

晚期口腔鳞癌患者独立预后因素及生存预测模型的建立

丁红忠, 许从平, 周永敏

(安徽医科大学附属巢湖医院 口腔科, 安徽 巢湖 238000)

[摘要] 目的: 探讨晚期口腔鳞癌患者的独立预后因素并构建生存预测模型。方法: 收集 117 例晚期口腔鳞癌患者的一般资料及既往病史, 所有患者均行口腔鳞癌切除术并联合放疗, 根据患者情况进行羟基喜树碱及平阳霉素化疗。所有患者随访时间为手术结束至术后 5 年, 记录患者生存情况, 分析晚期口腔鳞癌患者预后的独立危险因素。采用 SPSS 20.0 软件包对数据进行统计学分析。结果: 随访期间, 2 例因其他原因死亡, 4 例因失访而剔除。剩余 111 例患者中, 42 例死亡, 69 例存活, 生存率为 62.16%; 年龄、T 分期及 M 分期不同的晚期口腔鳞癌患者生存情况无显著差异 ($P>0.05$); 性别、组织分化程度、N 分期及化疗情况不同的晚期口腔鳞癌患者生存情况差异显著 ($P<0.05$); 性别、N 分期及是否联合羟基喜树碱与平阳霉素化疗是晚期口腔鳞癌患者生存情况的独立危险因素 ($P<0.05$); 组织分化程度不是晚期口腔鳞癌患者生存情况的独立危险因素 ($P>0.05$); 性别、N 分期及是否联合羟基喜树碱与平阳霉素化疗的生存曲线对晚期口腔鳞癌患者生存情况具有一定预测作用。结论: 性别、N 分期及是否联合羟基喜树碱与平阳霉素化疗是晚期口腔鳞癌患者生存情况的独立危险因素; 性别、N 分期及是否联合羟基喜树碱与平阳霉素化疗的生存曲线, 可作为晚期口腔鳞癌患者的生存预测模型。

[关键词] 晚期; 口腔鳞癌; 预后; 独立危险因素; 生存预测

[中图分类号] R739.8

[文献标志码] A

DOI: 10.19439/j.sjos.2019.05.017

Independent prognostic factors and survival prediction model for 117 patients with advanced oral squamous cell carcinoma DING Hong-zhong, XU Cong-ping, ZHOU Yong-min. (Department of Stomatology, Chaohu Hospital of Anhui Medical University, Chaohu 238000, Anhui Province, China)

[Abstract] **PURPOSE:** To investigate the independent prognostic factors and establish survival prediction model for advanced oral squamous cell carcinoma (OSCC). **METHODS:** At the time of admission, the general information and past medical history of 177 patients with advanced OSCC were collected in detail. All patients underwent radical resection. After surgery, radiotherapy and chemotherapy with hydroxycamptothecin (HCPT) and pingyangmycin (PYM) were performed according to the patient's condition. All patients were followed up for 5 years after surgery, and the survival rate during that period and the risk factors for prognosis were analyzed. The data were analyzed by SPSS 20.0 software package. **RESULTS:** During the follow-up period, 2 patients died due to other causes, 4 were excluded due to lost to follow-up, 42 of the remaining 111 patients died, 69 survived, the total survival rate was 62.16%. The survival status of patients with advanced OSCC with different age, T stage and M stage had no significant difference ($P>0.05$), while significant difference was found among patients with different gender, tissue differentiation degree, N stage and chemotherapy ($P<0.05$). Gender, N stage and HCPT in combination of PYM chemotherapy were independent risk factors ($P<0.05$), while histological differentiation degree was not an independent risk factor for survival of patients ($P>0.05$). The survival curves of gender, N stage and HCPT in combination of PYM chemotherapy had certain predictive value on the survival of patients with advanced OSCC. **CONCLUSIONS:** Gender, N stage and HCPT in combination of PYM chemotherapy are independent risk factors for the survival of patients with advanced OSCC, and their survival curves can be used as a survival prediction model.

[Key words] Advanced stage; Oral squamous cell carcinoma; Prognosis; Independent risk factors; Survival prediction

Shanghai J Stomatol, 2019, 28(5):536-540.

[收稿日期] 2019-05-08; [修回日期] 2019-06-20

[作者简介] 丁红忠(1972-), 男, 硕士, 副主任医师

[通信作者] 丁红忠, E-mail: dhzh720621@163.com

©2019 年版权归《上海口腔医学》编辑部所有

口腔癌根据病变部位不同,可分为牙龈癌、舌癌等^[1]。根据病理组织不同,可将口腔癌分为不同病理类型,其中鳞状细胞癌是最主要的口腔癌类型^[2]。口腔鳞癌会导致患者出现发音、咀嚼及吞咽困难,且由于口腔鳞癌早期即可发生转移,严重威胁患者生活质量及生存率^[3]。尽管医疗水平不断提高,但口腔鳞癌患者接受系统治疗后效果仍不理想。研究表明,晚期口腔鳞癌患者5年总生存率不足50%^[4]。由于口腔鳞癌患者临床病理特征具有多样性,患者预后生存情况不尽相同。临床上对晚期口腔鳞癌患者的生存预测主要依靠既往经验,但患者个体差异使得生存预测存在较大误差^[5]。本研究通过分析晚期口腔鳞癌患者各临床病理特征与患者生存情况的关系,并建立生存预测模型,为晚期口腔鳞癌患者生存预测提供依据,现总结报道如下。

1 病例与方法

1.1 临床资料

收集安徽医科大学附属巢湖医院2009年8月—2012年4月确诊并收治的口腔鳞癌患者117例作为研究对象。纳入标准:①经病理学检查确诊为口腔鳞癌;②病历资料完整;③本次治疗前未行手术、化疗等抗癌治疗;④未合并严重神经及精神障碍。排除标准:①TNM分期为I、II期;②使用除羟基喜树碱及平阳霉素以外的药物进行化疗;③合并其他原发恶性肿瘤;④依从性差,不能积极配合试验。117例患者中,男70例,女47例;年龄24~79岁,平均(56.73±11.04)岁,中位数为55岁;T分期:I期11例,II期18例,III期31例,IV期57例;N分期:0期46例,1期37例,2期34例;M分期:0期112例,1期5例。本研究内容及流程符合本院医学伦理委员会相关规定并获得批准。

1.2 方法

入院时详细收集患者一般资料及既往病史,所有患者均行口腔鳞癌切除术,术后均接受放疗33次。放疗剂量为60 Gy。其中,38例患者在放疗基础上联合羟基喜树碱及平阳霉素化疗。化疗方法:于每个放疗周期的第1周与最后1周给予羟基喜树碱及平阳霉素静脉滴注,羟基喜树碱10 mg/d,平阳霉素8 mg/d,5次/周,每次给药结束后6~8 h再行放疗。仅放疗与联合化疗的患者年龄、性别与疾病分期等一般资料无显著差异。

自手术结束开始,随访至手术后5年为止。采用就诊及电话结合方式进行随访。随访项目:全身一般情况、头颈部B超与增强CT,胸片及腹部B超。随访内容:死亡患者例数及死亡时间、复发与远处转移部位及时间。频率:术后第1年1次/3个月,术后第2年1次/4个月,术后3~5年1次/6个月。记录患者预后情况,分析影响晚期口腔鳞癌患者预后的因素,并建立生存预测模型。

1.3 观察指标

①所有受试者预后生存情况;②晚期口腔鳞癌患者预后的独立危险因素;③各预后独立危险因素的生存曲线。

1.4 统计学处理

采用SPSS 20.0软件包对数据进行统计学分析。采用Kaplan-Meier法及Log-rank法对可能影响患者预后的病理因素进行单因素分析,并采用COX风险回归模型将得出的与预后有关的因素进行多因素回归分析,其中变量筛选方法采用Forward:LR法,绘制各预后独立危险因素的生存曲线。 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 受试者预后生存情况

5年随访期间,117例患者中,2例因其他原因死亡,4例因失访而剔除。6例剔除患者中,男3例,女3例。剩余111例患者中,42例患者因口腔鳞癌复发或恶化死亡,69例存活,生存率为62.16%(图1)。

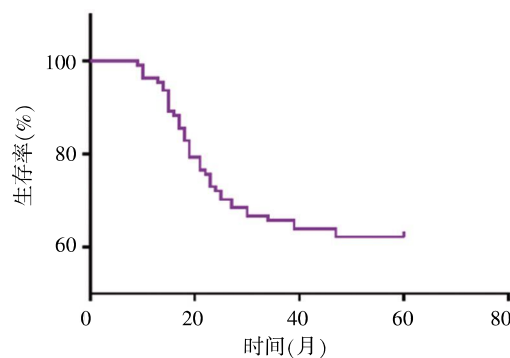


图1 晚期口腔鳞癌患者5年生存曲线

Figure 1 Five-year survival curve of patients with advanced oral squamous cell carcinoma

2.2 各临床病理参数与口腔鳞癌患者预后的关系

年龄、T分期及M分期不同的晚期口腔鳞癌患者生存情况无显著差异($P>0.05$);男性晚期口腔鳞癌患者生存率显著高于女性,癌组织为中高分化的

口腔鳞癌患者,生存率显著高于低分化患者;N0分期口腔鳞癌患者生存率显著高于N1与N2分期患者;联合羟基喜树碱与平阳霉素化疗的口腔鳞癌患者,生存率显著高于单纯放疗患者($P<0.05$,表1)。

表1 各临床病理参数与口腔鳞癌患者预后的关系
Table 1 Relationship between clinicopathological parameters and prognosis of oral squamous cell carcinoma

病理参数	n	生存情况		χ^2 值	P值
		死亡(n=42)	存活(n=69)		
性别				6.458	0.011
男	67	19	48		
女	44	23	21		
年龄(岁)				0.369	0.544
<55	49	17	32		
≥55	62	25	37		
组织分化程度				8.956	0.003
低分化	43	24	19		
中高分化	68	18	50		
T分期				3.648	0.302
I期	10	6	4		
II期	17	8	9		
III期	30	11	19		
IV期	54	17	37		
N分期				6.888	0.032
0	44	14	30		
1	35	13	22		
2	32	15	17		
M分期				0.194	0.660
0	106	41	67		
1	3	1	2		
合并化疗				5.524	0.019
有	36	8	28		
无	75	34	41		

2.3 影响预后因素的多因素分析

将单因素分析中影响预后的性别、组织病理分化程度、N分期及化疗情况等4个临床病理参数纳入COX风险回归模型中进行多因素分析,结果显示,晚期口腔鳞癌患者预后的独立危险因素有性别、N分期及是否联合羟基喜树碱与平阳霉素化疗($P<0.05$),而组织分化程度不是晚期口腔鳞癌患者预后独立危险因素($P>0.05$,表2、3)。

2.4 预后相关独立危险因素生存曲线

采用Kaplan-Meier法绘制性别、N分期及联合羟基喜树碱与平阳霉素化疗情况不同的晚期口腔鳞癌患者的生存曲线(图2~4)。生存曲线显示,男性晚

表2 多因素分析变量赋值情况
Table 2 Multivariate analysis of variable assignment

参数	赋值情况
性别	0:女,1:男
年龄	0:<55岁,1:≥55岁
组织分化程度	0:低分化,1:中高分化
T分期	0:1期,1:2期,2:3期,3:4期
N分期	0:0期,1:1期,2:2期
M分期	0:0期,1:1期
合并化疗	0:无,1:有

表3 影响预后的多因素分析
Table 3 Multivariate analysis of prognostic factors

参数	HR(95%CI)	P值
性别	0.769(0.638~0.928)	0.006
组织分化程度	1.012(0.992~1.032)	0.235
N分期	1.171(1.039~1.320)	0.010
合并化疗	0.238(0.083~0.681)	0.007

期口腔鳞癌患者5年生存率为71.64%,女性为47.73%($P<0.05$);N0、N1、N2期晚期口腔鳞癌患者5年生存率分别为72.73%、65.71%、43.75%,N2期晚期口腔鳞癌患者5年生存率显著低于N0期与N1期($P<0.05$);联合羟基喜树碱与平阳霉素化疗的晚期口腔鳞癌患者5年生存率为77.78%,单纯放疗患者为54.67%,单纯放疗患者5年生存率显著低于联合化疗患者($P<0.05$)。

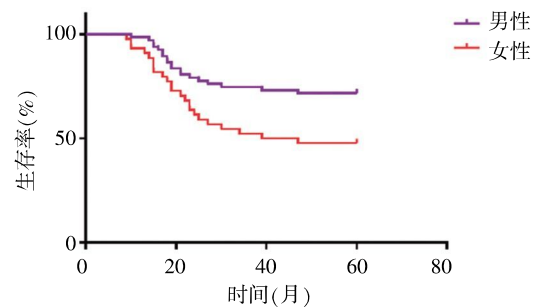


图2 不同性别晚期口腔鳞癌患者5年生存曲线
Figure 2 Five-year survival curve of patients with advanced OSCC of different genders

3 讨论

口腔鳞癌是最常见的头颈部恶性肿瘤之一,其发病率居恶性肿瘤第6位^[6]。口腔鳞癌发病原因复杂,吸烟、酗酒、口腔清洁状况不良、长期不良刺激、

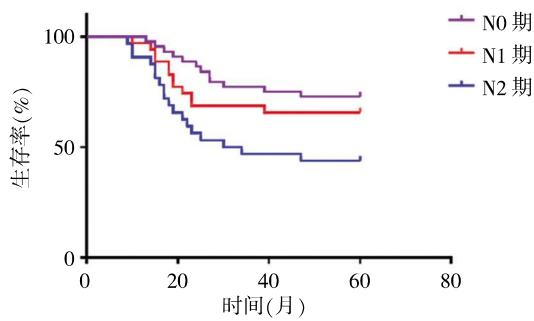


图3 不同N分期晚期口腔鳞癌患者5年生存曲线
Figure 3 Five-year survival curve of patients with advanced OSCC of different N stages

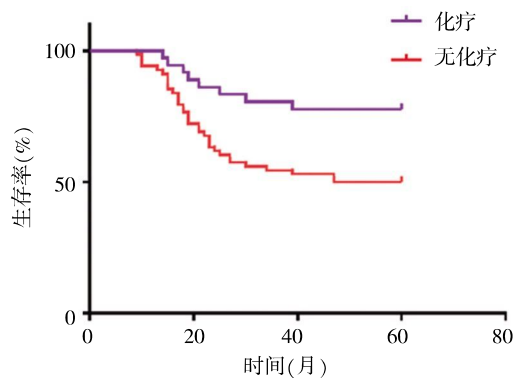


图4 有无化疗对晚期口腔鳞癌患者5年生存率的影响
Figure 4 Five-year survival curve of advanced OSCC patients with or without chemotherapy

维生素A与锌等营养素缺乏以及口腔白斑与红斑等病变,都可能导致口腔鳞癌的发生^[7]。口腔是消化道的重要组成部分,同时包含多个发声器官,故口腔鳞癌对患者咀嚼、吞咽及语言功能均有明显影响^[8]。目前临床上主要采用手术、放疗及化疗对患者进行治疗,但由于口腔血管及淋巴组织丰富,口腔鳞癌早期便可发生转移;而晚期口腔鳞癌侵袭性高,经过系统治疗后,患者预后情况仍不理想^[9]。寻找影响晚期口腔鳞癌患者预后的危险因素,可为选择合理的治疗方案提供依据,对提高患者预后具有重要意义。

本研究结果显示,111例晚期口腔鳞癌患者5年存活69例,生存率为62.16%,略高于以往的研究数据^[10]。分析其原因,可能是因为本研究纳入病例较少,欠缺代表性。本研究结果显示,男性晚期口腔鳞癌患者生存率显著高于女性。Wang等^[11]发现,男性晚期口腔鳞癌患者5年生存率略高于女性,与本研究结果一致。其原因可能为不同性别的激素分泌与免疫功能的差异,且由于意识改变,女性社会地位逐渐提高,所承担的压力越来越大,导致口腔鳞癌预后不良^[12]。本研究还发现,组织分化程度高的晚期口腔鳞癌患者,生存率显著高于组织分化程度低者。组织

分化程度是对癌组织细胞分化程度的描述,分化程度越高,说明癌组织与来源组织成熟形态越接近,生长较缓慢,恶性程度低,侵袭性较弱。分化程度越低,说明癌组织更接近来源组织的未成熟状态,生长迅速,且易发生转移^[13-14]。Somnay等^[15]的研究表明,分化程度越高,甲状腺癌预后越好,与本研究结果一致。N分期是临床上常用的TNM分期系统重要的组成部分,是用于衡量淋巴结转移程度及范围的指标^[16]。Hwang等^[17]提出N分期与胃癌预后密切相关。本研究也发现,N分期不同的患者,生存情况具有显著差异。采用单一方式对恶性肿瘤患者进行治疗,并不能达到满意疗效。对于晚期口腔鳞癌患者联合化疗,可抑制癌细胞侵袭、转移,提高生存率^[18]。本研究结果显示,联合羟基喜树碱与平阳霉素化疗的患者,生存率显著高于术后单纯放疗的患者。进一步COX风险回归模型分析显示,性别、N分期、是否联合化疗是晚期口腔鳞癌患者预后的独立危险因素。生存曲线是群体生存数据的一种呈现形式,临床上广泛用于死亡、复发、预后研究,是预后研究的重要工具^[19-20]。本研究通过绘制生存曲线,发现性别、N分期及化疗情况不同的患者,生存率具有显著差异。通过绘制患者预后独立危险因素的生存曲线,可对患者生存情况进行预测。因此,生存曲线可用做晚期口腔鳞癌患者生存预测模型。

综上所述,性别、N分期及是否联合羟基喜树碱与平阳霉素化疗是晚期口腔鳞癌患者生存情况的独立危险因素;性别、N分期及是否联合羟基喜树碱与平阳霉素化疗的生存曲线,可作为晚期口腔鳞癌患者的生存预测模型。但本研究纳入病例较少,后期应扩大样本数,做进一步研究。

利益冲突声明:无。

作者贡献声明:丁红忠负责手术设计、资料收集及论文撰写;许从平负责资料收集及数据统计;周永敏负责论文指导及修改。

[参考文献]

- [1] Schilling C, Stoeckli SJ, Haerle SK, et al. Sentinel European Node Trial (SENT): 3-year results of sentinel node biopsy in oral cancer [J]. *Eur J Cancer*, 2015, 51(18): 2777-2784.
- [2] Lee MR, Lin C, Lu CC, et al. YC-1 induces G0/G1 phase arrest and mitochondria-dependent apoptosis in cisplatin-resistant human oral cancer CAR cells [J]. *Biomedicine (Taipei)*, 2017, 7(2): 12.
- [3] Tsai SC, Lu CC, Lee CY, et al. AKT serine/threonine protein kinase modulates bufalin-triggered intrinsic pathway of apoptosis

- in CAL 27 human oral cancer cells [J]. *Int J Oncol*, 2015, 41(5): 1683–1692.
- [4] Petti S, Scully C. How many individuals must be screened to reduce oral cancer mortality rate in the Western context? A challenge [J]. *Oral Dis*, 2015, 21(8): 949–954.
- [5] Bobdey S, Ganesh B, Mishra P, et al. Role of monocyte count and neutrophil-to-lymphocyte ratio in survival of oral cancer patients [J]. *Int Arch Otorhinolaryngol*, 2017, 21(1): 21–27.
- [6] 崔力方, 刘红刚. 人乳头状瘤病毒相关头颈部鳞状细胞癌研究进展 [J]. *中华病理学杂志*, 2016, 45(10): 734–737.
- [7] Kishikawa H, Sato K, Yamauchi T, et al. Incidence and risk factors for colorectal neoplasia in patients with oral squamous cell carcinoma [J]. *Colorectal Dis*, 2014, 16(11): 888–895.
- [8] 肖水芳, 赵欣, 张俊波, 等. 等离子射频技术辅助经口微创手术治疗口咽及口腔恶性肿瘤的临床观察 [J]. *临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2017, 31(22): 1705–1710.
- [9] Sento S, Sasabe E, Yamamoto T. Application of a persistent heparin treatment inhibits the malignant potential of oral squamous carcinoma cells induced by tumor cell-derived exosomes [J]. *PLoS One*, 2016, 11(2): e0148454.
- [10] Taghavi N, Yazdi I. Prognostic factors of survival rate in oral squamous cell carcinoma: clinical, histologic, genetic and molecular concepts [J]. *Arch Iran Med*, 2015, 18(5): 314–319.
- [11] Wang X, Xu J, Wang L, et al. The role of cigarette smoking and alcohol consumption in the differentiation of oral squamous cell carcinoma for the males in China [J]. *J Cancer Res Ther*, 2015, 11(1): 141–145.
- [12] Chung AS J, Mccammon KA. Outlet procedures in female cancer survivors for the treatment of stress incontinence: differences in indications, technique, and outcome for the cancer survivor [J]. *Curr Bladder Dysfunct Rep*, 2017, 12(2): 153–158.
- [13] Tong K, Pellón-Cárdenas O, Sirihorachai VR, et al. Degree of tissue differentiation dictates susceptibility to BRAF-driven colorectal cancer [J]. *Cell Rep*, 2017, 21(13): 3833–3845.
- [14] Langhout GC, Spliethoff JW, Schmitz SJ, et al. Differentiation of healthy and malignant tissue in colon cancer patients using optical spectroscopy: A tool for image-guided surgery [J]. *Laser Surge Med*, 2015, 47(7): 559–565.
- [15] Somnay YR, Yu XM, Lloyd RV, et al. Notch3 expression correlates with thyroid cancer differentiation, induces apoptosis, and predicts disease prognosis [J]. *Cancer*, 2017, 123(5): 769–782.
- [16] Pedersen NJ, Jensen DH, Hedbäck N, et al. Staging of early lymph node metastases with the sentinel lymph node technique and predictive factors in T1/T2 oral cavity cancer: A retrospective single-center study [J]. *Head Neck*, 2016, 38(Suppl 1): E1033–1040.
- [17] Hwang SH, Kim HI, Song JS, et al. The ratio-based N staging system can more accurately reflect the prognosis of T4 gastric cancer patients with D2 lymphadenectomy compared with the 7th American joint committee on cancer/union for international cancer control staging system [J]. *J Gastric Cancer*, 2016, 16(4): 207–214.
- [18] Welters MJ, Sluis TC, Hélène van Meir, et al. Vaccination during myeloid cell depletion by cancer chemotherapy fosters robust T cell responses [J]. *Sci Transl Med*, 2016, 8(334): 334ra52.
- [19] Harris JR, Hellman S. Observations on survival curve analysis with particular reference to breast cancer treatment [J]. *Cancer*, 1986, 57(5): 925–928.
- [20] Ebeling M, Rau R, Baudisch A. Rectangularization of the survival curve reconsidered: The maximum inner rectangle approach [J]. *Popul Stud (Camb)*, 2018, 72(3): 369–379.