

125例 cT1-2N0 舌鳞癌治疗后复发的相关因素分析

韩建民^{1,2}, 伍国号^{1,2}, 曾宗渊^{1,2}, 陈福进^{1,2},
陈文宽^{1,2}, 李浩^{1,2}, 宋明^{1,2}, 孙传政^{1,2}

Postoperative Recurrence-related Factors of 125 Patients with cT1-2N0 Squamous Cell Carcinoma of the Oral Tongue

HAN Jian-Min^{1,2}, WU Guo-Hao^{1,2}, ZENG Zong-Yuan^{1,2}, CHEN Fu-Jin^{1,2},
CHEN Wen-Kuan^{1,2}, LI Hao^{1,2}, SONG Ming^{1,2}, SUN Chuan-Zheng^{1,2}

1. 华南肿瘤学国家重点实验室,
广东 广州 510060
2. 中山大学肿瘤防治中心
头颈科,
广东 广州 510060

1. State Key Laboratory of
Oncology in South China,
Guangzhou, Guangdong, 510060,
P. R. China
2. Department of Head and Neck
Surgery,
Cancer Center,
Sun Yat-sen University,
Guangzhou, Guangdong, 510060,
P. R. China

通讯作者:伍国号

Correspondence to:WU Guo-Hao

Tel:86-20-87343306

E-mail:yudfang@yahoo.com.cn

收稿日期:2006-07-20

修回日期:2007-03-15

[ABSTRACT] BACKGROUND & OBJECTIVE: The treatment pattern for cT1-2N0 squamous cell carcinoma (SCC) of the oral tongue is controversial; the postoperative recurrence rate of the disease is high and the salvage effect is poor. This study was to explore the postoperative recurrence-related factors of cT1-2N0 SCC of the oral tongue, to analyze their effects on the survival, and to seek more reasonable therapeutic modality. **METHODS:** Clinical data of 125 patients with cT1-2N0 SCC of the oral tongue, treated in Cancer Center of Sun Yat-sen University from Jan. 1992 to Dec. 2000, were reviewed. Of the 125 patients, 58 were at stage T1, 67 were at stage T2; 17 (13.6%) were treated with local operation alone, 53 (42.4%) were treated with both local operation and selective neck dissection, and 55 (44.0%) were treated with operation and chemotherapy and/or radiotherapy. The correlations of disease duration, tumor growth pattern, clinical TNM stage, pathologic grade, occult cervical lymphatic metastasis, tumor invasion depth, treatment methods and neck management to tumor recurrence and prognosis were analyzed. **RESULTS:** Forty-one (32.8%) patients had recurrence; the overall 5-year survival rate was 62.59%. The 5-year survival rate was significantly lower in recurrent group than in non-recurrent group (38.74% vs. 74.69%, log-rank=19.27, $P<0.001$). Disease duration (χ^2 test, $P=0.002$), tumor growth pattern (χ^2 test, $P<0.001$), neck management (χ^2 test, $P<0.001$) and occult cervical lymphatic metastasis (Cox regression, $P=0.001$) were significantly related to the recurrence of cT1-2N0 SCC of the oral tongue. Tumor invasion depth (Cox regression, $P=0.005$) and the site of recurrent tumor (Cox regression, $P<0.001$) were significantly related to the prognosis of cT1-2N0 SCC of the oral tongue. **CONCLUSION:** Disease duration, tumor growth pattern, neck management, and occult cervical lymphatic metastasis are main recurrent factors of cT1-2N0 SCC of the oral tongue; tumor invasion depth and the site of recurrent tumor are important prognostic factors.

KEYWORDS: Tongue neoplasm; Squamous cell carcinoma; Tumor recurrence; Multivariate analysis

【摘要】 背景与目的:cT1-2N0 舌鳞癌的治疗存在颇多争议,且术后复发率较高,挽救性治疗的成功率低。本研究旨在探讨 cT1-2N0 舌鳞癌治疗后复发的相关因素,及诸因素对生存率的影响,以指导临床选择更合理的治疗方法。方法:回顾性分析中山大学肿瘤防治中心 1992 年 1 月至 2000 年 12 月收治的 125 例 cT1-2N0 期舌鳞癌患者的临床资料(T1 58 例和 T2 67 例),所有患者的治疗方式以手术为主,17 例(13.6%)只行原发灶手术,53 例(42.4%)行原发灶手术加选择性颈清扫,55 例(44.0%)行综合治疗。 χ^2 检验和 Cox 模型分析性别、病程、生长方式、肿瘤

部位、分化程度、TNM 分期、隐匿性颈淋巴结转移、浸润深度、颈部处理、治疗方案、手术方式与复发、预后的关系。结果:125 例患者有 41 例复发,总复发率是 32.8%。总的 5 年生存率为 62.59%, 复发组与未复发组的 5 年生存率分别为 38.74%、74.69%, 两组比较有统计学意义 ($\log\text{-rank}=19.27$, $P<0.001$)。经统计学分析显示,cT1-2N0 舌癌的复发与病程 (χ^2 检验, $P=0.002$)、生长方式 (χ^2 检验, $P<0.001$)、颈部处理 (χ^2 检验, $P<0.001$)、隐匿性颈淋巴结转移 (χ^2 检验, $P=0.040$) 显著相关。舌癌的预后与浸润深度 (Cox 回归, $P=0.005$) 和复发部位 (Cox 回归, $P<0.001$) 有显著相关性。结论:病程、生长方式、颈部处理和隐匿性淋巴结转移是 cT1-2N0 舌癌复发的重要因素。浸润深度和复发部位是影响预后的重要因素。

关键词:舌肿瘤;鳞状上皮癌;肿瘤复发;多因素分析

中图分类号:R739.8 文献标识码:A

文章编号:1000-467X(2007)06-0661-05

目前 cT1-2N0 期舌活动部鳞癌的治疗存在颇多争议,且术后复发率较高,挽救性治疗的成功率低,术后复发是影响预后的主要原因。本研究通过回顾性分析我院 1992 年 1 月至 2000 年 12 月收治的 125 例 cT1-2N0 期舌鳞癌患者的临床资料,旨在分析 cT1-2N0 舌鳞癌治疗后复发的相关因素,比较各因素对生存的影响,探讨更合理的处理方法。

1 资料与方法

1.1 研究对象及入选标准

125 例患者均为中山大学肿瘤防治中心 1992 年 1 月 1 日至 2000 年 12 月 31 日收治的初治病例,有明确的舌鳞癌病理诊断,入选标准为:①cT1-2N0 期患者 (TNM 分期采用 2002 年 UICC 分期法);②原发灶位于舌活动部 (包括舌侧缘、舌尖、舌背或舌腹);③均为初治患者,初次治疗时对于原发灶均进行根治性切除;④有完整的临床资料,均随访 5 年以上。

1.2 舌癌临床颈部淋巴结转移阴性(cN0)的判定

根据文献[1]报道将以下情况视为 cN0:(1)颈部触诊未扪及肿大淋巴结,或肿大淋巴结活动、质软、直径 <1.0 cm;(2)影像学检查(CT、MRI、B 超)未见肿大淋巴结或肿大淋巴结最大直径 <1.0 cm,或者最大直径 <1.5 cm 且无中心性坏死、周边强化和结旁脂肪间隙消失等征;(3)无影像学资料者以触诊为准。

1.3 临床资料

125 例患者的发病年龄 21~87 岁,中位年龄 52 岁。男性 72 例(57.6%),女性 53 例(42.4%)。临床

分期 T1N0 58 例,T2N0 67 例。大体类型包括:外生型 22 例(17.6%),溃疡型 34 例(27.2%),浸润型 29 例(23.2%),混合型(溃疡和浸润型)40 例(32.0%)。

1.4 治疗方法

(1)舌原发灶的处理方法:主要术式为半舌切除术,肉眼下距瘤灶外 1 cm 处切除肿瘤,肿瘤位于舌尖部,作舌尖楔形切除。(2)颈部处理包括:肩胛舌骨上颈清扫 (I~III 区淋巴结清扫) 和全颈清扫 (I~V 区颈清扫), 后者包括功能性颈清扫和经典性颈清扫。原发灶位于舌侧缘的患者行单侧颈清扫,原发灶累及中线者行双侧颈清扫。

本组患者中,17 例(13.6%)只行半舌切除术,27 例(21.6%)行半舌切除术+肩胛舌骨上颈清扫,11 例(8.8%)行半舌切除术+功能性颈清扫,15 例(12.0%)行半舌切除术+经典性颈清扫。另外 55 例行综合治疗,其中 30 例术前化疗,5 例术后化疗,术后放疗 14 例,6 例患者行术前诱导化疗加术后补充放疗。放疗用 ^{60}Co 或直线加速器,原发灶与颈部剂量均为 40~70 Gy,其中切缘阳性患者原发灶剂量为 60~70 Gy,有隐匿性淋巴结转移的患者颈部剂量为 40~60 Gy。化疗方案为单药平阳霉素(总剂量为 160~240 mg)或者氟尿嘧啶+顺铂+平阳霉素(或博来霉素)1~3 疗程。本组患者中有 5 例行舌尖楔形切除术,因其病例数少且治疗方案不同,将其合并至单纯半舌切除组。所有患者均行单侧颈清扫。

1.5 统计学方法

应用 SPSS10.0 软件进行统计分析,生存率计算用寿命表法,生存率组间比较用 Kaplan-Meier 法 $\log\text{-rank}$ 检验,用卡方检验对各指标进行单因素分析,Cox 模型做多因素分析,以 $P<0.05$ 为有统计学意义。

2 结果

2.1 复发及生存情况

125 例患者中 41 例复发,总复发率为 32.8%。其中单纯舌局部复发 12 例(9.6%),单纯颈部复发 26 例(20.6%),颈部与舌均复发 3 例(2.4%)。单因素分析结果详见表 1。本组 125 例患者中有 47 例死亡,其中 35 例死于舌癌,8 例死于其它疾病,另有 4 例死于第二原发癌。总的 3 年、5 年生存率分别为 69.67%、62.59%,生存曲线见图 1。复发组 3 年、5 年生存率分别为 43.90%、38.74%,未复发组 3 年、5 年生存率分别为 82.72%、74.69%,两组相比较差异有显著性($\log\text{-rank}=19.27$, $P<0.001$)。

表 1 125 例 cT1-2N0 期舌鳞癌患者复发单因素分析结果

Table 1 Univariate analysis of postoperative recurrence-related factors for the 125 patients with cT1-2N0 squamous cell carcinoma of the oral tongue

Variable	Cases	Recurrence [cases(%)]	P value
Disease duration			
≤6 months	86	20(23.3)	<0.001
>6 months	39	21(53.8)	
Tumor growth pattern			
Growth out	22	2 (9.1)	<0.001
Ulcered	34	9(26.5)	
Infiltrative	29	19(65.5)	
Ulcered and infiltrative	40	11(27.5)	
T stage			
T1	58	18(31.0)	0.696
T2	67	23(34.3)	
Differentiation grade			
Well	90	25(27.8)	0.067
Moderate	30	14(46.7)	
Poor	5	2(40.0)	
Occult cervical lymphatic metastasis			
Positive	14	6(42.9)	0.040
Negative	111	35(31.5)	
Lingualis infiltration			
Yes	89	31(34.8)	0.112
No	36	10(27.8)	
Treatment pattern			
Only surgery	70	22(31.4)	0.713
Combined	55	19(34.5)	
Neck management			
Observation	17	10(58.8)	<0.001
SOHND	27	8(29.6)	
FND	11	2(18.2)	
RND	15	2(13.3)	

SOHND, supraomohyoid neck dissection; FND, functional neck dissection; RND, radical neck dissection.

2.2 隐匿性颈淋巴结转移对复发的影响

术后病理证实,14 例 (T1 2 例,T2 12 例)患者有淋巴结转移,转移部位均局限于同侧颈Ⅰ~Ⅲ区,无对侧颈转移。隐匿性淋巴结转移率为 11.2%(14/125)。T1 患者隐匿性淋巴结转移率是 3.5%(2/58),T2 患者隐匿性淋巴结转移率是 17.9%(12/67),两组相比差异有显著性($P<0.001$)。随访过程中,隐匿性淋巴结转移的 14 例患者中有 6 例出现颈淋巴结复发(6/14)。有淋巴结转移组与无淋巴结转移组的 5 年生存率比较差异有显著性(log-rank=4.57, $P=0.032$)。生存曲线见图 2。

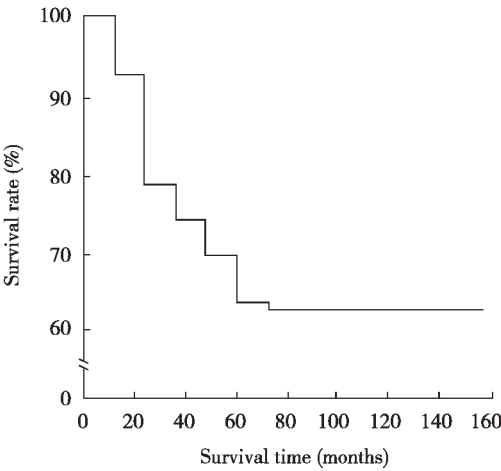


图 1 125 例 cT1-2N0 舌鳞癌患者总的生存曲线
Figure 1 Overall survival curve of the 125 patients with stage cT1-2N0 squamous cell carcinoma of the oral tongue

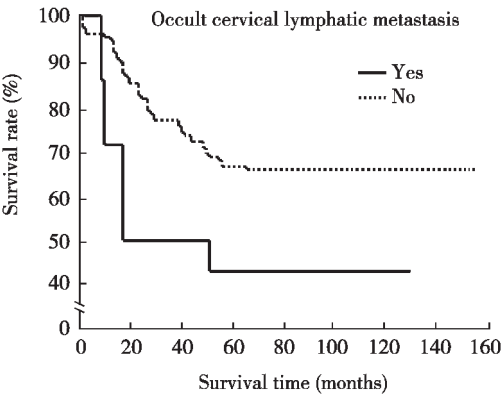


图 2 有无隐匿性淋巴结转移患者的生存曲线
Figure 2 Survival curves of the patients with or without occult cervical lymphatic metastasis

2.3 浸润深度对复发的影响

术后病理证实,浸润肌层患者的复发率为 34.8%(31/89),没有浸润肌层患者的复发率为 27.8%(10/36),两组相比差异无显著性($P>0.05$)。两组患者的 5 年生存率分别为 85.29%、54.55%,两组相比差异有显著性(log-rank=9.13, $P=0.002$),生存曲线见图 3。

2.4 影响 cT1-2N0 舌鳞癌患者预后的相关因素

将性别、病程、生长方式、肿瘤部位、T 分期、治疗方案、分化程度、隐匿性淋巴结转移、浸润深度、颈部处理和复发部位带入 Cox 模型进行分析。复发部位分为原发灶复发、颈部淋巴结复发及原发灶和颈部淋巴结均复发。经多因素分析显示,浸润深度和复发部位对预后有影响,见表 2。

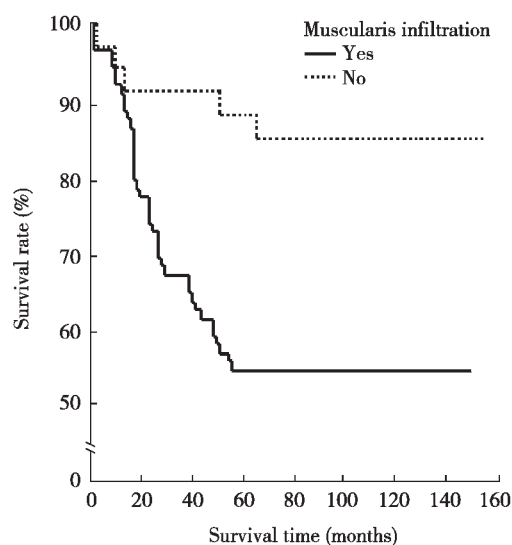


图3 术后浸润肌层组与无浸润肌层组生存曲线
Figure 3 Survival curves of the patients with or without muscularis infiltration

3 讨论

本研究结果显示:病程超过6个月、浸润肌层、隐匿性颈淋巴结转移以及行单纯半舌切除术的患者的复发率明显增高;而与T分期、分化程度、治疗方案无关。目前cT1-2N0舌鳞癌的治疗存在颇多争议,我们对其重点讨论。

3.1 隐匿性淋巴结转移与复发的关系

文献报道cT1-2N0期舌鳞癌隐匿性淋巴结转移率为10%~40%,T2高于T1^[2-4]。本研究中隐匿性淋巴结转移率为11.2%(14/125),有隐匿性淋巴结转移组复发率为42.9%,无隐匿性淋巴结转移组复发率为31.5%,两组复发率有显著性差异($P=0.040$),5年生存率也有显著性差异($P=0.032$)。本组T1患者隐匿性淋巴结转移率与T2患者相比有显著性差异($P<0.001$),尤其是隐匿性淋巴结转移显著影响

表2 125例cT1-2N0期舌鳞癌患者复发多因素Cox分析结果

Table 2 Multivariate Cox regression analysis of postoperative recurrence-related factors in the 125 patients with cT1-2N0 squamous cell carcinoma of the oral tongue

Variable	B	SE	Wald	P	Exp(B)	95% CI
Sex	-0.179	0.329	0.297	0.586	0.836	0.439-1.592
Disease duration	-0.578	0.449	1.656	0.198	0.561	0.233-1.353
Tumor growth pattern	0.220	0.170	1.681	0.195	1.247	0.893-1.740
Site	0.229	0.244	0.881	0.348	1.257	0.780-2.028
T stage	0.312	0.334	0.877	0.349	1.367	0.711-2.627
Treatment pattern	-0.009	0.105	0.008	0.929	0.991	0.807-1.216
Differentiation	0.298	0.297	1.006	0.316	1.347	0.753-2.410
Tumor invasion	1.412	0.499	8.009	0.005	4.104	1.543-10.910
Occult cervical lymphatic metastasis	0.766	0.422	3.293	0.070	2.151	0.941-4.920
Site of recurrence	0.588	0.167	12.479	0.000	1.801	1.299-2.496

了患者的生存率,所以我们认为对于T2期患者有必要行选择性颈清扫。

有文献报道对于颈部出现隐匿性淋巴结转移的患者,给予辅助性的术后放疗,可以降低患者的复发率,提高生存率^[3-6]。术后放疗的指征包括:①术后病理证实有两个以上的淋巴结转移;②转移区域达两个或两个以上;③有血管外侵犯的患者。也有文献报道,对于颈部出现隐匿性淋巴结转移的患者,尽管有些患者术后给予辅助放疗,但仍然没有降低死亡风险^[2]。本组资料显示,术后行辅助放疗的4例患者中有3例复发,术后未行辅助放疗的10例患者中有3例复发。最后复发患者均死亡,生存率并没有改善。因而,对具有术后放疗指征的患者行同步放化疗,对于改善预后可能会有更大的帮

助。

3.2 手术方式与复发的关系

目前,对于cT1-2N0舌癌患者的颈部处理仍有争议,主要有两种观点:一种认为需行选择性颈清扫或者术后行颈部选择性放疗^[2,7,8];另一种则认为对颈部给予观察,待临床出现颈部淋巴结转移时再作挽救性治疗^[5]。本组资料中,26例行经典性颈清扫,2例复发,均为原发灶复发;17例行功能性颈清扫,2例复发,均为颈部淋巴结复发;43例行肩胛舌骨上颈清扫,8例复发,其中7例是颈部淋巴结复发,1例原发灶复发。经统计分析显示,单纯行半舌切除组、半舌切除加颈清扫组复发率分别为58.9%(10/17)、22.6%(12/53),差异有显著性($P=0.005$),但对于生存率的影响无统计学意义($P>0.05$)。复发

患者中有 24 例行颈清扫和(或)颈部放疗,仅有 8 例挽救成功,成功率为 33%。区域淋巴结复发是舌癌外科治疗后失败的最常见原因,而且出现颈部淋巴结转移后,其挽救性治疗的成功率很低,择区性颈清扫能显著降低区域淋巴结复发率及其引起的死亡率,从而提高总体生存率^[6,7]。所以我们主张对 cT1-2N0 舌鳞癌患者行选择性颈清扫,以提高颈部的控制率。本组资料显示,肩胛舌骨肌上颈清扫组、功能性颈清扫组和经典性颈清扫组之间的复发率比较无统计学意义($P>0.05$),因此,我们认为选择性颈清扫的范围为 I~Ⅲ区,即肩胛舌骨肌上颈清扫。

3.3 是否浸润肌层与复发的关系

相关研究认为,肿瘤浸润深度 ≤ 4 mm 患者的无瘤生存率明显优于浸润深度 >4 mm 的患者,同时其隐匿性淋巴结转移率也低,对于肿瘤浸润深度 >4 mm 的患者行选择性颈清扫能明显提高患者生存率^[2,4,5,9]。Yamamoto 等^[10]提出:肿瘤边界尚清楚,提示宿主对肿瘤细胞有较强的抵御能力;而呈弥漫生长的肿瘤,说明机体抗肿瘤能力较弱。尤其是小团块或单细胞生长的肿瘤,生长前沿细胞更容易进入淋巴系统,形成转移灶。本组资料统计显示,是否浸润肌层对复发率无显著的影响。虽然我们的资料没有对肿瘤的浸润深度进行准确测量,但两组患者的 5 年生存率相比差异有显著性($P=0.0025$)。因此,我们认为浸润肌层的患者须行选择性颈清扫。选择行颈清扫的时间为原发灶术后 8~12 周^[5]。

3.4 复发时间

Yuen 等^[11]报道,早期舌鳞癌患者平均复发时间为 6 个月,90% 的患者复发时间在 20 个月以内。本组资料显示,平均复发时间为 21 个月(1~141 个月),28 例(68%)患者发生在 20 个月以内,这说明舌癌患者术后 2 年为复发的危险期,因此,我们建议 cT1-2N0 舌癌患者在术后 2 年内应密切随访。

综上所述,对于 cT1N0 舌癌患者需要密切随访,术后 2 年内每 2 个月一次^[5]。对于 cT2N0 舌鳞癌患者须行选择性颈清扫。对于浸润深度 >4 mm 和

浸润肌层的 cT1N0 舌癌患者须行选择性颈清扫,选择性颈清扫的范围为 I~Ⅲ区,即肩胛舌骨肌上颈清扫。

[参 考 文 献]

- [1] Kowalski L P, Bagietto R, Lara J R, et al. Prognostic significance of the distribution of neck node metastasis from oral carcinoma [J]. *Head Neck*, 2000,22(3):207-214.
- [2] Keski-Santti H, Atula T, Tornwall J, et al. Elective neck treatment versus observation in patients with T1/T2 N0 squamous cell carcinoma of oral tongue [J]. *Oral Oncol*, 2006, 42(1):96-101.
- [3] Beenken S W, Krontiras H, Maddox W A, et al. T1 and T2 squamous cell carcinoma of oral tongue: prognostic factors and the role of elective lymph node dissection [J]. *Head Neck*, 1999,21(2):124-130.
- [4] Kurokawa H, Yamashita Y, Takeda S, et al. Risk factors for late lymph node metastases in patients with stage I or II carcinomas of the tongue [J]. *Head Neck*, 2002,24(8):731-736.
- [5] Fakih A R, Rao R S, Borges A M, et al. Elective versus therapeutic neck dissection in early carcinoma of the oral tongue [J]. *Am J Surg*, 1989,158(4):309-313.
- [6] Yuen A P, Lam K Y, Chan A C, et al. Clinicopathological analysis of elective neck dissection for N0 neck of early oral tongue carcinoma [J]. *Am J Surg*, 1999,177(1):90-92.
- [7] Yii N W, Patel S G, Rhys-Evans P H, et al. Management of the N0 neck in early cancer of the oral tongue [J]. *Clin Otolaryngol Allied Sci*, 1999,24(1):75-79.
- [8] Dias F L, Kligerman J, Matos de Sa G, et al. Elective neck dissection versus observation in stage I squamous cell carcinomas of the tongue and floor of the mouth [J]. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2001,125(1):23-29.
- [9] Kligerman J, Lima R A, Soares J R, et al. Supraomohoid neck dissection in the treatment of T1/T2 squamous cell carcinoma of oral cavity [J]. *Am J Surg*, 1994,168(5):391-394.
- [10] Yamamoto E, Miyakawa A, Kokama G. Mode of invasion and lymph node metastasis in squamous cell carcinoma of the oral cavity [J]. *Head Neck Surg*, 1984,6(5):938-947.
- [11] Yuen A P, Wei W I, Wong Y M, et al. Elective neck dissection versus observation in the treatment of early oral tongue carcinoma [J]. *Head Neck*, 1997,19(7):583-588.

[编辑及校对:张 菊]