

Ⅲ ~ Ⅳ期口腔癌患者术后复发的危险因素 及复发患者的预后分析

张泽君 南欣荣 闫星泉

摘要 **目的** 探讨临床Ⅲ ~ Ⅳ期口腔鳞状细胞癌(OSCC)患者术后复发的危险因素和复发患者的预后状况。**方法** 回顾性分析2012年1月~2018年6月山西医科大学第一医院口腔颌面外科诊治的230例临床Ⅲ ~ Ⅳ期口腔鳞状细胞癌患者的资料,并对106例术后复发的患者进行研究。采用单因素和多因素Logistic回归分析研究影响患者术后复发的危险因素,以及单因素和多因素生存分析研究复发患者的预后状况。**结果** 该组患者术后的总复发率为45.3%,单因素Logistic回归分析显示,pN分期、病理分化、淋巴结比率和神经侵犯是影响Ⅲ ~ Ⅳ期OSCC患者术后复发的危险因素($P < 0.05$)。多因素Logistic回归分析显示,淋巴结比率和神经侵犯是影响Ⅲ ~ Ⅳ期OSCC患者术后复发的独立危险因素[OR(95% CI)分别为3.012(1.113 ~ 8.148)和0.346(0.138 ~ 0.866), $P < 0.05$]。复发患者的总体生存率(OSR)显著低于未复发患者(3年OSR 39.6% vs 92.8%,5年OSR 21.9% vs 82.6%, $P = 0.000$)。单因素生存分析显示,pN分期和神经侵犯是影响复发患者预后的危险因素($P < 0.05$)。多因素生存分析显示,pN分期和神经侵犯是影响复发患者预后的独立危险因素[HR(95% CI)分别为1.229(0.996 ~ 1.517)和0.490(0.266 ~ 0.901), $P < 0.05$]。**结论** Ⅲ ~ Ⅳ期OSCC患者复发率较高且复发后预后不佳,淋巴结比率和神经侵犯是影响复发的不良特征,而pN分期和神经侵犯与复发患者的预后密切相关。

关键词 口腔鳞状细胞癌 复发 预后 淋巴结比率 神经侵犯

中图分类号 R78 **文献标识码** A **DOI** 10.11969/j.issn.1673-548X.2021.02.024

Risk Factors for Postoperative Recurrence and Prognosis of Recurrent Patients with Stage III-IV Oral Cancer. Zhang Zejun, Nan Xinrong, Yan Xingquan. School and Hospital of Stomatology, Shanxi Medical University, Shanxi 030001, China

Abstract **Objective** To discuss postoperative recurrence risk factors and the prognosis of patients in clinical III - IV period of oral squamous cell carcinoma (OSCC) with recurrence. **Methods** From January 2012 to June 2018, 230 patients with stage III - IV oral squamous cell carcinoma in the department of oral and maxillofacial surgery of The First Hospital of Shanxi Medical University were retrospectively analyzed, and 106 patients with postoperative recurrence were studied. Univariate and multivariate logistic regression analysis was used to study the risk factors for postoperative recurrence of patients. Univariate and multivariate survival analysis was used to study the prognosis of recurrent patients. **Results** The total recurrence rate was 45.3% in this group. Univariate logistic regression analysis showed that pN stage, pathological differentiation, lymph node ratio and perineural invasion were risk factors for postoperative recurrence in patients with stage III - IV OSCC ($P < 0.05$). Multivariate Logistic regression analysis showed that lymph node ratio and perineural invasion were independent risk factors for postoperative recurrence in patients with stage III - IV OSCC [OR(95% CI): 3.012(1.113 - 8.148), and 0.346(0.138 - 0.866), $P < 0.05$]. The overall survival rate (OSR) of patients with recurrence was significantly lower than that of patients without recurrence (3 - year OSR 39.6% vs 92.8%, 5 - year OSR 21.9% vs 82.6%, $P = 0.000$). Univariate survival analysis showed that pN stage and perineural invasion were the risk factors affecting the prognosis of recurrent patients ($P < 0.05$). Multivariate survival analysis showed that pN stage and perineural invasion were independent risk factors for the prognosis of recurrent patients [HR (95% CI): 1.229(0.996 - 1.517), and 0.490(0.266 - 0.901), $P < 0.05$]. **Conclusion** Patients with stage III - IV OSCC have high recurrence rate and poor prognosis after recurrence. Lymph node ratio and perineural invasion are the undesirable characteristic affecting recurrence, while pN stage and perineural invasion are closely related to the prognosis of recurrent patients.

Key words Oral squamous cell carcinoma; Recurrence; Prognosis; Lymph node ratio; Perineural invasion

基金项目:山西省重点研发计划项目(201803D31094)

作者单位:030001 太原,山西医科大学口腔医学院·口腔医院(张泽君、南欣荣);030001 太原,山西医科大学第一医院口腔科(南欣荣、闫星泉)

通讯作者:南欣荣,电子邮箱:xr-nan@sina.com

口腔鳞状细胞癌(oral squamous cell carcinoma, OSCC)患者的预后受到众多因素影响,尽管世界范围内对口腔癌的诊治水平已有较大提高,但 OSCC 患者的预后状况却未有显著改善,肿瘤复发仍是导致患者死亡的重要原因^[1,2]。OSCC 患者术后可有较高的复发率,部分晚期、高风险的患者复发后经挽救性手术治疗的 5 年总生存率低于 10.0%^[2-4]。本研究显示临床Ⅲ~Ⅳ期的 OSCC 患者通常病情较重,术后复发率较高且预后不佳。因此,研究影响这些患者术后复发的危险因素,了解复发患者的预后状况对提高中晚期 OSCC 患者的个体化管理水平有重要意义。本研究通过回顾性研究分析影响Ⅲ~Ⅳ期 OSCC 患者术后复发的危险因素以及复发患者的预后状况,以期为临床提供参考。

对象与方法

1. 研究对象:收集 2012 年 1 月~2018 年 6 月山西医科大学第一医院口腔颌面外科诊治的 389 例 OSCC 患者的病历资料。纳入标准:①原发肿瘤在口腔(不包括唇和口咽),经病理检查确诊为鳞状细胞癌;②临床Ⅲ~Ⅳ期的患者;③接受以根治性手术为主、术后放化疗为辅的综合性治疗;④临床资料和随访资料完整。排除标准:①既往有严重基础疾病者;②有其他恶性肿瘤病史者;③围术期死亡者;④接受新辅助化疗者。依据上述标准最终纳入 230 例进行研究。

2. 研究方法:收集复发患者和未复发患者的性别、年龄、pT 分期、pN 分期、病理分化、淋巴结比率、淋巴结外扩展、淋巴血管受侵和神经侵犯等临床病理资料,应用统计学方法分析影响 OSCC 患者复发的危险因素和复发患者的预后。

3. 复发标准:本研究将复发定义为患者在接受第 1 次规范手术治疗后,至少 4 周以后在原位或颈部或原位+颈部或远处的区域出现相同组织学来源的恶性肿瘤,原位(局部)复发、颈部转移者通过体格检查、辅助检查(增强 CT/MRI)和病理学检查共同确诊(局部非常晚期无手术机会者由体格检查和辅助检查确诊),远处转移者通过病史、临床体征并结合 PET/CT 确诊。依据上述标准共有 106 例患者确诊复发。

4. TNM 分期标准:依据 2017 年第 8 版美国癌症联合委员会(American Joint Committee on Cancer, AJCC)/国际抗癌联盟(Union for International Cancer Control, UICC)口腔癌 TNM 分期标准并结合患者既

往病理资料对所有患者进行分期。

5. 治疗方法:依据患者就诊当年最新版美国国立综合癌症网口腔癌诊治指南并结合笔者所在科室的治疗经验,230 例 OSCC 患者均接受了以根治性手术为主、术后放化疗为辅的治疗方案。手术方案包括颌面颈联合根治以及颌面颈联合根治+同期带蒂或游离皮瓣修复重建等方法,术后放化疗者转入笔者医院放射治疗科继续治疗。106 例术后复发的患者有 82 例(77.36%)接受了挽救性手术治疗,其余患者由于肿瘤侵犯颈内动脉或远处转移等原因无法手术,有 15 例(14.15%)接受了姑息性的放化疗治疗,9 例(8.49%)无治疗意图而放弃治疗。

6. 随访时间和方法:本研究随访截止到 2020 年 6 月,随访时间 24~102 个月,中位随访时间为 56 个月。随访方式以电话、信件预约后患者门诊复查,记录体格检查和辅助检查结果,除 27 例失访外其余患者均随访到明确的结局。

7. 统计学方法:采用 SPSS 22.0 统计学软件对数据进行统计分析,计数资料用例(百分率)[$n(\%)$]表示。应用单因素和多因素 Logistic 回归分析探讨影响患者术后复发的危险因素,应用 Kaplan-Meier 法、Log-Rank 检验和 COX 风险比例回归模型对复发患者进行生存分析,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 患者的复发状况分析:230 例患者中有 106 例确诊复发,总复发率为 45.3%。其中原位复发 45 例(42.45%),颈部转移 36 例(33.96%),同时出现原位复发和颈部转移 18 例(16.98%),远处转移 7 例(6.61%)。

2. 影响患者复发的单因素分析:单因素 Logistic 回归分析显示,pN 分期、病理分化、淋巴结比率和神经侵犯等因素在复发组和未复发组中的人数所占比例显示,差异有统计学意义($P < 0.05$,表 1)。

3. 影响患者复发的多因素分析:多因素 Logistic 回归分析显示,淋巴结比率和神经侵犯等因素在模型中的差异均有统计学意义[OR (95% CI) 分别为 3.012 (1.113~8.148) 和 0.346 (0.138~0.866)], $P < 0.05$],详见表 2。

4. 复发患者的预后分析:复发患者 1 年、3 年和 5 年总生存率分别为 85.8%、39.6% 和 21.9%;复发和未复发患者的 3 年、5 年生存率显示出较大差异(3 年生存率 39.6% vs 92.8%,5 年生存率 21.9% vs 82.6%, $P < 0.05$),详见图 1。单因素生存分析显示,

表 1 影响Ⅲ~Ⅳ期 OSCC 患者术后复发的因素分析(单因素分析)

因素	n(%)	复发 (n=106)	未复发 (n=128)	Wald χ^2	P
性别				2.777	0.096
男性	135(58.7)	56	79		
女性	95(41.3)	50	45		
年龄(岁)				1.137	0.286
≤60	102(44.3)	43	59		
>60	128(55.7)	63	65		
pT 分期				3.162	0.075
pT ₂	5(2.2)	2	3		
pT ₃	125(54.3)	51	74		
pT ₄	100(43.5)	53	47		
pN 分期				7.683	0.006
pN ₀	126(54.8)	47	79		
pN ₁	28(12.2)	15	13		
pN ₂	47(20.4)	27	20		
pN ₃	29(12.6)	17	12		
病理分化				3.844	0.049
高分化	108(47.0)	46	62		
中分化	102(44.3)	45	57		
低分化	20(8.7)	15	5		
淋巴结比率				11.286	0.001
<0.07	140(60.9)	52	88		
≥0.07	90(39.1)	54	36		
淋巴结外扩展				0.310	0.577
阳性	56(24.3)	24	32		
阴性	174(75.7)	82	92		
淋巴血管受侵				1.666	0.197
阳性	20(8.7)	12	8		
阴性	210(91.3)	94	116		
神经侵犯				5.894	0.015
阳性	26(11.3)	18	8		
阴性	204(88.7)	88	116		

表 2 影响Ⅲ~Ⅳ期 OSCC 患者术后复发的因素分析(多因素分析)

因素	β	SE	Wald	OR(95% CI)	P
pN 分期	-0.124	0.225	0.307	0.883(0.569~1.371)	0.580
淋巴结比率	1.103	0.508	4.716	3.012(1.113~8.148)	0.030
病理分化	0.279	0.219	1.625	1.322(0.861~2.031)	0.202
神经侵犯	-1.063	0.469	5.136	0.346(0.138~0.866)	0.023

的预后状况有重要意义。本研究发现,pN 分期、病理分化、淋巴结比率(lymph node ratio, LNR)和神经侵犯(perineural invasion, PNI)是影响Ⅲ~Ⅳ期 OSCC 患者术后复发的危险因素($P < 0.05$)。同时 LNR 和 PNI 还是影响患者术后复发的独立危险因素($P < 0.05$),LNR ≥ 0.07 的患者术后复发风险是 LNR < 0.07 患者的 3.012 倍,而 PNI 阳性患者术后复发风险是阴性患者的 0.346 倍。研究显示,将 0.07 作为 LNR 的 cut-off 值可以很好地反映口腔癌患者的预

pN 分期和神经侵犯对复发患者的生存率产生影响,差异有统计学意义($P < 0.05$);COX 多因素生存分析显示,pN 分期和神经侵犯在模型中的差异有统计学意义[HR(95% CI)分别为 1.229(0.996~1.517)和 0.490(0.266~0.901), $P < 0.05$],详见表 3。

讨 论

肿瘤复发仍是影响口腔鳞状细胞癌患者预后的主要原因,Tam 等^[2]研究显示,293 例 OSCC 患者初次手术后有 59 例(20%)出现复发。研究显示,OSCC 患者术后总复发率在 21.0%~39.8%^[3-7]。还有研究者报道 OSCC 患者术后局部复发率为 16.0%~64.9%,颈部转移率为 25.1%~41.4%^[8-10]。研究显示,挽救性手术是治疗晚期 OSCC 患者的有效方案^[11,12]。本研究中这些中晚期 OSCC 患者复发后尽可能地接受了挽救性手术治疗,结果仍显示出较低的远期生存率(5 年 OSR 为 21.9%)。而相关研究显示,OSCC 患者复发后的 5 年生存率为 31.8%~43.0%^[2,4,8,9]。上述研究的对象多是临床 I~Ⅳ期的患者,由于各医疗机构对肿瘤的诊疗水平和个体化管理水平不同,OSCC 患者术后复发率和复发后的生存率显示出较大差异。本研究观察了临床Ⅲ~Ⅳ期的 OSCC 患者,这些患者的术后复发率和复发后的生存率都较相关研究表现出不佳的水平,但这样的数据符合中晚期 OSCC 患者复发率高、预后不良的临床特征。

寻找并预测影响Ⅲ~Ⅳ期 OSCC 患者术后复发的危险因素对提高患者的个体化管理水平、改善患者

后状况,因此 LNR ≥ 0.07 在本研究中意味着患者颈部存在多个转移淋巴结^[13]。笔者在临床观察到中晚期 OSCC 患者颈部存在多个阳性淋巴结时其术后复发率大大增加且预后不良,因此本研究认为该特征与 pN 分期比较是一个预测Ⅲ~Ⅳ期 OSCC 患者术后复发更有力的因素。同时,笔者观察到 PNI 的出现是中晚期 OSCC 恶性程度较高的一个临床表现,相关研究亦显示 LNR 和 PNI 是影响 OSCC 患者术后复发的重要原因之一^[10,14]。还有研究显示,手术切缘、饮酒、

表 3 复发患者的预后分析(单因素和多因素生存分析)

因素	n	单因素分析		多因素分析		
		5 年 OSR(%)	P	HR	95% CI	P
性别			0.237			NS
男性	56	27.1				
女性	50	16.8				
年龄(岁)			0.431			NS
≤60	43	23.6				
>60	63	20.5				
pT 分期			0.499	1.049	0.652 ~ 1.687	0.845
pT ₂	2	50.0				
pT ₃	51	23.7				
pT ₄	53	21.1				
pN 分期			0.046	1.229	0.996 ~ 1.517	0.048
pN ₀	47	24.1				
pN ₁	15	29.1				
pN ₂	27	18.7				
pN ₃	17	13.4				
病理分化			0.212			NS
高分化	46	25.3				
中分化	45	19.0				
低分化	15	20.4				
淋巴结比率			0.056			NS
<0.07	52	23.4				
≥0.07	54	19.4				
淋巴结外扩展			0.173			NS
阳性	24	23.0				
阴性	82	20.8				
淋巴血管受侵			0.199			NS
阳性	12	16.7				
阴性	94	22.4				
神经侵犯			0.008	0.490	0.266 ~ 0.901	0.022
阳性	18	10.6				
阴性	88	24.3				

NS 为差异无统计学意义,COX 模型中的因素均满足 PH 假定检验(pT 分期对肿瘤患者的预后有明显临床意义,遂将其强制纳入模型)

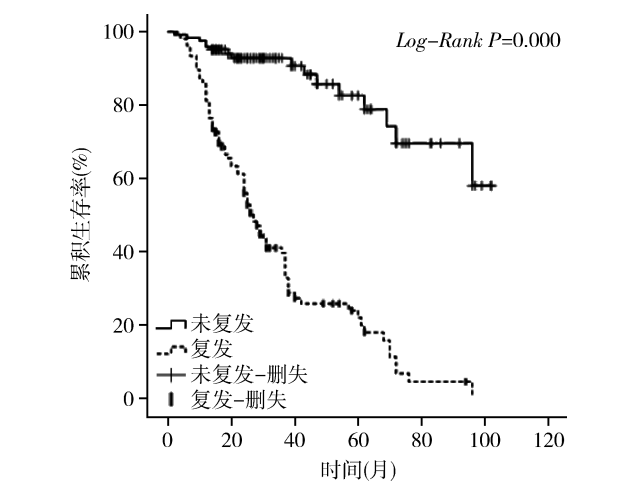


图 1 复发和未复发患者生存率的比较

pT 分期、pN 分期、分化程度、淋巴结外扩展、切除淋巴结数与阳性淋巴结数、新辅助化疗、淋巴血管受侵

及横纹肌侵犯等因素均与 OSCC 患者术后复发密切相关($P<0.05$)^[3-5,9,14-17]。由于本研究为单中心、小样本量的研究,故在临床上不可忽视上述其他因素对 OSCC 患者术后复发的重要影响^[1]。

由于Ⅲ~Ⅳ期 OSCC 患者复发后的生存率较低,因此寻找并预测影响复发患者预后的危险因素同样有重要的临床意义。本研究显示,pN 分期和 PNI 是影响复发患者预后的危险因素($P<0.05$)。同时,pN 分期和 PNI 还是影响复发患者预后的独立危险因素($P<0.05$),即复发患者的 pN 分期提高时其死亡风险增加 1.229 倍,PNI 阳性患者的死亡风险较阴性患者增加 0.490 倍。Weckx 等^[13]对 159 例 OSCC 复发患者的生存分析研究显示,pT 分期、pN 分期、病理分级、淋巴结外扩展、淋巴结比率等因素均是影响复发患者预后的危险因素($P<0.05$),该研究同样包含了

临床 I ~ IV 期的患者。与上述研究比较,本研究将研究对象限定为 III ~ IV 期 OSCC 患者,从而获得了不尽相同的研究结果。基于这样的统计学分析结果,本研究认为初次手术时 pN 分期越高、PNI 阳性的患者复发后预后不良,对于这些患者应该采取更加积极、彻底的治疗方案以改善其预后。

本研究发现,PNI 同时对 III ~ IV 期 OSCC 患者术后复发和复发患者的预后产生影响 ($P < 0.05$)。PNI 是指肿瘤侵犯神经鞘 3 层结构中的任意 1 层或肿瘤包绕神经周围,且最少累积神经束周径的 33%^[18]。研究显示,神经侵犯是头颈鳞状细胞癌常见且隐蔽的扩散方式,并可对 OSCC 患者的转移、复发和预后造成重要影响,PNI 阳性患者的手术治疗应追溯神经走行的路径扩大切除直至获得阴性切缘,并应接受颈淋巴清扫和术后辅助治疗^[19,20]。林承重等^[21]研究也显示 PNI 阳性舌癌患者的颈部转移率较高且预后较差。上述研究提示 PNI 对中晚期口腔癌患者的结局有重要影响,临床需重点关注。

综上所述,本研究有针对性地研究了影响中晚期 OSCC 患者术后复发的危险因素和复发患者的预后状况。本研究存在部分患者随访时间较短的缺陷,但这仍在一定程度上反映出 III ~ IV 期 OSCC 患者术后复发率较高、生存率较低的特点。同时 LNR 和 PNI 是影响患者术后复发的不良特征,而 pN 分期和 PNI 与复发患者的预后密切相关。

参考文献

- 尚伟,郑家伟. 口腔及咽喉癌新版 TNM 分期与 NCCN 诊治指南部分解读[J]. 中国口腔颌面外科杂志, 2018, 16(6): 533 - 546
- Tam S, Araslanova R, Low TH, *et al.* Estimating survival after salvage surgery for recurrent oral cavity cancer[J]. JAMA Otolaryngol Head Neck Surg, 2017, 143(7): 685 - 690
- Ghantous Y, Bahouth Z, Abu El - Naaj I. Clinical and genetic signatures of local recurrence in oral squamous cell carcinoma[J]. Arch Oral Biol, 2018, 9(5): 141 - 148
- Wang B, Zhang S, Yue K, *et al.* The recurrence and survival of oral squamous cell carcinoma: a report of 275 cases[J]. Chin J Cancer, 2013, 32(11): 614 - 618
- Zaman SU, Aqil S, Sulaiman MA. Predictors of locoregional recurrence in early stage buccal cancer with pathologically clear surgical margins and negative neck[J]. Acta Otorrinolaringol Esp, 2018, 69(4): 226 - 230
- Rogers SN, Brown JS, Woolgar JA, *et al.* Survival following primary surgery for oral cancer[J]. Oral Oncol, 2009, 45(3): 201 - 211
- 张华. 389 例口腔鳞状细胞癌预后影响因素分析[D]. 天津: 天津医科大学, 2018
- Mücke T, Wagenpfeil S, Kesting MR, *et al.* Recurrence interval affects survival after local relapse of oral cancer[J]. Oral Oncol, 2009, 45(8): 687 - 691
- Yanamoto S, Yamada S, Takahashi H, *et al.* Clinicopathological risk factors for local recurrence in oral squamous cell carcinoma[J]. Int J Oral Maxillofac Surg, 2012, 41(10): 1195 - 1200
- Son HJ, Roh JL, ChoK J, *et al.* Nodal factors predictive of recurrence and survival in patients with oral cavity squamous cell carcinoma[J]. Clin Otolaryngol, 2018, 43(2): 470 - 476
- 王友元, 张大明, 范松, 等. 局部晚期复发口腔癌挽救性手术近期疗效分析[J]. 中国口腔颌面外科杂志, 2015, 13(4): 341 - 347
- 钟来平, 孙坚, 郭伟, 等. 256 例局部晚期口腔癌的生存分析[J]. 中国肿瘤临床, 2015, 42(4): 217 - 221
- Weckx A, Riekert M, Grandoch A, *et al.* Time to recurrence and patient survival in recurrent oral squamous cell carcinoma[J]. Oral Oncol, 2019, 9(4): 8 - 13
- 姚红磊, 梁进, 陈湧, 等. 口腔鳞状细胞癌术后复发相关因素分析[J]. 中国实用口腔科杂志, 2011, 4(11): 679 - 680
- Safi AF, Kauke M, Grandoch A, *et al.* Analysis of clinicopathological risk factors for locoregional recurrence of oral squamous cell carcinoma - Retrospective analysis of 517 patients[J]. J Craniomaxillofac Surg, 2017, 45(10): 1749 - 1753
- Suton P, Salaric I, Granic M, *et al.* Prognostic significance of extracapsular spread of lymph node metastasis from oral squamous cell carcinoma in the clinically negative neck[J]. Int J Oral Maxillofac Surg, 2017, 46(6): 669 - 675
- 林璐, 韩影, 熊浩峰, 等. 口腔鳞状细胞癌复发的临床和病理因素分析[J]. 北京医学, 2018, 40(10): 949 - 953
- Liebig C, Ayala G, Wilks JA, *et al.* Perineural invasion in cancer: a review of the literature[J]. Cancer, 2009, 115(15): 3379 - 3391
- Schmidt LB, Scanlon CS, D'Silva NJ. Perineural invasion in head and neck cancer[J]. J Dent Res, 2018, 97(7): 742 - 750
- da Silva SD, Kowalski LP. Perineural invasion in oral cancer: challenges, controversies and clinical impact[J]. Chin Clin Oncol, 2019, 8(S1): S5
- 林承重, 张春叶, 任振虎, 等. 肿瘤神经侵犯对早期舌鳞癌预后影响的临床回顾性研究[J]. 中国肿瘤临床, 2015, 42(16): 803 - 806

(收稿日期: 2020 - 09 - 10)

(修回日期: 2020 - 09 - 25)