

临床研究

DOI: 10.13406/j.cnki.cyx.003168

术后放疗在声门上型喉鳞状细胞癌治疗中的价值

何爱华, 朱 江

(重庆医科大学附属第一医院耳鼻咽喉科, 重庆 400016)

【摘要】目的:评估手术后辅助放疗(postoperative radiotherapy, PORT)在声门上型喉鳞状细胞癌治疗中的作用。**方法:**搜集美国监测、流行病学和最终结果(Surveillance, Epidemiology, and End Results, SEER)数据库中 2004 年至 2015 年接受手术治疗的 831 例声门上型喉鳞状细胞癌患者的临床资料,根据术后是否接受放疗分为 PORT(-)组及 PORT(+)组,应用倾向性评分匹配法(propensity score matching, PSM)均衡 2 组间变量的差异,采用 Kaplan-Meier 及 log-rank 检验进行生存分析并进行亚组分析,比较 2 组间总生存(overall survival, OS)和肿瘤特异性生存(cancer specific survival, CSS)的差异,分析 PORT 在声门上型喉鳞状细胞癌患者治疗中的价值及获益人群。**结果:**倾向性评分匹配前,PORT(-)组及 PORT(+)组的 OS 无统计学差异,而 PORT(+)组的 CSS 较 PORT(-)组更差($P=0.022$)。对阳性淋巴结的亚组分析显示,阳性淋巴结数为 0 和 1 的患者,PORT(-)组与 PORT(+)组的 OS 与 CSS 均无统计学差异;但在阳性淋巴结数>1 的患者中,PORT(+)组的 5 年 OS 与 CSS 均较 PORT(-)组更好(OS: 23.1% vs. 38.1%, $P<0.001$; CSS: 34.8% vs. 45.3%, $P=0.004$)。进行倾向性评分匹配后,PORT(+)组较 PORT(-)组的 OS 及 CSS 均更好(OS: 55.1% vs. 41.9%, $P=0.004$; CSS: 67.1% vs. 56.1%, $P=0.042$)。亚组分析显示,组织学分级 I、II 级, AJCC T4 期, AJCC N2b、N2c 期, 阳性淋巴结数>1 及全喉切除术的患者, PORT(+)组在 OS 及 CSS 中均获益,且有统计学意义。而未接受化疗、阳性淋巴结比率<20% 及肿瘤大小<30 mm 的患者仅存在 OS 获益。**结论:**PORT 能提高部分声门上型喉鳞状细胞癌患者的生存率,相关获益人群为 AJCC T4 期、AJCC N2b 及以上分期、阳性淋巴结数>1 的患者。还需要在同类研究中进一步评估 PORT 在具有不良病理特征患者中的价值。

【关键词】声门上型喉鳞状细胞癌;术后放疗;生存分析;SEER 数据库

【中图分类号】R767.19

【文献标志码】A

【收稿日期】2022-03-21

Evaluation of postoperative radiotherapy in the treatment of supraglottic laryngeal squamous cell carcinoma

He Aihua, Zhu Jiang

(Department of Otorhinolaryngology, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University)

【Abstract】Objective: To evaluate the role of postoperative radiotherapy (PORT) in supraglottic laryngeal squamous cell carcinoma. **Methods:** The clinical data of 831 patients with supraglottic laryngeal squamous cell carcinoma selected from the SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results) database who received surgical treatment in 2004 to 2015 were retrospectively analyzed. Propensity score matching (PSM) was used to balance the covariate bias between the PORT(-) and PORT(+) groups. The survival curves were drawn by Kaplan-Meier method, and log-rank test was used to check survival difference of two groups and make subgroup analysis. And the overall survival (OS) and cancer specific survival (CSS) were compared between these two groups to analyze the value of PORT in the treatment of patients with supraglottic laryngeal squamous cell carcinoma. **Results:** There was no significant difference in OS between the PORT(-) and PORT(+) groups before the PSM, while the CSS of the PORT(+) group was lower than that of the PORT(-) group ($P=0.022$). The subgroup analysis of the number of positive lymph nodes showed that there was no significant difference in OS and CSS of patients with 0 or 1 positive lymph node. However, the patients with positive lymph nodes greater than 1 in PORT(+) group had significantly higher 5-year OS and CSS rate than those in the PORT(-) group (OS: 23.1% vs. 38.1%, $P<0.001$; CSS: 34.8% vs. 45.3%, $P=0.004$). After PSM, the OS and CSS rate in the PORT(+) group were both better than those of the PORT(-) group (OS: 55.1% vs. 41.9%, $P=0.004$; CSS: 67.1% vs. 56.1%, $P=0.042$). When analyzed by subgroup, patients with histological I and II stage, AJCC T4 stage, AJCC N2b stage or above, count of positive lymph nodes >1 and total laryngectomy had survival benefit for the PORT(+) group, with significant differences. And patients with lymph node ratio <20% and tumor size <30 mm without chemotherapy only had OS benefit associated with PORT. **Conclusion:** The use of PORT can improve the OS and CSS rate in supraglottic laryngeal squamous cell carcinoma, and the related beneficiary groups are patients with AJCC T4 stage, AJCC N2b stage or above, and the count of

positive lymph nodes >1, which needs to be further evaluated for the role of PORT in patients with adverse pathological features in other similar studies.

【Key words】supraglottic laryngeal squamous cell carcinoma; postoperative radiotherapy; survival analysis; SEER database

作者介绍: 何爱华, Email: 1475107495@qq.com,

研究方向: 喉癌研究和治疗。

通信作者: 朱 江, Email: zhujiang163mail@163.com。

优先出版: <https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20230220.0905.002.html>

(2023-02-20)

喉癌约占所有头颈部恶性肿瘤的 20%, 是上呼吸道第二常见的恶性肿瘤, 其中 85%~95% 的病理类型是鳞状细胞癌^[1-3]。原发性声门上型喉癌是喉癌中第二常见的类型, 表现出与声门型及声门下型不同的生物学特性。由于声门上区有丰富的淋巴组织, 因此声门上型喉癌颈部淋巴结转移很常见^[4-5], 导致高达 40% 的患者一经发现即为晚期^[2]。

手术治疗是目前喉癌治疗中的常规治疗方式之一, 在各阶段喉癌治疗中有至关重要的作用, 部分患者在接受手术治疗后往往需进行辅助治疗^[6]。声门上型喉癌的预后相对较差, 目前对于声门上型喉癌的治疗策略仍存在争议。特别是对于局部晚期肿瘤患者, 以及存在隐匿性颈淋巴结转移的患者, 目前尚无最佳辅助治疗方案。本研究基于美国监测、流行病学和最终结果 (Surveillance, Epidemiology, and End Results, SEER) 数据库, 回顾性分析声门上型喉鳞状细胞癌术后生存的影响因素, 并应用倾向性评分匹配法 (propensity score matching, PSM) 探讨术后放疗 (postoperative radiotherapy, PORT) 在声门上型喉鳞状细胞癌患者治疗中的价值和获益人群。

1 材料与方法

1.1 研究人群

通过 SEER Stat 软件提取 2004 年至 2015 年 SEER 数据库收录的接受手术治疗的声门上型喉癌患者资料。根据术后是否接受放疗, 将纳入患者分为 PORT(-) 组和 PORT(+) 组。

1.2 纳入及排除标准

纳入标准: ①肿瘤原发部位为声门上; ②病理学或脱落细胞学明确诊断为鳞状细胞癌; ③接受手术治疗和颈部淋巴结清扫术; ④明确记录是否接受放疗; ⑤随访信息完整。排除标准: ①多源性肿瘤; ②有远处转移; ③美国癌症联合会

(American Joint Committee on Cancer, AJCC) 病理分期不明确; ④生存时间不明或不足 1 个月; ⑤淋巴结计数不明确; ⑥肿瘤大小不明确; ⑦死亡原因不明。

1.3 观察指标

随访时间从 2004 年 1 月 1 日开始, 至 2015 年 12 月 31 日截止。纳入研究的观察指标包括放疗、年龄、性别、种族、组织学分级、AJCC 病理分期 (第六版、第七版)、手术方式、化疗、阳性淋巴结数、阳性淋巴结比率 (lymph node ratio, LNR, 阳性淋巴结数目/检查淋巴结数目)、肿瘤大小。主要随访终点为总生存 (overall survival, OS), 即从明确诊断到因任何原因死亡或最后一次随访的时间。次要随访终点为肿瘤特异性生存 (cancer specific survival, CSS), 即从明确诊断到死于喉癌或最后一次随访的时间。

1.4 统计学处理

采用易偏软件 2.0 (Empower Stats 2.0)、R 软件、IBM SPSS Statistics 26 及 Graph-Pad Prism 8 对数据进行处理、分析及作图。部分连续性指标采用平滑曲线拟合取截断值并进行分层。组间比较采用卡方检验。生存分析及生存曲线绘制采用 Kaplan-Meier 法, log-rank 检验评估不同组间生存曲线差异的显著性。单因素分析及多因素分析采用 Cox 回归模型进行。采用 1:1 最近邻匹配法进行倾向性评分匹配, 设定卡钳值为 0.05。对匹配后组间进行生存分析及亚组分析, 并绘制森林图。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 连续变量取截断值

本研究观察指标中连续变量包括年龄、阳性淋巴结数、LNR 及肿瘤大小。其中年龄分为 <65 岁组和 ≥ 65 岁组。在美国国家综合癌症网络 (National Comprehensive Cancer Network, NCCN) 头颈肿瘤指南 (2021.1 版) 中, 部分 cN0 患者术后如有 1 个无不良特征的阳性淋巴结, 需考虑放疗, 故将阳性淋巴结数分为 0 个组、1 个组和 >1 个组。LNR 及肿瘤大小通过易偏统计软件 (Empower Stats) 进行平滑曲线拟合 (图 1) 后取截断值, 最终将 LNR 分为 <20% 组、20%~组和 40%~组, 肿瘤大小分为 <30 mm 组、30 mm~组和 60 mm~组。

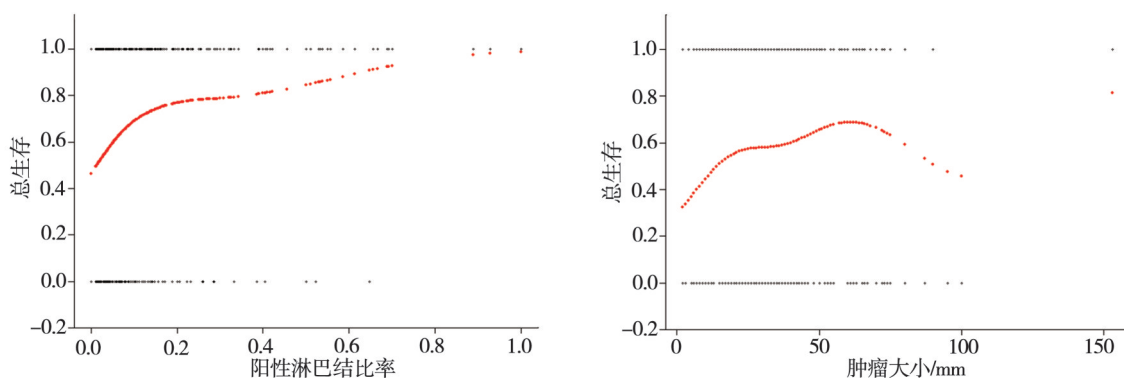


图 1 LNR、肿瘤大小曲线拟合结果

2.2 研究人群的特征

本研究共纳入患者 831 例,中位年龄 59(24,90)岁,超过一半为男性患者(73.0%),白种人占绝大多数(79.2%),手术方式以部分喉切除术及全喉切除术为主。全组中位随访时

间为 101 个月,随访期间有 491 例患者死亡,其中 322 例死于喉癌。全组 1、3、5 年 OS 分别为 81.8%、67.4%、49.3%,1、3、5 年 CSS 分别为 86.6%、74.3%、60.5%。倾向性评分匹配前后研究人群特征对比见表 1。

表 1 研究人群倾向性评分匹配前后的人群特征(n,%)

指标	倾向性匹配前				倾向性匹配后			
	例数	未放疗组	放疗组	P 值	例数	未放疗组	放疗组	P 值
年龄/岁				0.070				0.920
<65	424	137(46.8)	287(53.3)		191	96(48.5)	95(48.0)	
≥65	407	156(53.2)	251(46.7)		205	102(51.5)	103(52.0)	
性别				0.003				0.652
女	224	97(33.1)	127(23.6)		108	52(26.3)	56(28.3)	
男	607	196(66.9)	411(76.4)		288	146(73.7)	142(71.7)	
人种				<0.001				0.800
白种人	658	253(86.3)	405(75.3)		331	167(84.3)	164(82.8)	
黑种人	143	33(11.3)	110(20.4)		55	27(13.6)	28(14.1)	
其他人种	30	7(2.4)	23(4.3)		10	4(2.0)	6(3.0)	
组织学分级				0.442				0.580
I、II 级	290	99(33.8)	191(35.5)		133	63(31.8)	70(35.4)	
III、IV 级	520	189(64.5)	331(61.5)		253	131(66.2)	122(61.6)	
未知	21	5(1.7)	16(3.0)		10	4(2.0)	6(3.0)	
AJCC. T 分期				<0.001				0.956
T1 期	79	51(17.4)	28(5.2)		17	8(4.0)	9(4.5)	
T2 期	168	80(27.3)	88(16.4)		95	46(23.2)	49(24.7)	
T3 期	259	80(27.3)	179(33.3)		129	64(32.3)	65(32.8)	
T4 期	325	82(28.0)	243(45.2)		155	80(40.4)	75(37.9)	
AJCC.N 分期				<0.001				0.946
N0 期	328	175(59.7)	153(28.4)		181	90(45.5)	91(46.0)	
N1、N2a 期	181	49(16.7)	132(24.5)		84	42(21.2)	42(21.2)	
N2b、N2c 期	306	68(23.2)	238(44.2)		128	65(32.8)	63(31.8)	
N3 期	16	1(0.3)	15(2.8)		3	1(0.5)	2(1.0)	
手术方式				<0.001				0.987
肿瘤局部切除术	36	12(4.1)	24(4.5)		12	6(3.0)	6(3.0)	
部分喉切除术	190	100(34.1)	90(16.7)		80	39(19.7)	41(20.7)	
全喉切除术	521	159(54.3)	362(67.3)		269	135(68.2)	134(67.7)	
下咽切除术	75	19(6.5)	56(10.4)		28	15(7.6)	13(6.6)	
手术方式未知	9	3(1.0)	6(1.1)		7	3(1.5)	4(2.0)	
淋巴结清扫				0.235				0.842
1~3 个区域清扫	41	18(6.1)	23(4.3)		27	13(6.6)	14(7.1)	
4 个及以上区域清扫	790	275(93.9)	515(95.7)		369	185(93.4)	184(92.9)	
化疗				<0.001				0.604
否	554	276(94.2)	278(51.7)		359	181(91.4)	178(89.9)	
是	277	17(5.8)	260(48.3)		37	17(8.6)	20(10.1)	
阳性淋巴结数				<0.001				0.952
0	334	178(60.8)	156(29.0)		186	92(46.5)	94(47.5)	
1	145	38(13.0)	107(19.9)		65	32(16.2)	33(16.7)	
>1	352	77(26.3)	275(51.1)		145	74(37.4)	71(35.9)	
阳性淋巴结比率/%				0.041				0.636
<20	732	269(91.8)	463(86.1)		355	175(88.4)	180(90.9)	
20~	60	16(5.5)	44(8.2)		28	15(7.6)	13(6.6)	
40~	39	8(2.7)	31(5.8)		13	8(4.0)	5(2.5)	
肿瘤大小/mm				<0.001				0.984
<30	247	123(42.0)	124(23.0)		102	51(25.8)	51(25.8)	
30~	517	149(50.9)	368(68.4)		259	129(65.2)	130(65.7)	
60~	67	21(7.2)	46(8.6)		35	18(9.1)	17(8.6)	

2.3 倾向性评分匹配前的生存分析

倾向性评分匹配前,采用Kaplan-Meier法及log-rank检验进行生存分析并绘制生存曲线,结果显示PORT(+)组OS及CSS均较PORT(-)组差(OS: $P=0.450$,CSS: $P=0.022$),2组的5年OS分别为47.8% vs. 52.1%,5年CSS分别为57.1% vs. 67.2%(图2)。单因素分析显示,PORT、年龄、AJCC T分期、AJCC N分期、手术方式、化疗、阳性淋巴结数、LNR、肿瘤大小是患者OS及CSS的影响因素。采用Cox风险比例模型进行多因素分析,结果显示PORT、年龄、AJCC T分期、阳性淋巴结数、LNR是OS的独立预后影响因素(表2),随着年龄增加,T分期越高,阳性淋巴结数越多,LNR越高,患者预后越差,而接受PORT的患者预后越好。CSS的独立预后因素包括PORT、年龄、AJCC T分期、AJCC N分期、手术方式、LNR(表3)。其中年龄、T分期、N分期及LNR越高,预后越差,而接受手术及PORT患者预后越好。对阳性淋巴结数的亚组分析显示,对于阳性淋巴结数为0的患者,PORT(-)组与PORT(+)组的5年OS与CSS分别为65.0% vs. 69.8% ($P=0.590$)和80.4% vs. 79.1% ($P=0.460$)(图3);对于阳性淋巴结数为1的患者,PORT(-)组与PORT(+)组的5年OS与CSS分别为50.0% vs. 41.3% ($P=0.240$)和66.9% vs. 54.3% ($P=0.220$)(图4);对于阳性淋巴结数>1的患者,PORT(-)组与PORT(+)组的5年OS与CSS分别为23.1% vs. 38.1% ($P<0.001$)和34.8% vs. 45.3% ($P=0.004$)(图5)。

表2 倾向性评分匹配前OS的Cox风险比例模型分析结果

指标	回归系数	HR	95%CI	P值
<65岁	Ref.			
≥65岁	0.521 0	1.683 7	1.404 4~2.018 6	<0.001
T1期	Ref.			
T2期	0.589 6	1.803 2	1.193 7~2.724 0	0.005
T3期	0.783 8	2.189 8	1.472 2~3.257 2	<0.001
T4期	0.833 3	2.300 9	1.555 7~3.403 0	<0.001
阳性淋巴结数=0	Ref.			
阳性淋巴结数=1	0.685 0	1.983 8	1.524 1~2.582 2	<0.001
阳性淋巴结数>1	0.709 9	2.033 8	1.615 2~2.561 0	<0.001
LNR <20%	Ref.			
20%≤LNR<40%	0.407 7	1.503 4	1.085 3~2.082 7	0.014
40%≤LNR≤100%	0.704 2	2.022 3	1.400 3~2.920 6	<0.001
PORT(-)	Ref.			
PORT(+)	-0.309 2	0.734 1	0.598 9~0.899 8	0.0029

表3 倾向性评分匹配前CSS的Cox风险比例模型分析结果

指标	回归系数	HR	95%CI	P值
<65岁	Ref.			
≥65岁	0.472 5	1.604 0	1.276 8~2.015 2	<0.001
T1期	Ref.			
T2期	0.486 9	1.627 3	0.913 3~2.899 2	0.099
T3期	0.753 3	2.124 0	1.186 4~3.802 6	0.011
T3期	0.715 6	2.045 5	1.138 4~3.675 4	0.017
N0期	Ref.			
N1、N2a期	0.881 0	2.413 3	1.735 2~3.356 4	<0.001
N2b、N2c期	0.921 4	2.512 9	1.842 9~3.426 5	<0.001
N3期	1.510 7	4.530 0	2.294 6~8.943 0	<0.001
肿瘤局部切除术	Ref.			
部分喉切除术	-0.655 2	0.519 3	0.294 5~0.915 7	0.024
全喉切除术	-0.266 6	0.765 9	0.451 2~1.300 2	0.323
下咽切除术	-0.089 0	0.914 8	0.496 7~1.684 9	0.775
手术方式未知	-0.048 0	0.953 2	0.363 0~2.502 9	0.922
LNR<20%	Ref.			
20%≤LNR<40%	0.462 2	1.532 0	1.052 9~2.229 2	0.026
40%≤LNR≤100%	0.860 9	2.365 3	1.587 0~3.525 5	<0.001
PORT(-)	Ref.			
PORT(+)	-0.256 8	0.773 4	0.595 5~1.004 8	0.054

2.4 倾向性评分匹配后的生存分析

进行1:1倾向性评分匹配后,分别有198例PORT(-)组与PORT(+)组患者匹配成功,匹配后2组间各匹配变量无统计学差异(表1)。对成功匹配的数据采用Kaplan-Meier法及log-rank检验进行生存分析,结果显示PORT(+)组较PORT(-)组的OS及CSS均更好,5年OS分别为55.1% vs. 41.9% ($P=0.004$)(图6A)。5年CSS分别为67.1% vs. 56.1% ($P=0.042$)(图6B)。对成功匹配的数据进一步进行亚组分析并绘制森林图(图7、图8),结果显示,组织学分级I、II级(OS: HR=0.52, 95%CI=0.34~0.80, $P=0.003$; CSS: HR=0.57, 95%CI=0.35~0.94, $P=0.026$),AJCC T4期(OS: HR=0.56, 95%CI=0.38~0.84, $P=0.004$; CSS: HR=0.51, 95%CI=0.31~0.85, $P=0.010$),AJCC N2b、N2c期(OS: HR=0.61, 95%CI=0.41~0.91, $P=0.017$; CSS: HR=0.60, 95%CI=0.37~0.97, $P=0.037$),阳性淋巴结数>1(OS: HR=0.60, 95%CI=0.41~0.88, $P=0.009$; CSS: HR=0.60, 95%CI=0.38~0.93, $P=0.023$)及全喉切除术(OS: HR=0.67, 95%CI=0.49~0.91, $P=0.010$; CSS: HR=0.73, 95%CI=0.50~1.06, $P=0.010$)的患者,PORT(+)组在OS及CSS中均获益,且有统计学意义。而未接受化疗(HR=0.71, 95%CI=0.55~0.93, $P=0.014$)、阳性淋巴结比率<20% (HR=0.71, 95%CI=0.54~0.93, $P=0.015$)及肿瘤大小<30 mm (HR=0.53, 95%CI=0.32~0.88, $P=0.014$)的患者仅存在OS获益。

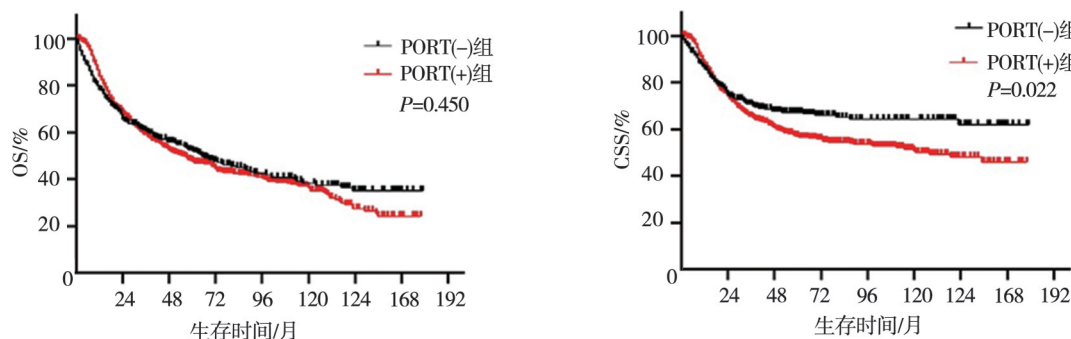


图2 倾向性评分匹配前PORT(-)与PORT(+)组的Kaplan-Meier生存分析

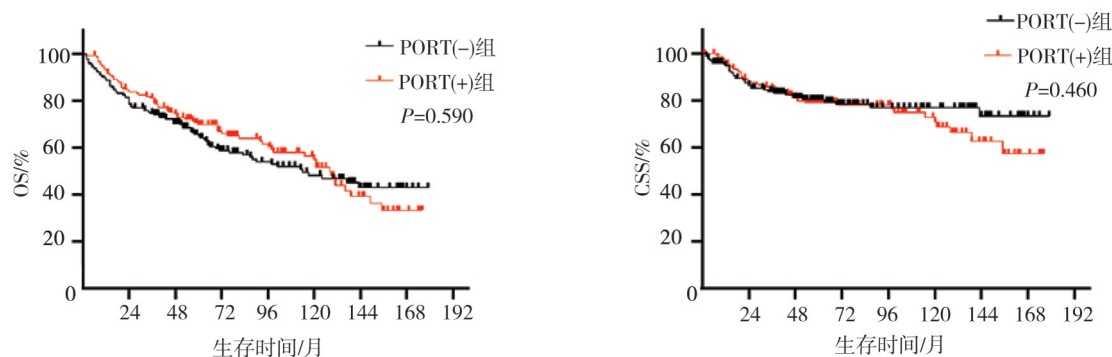


图3 倾向性评分匹配前阳性淋巴结=0组的Kaplan-Meier生存分析

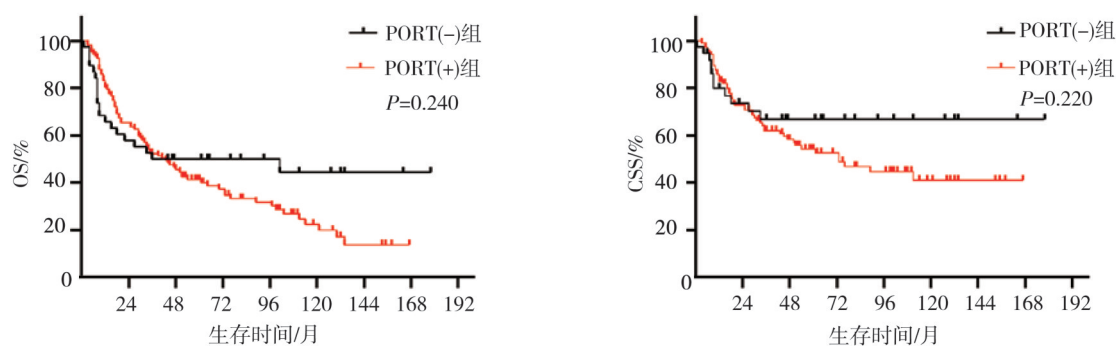


图4 倾向性评分匹配前阳性淋巴结=1组的Kaplan-Meier生存分析

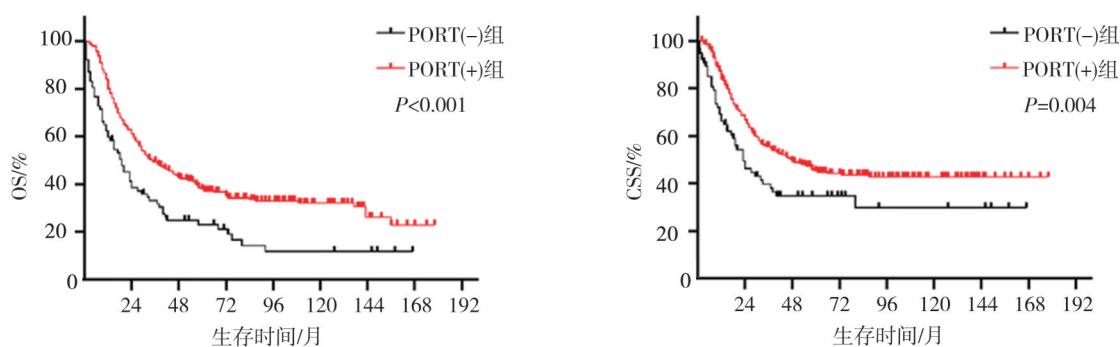


图5 倾向性评分匹配前阳性淋巴结>1组的Kaplan-Meier生存分析

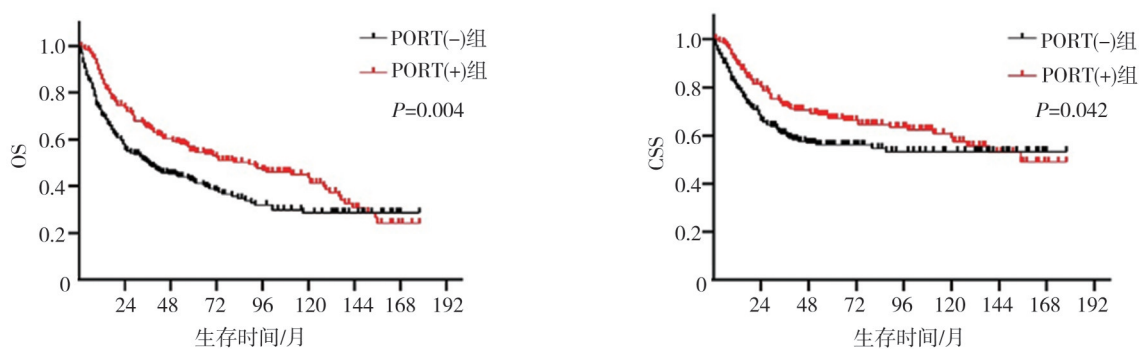


图6 倾向性评分匹配后PORT(-)组与PORT(+)组Kaplan-Meier生存分析

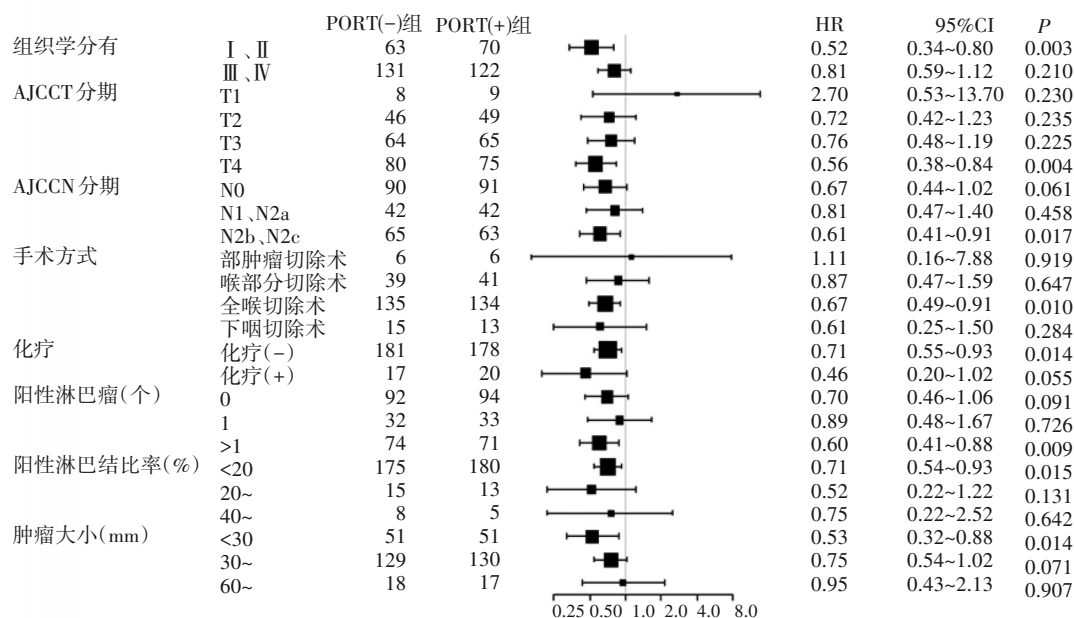


图7 倾向性评分匹配后PORT(-)组与PORT(+)组OS亚组分析森林图

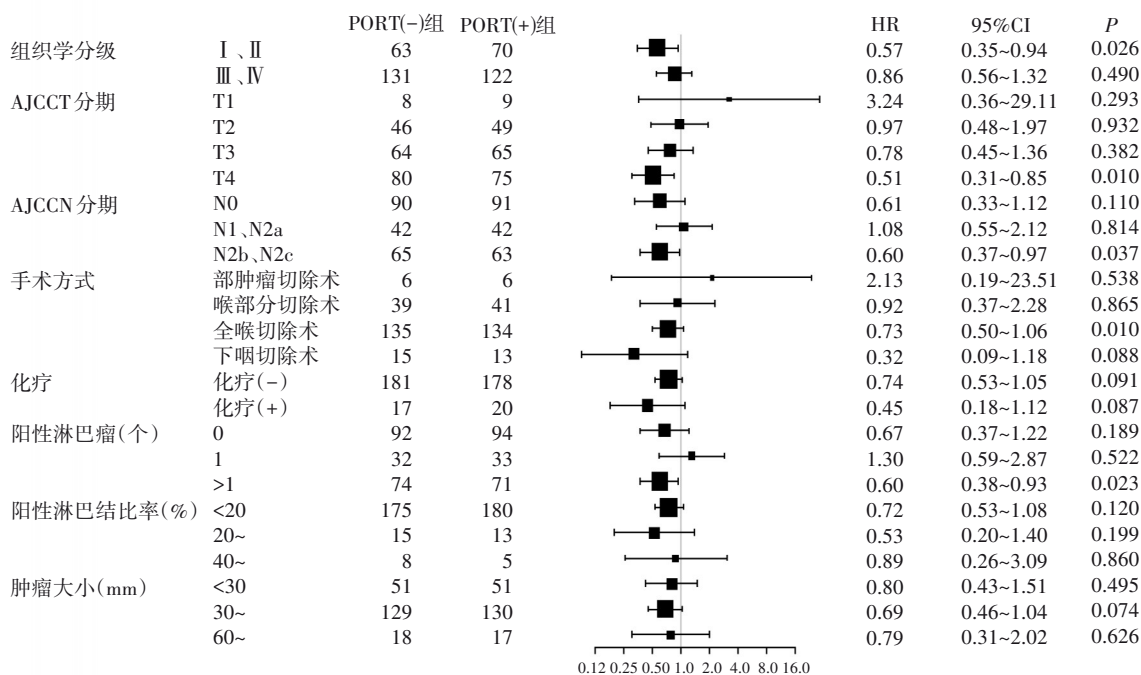


图8 倾向性评分匹配后PORT(-)组与PORT(+)组CSS亚组分析森林图

3 讨论

在以往的研究中,已报道肿瘤分期、有无淋巴结转移等是喉鳞状细胞癌的预后影响因素^[7],故本研究采用PSM来减少这些因素的影响,尽管不能完全消除混杂因素造成的偏倚,但这通常比多元统计

方法更实用也更有效,可以一定程度上取代随机试验^[8-10]。

本研究基于大量人群使用倾向性评分匹配法后进行分析,结果显示PORT(+)组的OS及CSS均好于PORT(-)组。亚组分析显示AJCC T4期的患者在PORT中获益。目前对于局部早期声门上型喉癌的治疗推荐单一的治疗方式,包括经口激光及机

器人切除术、喉部分切除术和根治性放疗^[11-12]。一些较早期的研究认为,经口激光切除术、喉部分切除术和根治性放疗在治疗早期声门上喉癌中,生存率无明显差异^[13-15]。但 Patel KB 等^[12]的一项系统分析发现,与初次放疗相比,初次手术可能会降低肿瘤特异性生存率和总生存率。而经口激光及机器人切除术与开放手术相比,其总生存率及肿瘤特异性生存率两者间并无明显差异,但经口激光及机器人切除术往往能更好地保留喉功能^[16-18]。而在局部晚期喉癌治疗中,PORT 的作用尚有争议。既往部分研究表明,在部分 T3 期喉癌患者的治疗中,手术治疗是保留喉功能的有效方法,但往往因阳性切缘、淋巴结包膜外侵犯等问题需要辅助放化疗^[19-20]。有研究表明,手术结合放疗并不能提高 T3 期声门上型喉癌患者的生存率^[21]。另一项同样基于 SEER 的研究,在多因素分析中调整混杂因素的影响后,结果显示 T3 期患者无法从 PORT 中获益,但对 T4 期患者的总生存率有改善^[22],这与本研究结果相吻合。本研究还发现接受全喉切除术的患者亦能在 PORT 中获益,但接受全喉切除术往往意味着局部分期更晚。本研究纳入的 831 例患者中,接受全喉切除术的患者有 521 例,其中 438 例为局部晚期(T3、T4 期)患者,占全喉切除术患者的 84.1%。

声门上型喉癌在各阶段均表现出明显的颈部淋巴结转移趋势,其隐匿性转移率约为 30%^[5],因此术后常常发现临床分期不足^[15],而且未经颈部选择性治疗的声门上型喉癌患者颈部淋巴结复发率高达 30%。有研究认为,声门上型喉癌患者都应进行颈部选择性治疗^[11,23-24]。本研究的亚组分析显示 AJCC N2b、N2c 期及阳性淋巴结>1 的患者,PORT (+)组的 OS 及 CSS 均获益且结果有统计学意义。本研究中病例的病理分期采用 AJCC 癌症分期手册第六版、第七版,将 N1、N2a 期分为一组, N2b、N2c 期归为另一组,这样的分组可以与阳性淋巴结数的分组相互验证。与第八版 AJCC 癌症分期手册相比,第六版、第七版分期中未涉及淋巴结包膜外侵犯。但是颈部淋巴结转移会降低患者生存率,其中具有淋巴结包膜外侵犯的患者预后更差,而涉及多个淋巴结包膜外侵犯较单个受累的患者生存率更低,其局部和远处转移风险更高^[25-26]。而且在 NCCN 头颈肿瘤指南(2021.1 版)中,对于手术后发现有颈部淋巴结包膜外侵犯的声门上型喉癌患者,推荐放疗或

全身治疗。因此认为对于具有淋巴结包膜外侵犯的颈部淋巴结转移患者,PORT 是必要的。有报道称 25% 的 pT3N0 喉鳞状细胞癌患者接受了术后放疗^[22]。但本研究发现,无颈部淋巴结转移以及单个淋巴结转移的患者并不能从术后放疗中获益,因此对这部分患者而言,他们可能会被过度治疗,术后放疗会导致生活质量下降和额外的发病风险,而没有延长生存期。本研究在进行倾向性评分匹配后, N3 期患者由于样本量不足,无法进一步进行亚组分析。但在第六版、第七版 AJCC 癌症分期手册中, N3 期代表转移淋巴结最大径大于 6 cm,有研究表明淋巴结包膜外侵犯与淋巴结大小的增加密切相关^[27],因此 N3 期患者意味着淋巴结包膜外侵犯的概率更高。而在第八版 AJCC 癌症分期手册中, N3 期患者均有淋巴结包膜外侵犯,所以对于 N3 期患者也应该进行术后放疗。

本研究还发现,组织学分级低的患者在术后放疗中获益。这和低分化肿瘤对放疗更敏感相吻合,因此术后放疗有利于延长组织学分级较低患者的生存期。而未接受化疗、阳性淋巴结比率<20% 及肿瘤大小<30 mm 的患者仅在 OS 中获益而无 CSS 获益,本研究认为这类患者往往都是喉癌早期患者,而这意味着较好的预后。

本研究是回顾性研究,即使进行 PSM 后,潜在的偏倚仍无法避免。SEER 数据库并未提供关于肿瘤累及的具体部位、软骨浸润、切缘状态、转移淋巴结状态、基础疾病等的信息,而这些特征可能影响治疗决策的选择。通常切缘阳性、淋巴结包膜外侵犯等不良病理特征及身体状态好的患者接受 PORT 的可能性更大。而且数据库中也未提供放疗的详细信息(与手术间隔的时间、放疗技术、放疗剂量及范围等),这些因素都可能影响患者预后。尽管有这些限制,但较大的样本量及 PSM 可以一定程度上减少偏倚,提高本研究的可信度。

综上所述,对于接受手术治疗的声门上型喉鳞状细胞癌患者,PORT 可以改善 OS 及 CSS, AJCC T4 期、AJCC N2b 以上分期及阳性淋巴结>1 的患者可以从中获益。还需要在前瞻性研究中进一步评估 PORT 在具有其他不良病理特征患者中的价值。

参 考 文 献

- [1] Megwalu UC, Sikora AG. Survival outcomes in advanced laryngeal

- cancer[J]. JAMA Otolaryngol Head Neck Surg, 2014, 140(9):855-860.
- [2] Karatzanis AD, Psychogios G, Waldfahrer F, et al. Management of locally advanced laryngeal cancer[J]. J Otolaryngol Head Neck Surg, 2014, 43(1):4.
- [3] Echanique KA, Evans LK, Han AY, et al. Cancer of the larynx and hypopharynx[J]. Hematol Oncol Clin North Am, 2021, 35(5):933-947.
- [4] Liu J, Sun Q, Zhao J, et al. Early death in supraglottic laryngeal squamous cell carcinoma: a population-based study[J]. Ear Nose Throat J, 2022; 1455613221078184.
- [5] Kürten CHL, Zioga E, Gauler T, et al. Patterns of cervical lymph node metastasis in supraglottic laryngeal cancer and therapeutic implications of surgical staging of the neck[J]. Eur Arch Otorhinolaryngol, 2021, 278(12):5021-5027.
- [6] Mattioli F, Fermi M, Molinari G, et al. PT3 N0 laryngeal squamous cell carcinoma: oncologic outcomes and prognostic factors of surgically treated patients[J]. Laryngoscope, 2021, 131(10):2262-2268.
- [7] Jin T, Hu WH, Guo LB, et al. Treatment results and prognostic factors of patients undergoing postoperative radiotherapy for laryngeal squamous cell carcinoma[J]. Chin J Cancer, 2011, 30(7):482-489.
- [8] Bosco JLF, Silliman RA, Thwin SS, et al. A most stubborn bias: no adjustment method fully resolves confounding by indication in observational studies[J]. J Clin Epidemiol, 2010, 63(1):64-74.
- [9] Haukoos JS, Lewis RJ. The propensity score[J]. JAMA, 2015, 314(15):1637-1638.
- [10] Austin PC. An introduction to propensity score methods for reducing the effects of confounding in observational studies[J]. Multivar Behav Res, 2011, 46(3):399-424.
- [11] Forastiere AA, Ismaila N, Lewin JS, et al. Use of larynx-preservation strategies in the treatment of laryngeal cancer: American society of clinical oncology clinical practice guideline update[J]. J Clin Oncol, 2018, 36(11):1143-1169.
- [12] Patel KB, Nichols AC, Fung K, et al. Treatment of early stage Supraglottic squamous cell carcinoma: Meta-analysis comparing primary surgery versus primary radiotherapy[J]. J Otolaryngol Head Neck Surg, 2018, 47(1):19.
- [13] Cabanillas R, Rodrigo JP, Llorente JL, et al. Oncologic outcomes of transoral laser surgery of supraglottic carcinoma compared with a transcervical approach[J]. Head Neck, 2008, 30(6):750-755.
- [14] Bussu F, Almadori G, De Corso E, et al. Endoscopic horizontal partial laryngectomy by CO₂ laser in the management of supraglottic squamous cell carcinoma[J]. Head Neck, 2009, 31(9):1196-1206.
- [15] Buglione M, Pedretti S, Costa L, et al. Clinical outcomes and toxicity after exclusive versus postoperative radiotherapy in supraglottic cancer: new solutions for old problems? The case of stage I and II disease[J]. Radiol Med, 2015, 120(11):1071-1077.
- [16] Karabulut B, Deveci I, Stürmeli M, et al. Comparison of functional and oncological treatment outcomes after transoral robotic surgery and open surgery for supraglottic laryngeal cancer[J]. J Laryngol Otol, 2018, 132(9):832-836.
- [17] Gökmen MF, Büyüktalay ZÇ, Beton S, et al. Functional and oncological outcomes of open partial laryngectomy *vs.* transoral laser surgery in supraglottic larynx cancer[J]. Turk Arch Otorhinolaryngol, 2020, 58(4):227-233.
- [18] Bilic M, Kovac-Bilic L, Hodzic-Redzic S, et al. Comparison of swallowing act videofluoroscopy after open and laser partial supraglottic laryngectomy[J]. Iran J Otorhinolaryngol, 2018, 30(101):315-319.
- [19] Costa L, Pedretti S, Foscarini F, et al. Clinical outcomes and toxicity after exclusive versus postoperative radiotherapy in supraglottic cancer: new solutions for old problems? The case of stage III and IV disease[J]. Radiol Med, 2016, 121(1):70-79.
- [20] Vilaseca I, Bernal-Sprekelsen M, Luis Blanch J. Transoral laser microsurgery for T3 laryngeal tumors: prognostic factors[J]. Head Neck, 2010, 32(7):929-938.
- [21] 刘文胜, 李正江, 张国芬, 等. T3期声门上喉癌的临床治疗探讨[J]. 中华肿瘤杂志, 2017, 39(8):613-617.
- Liu WS, Li ZJ, Zhang GF, et al. Management of T3 supraglottic carcinoma: a retrospective study[J]. Chin J Oncol, 2017, 39(8):613-617.
- [22] Graboyes EM, Zhan KY, Garrett-Mayer E, et al. Effect of postoperative radiotherapy on survival for surgically managed pT3N0 and pT4aN0 laryngeal cancer: analysis of the National Cancer Data Base[J]. Cancer, 2017, 123(12):2248-2257.
- [23] Sharbel DD, Abkemeier M, Groves MW, et al. Occult metastasis in laryngeal squamous cell carcinoma: a systematic review and Meta-analysis[J]. Ann Otol Rhinol Laryngol, 2021, 130(1):67-77.
- [24] Obid R, Redlich M, Tomeh C. The treatment of laryngeal cancer [J]. Oral Maxillofac Surg Clin North Am, 2019, 31(1):1-11.
- [25] Barroso Ribeiro R, Ribeiro Breda E, Fernandes Monteiro E. Prognostic significance of nodal metastasis in advanced tumors of the larynx and hypopharynx[J]. Acta Otorrinolaringol Esp, 2012, 63(4):292-298.
- [26] Bulğurcu S, İdil M, Küçük Ü, et al. The effect of extranodal extension on survival in laryngeal carcinoma[J]. Ear Nose Throat J, 2020, 99(5):305-308.
- [27] Michikawa C, Izumo T, Sumino J, et al. Small size of metastatic lymph nodes with extracapsular spread greatly impacts treatment outcomes in oral squamous cell carcinoma patients[J]. Int J Oral Maxillofac Surg, 2018, 47(7):830-835.

(责任编辑:唐秋姗)