

声门上型喉鳞癌临床 N₀ 患者治疗的系统评价

A Meta Analysis of Treatment for Supraglottic Laryngeal Carcinoma with Clinically Negative Neck(cN₀)

FENG Yan, WANG Bin-quan, WEN Shu-xin

冯彦^{1,2}, 王斌全^{1,2}, 温树信¹

(1.山西医科大学第一医院, 山西 太原 030001; 2.山西医科大学护理学院, 山西 太原 030001)

摘要: [目的] 采用系统评价的研究方法, 比较颈部淋巴结清扫术、放疗、放疗联合手术治疗及保守治疗声门上型喉鳞癌临床 N₀ (cN₀) 患者的疗效。[方法] 检索 Cochrane 中心临床对照试验注册数据库、Medline(OVID)、Embase、中国生物医学文献数据库(CBM)、中国期刊全文数据库(CNKI)以及中文科技期刊全文数据库(VIP), 时间截至 2012 年 6 月。[结果] 按纳入标准筛选, 共有 8 个临床研究的 995 例患者纳入研究, 涉及颈部淋巴结清扫术、放疗、放疗联合手术治疗及保守治疗在声门上型喉鳞癌 N₀ 患者的生存率和颈部复发率方面的比较。颈部淋巴结清扫术与放疗、放疗联合手术治疗及保守治疗相比较, 并未提高患者生存率、降低颈部复发率。[结论] 临床上应加强大样本高质量的声门上型喉鳞癌 cN₀ 患者治疗的随机对照试验。目前最佳循证依据表明, 声门上型喉鳞癌 cN₀ 患者经治疗后生存率及颈部复发率方面, 颈部淋巴结清扫术并非优于放疗、放疗联合手术治疗及保守治疗。

关键词: 声门; 喉肿瘤; 颈淋巴结清扫术; Meta 分析

中图分类号: R739.65 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2012)11-0861-04

声门上型喉癌局部淋巴组织丰富, 易发生颈淋巴结转移。国内外对颈淋巴结转移率报道在 10%~50% 之间^[1-3]。颈淋巴结转移分为两类: 临床转移和临床隐匿性转移(clinically negative, cN₀)。声门上型喉癌颈淋巴结隐匿性转移率约 30%, 处理不当会导致治疗失败^[4]。临床颈淋巴结转移使声门上型喉癌患者的总生存率降低 50% 左右^[5,6]。目前, 对 cN₀ 声门上型喉癌患者颈部淋巴结的处理方法存在很大争议。常用的治疗方法主要有: ①颈部淋巴结清扫术; ②放疗; ③放疗联合手术治疗; ④保守治疗: 即临床观察, 待出现颈部转移时再行相应治疗。

颈部淋巴结清扫术, 尤其是择区域性颈淋巴结清扫术, 功能保留较好, 创伤较小, 已成为治疗 N₀ 声门上型喉癌患者颈淋巴结手术的主要术式。放疗被认为在预防 N₀ 声门上型喉癌患者颈部转移上可与颈淋巴结清扫术取得相同的效果。颈部淋巴结清扫术和放疗均可导致并发症的发生和阻碍肿瘤扩散的免疫屏障的破坏。由于对 N₀ 患者均行颈部淋巴结清扫术或放射治疗, 有 70% 的患者付出无谓的健康^[4], 因此, 一些学者认为对 cN₀ 声门上型喉癌患者, 可以选择保守治疗, 即临床观察, 待颈部出现转移时再行相

应治疗^[7]。但另一些学者认为与保守治疗相比, 颈淋巴结清扫术患者的生存率较高^[8,9]。

本研究采用 Meta 分析方法对颈部淋巴结清扫术与放疗、联合治疗及保守治疗 N₀ 声门上型喉癌患者的生存率及颈部淋巴结复发转移的发生率进行比较, 为临床中 N₀ 声门上型喉癌患者治疗方式的选择提供可靠的循证医学依据。

1 资料与方法

1.1 纳入标准

①纳入病理诊断证实为 N₀ 声门上型喉癌患者, 肿瘤大小、年龄、性别、种族均不限。②临床对照试验, 其中一组采取颈淋巴结清扫术, 另一组采取颈部放疗、颈部放疗与颈淋巴结清扫相结合、保守治疗中的任意一种治疗。③结局指标为生存率和(或)颈部淋巴结复发转移的发生率。

1.2 检索策略

以 “supraglottic cancer”、“supraglottic carcinoma”、“head and neck cancer”、“head and neck neoplasms”、“laryngeal cancer”、“laryngeal carcinoma”、“surgery”、“treatment”、“dissection”、“radiotherapy”、“observation”、“wait and see” 等为检索词, 检索

通讯作者: 王斌全, 教授, 博士生导师, 博士; 山西医科大学第一医院耳鼻咽喉头颈外科, 山西省太原市解放南路 85 号 (030001); E-mail: wbq_xy@yahoo.com.cn。

收稿日期: 2012-05-16; **修回日期:** 2012-09-27

Cochrane 中心临床对照试验注册数据库、Medline、Embase。以“喉癌”、“头颈癌”、“声门上型”、“治疗”、“手术”、“放疗”等为检索词,检索中国生物医学文献数据库(CBM)、中国期刊全文数据库(CNKI)以及中文科技期刊全文数据库(VIP)。手工检索《中华耳鼻咽喉头颈外科杂志》、《临床耳鼻咽喉科杂志》、《中国耳鼻咽喉头颈外科》等,以及中英文会议论文。检索文种限制为英文和中文,截至 2012 年 6 月。

1.3 文献筛选和资料提取

两名研究人员独立对检索出文献的标题、摘要和全文进行检查。排除不可用的研究,仅将符合预定纳入标准的试验纳入研究。独立进行资料提取,如遇分歧则由第三位研究人员协助解决。预先制定好资料提取表格。

1.4 文献质量评价

两名相互独立的研究人员根据 Siwek 等^[10]的 ABC 等级量表对文献质量作出评价,评价要点如下:A 级:高质量的随机对照试验;B 级:设计好的非随机对照试验;C 级:专家意见。

1.5 统计学分析

采用 Cochrane 协作网提供的 RevMan5.0 软件进行 Meta 分析。对足够相似的资料进行 Meta 分析。二分类变量资料采用相对危险度(RR)和 95%可信

区间(95%CI)表示效应量。所有纳入文献均进行临床同质性和方法学同质性分析,只合并有临床同质性和方法学同质性的资料。

2 结 果

根据检索策略和纳入排除标准,最终纳入文献 8 篇^[2,11~17]。纳入文献的一般情况见表 1。其中 2 篇中文文献^[16,17]为随机对照试验,质量为 A 级,其余 6 篇英文文献^[2,11~15]为回顾性研究,质量为 B 级,病例数从 38~385 例不等。共纳入 995 例患者,其中颈清扫组 361 例,颈部放疗组 272 例,综合治疗(放疗+手术)组 183 例,观察组 179 例。

2.1 颈清扫组与颈部放疗组比较

有 4 篇文献^[11~14]比较了颈清扫与颈部放疗治疗 N₀ 声门上型喉癌患者的疗效。3 篇文献^[11,12,14]描述了颈清扫术式的选择,4 篇文献均描述了颈部放疗剂量^[10~13](见表 1)。纳入 3 篇研究^[11~13]比较了颈清扫组与颈部放疗组治疗后生存率,均认为两组比较差异无统计学意义。其中,Sessions 等^[13]认为,颈清扫组与颈部放疗组治疗 N₀ 声门上型喉癌患者后 5 年疾病相关生存率(disease-specific survival,DSS)比较差异无显著性(RR=0.72,95%CI:0.44~1.18)。Orus 等^[12]

表 1 纳入文献的一般情况

文献作者	研究设计	性别 (男/女)	平均年龄 (岁)	肿瘤 分期	治疗分组(例)				颈清类型/ 例数	放疗 总剂量 (Gy)	结局指标
					颈清 组	放疗 组	综合 治疗 组	观察 组			
Spriano (1997)	回顾性	141/16	62	T _{1,2}	66	91	-	-	SND/66	67	5 年 DFS
Orus (2000)	回顾性	未描述	62	T _{1,2}	25	90	-	-	SND	65~70	2 年 DSS
Sessions (2005)	回顾性	295/90	≤55(230) 56~65(264) >65(159)	T ₁₋₄	102	62	142	79	未描述	70	5 年 DSS
Hicks (1999)	回顾性	40/17	57	T ₁₋₄	34	-	-	23	SND/34	≥50	5 年 OS
Gregor (1996)	回顾性	29/11	61	未描述	4	29	-	7	SND/4	未描述	局部控制率
Baredes (1985)	回顾性	28/10	57	T ₁₋₃	28	-	-	10	SND/16, MND/12	未描述	3、5 年 OS
唐平章 (1995)	随机对照	58/42	56	T ₁₋₄	50	-	41	9	SND/79, MND/17	40	3 年 OS 及颈 部复发率
唐子九 (2011)	随机对照	85/18	58.6	T ₁₋₄	52	-	-	51	SND	50~70	3 年 OS 及颈 部复发率

注:MND;改良根治性颈清扫术(modified radical neck dissection);SND;分区性颈清扫术(selective neck dissection);DFS;无瘤生存率(disease-free survival);DSS;疾病相关生存率(disease-specific survival);OS;总生存率(overall survival)。

认为,两组患者治疗后2年DSS比较差异无显著性($RR=1.50, 95\%CI:0.58\sim3.86$)。Spriano等^[11]认为,两组患者5年DFS差异无统计学意义($RR=0.53, 95\%CI:0.25\sim1.11$)。4篇文献均认为颈部复发率两组比较无统计学差异(图1)。

2.2 颈清扫组与综合治疗组比较

有2篇文献^[13,16]比较了颈清扫组与综合治疗组(放疗加手术)治疗 N_0 声门上型喉癌患者的疗效。1篇文献^[16]描述了颈清扫术式的选择,2篇文献均描述了颈部放疗剂量(表1)。结果均认为两组比较患者生存率及颈部复发率差异无统计学意义。Sessions等^[13]认为,两组治疗后5年DSS比较差异无显著性($RR=0.74, 95\%CI:0.49\sim1.12$)。唐平章等^[16]认为,两组治疗后3年OS比较差异无显著性($RR=1.14, 95\%CI:0.53\sim2.45$),颈部复发率差异无统计学意义($RR=1.70, 95\%CI:0.75\sim3.60$) (图2)。

2.3 颈清扫组与观察组比较

有6篇文献^[2,13-17]比较了颈清扫组与观察组治疗 N_0 声门上型喉癌患者的疗效。5篇文献^[2,14-17]描述了颈清扫术式的选择,4篇文献^[2,13,16,17]描述了颈部放疗剂量(见表1)。4篇文章比较了2组治疗后生存率。Sessions等^[13]认为2组治疗后5年DSS差异无统计学意义($RR=1.21, 95\%CI:0.70\sim2.11$)。分别有2篇文献比较了两组治疗后3年、5年OS,均认为3年、5年OS差异无统计学意义,分别为 $RR=0.90, 95\%CI:0.41\sim1.95$,和 $RR=$

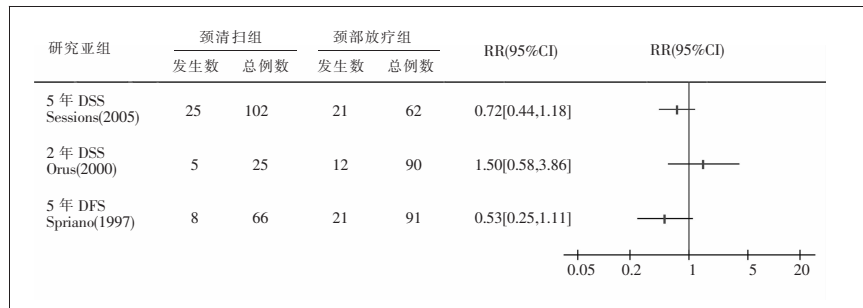


图1 颈清扫组与颈部放疗组治疗 N_0 声门上型喉癌的生存率比较

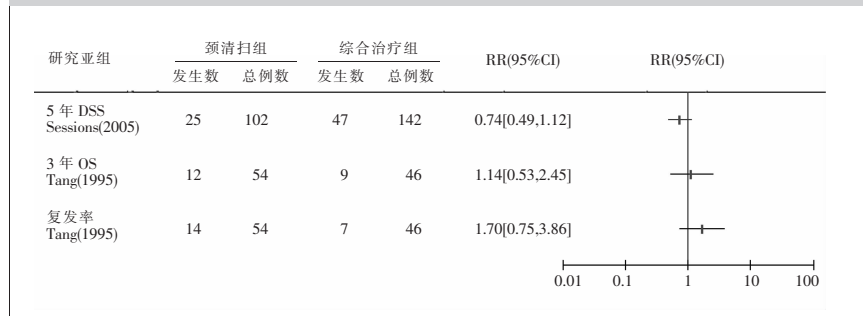


图2 颈清扫组与综合治疗组治疗 N_0 声门上型喉癌的生存率及复发率比较

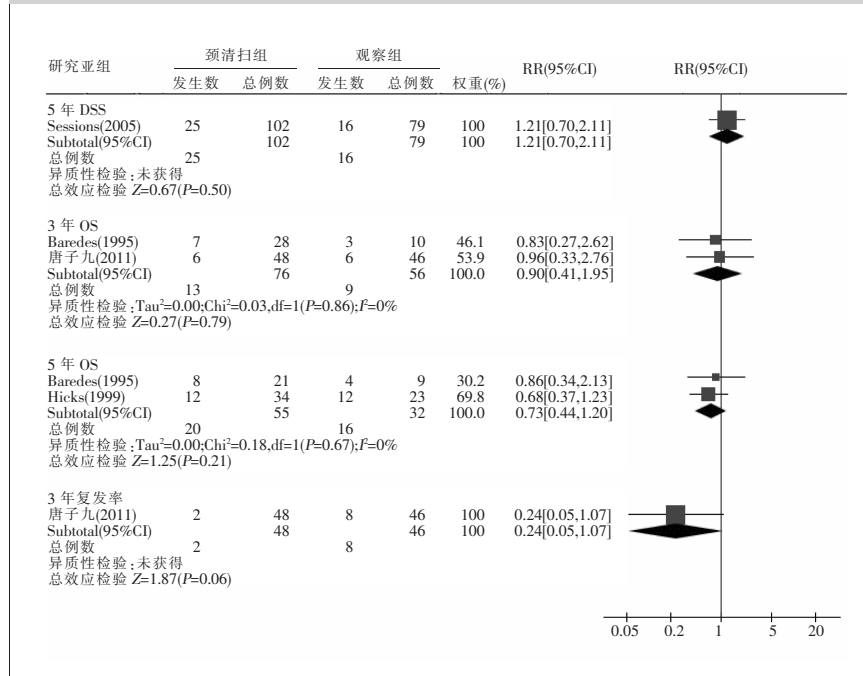


图3 颈清扫组与观察组治疗 N_0 声门上型喉癌的生存率比较

$0.73, 95\%CI:0.44\sim1.20$ 。唐平章等^[16]比较了两组患者治疗后颈部复发率差异无显著性,唐子九^[17]也认为两组治疗后3年复发率差异无显著性($RR=0.24, 95\%CI:0.05\sim1.07$)(图3)。

3 讨论

如何处理 cN₀ 声门上型喉癌患者颈部淋巴结是一个很重要的问题, 颈部淋巴结转移复发与生存率密切相关。颈部淋巴结清扫术既是一种治疗措施的同时又是一种诊断措施。目前, 颈部淋巴结清扫术, 尤其是择区性颈淋巴结清扫术在很多国家已成为治疗颈部 cN₀ 头颈鳞癌患者的首选方式。

本研究结果显示, 与颈部放疗、综合治疗及观察相比较, 颈部淋巴结清扫术并未提高声门上型喉鳞癌临床 N₀ 患者的生存率(总生存率、疾病相关生存率、无瘤生存率), 降低颈部复发率。

目前相关的随机对照试验(RCT)文章有限, 本研究纳入的大多为非随机对照研究, 质量不高, 只能从检索到的研究进行分析比较, 存在一定的异质性。纳入的文献主要来自英文和中文文献, 产生出版倚倚和语言倚倚。

由于本系统评价缺乏高质量的随机对照试验, 因此不能得出处理 cN₀ 声门上型喉癌患者颈部淋巴结的最佳治疗方案。目前, 最佳证据表明, 与综合治疗及观察组相比较, 颈清并未提高声门上型 N₀ 期喉鳞癌患者术后的生存率, 降低颈部复发率。

参考文献:

- [1] Gallo O, Fini-Storchi I, Napolitano L. Treatment of the contralateral negative neck in supraglottic cancer patients with unilateral node metastases (N1-3)[J]. *Head Neck*, 2000, 22(4):386-392.
- [2] Hicks WL, Jr Kollmorgen DR, Kuriakose MA, et al. Patterns of nodal metastasis and surgical management of the neck in supraglottic laryngeal carcinoma [J]. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 1999, 121(1):57-61.
- [3] Petrovic Z, Krejovic B, Janosevic S. Occult metastases from supraglottic laryngeal carcinoma [J]. *Clin Otolaryngol Allied Sci*, 1997, 22(6):522-524.
- [4] 于靖寰, 季文樾, 关超. 声门上喉癌颈淋巴结转移的临床病理研究[J]. *中华耳鼻咽喉科杂志*, 1997, 32(6):325-328.
- [5] Brasilino de Carvalho M. Quantitative analysis of the extent of extracapsular invasion and its prognostic significance: a prospective study of 170 cases of carcinoma of the larynx and hypopharynx [J]. *Head Neck*, 1998, 20(1):16-21.
- [6] Hahn SS, Spaulding CA, Kim JA, et al. The prognostic significance of lymph node involvement in pyriform sinus and supraglottic cancers[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1987, 13(8):1143-1147.
- [7] Andersen PE, Cambronero E, Shaha AR, et al. The extent of neck disease after regional failure during observation of the N₀ neck[J]. *Am J Surg*, 1996, 172(6):689-691.
- [8] Mira E, Benazzo M, Rossi V, et al. Efficacy of selective lymph node dissection in clinically negative neck[J]. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2002, 127(4):279-283.
- [9] Buckley JG, Feber T. Surgical treatment of cervical node metastases from squamous carcinoma of the upper aerodigestive tract: evaluation of the evidence for modifications of neck dissection[J]. *Head Neck*, 2001, 23(10):907-915.
- [10] Siwek J, Gourlay ML, Slawson DC, et al. How to write an evidence-based clinical review article [J]. *Am Fam Physician*, 2002, 65(2):251-258.
- [11] Spriano G, Antognoni P, Piantanida R, et al. Conservative management of T₁-T₂N₀ supraglottic cancer: a retrospective study[J]. *Am J Otolaryngol*, 1997, 18(5):299-305.
- [12] Orus C, Leon X, Vega M, et al. Initial treatment of the early stages(I , II) of supraglottic squamous cell carcinoma: partial laryngectomy versus radiotherapy [J]. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2000, 257(9):512-516.
- [13] Sessions DG, Lenox J, Spector GJ. Supraglottic laryngeal cancer: analysis of treatment results [J]. *Laryngoscope*, 2005, 115(8):1402-1410.
- [14] Gregor RT, Oei SS, Baris G, et al. Supraglottic laryngectomy with postoperative radiation versus primary radiation in the management of supraglottic laryngeal cancer[J]. *Am J Otolaryngol*, 1996, 17(5):316-321.
- [15] Baredes S, Nussbaum M, Som ML. The role of supraomohyoid neck dissection at the time of supraglottic laryngectomy[J]. *Laryngoscope*, 1985, 95(2):151-155.
- [16] 唐平章, 张彬, 徐国镇. 声门上型喉癌 N₀ 术前放疗的随机对照研究[J]. *中华耳鼻咽喉科杂志*, 1995, 30(4):203-205.
- [17] 唐子九. 择区颈部淋巴结清扫对 cN₀ 期声门上型喉癌的应用价值 [J]. *中国当代医药*, 2011, 18(22):46-48.