

临床N0期舌癌颈淋巴结转移相关因素及其外科处理

田 鑫¹, 莫立根², 罗 莹³

Relative Factors and Surgical Treatment of Neck Lymph Node Metastasis of cN0 Tongue Cancer

TIAN Xin¹, MO Ligen², LUO Ying³

1.The Third Affiliated Hospital of Southern Medical University ENT & Head and Neck Surgery,Guangzhou 510630,China;2.The Affiliated Tumor Hospital of Guangxi Medical University Head and Neck Surgery; 3.Graduate School of Guangxi Medical University
Corresponding Author :MO Ligen,E-mail:ligenmo@163.com

Abstract: Objective To investigate the rules and related factors of occult neck lymphatic metastasis of tongue cancer, and the influence of different neck dissections on the prognosis to provide evidence for choosing suitable operation methods. **Methods** The data of 87 cN0 tongue cancer patients who had been diagnosed as squamous cell carcinoma were collected in Head and Neck Surgical Department, Guangxi Medical University Affiliated Tumor Hospital from January 1, 2002 to August 31, 2009. They didn't receive radiation or chemotherapy before surgery. Univariate analysis was applied to analyze the correlation between occult cervical lymph node metastasis and age, gender, preoperative disease duration, depth of primary tumor invasion, T stage, histological grading. Multivariate analysis was used to analyze prognostic factors for cN0 tongue cancer patients, distribution rules of occult cervical lymph node metastasis, and different methods of neck dissection. **Results** Univariate analysis showed that the difference was not statistically significant in the effect of sex, age or preoperative disease duration($P>0.05$) whereas significant in the effect of primary tumor invasion depth, T stage and histological grade($P<0.05$) on patients with occult cervical lymph node metastasis from cN0 tongue cancer. Multivariate analysis showed that only T stage was the independent factor for the prognosis of cN0 tongue cancer patients. The factors of different neck dissections had no significant difference($P<0.05$). **Conclusion** Invasion depth of primary tumor, T stage and histological grading are closely related to cN0 tongue cancer patients with occult lymphatic metastasis, therefore,they could be the predicted indexes; cN0 tongue cancer has a high rate of occult lymph node metastasis. The most common metastasizing area are level I, II and III of the Ipsilateral neck; we recommend the selective neck dissection under that circumstances.

Key words: Tongue cancer; Neck lymphatic metastasis; Clinicopathologic characteristics; Neck dissection; Survival analysis

摘要: 目的 探讨舌癌隐匿性颈淋巴结转移规律和相关影响因素, 以及不同颈淋巴清扫术式对舌癌的预后影响, 为cN0期舌癌患者颈淋巴清扫术术式的选择提供理论依据。**方法** 收集2002年1月至2010年8月在广西医科大学附属肿瘤医院头颈外科初治的cN0期舌癌住院患者87例。通过单因素分析隐匿性颈淋巴结转移与年龄、性别、术前疾病持续时间、原发灶浸润深度、T分期、病理分级的相关性, 多因素分析cN0期舌癌患者的预后影响因素, 探讨舌鳞癌颈部转移规律及外科处理方式。**结果** 单因素统计分析显示: 性别、年龄、术前疾病持续时间对cN0期舌癌患者隐匿性颈淋巴结转移的影响差异无统计学意义($P>0.05$), 而原发灶浸润深度、T分期、病理分级等因素对颈淋巴结转移的影响差异有统计学意义($P<0.05$)。多因素Cox风险比例模型分析显示: 只有T分期是舌癌cN0期患者的独立预后因素, 不同颈淋巴清扫术对其预后的影响差异无统计学意义。颈择区性淋巴清扫术对肩部的影响更

小($P<0.05$)。**结论** 原发灶浸润深度、T分期、病理分级与cN0期舌癌隐匿性颈淋巴结转移有关, 可以作为预测cN0期舌癌隐匿性颈淋巴结转移的指标; cN0期舌癌具有较高的隐匿性颈淋巴结转移率, 以同侧颈部

收稿日期: 2013-06-05; 修回日期: 2013-11-24

作者单位: 1. 510630广州, 南方医科大学第三附属医院耳鼻咽喉头颈外科; 2. 广西医科大学附属肿瘤医院头颈外科; 3. 广西医科大学研究生学院

通信作者: 莫立根, E-mail: ligenmo@163.com

作者简介: 田鑫(1981-), 男, 硕士, 主治医师, 主要从事头颈肿瘤的基础与临床研究

I、II、III区最为常见,主张行颈淋巴结清扫术。

关键词: 舌癌; 颈淋巴结转移; 临床病理因素; 颈淋巴结清扫术; 生存分析

中图分类号: R739.86 **文献标识码:** A

0 引言

在全球范围内,口腔癌属十大癌瘤之一,口腔及口咽部癌的发病率在所有恶性肿瘤中排名第六位^[1]。而舌癌又是口腔癌最常见的病种,由于舌体解剖上淋巴组织丰富、广泛交通及运动灵活等特殊功能造成舌癌患者早期即发生颈淋巴结转移,有文献报道^[1]舌体鳞癌颈淋巴转移率高达40%~80%,且多为隐匿性转移,目前对颈部淋巴结阳性(cN+)病例实行各种类型颈淋巴结清扫术已无异议,但对临床颈淋巴结阴性(cN0)的病例,是否实行选择性颈清扫术以及清扫范围等国内外均存在争议^[2]。

不同部位的舌肿瘤有不同的转移好发途径,颈清扫也有不同的重点,而颈淋巴结转移与否及其治疗情况与患者的预后息息相关。因此颈淋巴结的处理对于舌癌患者极其重要,本研究采用单因素、Cox比例风险模型及寿命表法进行统计分析,研究其隐匿性颈淋巴结转移规律及相关影响因素,探讨不同颈淋巴结清扫术式的预后影响,为临床N0期舌癌治疗方案的确定提供理论依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

收集广西医科大学附属肿瘤医院头颈外科2002年1月1日至2010年8月31日初次治疗的舌癌患者,排除临床检查和(或)影像学检查证实颈淋巴结阳性、复发病例及资料欠缺病例,共计87例,其中男性59例,女性28例,男女比率约为2:1。年龄24岁~90岁,中位年龄52岁。术前疾病持续时间≤6月的有63例,术前疾病持续时间>6月的有24例。全部病例均行手术治疗,手术方式包括舌癌原发灶切除和颈淋巴结清扫术,术后常规病理诊断为鳞状细胞癌。其中,高分化鳞状细胞癌32例,中分化鳞状细胞癌44例,低分化鳞状细胞癌11例。按照TNM分期标准,87例中T1 40例,T2 34例,T3 13例。肿瘤原发灶浸润深度≤5 mm的12例,肿瘤原发灶浸润深度>5 mm的75例。

1.2 纳入及排除标准

纳入标准:(1)舌体癌,舌根癌不作为研究对象。(2)术前未行放化疗,在本院首次接受手术治疗。(3)病例均由高年资医师行颈部触诊,

未触及颈部淋巴结肿大,行B型超声、CT或者MRI等影像学检查均未提示颈淋巴结肿大者为cN0期舌癌病例。触诊标准^[3]:以满足以下任意二项及以上者为临床触诊转移:淋巴结的最大轴径>15 mm;质地呈中等偏硬;活动性差,与周围组织粘连;影像学手段检查标准^[3]:以满足以下任一项者为颈淋巴结转移:I~II区的最小轴径≥11 mm,III~IV区的最小轴径≥10 mm;中央呈现液化坏死,淋巴结内出现钙化;肿瘤原发灶周围及其所属的淋巴结引流区出现3个及以上淋巴结集;(4)病例均行同期舌癌原发灶切除及颈淋巴结清扫术,术后常规病理报告为鳞状细胞癌;(5)每个病例临床资料及病理资料完整,主要包括性别、年龄、术前疾病持续时间、原发灶浸润深度、T分期、病理分级、颈淋巴结清扫术式、有无隐匿性颈淋巴结转移等,每个病例随访时间不少于1年。所有入组病例的患者均签署知情同意书。

排除标准:(1)患者患舌癌前曾有其他恶性肿瘤。(2)患者术前服用了中草药和(或)靶向药物和(或)治疗肿瘤且药理作用不明的药物。

1.3 舌癌原发灶浸润深度测量

舌癌原发灶浸润深度由两种方式获取:显微镜测微尺直接测量舌癌组织,以两端正常黏膜水平至肿瘤浸润最深层的垂直距离作为浸润深度,测量3次,取平均值^[4];未行测量的根据CT或者MRI阅片后换算测得。

1.4 隐匿性颈淋巴结转移判定标准

舌鳞癌隐匿性颈淋巴结转移在临床上较多见,包括两种情况^[5]:(1)一期颈淋巴结清扫术所清除组织常规病理证实有转移。(2)原发灶治疗后局部无复发,颈部淋巴结病理证实有转移。

1.5 随访

随访信息均来源于门诊复查及电话随访,随访内容包括术后有无复发、有无颈淋巴结转移及生存状态等。首次随访时间2002年4月1日,末次随访时间2011年8月31日,中位随访时间38月,所有病例随访时间不少于1年。

1.6 统计学方法

采用SPSS17.0统计分析软件,用卡方检验分析cN0期舌癌患者隐匿性颈淋巴结转移和生存时间与年龄、性别、术前疾病持续时间、肿瘤原发灶浸润深度、T分期、病理分级之间的关系。采用多因素分析cN0期舌癌患者的预后影响因素,Cox比例风险回归模型进行舌癌预后影响因素筛查。采用寿命表法对生存时间及截尾值进行统计学分

析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

本研究收集87例cN0期舌癌病例，出现隐匿性颈淋巴结转移20例，总转移率达23.0%。

2.1 单因素分析隐匿性颈淋巴结转移规律和相关影响因素

性别、年龄、术前疾病持续时间对cN0期舌癌患者隐匿性颈淋巴结转移的影响差异无统计学意义（ $P > 0.05$ ），而原发灶浸润深度、病理分级、T分期等因素的差异对颈淋巴结转移的影响有统计学意义（ $P < 0.05$ ），见表1。即原发灶浸润深度越深、病理等级越低、T分期越高的病例越容易发生颈淋巴结转移。

2.2 多因素分析两种颈淋巴清扫术的预后生存分析

2.2.1 模型建立的检验 按照 $P < 0.05$ 标准，进入方程中的只有一个协变量即T分期（stages），Wald卡方检验对应 $P = 0$ ，说明该协变量对术后生存时间的影响具有显著的统计学意义，其相对危险系数4.918，其95%CI为2.559~9.451。

2.2.2 寿命表 通过寿命表法分析得出，舌癌cN0期患者的1年、3年、5年生存率分别为：95%、76%、72%。

2.3 cN0期舌癌患者隐匿性转移颈淋巴结分布情况

87例患者隐匿性颈淋巴结转移均发生在同侧，单一区域转移者13例，出现两个及以上区域的转移者7例，其分布情况见表2。

2.4 不同颈淋巴清扫术术式对患者肩部影响情况

表1 各相关因素与隐匿性颈淋巴结转移的关系

Table1 Relationship between relative factors and occult lymphatic metastasis

Clinicopathological characteristics		cN0 patients (n)	Neck lymphatic metastasis patients	Rates of neck lymphatic metastasis (%)	χ^2	P
Gender	Male	59	14	23.7	0.057	0.812
	Female	28	6	21.4		
Age	≤45y	26	5	19.2	0.296	0.587
	>45y	61	15	24.6		
Duration	≤6m	63	12	19.0	2.003	0.157
	>6m	24	8	33.3		
Depth	≤5mm	22	1	8.3	4.349	0.037
	>5mm	65	19	25.3		
Grade	High	32	3	9.4	6.942	0.031
	Middle	44	12	27.3		
	Low	11	5	45.5		
T stage	T1	40	5	12.5	6.942	0.031
	T2	34	8	23.5		
	T3	13	7	53.8		

表2 cN0期舌癌患者隐匿性转移颈淋巴结分布情况

Table2 Distribution of occult lymphatic metastasis from cN0 tongue cancer

Zones of neck lymphatic metastasis	Number	Rates (%)
Level I	2	10.0
Level II	7	35.0
Level III	3	15.0
Level IV	1	5.0
Level I, II	1	5.0
Level II, III	4	20.0
Level III	1	5.0
Level I, II, III	1	5.0

本研究中87例cN0期舌癌患者均接受了颈淋巴清扫术，其分析结果显示，这两种术式的差异具有统计学意义，颈择区性淋巴清扫术对肩部的影响更小，见表3。

表3 不同颈淋巴清扫术术式对患者肩部影响情况

Table3 The influence of different neck dissections on patients' shoulders

Methods	cN ₀ patients (n)	Shoulder discomfort (n)	Rates (%)	χ^2	P
Modified radical neck dissection	38	15	39.5	4.773	0.029
Elective neck dissection	49	9	18.4		

3 讨论

早期舌体鳞癌的患者预后较好，但是病理检查发现有颈淋巴结转移（pN+）者的生存率明显下降^[6]，而且一旦复发，挽救率低。因此，本研究分析影响淋巴转移的相关因素以及颈淋巴结转移的手术方式对延长舌癌患者的生存时间有一定意义。

3.1 舌癌转移影响因素

3.1.1 舌癌转移与性别、年龄、术前疾病持续时间 本组病例经统计学分析得出舌癌转移与性别、年龄、术前疾病持续时间的差异均无统计学意义,这与Kligerman等^[7]的研究结果基本一致。

3.1.2 舌癌转移与肿瘤原发灶浸润深度 目前,越来越多的学者认为舌癌原发灶的浸润深度对颈部隐匿性淋巴结转移具有很高的预测价值,O-charoenrat等^[8]对50例舌癌患者研究发现,浸润深度>5 mm的患者更容易发生隐匿性颈淋巴结转移。Fukano等^[9]对34例头颈部鳞癌病例的原发灶浸润深度进行分析,以5 mm作为界限分两组,各组17例,其中浸润深度>5 mm组转移率64.7% (11/17), ≤5mm组转移率5.9% (1/17)。Hayashi等^[10]采用B型超声测定浸润深度,他们认为若>5 mm较易发生淋巴结转移。本研究以5 mm为分界,得出的结论与其他学者基本一致。

3.1.3 舌癌转移与病理分级 本研究得出的结论显示,病理分级的差异与颈淋巴结转移间有统计学意义,即病理分级越低,颈淋巴结转移的概率越高。Larsen等^[11]进行多因素分析得出的结论为:肿瘤的病理分级与淋巴结转移存在显著负相关,与本文结果一致。

3.1.4 舌癌转移与T分期 本研究结果提示颈淋巴结转移与不同的T分期差异存在统计学意义,即T分期越高则转移的概率越大,这也为是否行颈淋巴清扫术提供了证据;而栾修文等^[12]研究的口腔鳞癌患者不同T分期的颈淋巴结转移率结果显示:T3期患者的颈淋巴结转移率明显高于T1、T2期患者。

3.2 舌癌转移的特点

3.2.1 舌癌转移与舌体的生理解剖关系 大多数学者及研究认为^[13],舌癌是口腔癌中发生颈淋巴结隐匿性转移概率最高的,康非吾等^[14]对339例cN0期口腔鳞癌患者的研究中发现颈淋巴结转移与原发灶部位密切相关,亦得出此结论。

3.2.2 舌癌转移区域规律 舌的淋巴引流具有一定的规律:越近舌尖而引起的淋巴管,其注入的颈深淋巴结所在部位越低;越近舌根部而引起的淋巴管,其注入的颈深淋巴结所在部位越高。另外,头颈部鳞癌存在多个淋巴结平行引流和旁路引流现象^[15]。因此,本研究中出现淋巴结转移的病例在Ⅰ~Ⅳ区均有发生,但是出现最多的为Ⅱ区,其次为Ⅲ区,这与郭朱明等^[16]对cN0期舌癌患者隐匿淋巴结转移的研究结果基本一致。

3.3 舌癌颈淋巴结转移手术方式的选择

对于cN0期舌癌患者颈淋巴结的处理,近50年

基本有三种观点:(1)主张观察、随诊,不治疗。(2)外科治疗,上海复旦大学及上海交通大学的头颈、颌面外科医师基于100例舌癌临床经验,并不主张等待观察(wait-and-see),主张应用颈择区性清扫术^[17]。Shores等^[18]认为,隐匿性转移的存在是临床头颈部肿瘤复发、转移的根源和萌芽,早期舌癌的隐匿性高且颈部复发挽救率低,建议对未过中线的早期舌癌行同侧Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ区的清扫,以减少颈部复发率。(3)放射治疗。但是,迄今为止,外科手术仍然是治疗颈淋巴结转移最主要的手段,辅以放射治疗。

20世纪中期,临床上常规给予根治性颈清扫术,并且挽救了许多患者的生命,但该术式将颈内静脉切除后则可能导致颜面水肿、创口延迟愈合、脑水肿、颅脑损伤甚至死亡等一系列并发症,切除胸锁乳突肌则可导致斜颈等畸形,切除副神经则可导致肩部畸形及功能障碍等,从而影响生活质量^[19]。

本研究纳入的均为手术方式治疗的病例,采用颈改良清扫术38例,颈择区清扫术49例,通过Cox风险比例模型多因素分析,两种手术方式对术后生存时间的影响差异无统计学意义。但是对肩部造成的不良反应,前者发生率39.5%,后者发生率18.4%,后者明显减低,并且经卡方检验差异具有统计学意义。另外,钟外生等^[20]对152例早期舌癌患者进行回顾性分析,得出结论为肩胛舌骨肌上清扫组与全颈清扫组的颈部转移复发率及5年生存率差异均无统计学意义($P>0.05$),与本研究分析结果一致,故建议cN0期的患者如果采用手术治疗方式,颈择区清扫术为首选。

综上所述,原发灶浸润深度、T分期、病理分级与cN0期舌癌隐匿性颈淋巴结转移有关,可以作为预测cN0期舌癌隐匿性颈淋巴结转移的指标;cN0舌癌具有较高的隐匿性颈部淋巴结转移率,以同侧颈部Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ区最为常见,主张行颈择区淋巴清扫术。

参考文献:

- [1] Warnakulasuriya S. Global epidemiology of oral and oropharyngeal cancer[J]. Oral Oncol, 2009, 45(4-5): 309-16.
- [2] Lenz M, Kersting-Sommerhoff B, Gross M. Diagnosis and treatment of the N0 neck in carcinomas of the upper aerodigestive tract: current status of diagnostic procedures[J]. Eur Arch Otorhinolaryngol, 1993, 250(8): 432-8.
- [3] Jones AS, Roland NJ, Field JK, et al. The level of cervical lymph node metastases: their prognostic relevance and relationship

- with head and neck squamous carcinoma primary sites[J]. Clin Otolaryngol Allied Sci, 1994, 19(1): 63-9.
- [4] Gonzalez-Moles MA, Esteban F, Rodriguez-Archilla A, *et al.* Importance of tumour thickness measurement in prognosis of tongue cancer[J]. Oral Oncol, 2002, 38(4): 394-7.
- [5] Lee JG, Litton WB. Occult regional metastasis: carcinoma of the oral tongue[J]. Laryngoscope, 1972, 82(7): 1273-81.
- [6] Iype EM, Sebastian P, Mathew A, *et al.* The role of selective neck dissection (I-III) in the treatment of node negative (N0) neck in oral cancer[J]. Oral Oncol, 2008, 44(12): 1134-8.
- [7] Kligerman J, Lima RA, Soares JR, *et al.* Supraomohyoid neck dissection in the treatment of T1/T2 squamous cell carcinoma of oral cavity[J]. Am J Surg, 1994, 168(5): 391-4.
- [8] O-charoenrat P, Pillai G, Patel S, *et al.* Tumour thickness predicts cervical nodal metastases and survival in early oral tongue cancer[J]. Oral Oncol, 2003, 39(4): 386-90.
- [9] Fukano H, Matsuura H, Hasegawa Y, *et al.* Depth of invasion as a predictive factor for cervical lymph node metastasis in tongue carcinoma[J]. Head Neck, 1997, 19(3): 205-10.
- [10] Hayashi T, Ito J, Taira S, *et al.* The relationship of primary tumor thickness in carcinoma of the tongue to subsequent lymph node metastasis[J]. Dentomaxillofac Radiol, 2001, 30(5): 242-5.
- [11] Larsen SR, Johansen J, Sørensen JA, *et al.* The prognostic significance of histological features in oral squamous cell carcinoma[J]. J Oral Pathol Med, 2009, 38(8): 657-62.
- [12] Luan XW, Li XN, Mao C. Clinical study on occult cervical lymph node metastases in patients with oral squamous cell carcinoma[J]. Guangdong Ya Bing Fang Zhi, 2007, 15(6): 251-3. [栾修文, 李晓娜, 毛驰. cN0口腔鳞癌颈部淋巴结转移的术后回顾性分析[J]. 广东牙病防治, 2007, 15(6): 251-3.]
- [13] Woolgar JA. Pathology of the N0 neck[J]. Br J Oral Maxillofac Surg, 1999, 37(3): 205-9.
- [14] Kang FW, Wu ZH, Huang X, *et al.* Treatment to cN0 patients with oral squamous cell carcinoma[J]. Huaxi Kou Qiang Yi Xue Za Zhi, 2003, 21(4): 298-300. [康非吾, 吴正华, 黄欣, 等. 口腔鳞癌患者颈淋巴结cN0的处理[J]. 华西口腔医学杂志, 2003, 21(4): 298-300.]
- [15] Wagner JD, Davidson D, Coleman JJ 3rd, *et al.* Lymph node tumor volumes in patients undergoing sentinel lymph node biopsy for cutaneous melanoma[J]. Ann Surg Oncol, 1999, 6(4): 398-404.
- [16] Guo ZM, Zhang Q, Zeng ZY, *et al.* Regularity and therapeutic strategy of cervical lymph node metastasis in squamous cell carcinoma of the tongue[J]. Ai Zheng, 2003, 22(3): 282-5. [郭朱明, 张詮, 曾宗渊, 等. 舌体鳞癌颈淋巴结转移的规律和治疗策略[J]. 癌症, 2003, 22(3): 282-5.]
- [17] Jin WL, Ye WM, Zheng JW, *et al.* Occult cervical lymph node metastases in 100 consecutive patients with cN0 tongue cancer[J]. Chin Med J(Engl), 2008, 121(19): 1871-4.
- [18] Shores CG, Yin X, Funkhouser W, *et al.* Clinical evaluation of a new molecular method for detection of micrometastases in head and neck squamous cell carcinoma[J]. Arch Otolaryngol Head Neck Surg, 2004, 130(8): 937-42.
- [19] Eufinger HJ, Lehmbrock J. Life threatening and fatal complications of radical neck dissection[J]. Mund Kiefer Gesichtschir, 2001, 5(3): 193-7.
- [20] Zhong WS, Zhang Q, Guo ZM, *et al.* Prognostic factors of early tongue squamous cell carcinoma and neck treatment[J]. Zhonghua Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi, 2010, 45(12): 1020-4. [钟外生, 张詮, 郭朱明, 等. 影响早期舌癌预后的因素及颈部的治疗[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2010, 45(12): 1020-4.]

[编辑校对: 安 凤]