

口腔鳞癌淋巴转移的临床病理危险因素

周宏志 顾晓明 金岩

摘要 目的:探讨口腔鳞癌淋巴转移的预告危险因素。方法:随访口腔鳞癌术后4年以上的193例患者,用单因素分析、多因素回归分析及显著性检验,观察肿瘤TN分期、部位、浸润方式、厚度、病理分化、肿瘤细胞有丝分裂数、细胞角化及核分化程度、淋巴细胞浸润等对淋巴结转移和术后淋巴结转移的影响程度。结果:单因素分析肿瘤TN分期、浸润方式和厚度、淋巴细胞浸润均显著影响颈清扫标本病理确诊淋巴结转移率,多因素分析只有肿瘤浸润方式是显著性因素,并显著影响术后淋巴结转移。结论:肿瘤浸润方式是影响口腔鳞癌淋巴结转移的重要因素。

关键词 鳞状细胞癌 淋巴结转移 肿瘤浸润方式 相关危险因素

Impacts of Clinicopathologic Parameters on Lymphatic Metastasis of Oral Squamous Cell Carcinoma

Zhou Hongzhi, Gu Xiaoming, Jin Yan

College of Stomatology, the Fourth Military Medical University

Abstract

Objective: To evaluate the effects of clinicopathologic parameters on lymphatic metastasis of oral squamous cell carcinoma.

Methods: One hundred and ninety-three patients who underwent therapy in our department were included in this study. Ten parameters (T and N stages, location, patterns of invasion, thickness, lymphocyte infiltration, karyokinesis count, degrees of differentiation, degrees of cell keratinization and nuclear polymorph) were evaluated to determine their effects on lymphatic metastasis of oral carcinoma using univariate and multivariate analysis. **Results:** By using the univariate analysis, five parameters (T and N stage, pattern and depth of invasion, lymphocyte infiltration) showed significant impacts on pathologic nodal metastasis. From multivariate analysis, however, only patterns of invasion were independent predictors of metastasis. Also, patterns of invasion were the only significant factors that influence the post-operative metastasis besides pattern of neck treatment. **Conclusion:** The pattern of invasion is the most important parameter that influences the metastasis of oral squamous cell carcinoma.

Key words: squamous cell carcinoma lymphatic metastasis patterns of invasion clinicopathologic parameter

口腔颌面部恶性肿瘤以鳞状细胞癌为常见,部位以舌、口底、颊、牙龈、腭、上颌窦为多。鳞癌常向区域淋巴结转移,晚期可发生远处转移¹,特别是舌、口底、下牙龈、颊部的癌肿淋巴转移明显多于上牙龈、腭以及上颌窦癌。镜下,鳞癌系由鳞状上皮增生而成,增殖的上皮侵入结缔组织内,形成癌巢,并可侵入淋巴管、血管内,导致转移²。转移是肿瘤恶性程度的重要标志,直接影响肿瘤的治疗方式和患者的预后。本文主要从肿瘤TN分期和组织病理学的角度研究口腔鳞癌淋巴结转移的相关危险因素,以期在临床治疗和预后判断上有一定参考。

1 材料和方法

1.1 一般资料

从第四军医大学口腔医院1983~1995年手术治疗的口腔鳞癌病例中选取193例,其中舌癌70例,口底癌20例,下牙龈癌59例,颊癌44例。年龄24~81岁,中位年龄55岁,男性130例,女性63例。病例随访4年以上或至死亡,随访期间出现临床病理确诊的淋巴结转移病例记为dm(delayed metastasis)。肿瘤按UICC1987年标准进行TNM分期。

1.2 手术方式

所有病例均手术切除原发灶并联合6种颈淋巴结处理方式:根治性颈清扫加对侧全颈功能性清扫2例,根治性颈清扫加对侧舌骨上清扫2例,单侧根治性颈清扫121例,双侧舌骨上颈清扫7例,单侧舌骨上颈清扫37例,

未做颈清扫 24 例。病例总数记为 n,联合颈清扫病例记为 n₁,即 n = 193 例, n₁ = 169 例。

1.3 病理资料

手术切除标本均用 10% 中性福尔马林固定,石蜡包埋, 5 μm 切片, HE 染色, 光学显微镜观察。根据 WHO 标准病理分化程度分为 、 、 级。肿瘤浸润方式参照 Odell 等³ (1994) 的方法分为 4 型: 1 型为边界清楚的推进; 2 型为条带样的浸润; 3 型为独立小瘤巢样的浸润; 4 型为瘤细胞小条片样的浸润。肿瘤厚度分 4 级, 1 级 2 mm, 2 级 2~4 mm, 3 级 4~6 mm, 4 级 > 6 mm。癌周淋巴细胞浸润分为连续带状和片状两种。每高倍镜(10 ×40) 视野肿瘤细胞有丝分裂数分为小于 2 个、2~3 个、大于 3 个 3 种。细胞角化程度按角化癌细胞比例大于 2/3 为 1 级, 1/3~2/3 为 2 级、小于 1/3 为 3 级。核异形性按异型核比例小于 1/3 为 1 级, 1/3~2/3 为 2 级, 大于 2/3 为 3 级。

各区颈清扫标本淋巴结长径大于 0.8 mm 者作切片观察。检出单个淋巴结转移病例为 m₁ (metastasis 1), 多个淋巴结转移病例为 m₂。

1.4 数据处理

数据进行单因素对数似然比检验分析和多因素回归分析以及显著性检验。

2 结 果

169 例颈清扫标本病理检查淋巴结转移 69 例 (40.8%), 其中 34 例为单个淋巴结转移 (m₁), 35 例为多个淋巴结转移 (m₂)。本研究 193 例患者中术后出现淋巴结转移 (dm) 23 例: 其中 8 例属未作颈清扫组 (占该组患者的 33.3%); 6 例为舌骨上清扫组 (占 13.6%); 单侧根治性颈清扫组中 5 例出现对侧淋巴结转移 (占 4.1%), 3 例为同侧淋巴结转移 (占 2.5%), 1 例为纵隔淋巴结转移。转移在各因素分组中的分布见表 1。

从表 1 可见, 单因素分析 TN 分期、肿瘤浸润方式和深度、淋巴细胞浸润均显著影响颈清扫标本病检确诊淋巴结转移率。多因素分析表 1 中各因素与病检确诊淋巴结转移的关系表明只有肿瘤浸润方式与转移显著相关 (P < 0.01), 而与术后转移显著相关的因素为浸润方式和颈清扫方式 (P < 0.05)。

对肿瘤浸润方式与 T 分期、肿瘤厚度、细胞有丝分裂数、细胞角化程度、核异形性以及淋巴细胞浸润的关系进行多因素回归分析, 表明其与肿瘤厚度和淋巴细胞浸润程度两者相关显著 (P < 0.01)。

表 1 病理确诊转移和术后转移在各因素分组中的分布(例)及差异显著性检验

	m ₁ /n ₁	m ₂ /n ₁	dm/n	P	P
T				0.043 *	0.514
1	1/5	0/5	2/11		
2	2/16	1/16	5/26		
3	14/61	8/61	8/67		
4	17/87	26/87	8/89		
N				0.000 **	0.635
0	0/21	2/21	2/29		
1	5/76	4/76	13/91		
2	28/67	25/67	7/68		
3	1/5	4/5	1/5		
部位				0.540	0.892
舌	10/55	10/55	10/70		
口底	2/20	6/20	2/20		
下颏	15/57	9/57	6/59		
颊	7/37	10/37	5/44		
病理分化				0.998	0.727
	13/66	13/66	11/82		
	18/89	19/89	11/96		
	3/14	3/14	1/15		
浸润方式				0.000 **	0.108
1	0/15	0/15	1/17		
2	1/40	2/40	3/51		
3	11/42	10/42	5/51		
4	22/72	23/72	14/74		
肿瘤厚度				0.000 **	0.439
1	0/11	0/11	2/18		
2	7/34	3/34	2/39		
3	16/72	12/72	11/82		
4	11/52	20/52	8/54		
有丝分裂				0.450	0.710
< 2 个	22/107	26/107	14/124		
2~3 个	8/48	7/48	6/53		
> 3 个	4/14	2/14	3/16		
淋巴浸润				0.004 **	0.041 *
带状	7/40	2/40	2/47		
片状	27/129	33/129	21/146		
细胞角化				0.118	0.915
1	17/91	15/91	13/107		
2	14/51	10/51	7/58		
3	3/27	10/27	3/28		
核异形性				0.059	0.866
1	7/52	6/52	8/62		
2	16/74	17/74	11/86		
3	11/43	12/43	4/45		

注: P 为病理确诊转移在各因素分组分布差异性检验结果
 P 为术后转移在各因素分组分布差异性检验结果
 ** 为影响极显著 (P < 0.01), * 为影响显著 (P < 0.05)

3 讨 论

口腔癌颈淋巴结转移的临床判断主要依据物

理诊断、超声诊断、CT 等对淋巴结大小、质地进行判断,国际通用的 TNM 分类法中 N 分期即反映这一结果。从本研究可看出 N 分期与实际发生的转移有显著的相关性 ($P < 0.01$),但对早期淋巴结转移的判断,N 分期有明显的不足,易漏诊。肿瘤转移与肿瘤浸润生长的特性和宿主免疫防御机能相关。本研究主要从肿瘤的组织病理学观察角度,分析临床病理因素对口腔鳞癌淋巴结转移的影响。

T 分期主要反映肿瘤的面积,随着 T 分期的增大,病理检出淋巴结转移的几率显著增加,而且预示肿瘤患者预后恶化的多淋巴结转移⁴的比例明显增大,但与肿瘤厚度相比较,后者对淋巴结转移的预告意义更为显著 ($P < 0.001$)。肿瘤面积的扩大和厚度的增加均是病程发展的结果,此分析表明对描述肿瘤所处发展阶段以及发生转移的可能性而言,肿瘤厚度相对于面积是更为重要的指标⁵。

肿瘤浸润方式反映肿瘤浸润生长的特性,分级越高,浸润性越强,早期向深部浸润的可能性越大,本研究多因素分析中即表现出其与肿瘤厚度的显著相关性。而在与淋巴结转移相关的多因素分析中,浸润方式是唯一有显著性的指标,表明其是转移最为重要的预告因素^{6,7}。浸润方式主要是由肿瘤和宿主的特性决定,与病程相关性较小,故对早期肿瘤的淋巴转移,浸润方式的判断显得较为重要一些,而中晚期病例,结合肿瘤厚度和面积对淋巴结情况特别是多淋巴结转移的判断会更为准确。

淋巴细胞浸润是宿主对肿瘤免疫能力的表现之一。本研究将淋巴浸润分为连续带状、大片状及小的散片状 3 种,发现后两种情况的转移率无明显差别,但连续带状浸润发生转移或术后转移的几率均显著降低。淋巴细胞浸润与肿瘤浸润方式相关,连续带状浸润一般多对应 1、2 级浸润方式⁶。

本研究其他因素分析发现,随细胞核异型性的增加,转移几率加大。Chen 等⁸在对口腔鳞癌的流式细胞仪分析中,发现细胞核异倍体率增加与肿瘤转移增加相关,与笔者的观察较一致。细胞角化程度的降低以及有丝分裂数的增加和作为肿瘤分化综合评估的 WHO 分化分级均未发现与癌肿转移有显著相关。

临床上一些病例在无明显淋巴结肿大的情况下发生隐性微灶淋巴结转移,难于用常规临床病理方法确诊,如不及时处理则出现术后延迟转移。本

研究中,此种情况在未作颈清扫的病例中发生率可达 33.3%,清扫范围不足(舌骨上清扫)则可致 13.6%的复发率,发生对侧淋巴结转移的几率为 4.1%。单因素分析只有淋巴细胞浸润程度对其有较显著的影响,但结合手术方式进行多因素分析表明除颈清扫方式外,肿瘤浸润方式是唯一显著的影响因素 ($P < 0.05$)。由于术后转移可导致肿瘤患者预后恶化,根据肿瘤浸润方式慎重确定颈清扫方式,特别是对无明显临床转移体征病例选择性颈清扫的适应证和范围,是十分重要的。

本研究病理检出淋巴结转移在 4 个不同原发部位之间未发现有显著性区别,但可以看出颊癌检出率较高,而且颊癌、口底癌的多结转移多于单结转移。临床发现颊癌病例常出现腮腺部位的淋巴结转移,大范围舌癌和口底癌则可能出现对侧转移,虽限于病例例数不能做出确定性结论,但值得注意,特别在行选择性颈清扫时,应考虑此点。

参考文献

- 1 邱蔚六. 口腔颌面外科学. 第 3 版. 北京:人民卫生出版社, 1995:212~273
- 2 吴奇光. 口腔组织病理学. 第 3 版. 北京:人民卫生出版社, 1995:209~210
- 3 Odell EW, Jani P, Sherriff M, et al. The prognostic value of individual histologic grading parameters in small lingual squamous cell carcinomas. The importance of the pattern of invasion. *Cancer*, 1994, 74(3):789~794
- 4 Shingaki S, Suzuki I, Kobayashi T, et al. Predicting factors for distant metastases in head and neck carcinomas: an analysis of 103 patients with locoregional control. *J Oral Maxillofac Surg*, 1996, 54(7):853~857
- 5 温玉明,陈亚多,王大章,等. 口腔颌面部鳞癌肿瘤厚度与颈淋巴结转移的关系. *华西口腔医学杂志*, 1991, 9(4):299~301
- 6 卢利,王兆元,王玉新,等. 舌鳞癌浸润和转移的相关病理因素分析及临床意义. *中华口腔医学杂志*, 1997, 32(5):291~293
- 7 Crissman JD, Lui WY, Guckman JL, et al. Prognostic value of histopathologic parameters in squamous cell carcinoma of the oropharynx. *Cancer*, 1984, 54(12):2995~3001
- 8 Chen RB, Suzuki K, Nomura T, et al. Flow cytometric analysis of squamous cell carcinoma of the oral cavity in relation to lymph node metastasis. *J Oral Maxillofac Surg*, 1993, 51(4):397~401

(2000-03-09 收稿, 2000-08-21 修回)

(本文编辑 邓本姿)