

N₀期鼻咽癌放射治疗后生存分析及失败模式

An Analysis of Survival and Failure Patterns of Nasopharyngeal Carcinoma Stage N₀ after Radiotherapy//SUN Jian-da, LI De-rui, CHEN Chuang-zhen, et al.

孙健达, 李德锐, 陈创珍, 陈志坚 (汕头大学医学院附属肿瘤医院, 广东 汕头 515031)

摘要: [目的] 分析 N₀ 期鼻咽癌患者放疗后生存情况以及失败模式。[方法] 收集 1989 年 5 月至 2009 年 10 月 610 例 N₀ 期鼻咽癌患者的临床资料, 所有患者治疗前均行颅底鼻咽部 CT 扫描。采用 ⁶⁰Co 治疗机 γ 线或直线加速器 6MV-X 线进行治疗, 常规分割、连续放疗。65 例患者接受了放化疗综合治疗。Cox 比例风险模型进行预后多因素分析。[结果] 5 年和 10 年的生存结果: 总生存率分别为 78.7% 和 66.8%, 无病生存率分别为 68.8% 和 55.8%, 局部无复发生存率分别为 81.2% 和 72.5%, 区域无复发生存率分别为 95.8% 和 91.8%, 无远处转移生存率分别为 88.5% 和 85.5%。治疗后首次失败事件中, 单纯局部复发 100 例 (16.4%), 单纯区域复发 15 例 (2.5%), 单纯远处转移 52 例 (8.5%)。多因素分析结果显示 T 分期是总生存率的独立影响因素。[结论] N₀ 期鼻咽癌患者有较好的预后, 局部复发是治疗失败的主要原因。影响 N₀ 期鼻咽癌患者总生存率的独立预后因素是 T 分期。

关键词: 鼻咽癌; 放射疗法; N₀ 期; 预后

中图分类号: R739.63 **文献标识码:** A **文章编号:** 1004-0242(2012)03-0215-05

鼻咽癌(nasopharyngeal carcinoma, NPC)是一种比较特殊的头颈部恶性肿瘤, 有其独特的临床及生物学特点, 其颈部淋巴结转移一般遵循由上往下发展的规律, 极少发生跳跃性转移^[1,2]。大量临床研究表明颈部照射方式不影响患者的预后^[3-7], 上半颈预防照射对于 N₀ 期鼻咽癌患者是足够的。

80% 以上的鼻咽癌患者确诊时已有颈部淋巴结转移, 目前已有研究发现鼻咽癌颈部淋巴结转移的发生与 E-钙黏蛋白、基质金属蛋白酶-9(MMP9)、nm23 基因等因素有着密切关系^[8-10]。N₀ 期鼻咽癌患者仅占我院同期收治鼻咽癌病人的 14.0% (610/4342)。N₀ 期鼻咽癌可能在肿瘤生物学特点上与存在颈部淋巴结转移的鼻咽癌有所不同。本文通过回顾性分析 N₀ 期鼻咽癌患者的生存情况并探讨其治疗失败模式。

1 材料与方法

1.1 临床资料

收集 1989 年 5 月至 2009 年 10 月汕头大学医

学院附属肿瘤医院放疗科收治初诊病理确诊、无远处转移的 N₀ 期鼻咽癌患者 626 例, 其中 16 例颈部触诊阴性而影像学检查诊断颈部淋巴结转移的患者未列入本研究中。610 例患者病情评估包括症状和体征、间接鼻咽镜或纤维镜检查、胸部 X 线检查、腹部超声检查以及颅底鼻咽部 CT 扫描。鼻咽癌分期采用 92 福州分期 (1992 年以前的病人根据病历记录和 CT 影像资料, 按 92 分期标准重新分期)。本研究中 N₀ 期的诊断依据, 大部分是根据颈部临床触诊未及肿大淋巴结, 其中 317 例 N₀ 期患者以临床触诊确定, 293 例以颈部增强 CT 或 MRI 等影像学检查确定。贫血定义为男性血红蛋白 < 120g/L, 女性血红蛋白 < 110g/L。610 例患者一般资料详见表 1。

1.2 放射治疗

全部病例采用 ⁶⁰Co 治疗机 γ 射线或直线加速器 6MV-X 线治疗, 部分患者颈部补充电子线照射。1995 年之前多数患者采用耳前野加前颈切线野照射, 其后多数病例采用面颈联合野照射 D_T36~40Gy 后改用双耳前野加双上颈切线野照射(包括 II、III、VA 区)。大部分患者接受常规分割放疗, 2Gy/次, 5 次/周。鼻咽原发病灶外照射剂量为 34~91Gy, 中位剂量为 70Gy。全组共有 68 例患者接受双侧全颈或

收稿日期: 2011-11-04; 修回日期: 2011-12-07

通讯作者: 陈创珍, E-mail: stccz@139.com

表 1 610 例 N₀ 期鼻咽癌患者临床资料

临床特征	例数	百分比
性别		
男性	442	72.5
女性	168	27.5
年龄(岁)		
范围	17~79	
中位数	48	
病理类型		
WHO I 型	18	3.0
WHO II~III 型	586	96.1
未分类	6	1.0
T 分期		
T ₁	57	9.3
T ₂	272	44.6
T ₃	126	20.7
T ₄	155	25.4
化疗		
无	545	89.3
有	65	10.7
放疗技术		
普通模拟定位	322	52.8
CT 模拟定位	288	47.2
颅神经受损		
无	457	74.9
前组	111	18.2
后组	10	1.6
前组和后组	32	5.2

一侧全颈一侧上半颈预防照射,其中 26 例患者颈部影像学检查发现淋巴结肿大,但未达到淋巴结转移阳性标准,42 例是出于医师的治疗选择;其余 542 例仅接受双侧上半颈预防照射。颈部外照射剂量为 34~70Gy,中位剂量为 50Gy。

1.3 残留病灶及推量

外照射 D_r70~72Gy 结束后,有 99 例患者存在鼻咽病灶残留,残留病灶加用腔内 ¹⁹²Ir 后装治疗(D_r6~8Gy/次,1 次/周,共 1~3 次)或者小野适形外照射推量,其中接受小野适形外照射 30 例,后装治疗 50 例,小野外照射后仍残留再加后装治疗 2 例。

1.4 化学治疗

全组共有 65 例患者进行了顺铂单药或以顺铂为基础的联合化疗方案的化疗,其中 4 例接受了新辅助化疗,49 例接受了同期化疗,4 例接受了辅助化疗,4 例接受了同期+辅助化疗,4 例接受了新辅助+同期化疗。

1.5 随访

随访自开始治疗之日起至 2010 年 12 月,随访时间为 3~254 个月,中位随访时间 65 个月。5 年内失

访患者 35 例,随访率为 94.3%;10 年内失访患者 135 例,随访率为 77.9%。

1.6 统计学处理

采用 SPSS18.0 软件进行统计分析,生存率分析采用 Kaplan-Meier 方法进行计算,Log-rank 法检验差异,Cox 比例风险模型进行预后因素多因素分析,失访患者作为删失数据进行统计分析, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 局部无复发生存率

全组鼻咽局部复发 119 例(19.5%),其中 5 年内出现局部复发 101 例(16.6%)。中位局部复发时间 29 个月。全组 5 年和 10 年局部无复发生存率分别为 81.2%和 72.5%。T₁、T₂、T₃、T₄ 期患者的 5 年局部无复发生存率分别为 86.6%、86.2%、79.6%和 70.7%,差异有统计学意义($P<0.001$),见图 1。临床上 N₀ 期鼻咽癌患者与影像学上 N₀ 期患者的 5 年局部无复发生存率分别为 81.0%和 81.2%,差异无统计学意义($P=0.544$)。

2.2 区域无复发生存率

全组颈部淋巴结复发 31 例(5.1%),中位区域复发时间 38.5 个月,其中单纯区域复发 15 例,另 16 例为颈部淋巴结复发合并鼻咽复发或远处转移,或在鼻咽复发或远处转移后出现颈部淋巴结复发。31 例颈部淋巴结复发的患者中照射野内复发 16 例(51.6%),照射野外复发 13 例(41.9%),照射野内及野外复发 2 例(6.5%)。接受一侧或双侧全颈预防照射的 68 例患者中颈部淋巴结复发 3 例,其中照射野内复发 1 例,照射野外复发 2 例。

全组 5 年和 10 年区域无复发生存率分别为 95.8%和 91.8%。T₁、T₂、T₃、T₄ 期患者 5 年区域无复发生存率分别为 97.9%、95.4%、96.0%和 95.5%,差异无统计学意义($P=0.768$)。临床上 N₀ 期鼻咽癌患者与影像学上 N₀ 期患者的 5 年区域无复发生存率分别为 95.5%和 96.1%,差异无统计学意义($P=0.433$)。鼻咽复发者和鼻咽无复发者 5 年区域无复发生存率分别为 93.6%和 96.2%,差异有统计学意义($P=0.006$)。接受一侧或双侧全颈预防照射患者和仅接受上半颈预防照射患者的 5 年区域无复发生存率分别为 96.8%

和 95.7%, 差异无统计学意义 ($P=0.964$)。

2.3 远处转移

全组远处转移 71 例 (11.6%), 其中单纯远处转移 52 例, 远处转移部位主要为骨、肺和肝。发生远处转移中位时间 29.1 个月。全组 5 年和 10 年无远处转移生存率分别为 88.5% 和 85.5%。 T_1 、 T_2 、 T_3 、 T_4 期患者的 5 年无远处转移生存率分别为 94.0%、92.2%、85.3% 和 81.5%, 差异有统计学意义 ($P=0.003$), 见图 2。临床上 N_0 期鼻咽癌患者与影像学上 N_0 期患者的 5 年无远处转移生存率分别为 89.0% 和 87.9%, 差异无统计学意义 ($P=0.829$)。鼻咽复发者和无鼻咽复发者 5 年无远处转移生存率分别为 86.5% 和 88.6%, 差异无统计学意义 ($P=0.668$)。区域复发者 5 年无远处转移生存率明显低于无区域复发者, 分别为 65.8% 和 89.7%, 差异有统计学意义 ($P=0.001$)。

2.4 其它生存指标

全组死亡 156 例 (25.6%), 肿瘤相关死亡 139 例, 占 89.1%, 主要死亡原因为单纯局部复发和单纯远处转移。全组 5 年和 10 年总生存率、无病生存率及疾病相关生存率分别为 78.7%、68.8%、79.9% 和 66.8%、55.8%、70.4%。临床上 N_0 期鼻咽癌患者与影像学上 N_0 期患者的 5 年总生存率、无病生存率及疾病相关生存率分别为 79.3%、68.8%、80.9% 和 77.7%、68.6% 和 78.6%, 差异均无统计学意义 (P 值分别为 0.319、0.761、0.326)。不同 T 分期患者的 5 年总生存率、无病生存率和疾病相关生存率见表 2。

2.5 放疗后失败模式及预后因素

放疗后共有 192 例患者出现失败, 其中首次治疗失败中单纯局部复发 100 例, 占 52.1%; 单纯远处转移 52 例, 占 27.1%。见表 3。

将性别、年龄、 T 分期、颅神经受损情况、鼻咽照射剂量、颈部照射剂量、放射治疗技术、化疗、鼻咽病灶残留、推量放疗、颈动脉鞘区受侵情况、咽旁间隙受侵情况、颅底骨质受侵情况、血红蛋白浓度等因素

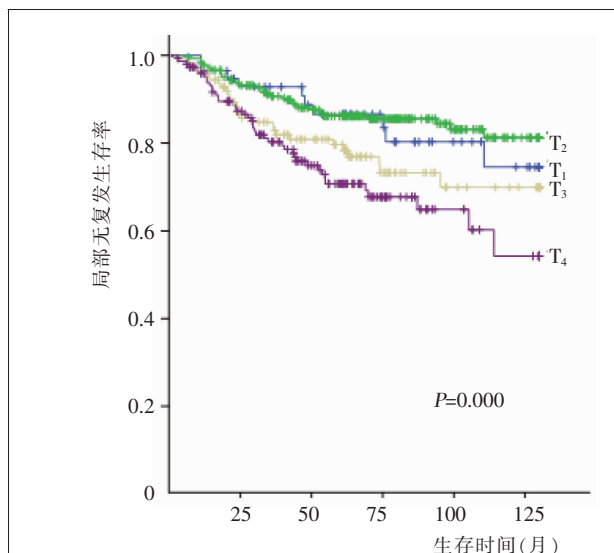


图 1 不同 T 分期鼻咽癌患者局部无复发生存曲线图

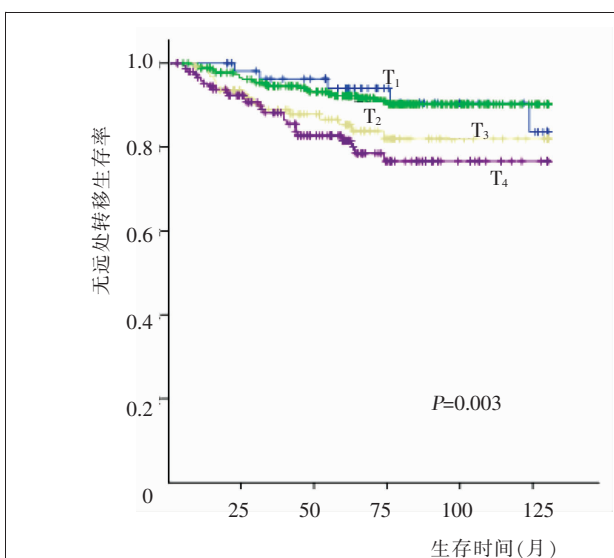


图 2 不同 T 分期鼻咽癌患者无远处转移生存曲线图

进行预后多因素分析, 结果显示 T 分期是影响 N_0 期鼻咽癌患者总生存率的独立因素; T 分期、性别、血红蛋白浓度是影响无病生存率的独立因素。见表 4。

表 2 不同 T 分期患者的 5 年总生存率、无病生存率及疾病相关生存率

T 分期	例数	总生存率 (%)	χ^2	P 值	无病生存率 (%)	χ^2	P 值	疾病相关生存率 (%)	χ^2	P 值
T_1	57	94.2			83.1			94.2		
T_2	272	86.7	47.266	<0.001	76.6	42.739	<0.001	88.3	46.736	<0.001
T_3	126	73.4			66.3			73.6		
T_4	155	62.2			51.1			63.9		

表 3 N₀期鼻咽癌放疗后失败模式

失败模式	例数	百分比
单纯局部复发	100	52.1
单纯区域复发	15	7.8
单纯远处转移	52	27.1
局部复发+区域复发	6	3.1
区域复发+远处转移	6	3.1
局部复发+远处转移	9	4.7
局部复发+区域复发+远处转移	4	2.1
合计	192	100

表 4 N₀期鼻咽癌预后因素 Cox 多因素分析

临床终点	独立不良预后因素	OR(95%CI)	P 值
总生存率	T 分期	1.610 (1.299~1.996)	<0.001
无病生存率	男性	1.589 (1.024~2.465)	0.039
	T 分期	1.395 (1.169~1.664)	<0.001
	贫血	1.743 (1.162~2.617)	0.007
疾病相关生存率	年龄>48 岁	1.649 (1.159~2.348)	0.005
	T 分期	1.457 (1.080~1.965)	0.014
	鼻咽剂量≤66Gy	3.611 (1.758~7.417)	0.000
局部无复发生存率	男性	1.622 (1.022~2.575)	0.040
	颅底骨质受侵	1.919 (1.311~2.809)	0.001
	贫血	1.784 (1.169~2.721)	0.007
	鼻咽剂量≤66Gy	2.538 (1.031~6.244)	0.043
无远处转移生存率	颈动脉鞘区受侵	2.352 (1.208~4.581)	0.012

3 讨 论

N₀期患者占有鼻咽癌患者的 4%~24%^[1,2,11,12], N₀期鼻咽癌在肿瘤生物学特点及临床特点上与存在颈部淋巴结转移的鼻咽癌有所不同。目前鼻咽癌治疗后 5 年生存率约为 59.0%~76.1%^[13~17],而 N₀期鼻咽癌患者预后较好,本研究中 5 年总生存率达 78.7%,与研究报道一致^[3~7]。

本研究中全组病例的颈部淋巴结复发率为 5.1%,5 年区域无复发生存率达 95.8%。单纯颈部淋巴结复发占 2.5%,与本院之前报道结果相近^[3,5]。不同 T 分期患者 5 年区域无复发生存率差异无统计学意义($P=0.768$),颈部淋巴结复发与 T 分期无关。有 542 例(88.9%)仅接受上半颈预防照射,但照射野外复发率低至 2.1%(13/610)。接受一侧或双侧全颈预防照射患者与仅接受上半颈预防照射患者的 5 年区域无复发生存率无明显差异,说明 N₀期鼻咽癌患者仅行上半颈预防照射是足够的。

局部复发及远处转移是鼻咽癌治疗的主要失败原因。随着放疗设备的更新,放疗技术的改进以及影

像诊断技术的进步,局部控制率得到不断提高,远处转移逐渐成为鼻咽癌治疗的主要失败模式^[15~17]。然而 N₀期鼻咽癌则表现出不一样的失败模式。在本研究首次治疗失败中,单纯局部复发占 52.1%,单纯远处转移占 27.1%。全组 5 年远处转移率较低(11.5%),而局部复发率较高(18.8%)。可见局部复发是 N₀期鼻咽癌患者治疗失败的主要原因。

鼻咽癌的疗效与局部放疗剂量密切相关,Teo 等^[18,19]报道在常规根治性剂量照射之后,剂量的提高与肿瘤控制之间存在着重要的关系。无论是早期病变还是晚期病变,在使用常规技术照射至根治剂量后再进行推量放疗均可明显提高局部控制率。本研究多因素分析结果也显示鼻咽照射剂量是影响局部无复发生存率的独立预后因素($P=0.043$),提高鼻咽照射剂量将有助于改善局部控制。

鼻咽癌是一种化疗相对敏感的肿瘤,然而放化疗综合治疗对 T₃₋₄N₀期鼻咽癌患者的生存影响尚存在争议。Lee 等^[20]报道了 189 例 T₃₋₄N₀M₀期鼻咽癌患者的研究结果,与单纯放疗组相比,同期放化疗组仅在无复发生存率上获益明显($HR=0.52$;95%CI:0.28~0.97; $P=0.039$)。其他研究结果也显示化疗并不是影响 N₀期鼻咽癌患者预后的独立因素^[4,6,7]。本研究的结果同样显示与单纯放疗相比,放化疗综合治疗并没有给患者带来生存获益,也没有降低局部、区域复发和远处转移的发生率。因此放化疗综合治疗在 N₀期鼻咽癌患者中的应用,还有待更多大型随机对照临床试验进一步研究。

本研究中 N₀期的诊断,有 293 例患者使用颈部增强 CT 或 MRI 等影像学检查确诊触诊阴性但有淋巴结转移,与未行颈部影像学检查的 317 例临床触诊确定患者相比,两组患者在各个临床终点上的结果基本一致。Gao 等^[7]的报道中 5 年局部区域控制率达到 88.6%,明显高于本研究结果,其原因可能是本研究中超过一半患者接受普通模拟定位常规二维技术放疗,而且入组的晚期病例数较多。

目前鼻咽癌的诊断及分期标准均建立在 MRI 或 CT 上,而 PET/CT 的出现,使鼻咽癌诊断及分期的准确性得到进一步提高。Gordin 等^[21]报道与 CT 和 MRI 等常规影像学检查相比,PET/CT 使鼻咽癌

诊断的特异性提高了 75%, 准确率提高了 31% (P 值均小于 0.01), PET/CT 对 57% 鼻咽癌患者的临床治疗产生重要影响。随着 PET/CT 的广泛应用, 根据 PET/CT 的检查结果对放疗靶区进行勾画, 使 N_0 期鼻咽癌患者有更大的生存获益。

综上, N_0 期鼻咽癌患者有较好的预后, 影响 N_0 期鼻咽癌患者总生存率的独立预后因素是 T 分期, 影响无病生存率的独立预后因素是 T 分期、男性和贫血, 局部复发是治疗失败的主要原因。随着放疗设备的更新, 放疗技术的改进, 以及影像诊断技术的进步, 将进一步提高 N_0 期鼻咽癌患者的局部控制率及总生存率。

参考文献:

- [1] Tang L, Mao Y, Liu L, et al. The volume to be irradiated during selective neck irradiation in nasopharyngeal carcinoma: analysis of the spread patterns in lymph nodes by magnetic resonance imaging [J]. *Cancer*, 2009, 115(3): 680-688.
- [2] 陈奇松, 林少俊, 潘建基, 等. 779 例鼻咽癌颈部淋巴结转移规律分析[J]. *中国癌症杂志*, 2010, 20(1): 50-54.
- [3] 陈创珍, 李德锐, 陈志坚, 等. N_0 期鼻咽癌颈部照射的合适范围探讨[J]. *肿瘤防治研究*, 2004, 31(8): 506-508.
- [4] 李茵, 曹卡加, 陈秋燕, 等. 颈淋巴结阴性鼻咽癌颈部的放射治疗[J]. *癌症*, 2005, 24(5): 627-630.
- [5] 陈创珍, 李德锐, 陈志坚, 等. N_0 期鼻咽癌上半颈预防照射的长期随访结果[J]. *癌症*, 2008, 27(3): 295-298.
- [6] 谢方云, 彭苗, 胡伟汉, 等. N_0 期鼻咽癌颈淋巴结区域预防照射方式的探讨[J]. *癌症*, 2010, 29(1): 106-110.
- [7] Gao Y, Zhu G, Lu J, et al. Is elective irradiation to the lower neck necessary for N_0 nasopharyngeal carcinoma? [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2010, 77(5): 1397-1402.
- [8] 刘青, 王雅捷, 景尚华, 等. E-钙黏蛋白在鼻咽癌组织中的表达水平及其与颈部淋巴结转移的关系[J]. *中华肿瘤杂志*, 2010, 32(6): 425-428.
- [9] Liu Z, Li L, Yang Z, et al. Increased expression of MMP9 is correlated with poor prognosis of nasopharyngeal carcinoma[J]. *BMC Cancer*, 2010, 10: 2708-2713.
- [10] Cao XJ, Hao JF, Yang XH, et al. Prognostic value of expression of EGFR and nm23 for locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma [J]. *Med Oncol*, 2011 Jan 8. [Epub ahead of print]
- [11] Ng WT, Lee AW, Kan WK, et al. N-staging by magnetic resonance imaging for patients with nasopharyngeal carcinoma: pattern of nodal involvement by radiological levels[J]. *Radiother Oncol*, 2007, 82(1): 70-75.
- [12] Wang XS, Hu CS, Ying HM, et al. Patterns of retropharyngeal node metastasis in nasopharyngeal carcinoma [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2009, 73(1): 194-201.
- [13] Palazzi M, Guzzo M, Tomatis S, et al. Improved outcome of nasopharyngeal carcinoma treated with conventional radiotherapy[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2004, 60(5): 1451-1458.
- [14] Yeh SA, Tang Y, Lui CC, et al. Treatment outcomes and late complications of 849 patients with nasopharyngeal carcinoma treated with radiotherapy alone [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2005, 62(3): 672-679.
- [15] Leung TW, Tung SY, Sze WK, et al. Treatment results of 1070 patients with nasopharyngeal carcinoma: an analysis of survival and failure patterns [J]. *Head Neck*, 2005, 27(7): 555-565.
- [16] 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): 1107-1116.
- [17] Yi JL, Gao L, Huang XD, et al. Nasopharyngeal carcinoma treated by radical radiotherapy alone: Ten-year experience of a single institution [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2006, 65(1): 161-168.
- [18] Teo PM, Leung SF, Tung SY, et al. Dose-response relationship of nasopharyngeal carcinoma above conventional tumoricidal level: a study by the Hong Kong nasopharyngeal carcinoma study group (HKNPCSG) [J]. *Radiother Oncol*, 2006, 79(1): 27-33.
- [19] Teo PM, Leung SF, Lee WY, et al. Intracavitary brachytherapy significantly enhances local control of early T-stage nasopharyngeal carcinoma: the existence of a dose-tumor-control relationship above conventional tumoricidal dose [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2000, 46(2): 445-458.
- [20] Lee AW, Tung SY, Chan AT, et al. Preliminary results of a randomized study (NPC-9902 Trial) on therapeutic gain by concurrent chemotherapy and/or accelerated fractionation for locally advanced nasopharyngeal carcinoma [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2006, 66(1): 142-151.
- [21] Gordin A, Golz A, Daitzchman M, et al. Fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography imaging in patients with carcinoma of the nasopharynx: diagnostic accuracy and impact on clinical management [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2007, 68(2): 370-376.