibility study[J]. Head Neck,2023,45(6):1359–1366.

[67] Sahafi P, Saber Tanha A, Daghighi M, et al. Intra-operative lymphatic mapping and sentinel node biopsy in laryngeal carcinoma using radiotracer injection[J]. Ann Nucl Med,2024,38(10):795–801.

[68] 高美虹,尚学群. 利用人工智能预测癌症的易感性、复发性和生存期[J]. 生物化学与生物物理进展,2022,49(9):1687–1702.

[69] 申帆,王永存,马万瑞,等. 基于机器学习预测新诊断喉癌患者的淋巴结转移[J]. 中国肿瘤,2023,32(12):956–964.

[70] 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.

[71] Pan Y, Zhao X, Zhao D, et al. Lymph nodes dissection in elderly patients with T3-T4 laryngeal cancer[J]. Clin Interv Aging,2020,15:2321–2330.

[72] Coskun HH, Medina JE, Robbins KT, et al. Current philosophy in the surgical management of neck metastases for head and neck squamous cell carcinoma[J]. Head Neck,2015,37(6):915–926.

(收稿日期:2024–11–03)

本文引用格式:张芸沅,雍军. 喉癌术前淋巴结转移预测的研究进展[J]. 中国耳鼻咽喉颅底外科杂志, 2025,31(2):91–98. DOI: 10.11798/j.issn.1007–1520.202524446

Cite this article as:ZHANG Yunfeng, YONG Jun. Research progress in preoperative prediction of lymph node metastasis in laryngeal cancer [J]. Chin J Otorhinolaryngol Skull Base Surg, 2025,31(2):91–98. DOI:10.11798/j.issn.1007–1520.202524446