

99例Ⅳa期鼻咽癌的预后分析

王婷婷, 黄生富, 郭文杰, 郭业松, 许建华, 卞秀华

(江苏省肿瘤医院, 江苏 南京 210009)

摘要: [目的] 分析Ⅳa期鼻咽癌患者的预后及影响预后的因素。[方法] 将99例Ⅳa期鼻咽癌纳入分析。Kaplan-Meier法计算生存数据, 并对Ⅳa期鼻咽癌的预后相关因素行单因素和多因素分析。[结果] 全组病例3年局部控制率、无远处转移生存率、无进展生存率、疾病相关总生存率分别为87.3%、75.8%、69.3%及77.9%, 远处转移是治疗失败主要原因。单因素分析提示N分期较晚患者(N_{2-3})其生存显著低于N分期较早者($P<0.05$)。多因素分析提示N分期较晚影响Ⅳa期病例远处转移发生, 但无统计学差异(N_{0-1} vs. N_{2-3} , HR=0.396, 95%CI: 0.144~1.086, $P=0.072$)。 N_{2-3} 的Ⅳa期患者其无远处转移生存和无进展生存率显著低于 N_{0-1} 的Ⅳa期患者($P=0.023$, $P=0.011$), 局部控制率则无显著差异($P=0.432$)。[结论] 中国鼻咽癌2008分期中Ⅳa期病例预后具有很大的不一致性, 主要由颈部淋巴结分期的早晚决定。

关键词: 鼻咽肿瘤; 临床分期; 调强放疗; 预后

中图分类号: R729.63 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2013)09-0713-05

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2013.09.B011

Analysis of Prognosis in 99 Cases with Nasopharyngeal Carcinoma Stage IVa

WANG Ting-ting, HUANG Sheng-fu, GUO Wen-jie, et al.

(Jiangsu Cancer Hospital, Nanjing 210009, China)

Abstract: [Purpose] To investigate the prognosis and influencing factors in patients with nasopharyngeal carcinoma(NPC) stage IVa. [Methods] Ninety-nine patients with NPC stage IVa were enrolled. Survival data were calculated with Kaplan-Meier method. Univariate and multivariate analyses were performed to investigate the risk factors of prognosis for NPC stage IVa. [Results] The local control(LC), distant metastasis-free survival(DMFS), progression-free survival(PFS) and disease-specific overall survival(OS) at 3 years were 87.3%, 75.8%, 69.3% and 77.9% respectively. Distant metastasis was the main failure factor. Univariate analysis showed that patients with advanced nodal staging (N_{2-3}) had a significantly poor DMFS compared with early nodal staging ($P<0.05$). Multivariate analysis showed that advanced nodal staging(N_{2-3}) influenced the incidence of distant metastasis, but without significant difference (N_{0-1} vs N_{2-3} , HR=0.396, 95%CI: 0.144~1.086, $P=0.072$). DMFS and PFS in patients with N_{2-3} stage IVa were significantly worse than those in patients with N_{0-1} stage IVa ($P=0.023$, $P=0.011$). No significant difference was observed in LC between the two groups($P=0.432$). [Conclusion] Prognosis of patients with NPC stage IVa is greatly inconsistent in China 2008 NPC staging system, which is dependent on nodal staging.

Subject words: nasopharyngeal neoplasms; clinical stage; intensity modulated radiation therapy; prognosis

依据我国最新的鼻咽癌2008分期诊断标准^[1], 初诊患者中Ⅳa期比例较高, 包括无远处转移的 T_4N_x 或 T_xN_3 病例。一般而言, 在相同或相似的综合治疗模式下, 处于同一个分期的患者其预后应大致相同, 但实际工作中, 这一分期的患者预后差异性较大, 因此我们对2009年1月至2010年12月间, 江

苏省肿瘤医院放疗科收治的99例Ⅳa期鼻咽癌患者进行了预后分析。

1 资料与方法

1.1 患者情况

2009年1月至2010年12月间江苏省肿瘤医院放疗科共收治223例鼻咽癌患者, 所有病人都进

通讯作者: 卞秀华, 副主任医师, 学士; 江苏省肿瘤医院放疗科, 江苏省南京市百子亭42号(210009); E-mail: 68336715@qq.com
收稿日期: 2013-03-20; **修回日期:** 2013-05-29

行标准化的治疗前检查,包括头颈部增强 MRI、全身骨扫描、腹部超声、胸部 CT 或平片、心电图、血常规及血生化检查,排除远处转移后,根据 2008 鼻咽癌分期标准进行分期,其中 IVa 期 99 例纳入本研究。

1.2 放射治疗

所有入组患者均采用一体化动态调强放射治疗^[2]。61 例患者原发灶照射剂量为 72.0Gy/33 次~78.5Gy/36 次,38 例患者原发灶接受 67.6Gy/31 次~70Gy/32 次(含 70Gy)照射。高危预防区 CTV1 剂量为 56~60Gy/28~30 次。低危预防区 CTV2 剂量为 50Gy/28 次。患者每周照射 5 次。GTV1/GTV2 分次剂量 2.05~2.28Gy/次。CTV1/CTV2 分次剂量为 1.8~2.0Gy/次,关键器官限量参照 RTOG 0225 建议^[3]。

1.3 化疗

97 例患者(98.0%)接受铂类为基础的同步化疗,其中 20 例(20.2%)还接受了相同方案的辅助化疗,2 例(2.0%)因个人原因仅接受根治性调强放疗。同步及辅助化疗方案为 PF 或 TP,PF 方案:奈达铂剂量为每周期 80~100mg/m²;氟尿嘧啶用量为 500~600mg/m²,连用 4~5d。TP 方案具体为每周期紫杉醇 135~175 mg/m²(或多西他赛 75 mg/m²),d₁,奈达铂 80~100mg/m²,平均于第 2~4d 使用。67 例患者(67.7%)接受 2 个以上周期同步化疗。30 例(30.3%)接受 1 个周期同步化疗,2 例(2.0%)仅行根治性放疗。辅助化疗的周期数在 1~4 个,中位为 2 个周期(Table 1)。

1.4 随访

随访频率为治疗后 2 年内,每 3 个月 1 次,2~5 年每 6 个月 1 次,5 年后每年随访 1 次。随访内容包括:头颈部 MRI,直接或间接鼻咽镜,胸部 X 线,腹部超声。如患者有疼痛不适,则予骨扫描。复发或转移的诊断依据:病理或连续影像学观察。

1.5 统计学处理

采用 SPSS 19.0 统计包进行数据统计及分析。采用 Kaplan-Meier 法计算并 Log-Rank 检验比较各组无进展生存曲线,采用 Cox 比例风险模型进行多因素

分析,双侧检验 $P<0.05$ 认定为具有统计学差异。

2 结 果

2.1 随访结果

中位随访时间 35 个月(29~42 个月)。截至最后 1 次随访(2012 年 12 月),共有 5 例(5.1%)单纯局部复发,17 例(17.2%)单纯远处转移,4 例(4.0%)先后出现局部复发及远处转移。疾病相关死亡 21 例(21.2%),其中 18 例死于远处转移,2 例死于局部进展,1 例治疗相关死亡。全组患者 1 年、2 年及 3 年疾病相关总生存率分别为 93.9%、85.7% 和 77.9%(Table 2)。

2.2 预后分析

由于复发病例较少,远处转移是治疗失败的主要原因,因此对远处转移采用 Log-Rank 法进行单因素分析,结果提示 N 分期较晚(N₂₋₃)者其远处转移发生率显著高于 N 分期较早者($P=0.012$ 及 0.023),

Table 1 The clinical characteristics of the patients

Clinical characteristics		n	Ratio (%)
Age(years)	≤50	53	53.5
	>50	46	46.5
Gender	Male	74	74.7
	Female	25	25.3
Performance status	ECOG 0~1	84	84.8
	ECOG 2	15	15.2
Pathologic type	Non-keratinized undifferentiated	95	96.0
	Undifferentiation	4	4.0
T staging	T ₁₋₂	12	12.1
	T ₃	5	5.1
	T ₄	82	82.8
N staging	N ₀₋₁	42	42.4
	N ₂	35	35.4
	N ₃	22	22.2
IMRT dose of primary tumor(Gy)	>70	61	61.6
	≤70	38	38.4
Treatment modality	Concurrent chemotherapy	77	77.8
	Concurrent+consolidation	20	20.2
	radiotherapy	2	2.0

Table 2 Analysis of overall survival of 99 cases with NPC stage IVa(%)

Items	1-year	2-year	3-year
Local control	97.9	94.4	87.3
Distant metastasis-free survival	83.6	79.4	75.8
Progression-free survival	82.5	76.3	69.3
Disease-specific overall survival	93.9	85.7	77.9

其它因素未见显著性差异(Table 3)。采用Cox比例风险模型进行多因素分析,将2例未作化疗的患者剔除后,余下97例患者以远处转移为研究终点,将年龄(≤ 50 岁 vs > 50 岁)、性别(男 vs 女)、病理学(非角化未分化 vs 未分化)、N分期(N_{0-1} vs N_{2-3})、放疗剂量(> 70 Gy vs ≤ 70 Gy)、化疗模式(同步 vs. 同步+辅助)等6项列为协变量进行分析。因T分期与N分期具有密切相关性(T_{1-2} 的患者同时也是 N_3 患者),故未被列入协变量。结果提示N分期较晚影响IVa期病例远处转移发生,但无统计学差异(N_{0-1} vs N_{2-3} , HR=0.396, 95%CI:0.144~1.086, $P=0.072$)。多因素分析下 N_{0-1} 与 N_{2-3} 患者的无远处转移生存曲线分离趋势显著(Figure 1)。由于85.7%的转移发生在 N_{2-3} 的患者,因此将全部IVa期患者分为 N_{0-1} (42例)及 N_{2-3} (57例)两组进行预后比较分析,两组临床资料及治疗情况具有可比性,结果 N_{2-3} 的IVa期患者其无远处转移生存和无进展生存率显著低于 N_{0-1} 的IVa期患者($P=0.023$, $P=0.011$),局部控制率则无显著差异($P=0.432$)(Figure 2A~C)。将接受1个周期同步化疗的患者与接受2个及以上周期同步化疗的患者的生存数据进行比较,结果发现这两组患者在局部及区域控制率,无远处转移率及无进展生存率上并无显著差异($P=0.438, 0.437$ 及 0.983)。

2.3 治疗相关不良反应

治疗相关急性不良反应主要为1~2度骨髓抑制、口腔黏膜炎,特别是1~2度白细胞减少较为常见,1例治疗相关死亡。1~2度口干、颈部皮肤纤维

化和听力减退是常见的晚期不良反应。共6例患者出现放射性脑病(MRI随访发现),临床症状不明显。1例患者在放疗后2年左右,单侧视力慢慢减退,至最后1次随访仅剩光感($T_4N_1M_0$ 病例)。

3 讨论

IVa期鼻咽癌是临床常见病例,调强放疗联合铂类为基础的同步化疗是治疗这一期鼻咽癌的主流模式^[3-5]。本文的研究结果提示,在相似的综合治疗模式下,按照中国2008分期标准,IVa期鼻咽癌的

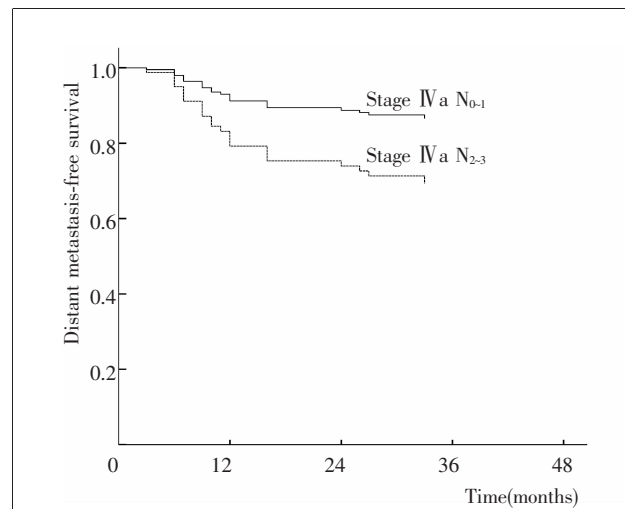
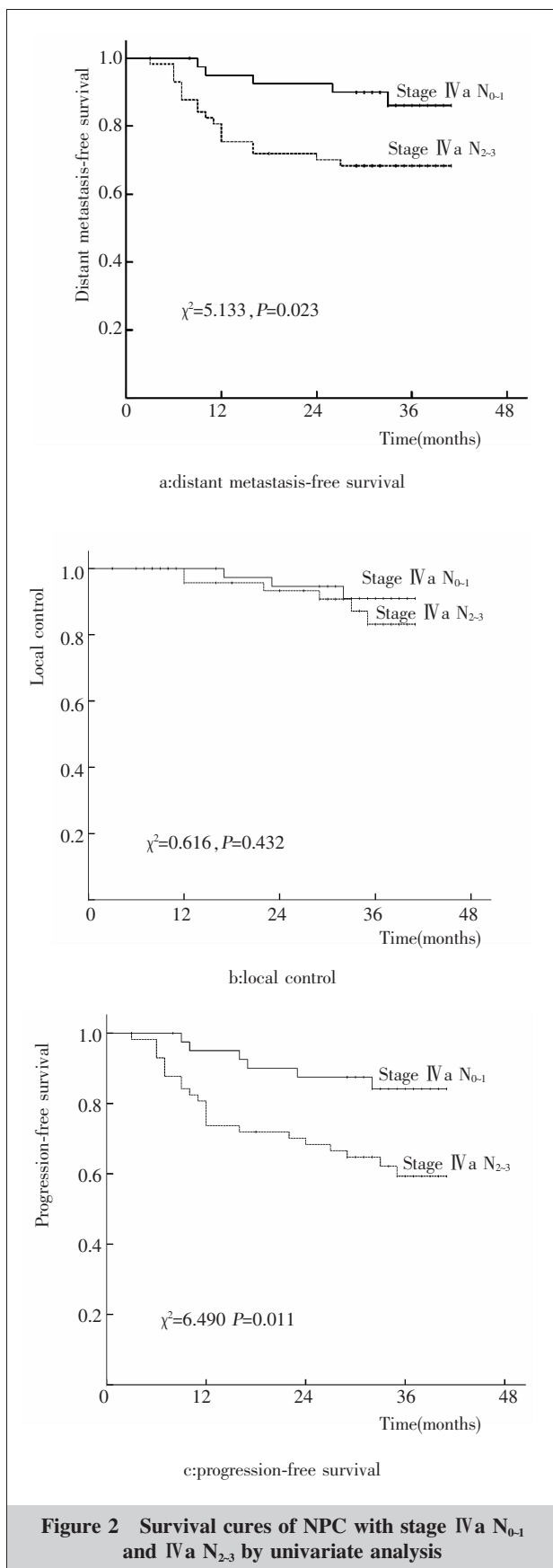


Figure 1 Distant metastasis-free survival of NPC with stage IVa N_{0-1} and IVa N_{2-3}

Table 3 Univariate analysis of survival rate of 99 cases with NPC stage IVa(%)

Clinical characteristics		1-year	2-year	3-year	χ^2	P
Age(years)	≤ 50	84.6	78.8	75.8	0.056	0.812
	> 50	82.5	80.3	75.8		
Gender	Male	80.8	76.7	73.9	1.111	0.292
	Female	91.7	87.5	82.0		
Pathologic type	Non-keratinized undifferentiated	84.0	79.6	75.8	0.000	0.998
	Undifferentiation	75.0	75.0	75.0		
T staging	$T_{1-2}(N_3)$	58.3	58.3	48.6	6.305	0.012
	T_{3-4}	87.1	82.4	79.4		
N staging	N_{0-1}	95.0	92.5	86.1	5.133	0.023
	N_{2-3}	75.4	70.1	68.3		
Radiotherapy dose(Gy)	≤ 70	81.6	76.2	73.5	0.362	0.547
	> 70	84.8	81.4	77.0		
Treatment modality	Concurrent	87.1	83.2	79.7	3.812	0.051
	Concurrent+consolidation radiotherapy	70.0	65.0	60.0		



预后具有很大的不一致性,主要由 N 分期的早晚所导致。2008 分期将无远处转移的 T₄ 及 N₃ 病例均划入 IVa 期,但以局部扩展为特点的 T₄N₀₋₁M₀ 患者和以区域淋巴结转移为特点的 N₂₋₃ 患者,特别是 N₃ 患者预后显著差异 (Figure 1~3),前者因远处转移率较低预后显著优于后者。因此或有必要降低 T 分期在临床分期中的权重,或者对 T₄ 的各种情况细化研究,把部分对预后影响不大的原属于 T₄ 的情形降为 T₃。已经有一些研究提示当前 T₄ 分期不同侵犯部位预后不同。Chen 等^[6]的研究提示,侵犯咀嚼肌间隙的 T₄ 和侵犯颅内、颅神经、眼眶等的 T₄ 预后是完全不一样的,前者 5 年总生存和无远处转移生存分别为 82.5% 和 87.0%,而后者仅为 62.6% 和 66.8% ($P=0.033$ 及 0.036),原因可能是侵犯翼内肌和翼外肌在解剖上并未增加淋巴或血行转移的风险^[6],因而预后较好。2008 分期将翼内肌侵犯列为 T₃,而将其它咀嚼肌侵犯列为 T₄,但实际上除了少数病例,在采用调强放射治疗的情况下,治疗难度是相似的,其对预后的影响虽无循证证据但推测也应相似。相反的,侵犯颅内、眼眶或颅神经的 T₄ 则因伴有较高的远处转移发生率而预后不良,这些 T₄ 的高远处转移风险主要是由于这些部位富含血管、神经束^[7,8]。但这类 T₄ 所导致的远处转移与 N₂₋₃ 导致的远处转移是否具有可比性尚未见文献报道。

导致 IVa 期鼻咽癌患者预后不一致的原因还应包括治疗因素。在二维放射治疗过程中,由于需要多次缩野避让关键器官,对局部广泛浸润的病灶设野、缩野都很困难,易导致照射野边缘或照射野衔接处欠量复发。另外,放化综合治疗的理念尚未形成主流,导致了 IVa 期鼻咽癌的整体预后不佳,可能掩盖了该组患者的预后不一致性。需要注意的是,2008 分期对 IVa 期的各种侵犯部位的规定多数沿用了 '92 福州分期,而未加验证,这可能不甚恰当,因为分期应当反映治疗的进展,包括放疗技术的进展和综合治疗理念的确立。众多研究包括本研究表明,调强放射治疗联合同步化疗有效地提高了局部控制率^[9,10];SIB 技术及分次立体定向放疗技术的采用,使一部分局部晚期和放疗后残留的患者的局部控制率进一步得到改善^[11,12],但研究也表明这种治疗模式并未有效减少远处转移^[9,10],因此远处转移成了局部晚期病例主要的失败原因,而 N 分期晚已

被多个研究包括本研究证实是远处转移的重要危险因素^[3,4,9]。

鉴于Ⅳa期鼻咽癌在预后上的不一致性,其治疗策略是否可考虑分层。对于 $T_4N_{0-1}M_0$ 的患者,当前调强联合铂类为基础同期放化疗模式取得了良好的疗效,应避免化疗过度,尤其应避免巩固化疗。而对于 N_{2-3} 的病例,目前的综合治疗方案不能有效减少远处转移,应探索新的治疗模式。强化诱导化疗策略、采用吉西他滨等新的药物组合或者在同期放化疗的基础上增加抗EGFR单抗药物在Ⅱ期临床研究中均取得了令人瞩目的结果^[5,13,14],但其疗效及毒性仍需进一步评价。

总之,中国鼻咽癌2008分期中Ⅳa期病例预后存在较大的不一致性,并且这种不一致性主要由颈部淋巴结分期的早晚导致,是否将部分预后较好的 N_{0-1} 的Ⅳa期患者纳入到Ⅲ期,需要扩大病例加以验证,在临床处理上可考虑分层治疗。

参考文献:

- [1] Chinese Committee Working on Clinical Staging of NPC. Revision work report of '92 staging system for NPC[J]. Chinese Journal of Radiation Oncology, 2009, 18(1):2-6. [中国鼻咽癌临床分期工作委员会.鼻咽癌'92分期修订工作报告[J].中华放射肿瘤学杂志,2009,18(1):2-6.]
- [2] Guo WJ, Xu JH, Bian XH, et al. An analysis on prognosis of locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma treated with IMRT and platinum-based chemotherapy[J]. Bulletin of Chinese Cancer, 2012, 12:940-943. [郭文杰, 许建华, 卞秀华, 等. 调强放射治疗联合铂类化疗治疗局部晚期鼻咽癌预后分析[J]. 中国肿瘤, 2012, 12:940-943.]
- [3] Lee N, Harris J, Garden AS, et al. Intensity-modulated radiation therapy with or without chemotherapy for nasopharyngeal carcinoma: radiation therapy oncology group phase II trial 0225[J]. J Clin Oncol, 2009, 27(22):3684-3690.
- [4] Lin S, Pan J, Han L, et al. Nasopharyngeal carcinoma treated with reduced-volume intensity-modulated radiation therapy: report on the 3-year outcome of a prospective series[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2009, 75(4):1071-1078.
- [5] Hui EP, Ma BB, Leung SF, et al. Randomized phase II trial of concurrent cisplatin-radiotherapy with or without neoadjuvant docetaxel and cisplatin in advanced nasopharyngeal carcinoma[J]. J Clin Oncol, 2009, 27(2):242-249.
- [6] Chen L, Liu LZ, Chen M, et al. Prognostic value of subclassification using MRI in the T4 classification nasopharyngeal carcinoma intensity-modulated radiotherapy treatment[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2012, 84(1):196-202.
- [7] Liu LZ, Liang SB, Li L, et al. Prognostic impact of magnetic resonance imaging-detected cranial nerve involvement in nasopharyngeal carcinoma [J]. Cancer, 2009, 115 (9): 1995-2003.
- [8] Cheng SH, Tsai SY, Yen KL, et al. Prognostic significance of parapharyngeal space venous plexus and marrow involvement: potential landmarks of dissemination for stage I-III nasopharyngeal carcinoma [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2005, 61(2):456-465.
- [9] Lai SZ, Li WF, Chen L, et al. How does intensity-modulated radiotherapy versus conventional two-dimensional radiotherapy influence the treatment results in nasopharyngeal carcinoma patients?[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2011, 80(3):661-668.
- [10] Lin S, Lu JJ, Han L, et al. Sequential chemotherapy and intensitymodulated radiation therapy in the management of locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: experience of 370 consecutive cases[J]. BMC Cancer, 2010, 10:39.
- [11] Xiao JP, Xu GZ, Gao L, et al. Fractionated radiosurgery for residual lesion after the first course of radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma [J]. Chinese Journal of Radiation Oncology, 2005, 14(2):77-80. [肖建平, 徐国镇, 高黎, 等. 鼻咽癌初程放疗后残存的分次X刀治疗初探[J]. 中华放射肿瘤学杂志, 2005, 14(2):77-80.]
- [12] Kim K, Wu HG, Kim HJ, et al. Intensity-modulated radiation therapy with simultaneous integrated boost technique following neoadjuvant chemotherapy for locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma [J]. Head Neck, 2009, 31(9):1121-1128.
- [13] Ma BB, Kam MK, Leung SF, et al. A phase II study of concurrent cetuximab-cisplatin and intensity-modulated radiotherapy in locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma[J]. Ann Oncol, 2012, 23(5):1287-1292.
- [14] Ou D, He XY, Hu CS, et al. Phase II study of gemcitabine plus cisplatin chemotherapy combined with intensity modulated radiotherapy in locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma[J]. Chinese Journal of Radiation Oncology, 2012, 21(5):412-415. [欧丹, 何霞云, 胡超苏, 等. 局部晚期鼻咽癌吉西他滨和顺铂联合调强放疗Ⅱ期临床试验[J]. 中华放射肿瘤学杂志, 2012, 21(5):412-415.]