

上颌窦腺样囊性癌与鳞状细胞癌的 5 年生存率比较及预后影响因素分析:基于 SEER 数据库*

谭瑞峰¹ 颜旭东¹ 李学慧² 王琳¹ 于龙刚¹ 吴策¹ 张雪琰¹ 姜彦¹

[摘要] 目的:利用美国国家癌症研究所监测、流行病学和最终结果数据库(SEER),分析上颌窦腺样囊性癌(maxillary sinus adenoid cystic carcinoma,MSACC)与上颌窦鳞状细胞癌(maxillary sinus squamous cell carcinoma,MSSCC)的 5 年生存率差异,并探讨 2 种肿瘤的预后影响因素。方法:收集 SEER 数据库 2004—2015 年间 161 例 MSACC 患者及 929 例 MSSCC 患者数据,分别比较 2 组患者倾向性得分匹配前后 5 年总体生存率(overall survival,OS)和肿瘤特异性生存率(cancer specific survival,CSS)的差异。并建立多因素 Cox 比例风险回归分析模型的森林图,分析 MSACC 与 MSSCC 患者的预后影响因素。结果:倾向性得分匹配前后 MSACC 与 MSSCC 的 5 年 OS、CSS 比较差异均有统计学意义($P < 0.001$)。多因素回归分析显示年龄、发病侧别、淋巴结转移、手术和放疗是 MSACC 的 OS 的影响因素,年龄和手术是其 CSS 的影响因素。年龄、种族、T 分级、淋巴结转移、全身转移、手术、放疗和化疗是 MSSCC 的 OS 的影响因素,年龄、T 分级、淋巴结转移、全身转移、手术、放疗和化疗是其 CSS 的影响因素。结论:MSACC 的 5 年生存率高于 MSSCC,手术对其预后均有积极意义,但放疗和化疗对 2 种肿瘤预后影响存在差异,分析结果可为其的生存预期和治疗选择提供理论参考。

[关键词] 上颌窦腺样囊性癌;上颌窦鳞状细胞癌;SEER 数据库;倾向评分匹配;预后分析

DOI:10.13201/j.issn.2096-7993.2024.06.006

[中图分类号] R739.8 [文献标志码] A

Comparison of 5-year survival rate and analysis of prognostic factors influencing the prognosis of adenoid cystic carcinoma and squamous cell carcinoma of the maxillary sinus: based on the SEER database

TAN Ruifeng¹ YAN Xudong¹ LI Xuehui² WANG Lin¹ YU Longgang¹ WU Ce¹
ZHANG Xueyan¹ JIANG Yan¹

(¹Department of Otorhinolaryngology, Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao, 266000, China; ²Chinese People's Liberation Army Joint Logistics Support Force 970 Hospital Weihai Medical Area, Blood Transfusion Department)

Corresponding author: JIANG Yan, E-mail: jiangyanoto@qdu.edu.cn

Abstract Objective: To analyze the difference in 5-year survival between maxillary sinus adenoid cystic carcinoma(maxillary sinus adenoid cystic carcinoma, MSACC) and squamous cell carcinoma(maxillary sinus squamous cell carcinoma, MSSCC) using the National Cancer Institute's Surveillance, Epidemiology, and End. **Results:** database(SEER) and to explore the factors associated with the prognosis of the two tumors. **Methods:** The data of 161 patients with MSACC and 929 patients with MSSCC were collected from SEER database, and the 5-year overall survival rate(OS) and tumor specific survival rate(CSS) were compared between the two groups before and after propensity score matching. The forest map of multivariate Cox proportional hazard regression model was established to analyze the prognostic factors affecting the survival rate of patients with MSACC and MSSCC. **Results:** There were statistical differences in 5-year OS and CSS between MSACC and MSSCC before and after propensity score matching($P < 0.001$). Multivariate regression analysis showed that age, side of the disease, lymph node metastasis, operation and radiotherapy were the influencing factors of OS in MSACC, while age and operation were the influencing factors of CSS. Age, race, T grade, lymph node metastasis, systemic metastasis, surgery, radiotherapy and chemotherapy are the influencing factors of OS of MSSCC. Age, T grade, lymph node metastasis, systemic metastasis, surgery, radiotherapy and chemotherapy are the influencing factors of CSS. **Conclusion:** The 5-year survival rate of MSACC is higher than that of MSSCC. Surgery plays a positive role in the

*基金项目:山东省自然科学基金面上项目(No:ZR2023MH027)

¹青岛大学附属医院耳鼻咽喉头颈外科(山东青岛,266000)

²中国人民解放军联勤保障部队第九七〇医院威海医疗区输血科
通信作者:姜彦,E-mail:jiangyanoto@qdu.edu.cn

引用本文:谭瑞峰,颜旭东,李学慧,等.上颌窦腺样囊性癌与鳞状细胞癌的 5 年生存率比较及预后影响因素分析:基于 SEER 数据库[J].临床耳鼻咽喉头颈外科杂志,2024,38(6):485-489. DOI:10.13201/j.issn.2096-7993.2024.06.006.

prognosis of the two kinds of tumors. The analysis results can provide some reference for their survival expectations and treatment choices.

Key words adenoid cystic carcinoma of maxillary sinus; squamous cell carcinoma of maxillary sinus; seer database; tendency score matching; prognostic analysis

上颌窦癌是头颈部常见恶性肿瘤之一,其中又以上颌窦鳞状细胞癌(maxillary sinus squamous cell carcinoma, MSSCC)最为多见,因其部位隐蔽,早期症状不典型,不易被发现,且 MSSCC 易复发和转移,预后较差。上颌窦腺样囊性癌(maxillary sinus adenoid cystic carcinoma, MSACC)是仅次于 MSSCC 的第二大常见鼻腔鼻窦恶性肿瘤^[1-3]。MSACC 是涎腺组织来源的恶性肿瘤,占头颈部恶性肿瘤的 1%,占口腔颌面部恶性肿瘤的 15%~25%^[4]。有不少文献研究对 MSACC 和 MSSCC 的生存率进行了阐述, Mauthe 等^[6]对 2 259 例患者进行荟萃分析显示, MSACC 的 5 年总体生存率(overall survival, OS)和 5 年无病生存率(disease-free survival, DFS)分别为 68.0% 和 47.2%。Michel 等^[7]研究显示 MSACC 5 年 OS 为 63%, 5 年 DFS 为 43%。Bhattacharyya 等^[8]对 650 例上颌窦癌患者进行了 Kaplan-Meier 生存期分析显示, MSACC 和 MSSCC 的 5 年 OS 分别为 57.5% 和 29.2%。Santos 等^[9]对 58 例 MSSCC 患者分析显示其 5 年 OS 为 17.7%。由于不同中心纳入的病例存在差异性,因此所报道的生存率也不尽相同,同时,由于肿瘤分级分期以及治疗方式的不同,简单的直接比较 MSACC 和 MSSCC 的生存率缺乏科学性。倾向性得分匹配(propensity score matching, PSM)是一种统计学方法,可以通过确保感兴趣的 2 组在多个关键变量上具有相似的分布,从而有效地降低混杂偏倚,使得 2 组的比较更为合理。本研究通过 SEER 数据库筛选上颌窦肿瘤患者,按照 ACC 和 SCC 分组,对患者特征、肿瘤分级以及治疗方式等可能影响预后的因素进行倾向性得分匹配,从而更可靠地分析得出 2 种病理类型的 5 年预后比较,并进一步探究其预后影响因素,旨在为临床预后评估及治疗方案的选择提供参考。

1 资料与方法

1.1 研究对象

从 SEER 数据库中提取 2004—2015 年间 MSACC 患者 313 例、MSSCC 患者 1 892 例的临床数据,包括患者的年龄、性别、种族、发病侧别、病理分级、肿瘤 TNM 分级及分期、手术(包括局部切除及淋巴结清扫)、放疗、化疗、生存时间(月)、生存状态等数据。纳入标准:①组织学分类为腺样囊性癌或鳞

状细胞癌;②原发部位为上颌窦。排除标准:①生存时间或生存结局未知;②未经阳性组织学证实;③肿瘤发病侧别未知;④肿瘤 TNM 分级及分期未知;⑤手术及放化疗情况未知。经过以上标准筛选后,符合条件的 MSACC 患者 161 例、MSSCC 患者 929 例。

1.2 统计学方法

将数据导入 R4.3.1 版统计学软件进行后续处理。首先使用“survival”和“survminer”包统计 MSACC 和 MSSCC 2 组患者的 3 年和 5 年生存率,包括 OS 和肿瘤特异性生存率(cancer specific survival, CSS),并进行 Kaplan-Meier 生存分析及绘制曲线。然后使用“MatchIt”包将 2 组病例进行倾向性得分匹配,使用最邻近匹配法,设置卡钳值 0.2,比较匹配前后 2 种病理类型患者的疾病特征及治疗方式差异,并进行匹配后 Kaplan-Meier 生存分析及绘制曲线。使用“jstable”包进行匹配后数据的亚组分析。最后使用多因素 Cox 回归分析探索患者疾病特征及治疗方式对生存率的潜在影响,并使用“forestploter”包绘制森林图。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者特征分析

本研究纳入 MSACC 患者 161 例, MSSCC 患者 929 例, 2 组差异有统计学意义($P < 0.001$)。MSACC 组 60 岁以上人群占 46.0%, MSSCC 组为 67.6%。MSACC 组男性占 46.6%, MSSCC 组为 67.2%, 2 组性别差异有统计学意义($P < 0.001$)。2 组间病理分级、T 分级和淋巴结转移差异均有统计学意义。治疗方式方面, 2 组间同样存在较大差异,其中 MSACC 组手术患者占 68.3%, MSSCC 组手术患者占 55.7%, 差异有统计学意义($P = 0.004$); MSACC 组淋巴结手术患者占 13.0%, MSSCC 组淋巴结手术患者占 22.6%, 差异有统计学意义($P = 0.008$); 2 组间放疗亦存在差异($P = 0.004$),其中 MSACC 组放疗患者占 85.1%, MSSCC 组放疗患者占 74.2%; 2 组间化疗情况存在差异($P < 0.001$),其中 MSACC 组化疗患者占 20.5%, MSSCC 组化疗患者占 46.6%。2 组的 3、5 年生存率见表 1, 预后差异有统计学意义($P < 0.001$)。

表 1 MSACC 与 MSSCC 患者 3、5 年 OS 以及 CSS

$M(P_{25}, P_{75})$

组别	OS/%		CSS/%	
	3 年	5 年	3 年	5 年
MSACC	73.0(66.4, 80.2)	56.8(49.6, 65.1)	78.9(72.7, 85.7)	63.3(56.0, 71.7)
MSSCC	40.0(36.9, 43.3)	32.0(29.1, 35.1)	48.7(45.4, 52.2)	42.0(38.7, 45.5)

2.2 倾向性得分匹配后生存分析

倾向性得分匹配后,MSACC 患者为 105 例, MSSCC 患者为 176 例,前者 5 年 OS 和 CSS 均高于后者,差异有统计学意义($P < 0.001$),见图 1。对匹配后数据进行支持性亚组分析,结果显示不同临床特征的交互效应均 $P > 0.05$,即各亚组无明显异质性,MSACC 的预后(OS 和 DSS)趋势性好于 MSSCC。

2.3 上颌窦鳞状细胞癌与腺样囊性癌的预后因素

多因素 Cox 回归分析显示,年龄($P < 0.001$)、侧别($P = 0.007$)、淋巴结转移($P = 0.039$)、手术($P < 0.001$)、放疗($P = 0.017$)是 MSACC 患者 OS

预后的影响因素。年龄($P = 0.041$)和手术($P < 0.001$)是其 CSS 预后的影响因素(图 2)。年龄($P < 0.001$)、种族(黑人, $P = 0.032$)、T 分级(T3、T4a、T4b, $P < 0.001$)、淋巴结转移($P < 0.001$)、全身转移($P = 0.04$)、手术($P < 0.001$)、放疗($P < 0.001$)、化疗($P < 0.001$)是 MSSCC 患者 OS 预后的影响因素。年龄($P = 0.016$)、T 分级(T3、T4a、T4b, $P < 0.001$)、淋巴结转移($P < 0.001$)、全身转移($P = 0.039$)、手术($P < 0.001$)、放疗($P < 0.001$)、化疗($P = 0.031$)是其 CSS 预后的影响因素(图 3)。

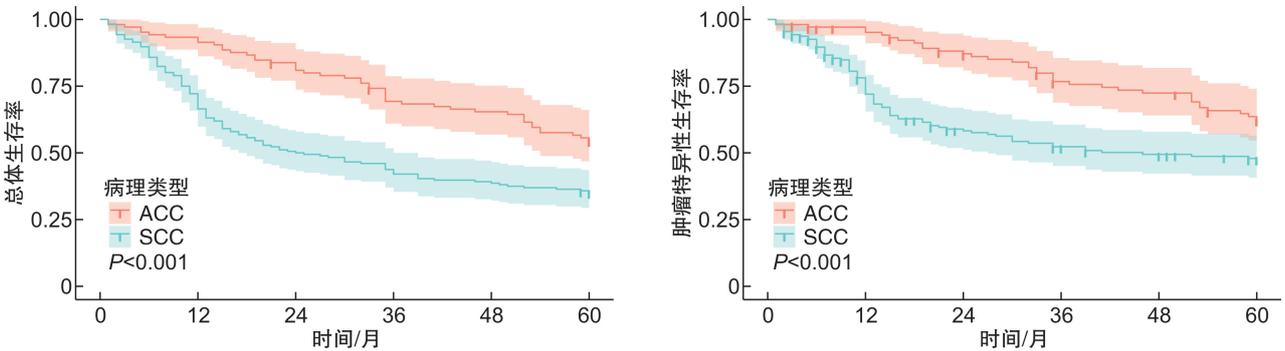


图 1 倾向性得分匹配后 MSACC 和 MSSCC 的 OS 和 CSS 比较

分组	总体生存率		肿瘤特异性生存率	
	HR(95%CI)	P值	HR(95%CI)	P值
年龄				
<60	Reference		Reference	
≥60	2.440(1.608,3.703)	<0.001	1.648(1.022,2.659)	0.041
性别				
女	Reference		Reference	
男	1.088(0.728,1.626)	0.680	0.924(0.580,1.472)	0.739
种族				
黑人	Reference		Reference	
白人	1.041(0.568,1.907)	0.896	0.920(0.473,1.788)	0.806
其他	0.927(0.432,1.986)	0.845	0.732(0.311,1.726)	0.476
侧别				
左	Reference		Reference	
右	0.565(0.374,0.853)	0.007	0.640(0.399,1.024)	0.063
病理分级				
I-II	Reference		Reference	
III-IV	1.556(0.755,3.206)	0.231	1.444(0.639,3.262)	0.377
未知	0.666(0.364,1.219)	0.188	0.676(0.344,1.328)	0.256
T 分级				
T1	Reference		Reference	
T2	3.089(0.969,9.844)	0.057	4.136(0.867,19.732)	0.075
T3	2.217(0.714,6.890)	0.169	3.099(0.674,14.256)	0.146
T4a	1.895(0.643,5.579)	0.246	2.637(0.596,11.665)	0.201
T4b	2.523(0.878,7.251)	0.086	3.879(0.904,16.644)	0.068
淋巴结转移				
无	Reference		Reference	
有	2.439(1.045,5.692)	0.039	2.380(0.930,6.088)	0.070
全身转移				
无	Reference		Reference	
有	1.909(0.916,3.978)	0.084	1.993(0.869,4.570)	0.104
手术				
否	Reference		Reference	
是	0.333(0.200,0.555)	<0.001	0.313(0.175,0.561)	<0.001
淋巴结清扫				
否	Reference		Reference	
是	1.537(0.840,2.810)	0.163	1.470(0.749,2.886)	0.262
放疗				
否	Reference		Reference	
是	0.532(0.318,0.893)	0.017	0.800(0.417,1.532)	0.500
化疗				
否	Reference		Reference	
是	0.848(0.486,1.480)	0.562	0.682(0.355,1.311)	0.251

图 2 多因素 Cox 回归分析 MSACC 患者 OS 和 CSS 的影响因素

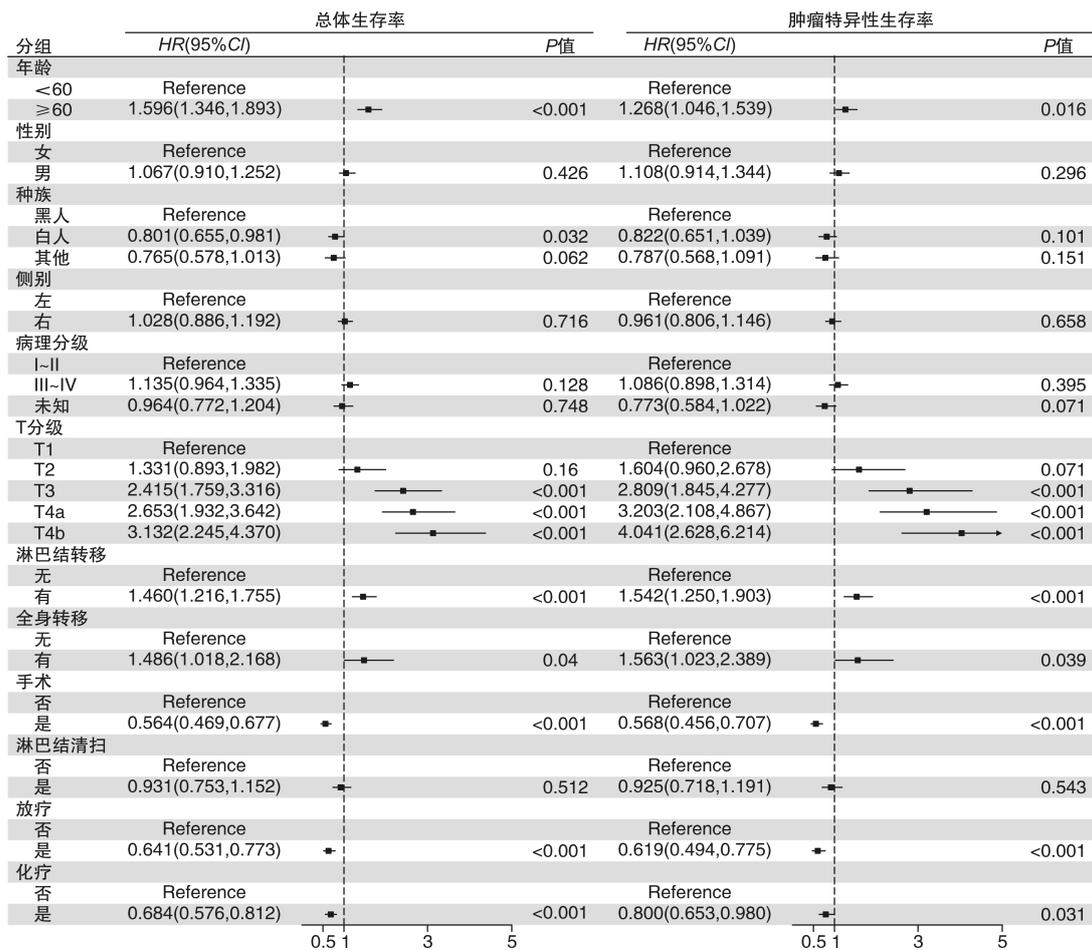


图 3 多因素 Cox 回归分析 MSSCC 患者 OS 和 CSS 的影响因素

3 讨论

头颈部鳞状细胞癌(head and neck squamous cell carcinoma, HNSCC)是头颈部最常见的恶性肿瘤。世界范围内, HNSCC 每年发病人数超过 60 万^[10]。Bhattacharyya 等^[8]分析 650 例不同病理类型的上颌窦癌患者,显示 MSACC 和 MSSCC 5 年生存率分别为 57.5% 和 29.2%。本研究发现 2004—2015 年间 MSACC 患者 5 年 OS 和 CSS 分别为 56.8% (49.6%, 65.1%) 和 63.3% (56.0%, 71.7%), MSSCC 分别为 32.0% (29.1%, 35.1%) 和 42.0% (38.7%, 45.5%), 与前述报道基本一致。虽然既往文献的研究结果间存在差异,但 MSACC 的预后似乎好于 MSSCC,但由于 2 组患者肿瘤临床进展阶段的不同,以及治疗手段的差异,尚无法直接进行比较。因此,本研究将 2 种病理类型的患者,进行临床特征及治疗方式的倾向性得分匹配,更加科学地进行比较,以分析两者的预后情况。结果显示,匹配后 MSACC 的 5 年生存率仍然高于 MSSCC,提示就病理性质而言,前者 5 年内预后好于后者。

Rafi 等^[11]研究认为手术切除原发性肿瘤对 MSACC 患者的 OS 结局影响最显著。Wang 等^[12]分析了 98 例经病理证实的 MSSCC 患者,手术组

和非手术组的 5 年 OS 分别为 40.6% 和 26.5%,提示手术改善了 MSSCC 患者的预后。本文通过多因素 Cox 回归分析,结果同样显示手术对于 2 种肿瘤的预后都具有积极的意义。Iseli 等^[13]研究发现,手术联合放疗的综合治疗效果优于单纯接受手术治疗的 MSACC 患者。程煜天等^[14]研究发现术后放疗并未提高 MSACC 患者 10 年 OS 和 DFS,但可以改善局部控制率,使肿瘤较少复发和转移。故放疗对于 MSACC 患者预后似乎仍具有积极作用,本研究结果也提示放疗是 MSACC 的 OS 影响因素,但并非 CSS 的影响因素。Papasprou 等^[15]认为头颈部腺样囊性癌(head and neck adenoid cystic carcinoma, HNACC)患者的化疗的作用通常仅限于晚期(不可切除)、复发或转移性疾病,并且化疗的缓解率较低,缓解持续时间通常较短。本研究结果显示化疗不是 MSACC 的预后(OS 和 CSS)影响因素,当前化疗方案有待进一步优化。对于 MSSCC,本研究结果显示放疗、化疗对于其预后均有积极意义,与既往研究结果一致^[16],因此以手术为主,辅以放化疗的综合治疗仍是 MSSCC 的主要治疗方式。另一方面,颈部淋巴结清扫对 MSACC 和 MSSCC 预后的影响尚存在争议。Sangal 等^[17]认为对于局部晚期的 MSSCC 进行择区域性

颈部淋巴结清扫术有利于改善肿瘤特异性生存率。Berger等^[18]也认为对于T分期较高的MSSCC患者,考虑选择性颈淋巴结清扫术或颈部治疗更为合适。Garg等^[19]则发现颈部淋巴结清扫术对MSACC患者生存率无显著差异。本研究结果显示颈部淋巴结清扫对MSACC和MSSCC预后均无显著影响,尚有待于对不同T分期患者分别进行探讨,以进一步明确其意义。

本研究存在局限性,首先,本研究仅比较了MSACC与MSSCC的5年生存率的差异,并不代表2种肿瘤更长期的生存率仍表现为同样趋势。其次,SEER数据库关于手术切缘、具体放疗、化疗方法等数据记录不完整,这些作为可能影响预后的因素无法加入多因素Cox回归进行分析,因此可能最终结果的偏倚。最后,SEER数据库主要基于西欧和美洲人群数据,与其他人种人群可能存在一定差异,例如国内学者回顾性分析164例上颌窦恶性肿瘤患者,发现MSACC、MSSCC患者5年生存率分别为74.1%、48.4%^[20],高于SEER数据库分析结果,其原因也可能与放疗时机、手术方式等有关,通过多学科综合治疗改善了患者预后。

综上所述,本研究基于SEER数据库,分析了MSACC和MSSCC患者的3年、5年生存率(OS和CSS),并通过倾向性得分匹配验证了MSACC的5年生存率高于MSSCC,且在各亚组中有相同的趋势。对于2种肿瘤的治疗,原发部位手术是影响预后的共同因素,放疗能够改善MSACC的OS,当前化疗方案对其预后无明显影响,而放疗和化疗对MSSCC预后均有影响。有待于进一步的临床研究进行验证,为MSACC和MSSCC治疗方式选择提供参考。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Coca-Pelaz A, Rodrigo JP, Bradley PJ, et al. Adenoid cystic carcinoma of the head and neck—An update[J]. *Oral Oncol*, 2015, 51(7): 652-661.
- [2] Thompson LD, Penner C, Ho NJ, et al. Sinonasal tract and nasopharyngeal adenoid cystic carcinoma: a clinicopathologic and immunophenotypic study of 86 cases[J]. *Head Neck Pathol*, 2014, 8(1): 88-109.
- [3] 刘文胜,徐震纲,高黎,等. 上颌窦腺样囊性癌的临床诊治研究[J]. *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2011, 45(5): 402-407.
- [4] Laurie SA, Ho AL, Fury MG, et al. Systemic therapy in the management of metastatic or locally recurrent adenoid cystic carcinoma of the salivary glands: a systematic review[J]. *Lancet Oncol*, 2011, 12(8): 815-824.
- [5] Trope M, Triantafillou V, Kohanski MA, et al. Adenoid cystic carcinoma of the sinonasal tract: a review of the national cancer database[J]. *Int Forum Allergy Rhinol*, 2019, 9(4): 427-434.
- [6] Mauthe T, Holzmann D, Soyka MB, et al. Overall and disease-specific survival of sinonasal adenoid cystic carcinoma: a systematic review and meta-analysis[J]. *Rhinology*, 2023, 61(6): 508-518.
- [7] Michel G, Joubert M, Delemazure AS, et al. Adenoid cystic carcinoma of the paranasal sinuses: retrospective series and review of the literature[J]. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis*, 2013, 130(5): 257-262.
- [8] Bhattacharyya N. Factors affecting survival in maxillary sinus cancer[J]. *J Oral Maxillofac Surg*, 2003, 61(9): 1016-1021.
- [9] Santos MR, Servato JP, Cardoso SV, et al. Squamous cell carcinoma at maxillary sinus: clinicopathologic data in a single Brazilian institution with review of literature[J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2014, 7(12): 8823-8832.
- [10] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries [J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(3): 209-249.
- [11] Rafi M, Kumar R, Thomas KC, et al. Treatment Outcomes of Adenoid Cystic Carcinomas of the Head and Neck Region—A Single-Institution Experience [J]. *South Asian J Cancer*, 2023, 12(3): 256-262.
- [12] Wang Y, Yang R, Zhao M, et al. Retrospective analysis of 98 cases of maxillary sinus squamous cell carcinoma and therapeutic exploration[J]. *World J Surg Oncol*, 2020, 18(1): 90.
- [13] Iseli TA, Karnell LH, Graham SM, et al. Role of radiotherapy in adenoid cystic carcinoma of the head and neck[J]. *J Laryngol Otol*, 2009, 123(10): 1137-1144.
- [14] 程煜天,徐乐,马利,等. 头颈部腺样囊性癌预后分析: 单中心经验[J]. *中国口腔颌面外科杂志*, 2023, 21(5): 467-471.
- [15] Papaspyrou G, Hoch S, Rinaldo A, et al. Chemotherapy and targeted therapy in adenoid cystic carcinoma of the head and neck: a review[J]. *Head Neck*, 2011, 33(6): 905-911.
- [16] Park SH, Lee JE, Ahn D. Outcome of definitive and postoperative radiotherapy in patients with sinonasal squamous cell carcinomas[J]. *Tumori*, 2016, 102(4): 426-432.
- [17] Sangal NR, Lee YJ, Brady JS, et al. The role of elective neck dissection in the treatment of maxillary sinus squamous cell carcinoma[J]. *Laryngoscope*, 2018, 128(8): 1835-1841.
- [18] Berger MH, Tajudeen BA, St John MA, et al. Should an elective neck dissection be performed for maxillary sinus squamous cell carcinoma? [J]. *Laryngoscope*, 2019, 129(11): 2445-2446.
- [19] Garg M, Tudor-Green B, Bisase B. Current thinking in the management of adenoid cystic carcinoma of the head and neck[J]. *Br J Oral Maxillofac Surg*, 2019, 57(8): 716-721.
- [20] Shi Q, Wang R, Hou L, et al. Prognostic Analysis of Individualized Treatments of Malignant Tumors Primary From Maxillary Sinus[J]. *Ear Nose Throat J*, 2024, 103(3): 173-182.