

T₁₋₂期鼻咽癌调强放疗后局部复发与临床转归分析

季海峰¹, 黄生富², 姚成云², 何 侠²

(1. 如皋博爱医院, 江苏 如皋 226500; 2. 江苏省肿瘤医院 & 南京医科大学附属肿瘤医院 & 江苏省肿瘤防治研究所, 江苏 南京 210009)

摘要: [目的] 探讨 T₁₋₂ 期鼻咽癌 IMRT 后局部复发及临床转归。[方法] 回顾性分析 2005—2015 年连续收治 IMRT 初治 T₁₋₂ 期鼻咽癌患者 198 例, 分析复发危险因素、挽救治疗及转归情况。[结果] T₁₋₂ 期鼻咽癌 IMRT 后 1、3、5 年局部控制率分别为 99.5%、95.9% 和 94.6%, 总生存率分别为 100.0%、96.4% 和 90.8%。共 14 例患者出现局部复发, 其中 rT₁₋₂ 12 例, 复发部位包括咽隐窝 7 例 (50.0%)、顶后壁 5 例 (35.7%)、筛窦 2 例 (14.3%); 复发中位时间 36 个月 (10~125 个月)。挽救治疗中位随访 36 个月, 其中 7 例行二程放疗, 有 3 例再次复发; 5 例接受微创手术, 均无再复发; 2 例行姑息化疗。6 例患者病情进展死亡。[结论] T₁₋₂ 期鼻咽癌 IMRT 后局部复发率低, 二程放疗疗效欠佳, 放射后遗症较重。而手术治疗取得较好疗效同时避免了放射性并发症。T₁₋₂ 期鼻咽癌也应定期随访, 尽早发现局部复发。

关键词: 鼻咽癌; T₁₋₂ 期; 局部复发; 挽救治疗

中图分类号: R739.63 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2020)10-0875-04

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2020.10.B005

Local Recurrence and Outcome of T₁₋₂ Nasopharyngeal Carcinoma after Intensity-modulated Radiotherapy

Ji Hai-feng¹, HUANG Sheng-fu², YAO Cheng-yun², HE Xia²

(1. Rugao Boai Hospital, Rugao 226500, China; 2. Jiangsu Cancer Hospital & The Affiliated Cancer Hospital of Nanjing Medical University & Jiangsu Institute of Cancer Research, Nanjing 210009, China)

Abstract: [Objective] To analyze the local recurrence and clinical outcome of T₁₋₂ nasopharyngeal carcinoma (NPC) after intensity-modulated radiotherapy (IMRT). [Methods] Clinical data of 198 consecutive T₁₋₂ NPC patients treated with IMRT from 2005 to 2015 were retrospectively reviewed. Factors related to local recurrence, salvage treatment and outcome were analyzed. [Results] The 1-, 3- and 5-year local control rates were 99.5%, 95.9% and 94.6%, and the 1-, 3- and 5-year overall survival was 100.0%, 96.4% and 90.8%, respectively. Fourteen patients had local recurrence, of whom 12 were rT₁₋₂. The recurrence sites were pharyngeal recess (7 cases, 50.0%), the posterior parietal wall (5 cases, 55.7%) and the ethmoid sinus (2 cases, 24.3%). The median time to recurrence was 36 months (10~125 months). The median follow-up of salvage treatment was 36 months. Seven patients underwent second-course radiotherapy, and 3 patients relapsed. Five patients underwent minimally invasive surgery and no recurrence occurred. Two patients received palliative chemotherapy. Six patients died of progression. [Conclusion] T₁₋₂ NPC patients have a low local recurrence rate after IMRT. Second-course radiotherapy is ineffective and the sequelae of radiation therapy are severe. Surgical treatment can improve the curative effect while avoiding radiation complications. T₁₋₂ NPC should also be followed up regularly to detect local recurrence as early as possible.

Subject words: nasopharyngeal carcinoma; T₁₋₂ stage; local recurrence; salvage therapy

目前局部复发仍然是鼻咽癌治疗后失败的主要原因之一。随着调强放射治疗 (intensity modulated radiation therapy, IMRT) 技术的普遍开展, 鼻咽癌的局部复发率已由常规放疗时的 20%~40% 下降到 10%~15%^[1-2]。在早期鼻咽癌患者中也仍然存在着局部复发^[3]。对于 T₁₋₂ 期鼻咽癌局部复发患者的局部挽救治疗目前报道仍不多, 部分研究显示二程放疗后后遗症较大, 严重影响患者生活质量, 而挽救性手术治疗疗效优于二次放疗且并发症更少^[4-6], 但只有早

期诊断的局部复发患者才有手术适应证。而目前关于 T₁₋₂ 期鼻咽癌 IMRT 后局部复发及后续挽救治疗临床转归仍待研究。本研究回顾分析在单中心治疗组连续收治调强放疗的 T₁₋₂ 期鼻咽癌的局控情况, 以及复发临床特征和不同挽救治疗, 探讨 T₁₋₂ 期鼻咽癌接受调强放疗后出现的局部复发及挽救治疗后的临床转归。

1 资料与方法

1.1 一般资料

入组条件: 经病理学或细胞学确诊为鼻咽癌; 按

基金项目: 江苏省科技厅省重点研发计划 (社会发展) (BE2019758)
通信作者: 姚成云, 主治医师, 硕士; 江苏省肿瘤医院放疗科, 江苏省南京市玄武区百子亭 42 号 (210009); E-mail: 42593111@qq.com
收稿日期: 2020-04-25; **修回日期:** 2020-05-29

照 2008 分期标准为 T₁、T₂ 期; 放疗前行鼻咽 CT 和 (或)MRI 检查; 均行 IMRT 根治性治疗。排除标准: 合并其他第二原发肿瘤者, 有头颈部放疗史, 有远处转移, 失访患者。收集 2005 年 6 月至 2015 年 9 月在江苏省肿瘤医院单治疗组连续收治的病例, 共入组病例 198 例, 随访截止时间为 2018 年 12 月 31 日, 中位随访时间 65 个月 (16~174 个月)。其中, 男性 125 例, 女性 73 例; 年龄 20~77 岁, 中位年龄 49 岁。T₁、T₂ 期分别为 130、68 例。T₁N₀ 期 19 例、T₁N₁ 期 56 例、T₁N₂ 期 47 例、T₁N₃ 期 8 例、T₂N₀ 期 8 例、T₂N₁ 期 29 例、T₂N₂ 期 24 例、T₂N₃ 期 7 例。同步化疗患者 108 例, 单纯放疗患者 90 例 (Table 1)。

Table 1 T and N stages of 198 patients

Staging	N ₀	N ₁	N ₂	N ₃	Total
T ₁	19	56	47	8	130
T ₂	8	29	24	7	68
Total	27	85	71	15	198

1.2 首程调强放疗及化疗方案

靶区参考 RTOG 0225 和 0615 指南勾画。鼻咽原发病灶、阳性淋巴结和淋巴引流区使用一体化调强照射野涵盖, 范围从颅底到锁骨上区。处方剂量按照 28+4~7 次二进程 (C1+C2) 治疗模式同步推量; 剂量设置包括鼻咽原发病灶 70~76Gy/32~35F、阳性淋巴结 66~75Gy/32~35F, 而 CTV1 及 CTV2 分别是 60Gy/32F 和 50.4Gy/28F。危及器官(OARs)的勾画及剂量限制均参照 RTOG 0225 设定。对于评估原发灶或颈部淋巴结有明显残留的患者行二次定位 CT 检查, 再次勾画靶区并缩野推量 (C3)5~10Gy/2~4 次。病期达 III 期及以上患者行 PF 方案为基础同步化疗, 完成 1~2 个周期。

1.3 影像检查方法

应用 Philips Achieva 1.5T 超导磁共振扫描仪器, 采用敏感性编码技术扫描。平扫序列: 轴位和冠状位包括 T1WI 像、STIR 像 (短时反转恢复-T2WI 脂肪抑制序列), 矢状位则包括 T1WI 及 T2WI 像。扫描层厚为 5mm, 层间距为 1mm。增强扫描时注射 0.1mmol/kg 的 Gd-DTPA 后进行冠状位、矢状位和轴位 T1WI 脂肪抑制。而定位 CT 轴位增强 CT 扫描层厚和层间距均设置为 5mm。

1.4 统计学处理

采用 SPSS21.0 软件行 Kaplan-Meier 法进行生存相关分析。局部复发的影响因素使用 Cox 回归进行单因素及多因素分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 疗效分析

患者 1、3、5 年总生存率 (overall survival, OS) 分别为 100.0%、96.4% 及 90.8%, 1、3、5 年局控率 (local control, LC) 分别为 99.5%、95.9% 及 94.6%。T₁、T₂ 期和 N 分期各组患者总生存率和局控率见表 2 (Table 2)。

Table 2 OS and LCR of patients in groups T and N

Group	OS (%)			LCR (%)		
	1-year	3-year	5-year	1-year	3-year	5-year
T ₁	100.0	96.9	93.5	100.0	96.0	94.0
T ₂	100.0	95.5	85.8	98.5	95.6	92.4
N ₀₋₁	100.0	97.3	93.8	99.1	95.5	94.0
N ₂₋₃	100.0	95.3	85.2	100.0	96.4	95.1

2.2 局部复发的危险因素

单因素及多因素分析显示局部复发与患者性别、年龄、T 分期、N 分期、化疗及照射剂量均无明显相关性 ($P > 0.05$) (Table 3)。

2.3 复发时间、部位和照射剂量

T₁₋₂ 期鼻咽癌调强放疗后, 局部复发 14 例, 复发中位时间为 36 个月 (10~125 个月)。T₁ 期复发时间为 36 个月 (22~91 个月), T₂ 期为 24 个月 (10~125 个月)。复发部位位于咽隐窝 7 例 (50.0%)、顶后壁 5 例 (35.7%)、筛窦 2 例 (14.3%)。复发患者包括原 GTV 区域的野内复发 13 例, CTV 区域的边缘复发 1 例。无照射野外复发病例 (Table 4、5)。

2.4 复发病例的挽救治疗

14 例局部复发患者中, 7 例行二程放疗, 5 例行挽救性手术治疗 (1 例为 2 程放疗后再复发行手术), 2 例行姑息化疗, 1 例因高龄未予治疗。二程放疗患者出现 3 例原位再复发, 再复发时间为二程放疗后 26~36 个月, 其中 1 例再复发患者后行手术挽救治疗。5 例挽救手术治疗患者均获得长期无瘤生存。

Table 3 univariate and multivariable analysis of risk factors for local recurrence of NPC

Factors	Univariate analysis			Multivariable analysis		
	HR	95%CI	P	HR	95%CI	P
Age	1.03	0.97~1.09	0.34	1.00	0.95~1.05	0.86
Gender	0.78	0.27~2.31	0.66	0.68	0.20~2.32	0.54
T ₁ vs T ₂	0.86	0.26~2.83	0.81	1.39	0.39~5.00	0.62
N ₀₋₁ vs N ₂₋₃	0.34	0.69~1.13	0.08	0.43	0.11~1.77	0.24
Chemotherapy	3.58	0.72~17.77	0.12	0.58	0.16~2.06	0.40
DT _{CTVp}	0.86	0.67~1.10	0.23	0.89	0.70~1.13	0.33

DT_{CTVp}: dose of gross tumor volume of primary tumor

3 讨论

T₁₋₂ 期鼻咽癌放疗失败的主要原因仍是局部复发和远处转移,其中局部复发率相对较低。Lee 等^[7]在 2005 年报道了 2687 例 T₁₋₂ 期鼻咽癌患者在单纯放疗后 5 年无局部复发率分别为 91%和 87%。而 868 例鼻咽癌患者接受根治性调强放疗后亚组分析显示,T₁₋₂N₀、T₁₋₂N₁ 和 T₁₋₂N₂₋₃ 三组患者的 5 年局部无复发率分别为 99.3%、95%和 95.7%^[8]。也有研究将 T

Table 4 Baseline characteristics of 14 patients with NPC local recurrence

No.	Stage	Dose of GTV _p (Gy)	OS (m)	The first recurrent time(m)	Status
1	T ₁ N ₁	70	142	111	Dead
2	T ₁ N ₁	70	98	56	Dead
3	T ₂ N ₀	70	125	114	Alive
4	T ₁ N ₀	66	42	33	Alive
5	T ₁ N ₁	82	82	21	Dead
6	T ₂ N ₂	26	26	21	Dead
7	T ₁ N ₁	68	80	19	Alive
8	T ₁ N ₂	70	58	34	Alive
9	T ₁ N ₂	70	37	36	Alive
10	T ₁ N ₂	70	22	14	Alive
11	T ₂ N ₀	72	127	67	Alive
12	T ₂ N ₀	75	36	20	Dead
13	T ₁ N ₂	70	16	7	Dead
14	T ₂ N ₁	66	98	53	Alive

Table 5 Details of patients with local recurrence and salvage treatment

No.	First relapse		Salvage treatment		
	Site	Recurrent (T stage)	Treatment programs		PFS (m)
1	Posterior parietal wall	1	Second RT	64Gy	27
2	Posterior parietal wall	2	Second RT	66Gy	40
3	Left recess	3	Second RT	58Gy	32
4	Right recess	2	Second RT	66Gy	30
5	Right ethmoidal sinus	3	Second RT	70Gy	41
6	Right recess	2	Second RT	56Gy	16
7	Parietal wall	2	Second RT	70Gy	28
			MIS	—	55
8	Left ethmoidal sinus	3	MIS	—	45
9	Posterior parietal wall	1	MIS	—	25
10	Left recess	2	MIS	—	29
11	Right recess	1	MIS	—	30
12	Posterior parietal wall	1	CT	NDP	25
13	Parietal wall	2	CT	PTX	7
14	Left nasopharynx	1	—	—	66

RT;radiotherapy;MIS;minimal invasive surgery;CT;chemotherapy;NDP;nepadlatin;PTX;paclitaxel

早期鼻咽癌患者分为 N₀₋₁ 和 N₂₋₃ 两组,两组 5 年 OS 分别为 98.4%、78.3%,5 年无复发生存率分别达到 95.7%、94.4%^[9]。大数据分析 T₁₋₂N₂₋₃ 期鼻咽癌 5 年 OS、无复发生存率也达到 85.1%、96.7%^[10]。本研究中总生存和局控率均达到同类水平,且 T₁₋₂ 期患者中 N₀₋₁ 和 N₂₋₃ 两组无复发生存率也未达到统计学差异。

对于 T 早期鼻咽癌局部复发的高危因素分析,研究显示与 T 分期、N 分期、化疗、KPS 评分和病理类型均无相关性^[11],本研究中也未发现与局部复发相关的高危因素。

复发鼻咽癌按部位分为局部复发、区域复发和局部+区域复发,对于局部复发患者,rT₁₋₂ 患者选择手术或放疗等局部治疗为主^[12]。二程放疗时以 IM-RT 为首选,研究显示,复发鼻咽癌 IMRT 取得理想疗效,5 年局控率为 63.7%~85.5%,5 年总生存率为 30.3%~44.9%,rT₁₋₂ 期 IMRT 的 5 年总生存率达 60%左右^[13-15]。但二程使用 IMRT 后晚期严重并发症发生率达 48.1%~73.7%,包括黏膜、颞叶坏死和颅神经麻痹等,而死于晚期不良反应的二程 IMRT 放疗患者占鼻咽癌再次治疗后总死亡人数的 34.7%~69.2%^[5-6]。60 例 rT₁₋₂ 的患者 IMRT 长期结果提示,27 例死亡患者,18 例死于放疗并发症,包括 4 例放射性脑病、6 例后组颅神经麻痹等^[5]。本研究中所有接受二次放

疗患者中 3 例出现了病灶再次复发,2 例患者出现了鼻咽坏死,2 例患者再次复发后病情进展死亡。

本研究中绝大部分复发患者均为 GTV 野内复发,提示 T₁₋₂ 期患者局部复发可能与和放疗抗拒相关。高黎等^[16]研究 238 例早期鼻咽癌患者常规放疗 (70~72Gy),对残留有局部病灶 79 例患者给予局部推量照射,结果发现,在 I~II 期患者中,即使推量到 72Gy 甚至 80Gy 以上,5 年局部复发率仍有 8%~21%,表明鼻咽癌组织内可能存在放射抗拒性。而从临床放疗治疗分型的角度来看,研究者根据肿瘤原发部位、区域淋巴结复发和有无远处转移将鼻咽癌分类为四种类型,包括辐射敏感不易转移型(I 型)、辐射抗拒不易转移型(II 型)、辐射敏感易转移型(III 型)和辐射抗拒易转移型(IV 型)^[17]。分析 842 例接受

单纯根治性放疗的鼻咽癌患者,早期鼻咽癌中Ⅰ型比例达62.2%,而Ⅱ+Ⅲ+Ⅳ型占37.8%,提示大部分早期鼻咽癌可能对放疗敏感,但仍有少部分患者属于放疗抗拒,在经过根治性放疗后局部仍会复发,这部分患者要获得根治必须增加局部照射剂量^[17]。而局部推量则会提高脑干脊髓等正常器官照射剂量,引起放射性脑病等放疗并发症增加的风险。

对于可能切除的 rT_{1-2} 期复发鼻咽癌病例,可以考虑进行手术治疗,其中手术方式以在鼻内镜下行手术切除为更优^[11]。25例放疗后鼻咽局限性残留或复发鼻咽癌患者经鼻内镜下切除术在取得较优疗效同时,避免了严重的放射后遗症^[18]。而410例复发鼻咽癌患者接受不同挽救治疗的疗效比较显示,无论是 rT_{1-2} 还是 rT_{3-4} ,鼻内镜下手术组OS、无远转生存率明显提高,5年总生存率为78.1%远高于IMRT组39%和常规放疗组的21.1%^[4]。本研究中,共5例患者接受了微创手术治疗,其中1例是二次放疗再复发后的挽救手术,而所有手术患者目前随访均处无瘤生存状态,且治疗后遗症明显低于二次放疗患者。

总之, T_{1-2} 期鼻咽癌患者放疗后局部复发率低,但仍有部分在放疗后会出现局部复发。在局部复发患者的后续挽救治疗中,二程放疗疗效欠佳且放疗并发症较大,手术治疗尤其是鼻内镜下手术治疗在提高疗效的同时还能避免放射性后遗症。但手术治疗需要严格的适应证,这就需要重视局部复发患者早期诊断的重要性。即使是 T_{1-2} 期鼻咽癌患者,也仍然需要规律随访,做到早期发现、早期手术,这对提高 T_{1-2} 期鼻咽癌IMRT后局部复发患者的疗效和生活质量具有重要意义。

参考文献:

- [1] 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.
- [2] Yi J, Huang X, Gao L, et al. Intensity-modulated radiotherapy with simultaneous integrated boost for locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma [J]. Radiat Oncol, 2014, 9: 56.
- [3] Kwong DL, Pow EH, Sham JS, et al. Intensity-modulated radiotherapy for early-stage nasopharyngeal carcinoma: a prospective study on disease control and preservation of salivary function [J]. Cancer, 2004, 101(7): 1584-1593.
- [4] Zou X, Han F, Ma WJ, et al. Salvage endoscopic nasopharyngectomy and intensity-modulated radiotherapy versus conventional radiotherapy in treating locally recurrent nasopharyngeal carcinoma [J]. Head Neck, 2015, 37(8): 1108-1115.
- [5] Tian YM, Guan Y, Xiao WW, et al. Long-term survival and late complications in intensity-modulated radiotherapy of locally recurrent T1 to T2 nasopharyngeal carcinoma [J]. Head Neck, 2016, 38(2): 225-231.
- [6] Han F, Zhao C, Huang SM, et al. Long-term outcomes and prognostic factors of re-irradiation for locally recurrent nasopharyngeal carcinoma using intensity-modulated radiotherapy [J]. Clin Oncol (R Coll Radiol), 2012, 24(8): 569-576.
- [7] Lee AW, Sze WM, Au JS, et al. Treatment results for nasopharyngeal carcinoma in the modern era: the Hong Kong experience [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2005, 61(4): 1107.
- [8] Su SF, Zhao C, Han F, et al. Long-term outcomes of patients with nasopharyngeal carcinoma in different stages treated by intensity-modulated radiotherapy and their treatment strategies [J]. Chinese Journal of Radiation Oncology, 2013, 22(4): 291-294. [苏胜发, 赵充, 韩非, 等. 不同亚组鼻咽癌调强放疗等的远期临床转归与治疗策略 [J]. 中华放射肿瘤学杂志, 2013, 22(4): 291-294.]
- [9] Xue F, Ou D, Hu C, et al. Local regression and control of T1-2 nasopharyngeal carcinoma treated with intensity-modulated radiotherapy [J]. Cancer Med, 2018, 7(12): 6010-6019.
- [10] Yao JJ, Qi ZY, Liu ZG, et al. Clinical features and survival outcomes between ascending and descending types of nasopharyngeal carcinoma in the intensity-modulated radiotherapy era: A big-data intelligence platform-based analysis [J]. Radiother Oncol, 2019, 137: 137-144.
- [11] Xue F, Ou D, Hu C, et al. Local regression and control of T1-2 nasopharyngeal carcinoma treated with intensity-modulated radiotherapy [J]. Cancer Med, 2018, 7(12): 6010-6019.
- [12] Committee of Nasopharyngeal Cancer, Lin SJ, Chen XZ, et al. Expert consensus on the treatment of recurrent nasopharyngeal carcinoma [J]. Chinese Journal of Radiation Oncology, 2018, 27(1): 16-22. [中国抗癌协会鼻咽癌专业委员会, 林少俊, 陈晓钟, 等. 复发鼻咽癌治疗专家共识 [J]. 中华放射肿瘤学杂志, 2018, 27(1): 16-22.]
- [13] Tian YM, Zhao C, Guo Y, et al. Effect of total dose and fraction size on survival of patients with locally recurrent nasopharyngeal carcinoma treated with intensity-modulated radiotherapy: a phase 2, single-center, randomized controlled trial [J]. Cancer, 2014, 120(22): 3502-3509.
- [14] You R, Zou X, Hua YJ, et al. Salvage endoscopic nasopharyngectomy is superior to intensity-modulated radiation therapy for local recurrence of selected T1-T3 nasopharyngeal carcinoma-A case-matched comparison [J]. Radiother Oncol, 2015, 115(3): 399-406.
- [15] Chan OS, Sze HC, Lee MC, et al. Reirradiation with intensity-modulated radiotherapy for locally recurrent T3 to T4 nasopharyngeal carcinoma [J]. Head Neck, 2017, 39(3): 533-540.
- [16] Gao L, Yi JL, Huang XD, et al. Ten-year experience of radical radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma: analysis of 905 patients [J]. Chinese Journal of Radiation Oncology, 2006, 15(4): 249-256. [高黎, 易俊林, 黄晓东, 等. 鼻咽癌根治性放疗10年经验总结 [J]. 中华放射肿瘤学杂志, 2006, 15(4): 249-256.]
- [17] Li ZQ, Xia YF, Liu Q, et al. Clinical study on radiotherapy-related typing of nasopharyngeal carcinoma [J]. National Medical Journal of China, 2006, 86(46): 3272-3276. [李志强, 夏云飞, 柳青, 等. 鼻咽癌放射治疗分型的临床研究 [J]. 中华医学杂志, 2006, 86(46): 3272-3276.]
- [18] Chen MY, Guo X, Wen WP, et al. Salvage surgical operation via endoscopic transnasal approach for local persistent or recurrent nasopharyngeal carcinoma [J]. Chinese Journal of Cancer, 2007, 26(7): 673-678. [陈明远, 郭翔, 文卫平, 等. 局限性残留、复发鼻咽癌的鼻内镜进路救援性外科治疗 [J]. 癌症, 2007, 26(7): 673-678.]