

2 型糖尿病对鼻咽癌患者预后的影响

谢国丰¹, 卢伟焰², 曹卡加³, 田允鸿¹, 邱慧芝¹, 王红梅¹, 张伟军¹

(1. 广州医科大学附属肿瘤医院, 广东 广州 510095; 2. 广东省中医院, 广东 广州 510120;

3. 中山大学肿瘤防治中心, 广东 广州 510060)

摘要: [目的] 观察 2 型糖尿病对鼻咽癌患者预后的影响。[方法] 对 2003 年 12 月至 2011 年 1 月 180 例鼻咽癌患者资料进行回顾性分析。糖尿病组为 2 型糖尿病合并鼻咽癌病例共 90 例, 对照组采用病例匹配方法, 共纳入 90 例非糖尿病的鼻咽癌患者, 应用 Kaplan-Meier 和 Log-rank 法计算和比较两组患者的 5 年总生存率、无复发生存率和无转移生存率。[结果] 对照组和糖尿病组的 5 年总生存率分别是 78.9% 和 68.9% ($P>0.05$); 5 年无转移生存率分别是 89.7% 和 83.9% ($P>0.05$); 5 年无复发生存率分别为 89.3% 和 78.2% ($P<0.05$)。COX 风险回归模型多因素分析结果显示, 性别是局部晚期鼻咽癌总生存的独立预后因素 ($P=0.039$)。[结论] 2 型糖尿病使鼻咽癌的复发率升高, 值得进一步研究。

关键词: 2 型糖尿病; 鼻咽癌; 预后

中图分类号: R739.63 **文献标识码:** A **文章编号:** 1004-0242(2017)01-0063-05

doi: 10.11735/j.issn.1004-0242.2017.01.A010

Relationship of Type 2 Diabetes with Prognosis of Patients with Nasopharyngeal Cancer

XIE Guo-feng¹, LU Wei-yan², CAO Ka-jia³, et al.

(1. Cancer Center of Guangzhou Medical University, Guangzhou 510095, China;

2. Guangdong Provincial Hospital of TCM, Guangzhou 510120, China;

3. Sun Yat-sen University Cancer Center, Guangzhou 510060, China)

Abstract: [Purpose] To investigate the relationship of type 2 diabetic mellitus (DM) with prognosis of patients with nasopharyngeal cancer (NPC). [Methods] Clinical data of 180 patients with NPC admitted between December 2003 and January 2011 were retrospectively reviewed, including 90 patients with type 2 diabetic mellitus (DM group), and 90 patients without type 2 diabetic mellitus (NDM group). Then, Kaplan-Meier analysis and Log-rank test were used to calculate the distant metastasis-free survival (DMFS), locoregional relapse-free survival (LRFS) and 5-year overall survival (OS) rate in two groups. [Results] The 5-year OS rate of NDM group and DM group were 78.9% and 68.9%, respectively ($P>0.05$), the 5-year DMFS rate were 89.7% and 83.9%, respectively ($P>0.05$), and the 5-year LRFS rate were 89.3% and 78.2%, respectively ($P<0.05$). Multivariate analysis showed that gender was an independent prognostic factor for OS of NPC patients ($P=0.039$). [Conclusion] The study shows that NPC patients with type 2 diabetes have a worse locoregional relapse-free survival than those without diabetes.

Key words: type 2 diabetic mellitus; nasopharyngeal cancer; prognosis

鼻咽癌是我国华南地区常见的恶性肿瘤^[1,2]。随着生活水平的提高, 糖尿病的发生率逐步增高, 越来越多的鼻咽癌患者同时合并糖尿病。目前对于该类患者的治疗及预后研究较少, 故本研究收集广州医科大学附属肿瘤医院住院的 90 例合并 2 型糖尿病

的鼻咽癌患者, 以及采用 1:1 匹配方法收集 90 例非糖尿病鼻咽癌患者, 对比研究两组患者的预后情况。

1 资料与方法

1.1 研究对象

自 2003 年 12 月至 2011 年 1 月在广州医科大

收稿日期: 2016-04-19; 修回日期: 2016-07-23

基金项目: 广州市医药卫生科技一般引导项目 (2015A011090)

通讯作者: 张伟军, E-mail: 591533086@qq.com

学附属肿瘤医院治疗的 4062 例鼻咽癌患者中,排除转移或合并心、脑、肺等重要器官功能异常和其他未控制的严重疾病,完成根治性放疗,并符合以下糖尿病对照诊断标准的鼻咽癌患者进入糖尿病组,血糖正常的患者进入血糖正常组,采用 1:1 对照,针对进入糖尿病组的每 1 个病例,在血糖正常组中通过电脑筛查选择 1 例相同 T、N 分期、性别、是否化疗的患者进入对照组,若未找到配对的病例则将其从糖尿病组剔除。通过筛查,纳入糖尿病组患者 90 例,对照组 90 例患者。两组患者临床病理特征比较见表 1(Table 1)。

1.2 糖尿病诊断标准

根据 2012 年 ADA 发布的 2 型糖尿病诊疗指南^[3],即满足以下任意一项:①糖尿病症状+任意时间血浆葡萄糖 $\geq 11.1\text{mmol/L}$;②空腹血浆葡萄糖 $\geq 7\text{mmol/L}$;③餐后 2h 血糖 $\geq 11.1\text{mmol/L}$ 。

1.3 治疗方案

患者采用 6MV 或 8MV 直线加速器进行根治性放疗,鼻咽总剂量为 66~72Gy/33~36 次,颈部总剂量为 60~68Gy/30~34 次,其中糖尿病患者中有 38 例患者接受胰岛素注射,其余 52 例口服降糖药治疗。两组患者中有 128 例患者接受了化疗(顺铂 20mg/m^2 , d_{1-5} 及 5-Fu 500mg/m^2 , d_{1-5}),其中同期化疗有 86 例患者,诱导化疗 46 例,辅助化疗 10 例。

1.4 统计学处理

分析患者的 5 年总生存率、5 年无复发生存率和 5 年无转移生存率。采用 SPSS 13.0 软件进行数据分析。患者的临床资料和不良反应比较采用 χ^2 或 t 检验,生存率采用 Kaplan-Meier 方法计算,组间比较采用 Log-rank 法。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

随访至 2016 年 2 月,180 例患者中,中位随访时间 66 个月,最短 4 个月,最长 145 个月,糖尿病组 1 例失访,失访率为 1.11%,对照组 2 例失访,失访率为 2.22%。

2.1 5 年总生存率比较

在随访期间,对照组共发生 22 例死亡,其中非肿瘤性死亡 4 例,包括肺炎 1 例、心脑血管意外 2

Table 1 Comparison of clinical data between two groups[n(%)]

Characteristics	Non-diabetes group cases (%)	Diabetes group cases (%)	χ^2	P
Gender				
Male	77(85.6)	77(85.6)	0.000	1.000
Female	13(14.4)	13(14.4)		
Age(years)				
>60	18(20.0)	21(23.3)	0.295	0.587
≤ 60	72(80.0)	69(76.7)		
Histopathological type				
WHO II	9(10.0)	8(8.9)	0.065	0.799
WHO III	81(90.0)	82(91.1)		
T stage				
T ₁	6(6.7)	6(6.7)	0.000	1.000
T ₂	29(32.2)	29(32.2)		
T ₃	38(42.2)	38(42.2)		
T ₄	17(18.9)	17(18.9)		
N stage				
N ₀	23(25.6)	23(25.6)	0.000	1.000
N ₁	24(26.7)	24(26.7)		
N ₂	30(33.3)	30(33.3)		
N ₃	13(14.4)	13(14.4)		
Chemotherapy				
Yes	64(71.1)	64(71.1)	0.000	1.000
No	26(28.9)	26(28.9)		
Radiotherapy				
IMRT	62(68.9)	60(66.7)	0.111	0.946
3D-CRT	19(21.1)	20(22.2)		
2D-CRT	9(10.0)	10(11.1)		

例,车祸 1 例;肿瘤相关死亡 18 例,其中复发 9 例,转移 9 例,对照组 5 年总生存率为 78.9%。糖尿病组共发生 30 例死亡,其中非肿瘤性死亡 5 例,包括心脑血管意外 4 例、肺炎 1 例;肿瘤相关死亡 25 例,其中复发 12 例,转移 13 例,其中 1 例发生复发和转移,5 年总生存率为 68.9%。两组总生存率比较无统计学差异($P=0.118$)(Figure 1)。

2.2 5 年无复发生存率比较

在随访期间,对照组共发生 9 例复发,其中鼻咽复发 7 例,颈部复发 2 例,5 年无复发生存率为 89.3%;糖尿病组发生 18 例复发,其中鼻咽复发 15 例,颈部复发 3 例,5 年无复发生存率为 78.2%。两组无复发生存时间比较具有统计学差异($P=0.048$)(Figure 2)。

2.3 5 年无转移生存率比较

随访期间,对照组发生转移 9 例,其中 3 例发生骨转移,1 例肺转移,1 例肝转移,1 例发生骨、肺转

移,1例发生肺、肝转移,2例发生骨、肺、肝多发转移,对照组5年无转移生存率为89.7%;糖尿病组发生转移14例,其中5例骨转移,4例肺转移,3例肝转移,2例骨、肺、肝多发转移,糖尿病组5年无转移生存率为83.9%。两组无转移生存时间比较无统计学差异($P=0.225$)(Figure 3)。

2.4 预后相关因素分析

将性别、年龄、分组、病理类型、T分期、N分期、是否化疗、放疗方式等因素纳入COX风险回归模型对总生存率进行多因素分析(Table 2),结果显示,性别是局部晚期鼻咽癌总生存的独立预后因素($P=0.039$)。

3 讨论

近年糖尿病和肿瘤的发病率不断升高,肿瘤患者中合并糖尿病的患者越来越多。目前研究发现,糖尿病不仅增加乳腺癌、肝癌、肺癌的发病率^[4-7],还会影响胰腺癌、肠癌、肝癌等预后^[8-10]。Yuan等^[8]研究发现合并糖尿病的胰腺癌患者的生存时间明显比非糖尿病患者短。Amptoulach等^[10]研究发现肠癌肝转移肝切除术后患者中,合并糖尿病的患者生存时间低于非糖尿病患者。糖尿病增加癌症的发病率和影响癌症患者预后可能机制有^[11,12]:胰岛素抵抗能提高胰岛素和胰岛素生长因子的水平,而胰岛素和胰岛素体内外实验证明能促进有丝分裂和肿瘤细胞生长。同时高血糖能促进肿瘤细胞生长和使肿瘤产生治疗抵抗。

目前,有关糖尿病与鼻咽癌的预后研究不多。

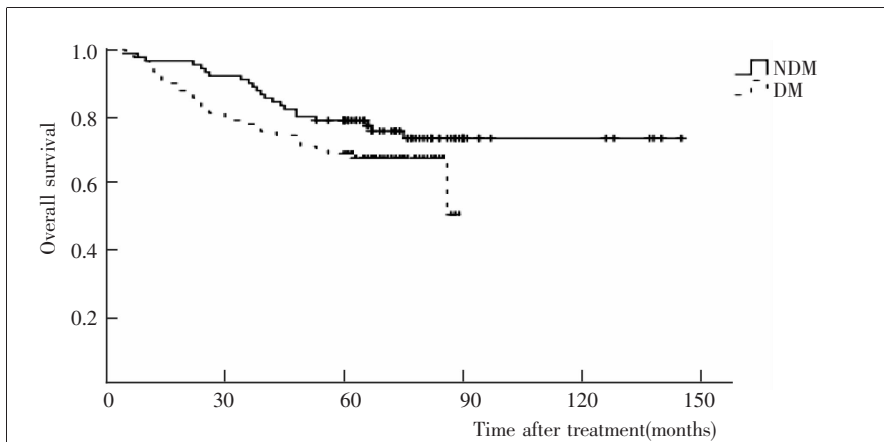


Figure 1 Comparison of overall survival in two groups

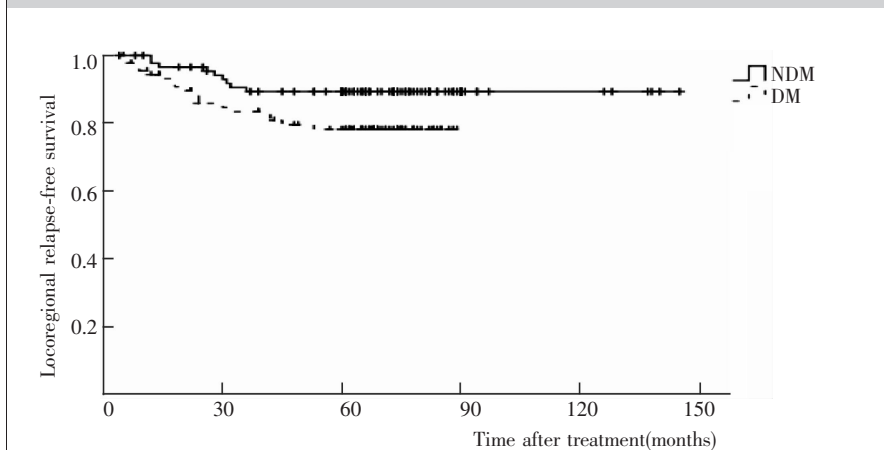


Figure 2 Comparison of locoregional relapse-free survival in two groups

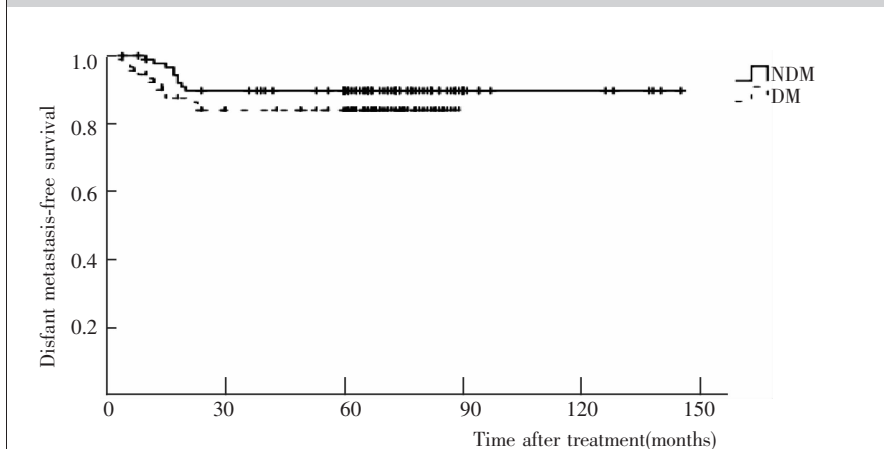


Figure 3 Comparison of distant metastasis-free survival in two groups

Liu等^[13]通过回顾性研究37例鼻咽癌合并糖尿病患者与897例鼻咽癌非糖尿病患者,发现糖尿病组的4年无病生存率(35.1%)低于非糖尿病组(65.1%),差异有统计学意义($P=0.0047$),糖尿病组的4年无

Table 2 Multivariate analysis of prognostic factors for OS in NPC patients

Factor	B	SE	Wald	P	HR
Gender	1.494	0.724	4.252	0.039	4.455
Age	0.023	0.020	1.336	0.248	1.024
Chemotherapy	0.163	0.352	0.215	0.643	1.177
Group	0.419	0.287	2.130	0.144	1.520
Radiotherapy	0.445	0.303	2.150	0.143	1.560
Histopathological type	-0.180	0.250	0.518	0.472	0.835
T stage	-0.207	0.222	0.871	0.351	0.813
N stage	-0.220	0.183	1.435	0.231	0.803
Clinical stage	0.516	0.342	2.279	0.131	1.676

复发生存率(52.1%)低于非糖尿病组(68.2%),差异无统计学意义($P=0.245$)。而 Ouyang 等^[14]通过回顾性研究 345 例鼻咽癌合并糖尿病患者与 3949 例血糖正常的鼻咽癌患者,发现糖尿病组与血糖正常组的 5 年无病生存率 (40% vs 46.92%)、5 年无局部复发率 (36.81% vs 43.76%)、5 年无远处转移生存率 (37.97% vs 44.67%)均无统计学差异。出现研究结果不一致的情况,我们认为可能与混杂因素的影响有关。因为 Ouyang 等的研究中,糖尿病组有 108 例 (31.3%)年龄 ≥ 60 岁,而血糖正常组有 396 例 (10%)年龄 ≥ 60 岁,差异具有统计学意义($P<0.001$),糖尿病组有 75.1%的患者接受了化疗,而血糖正常组有 81.6%的患者进行了化疗($P<0.003$)。目前研究表明,性别、年龄、T 分期、N 分期、临床分期、放疗方式、化疗等均是影响鼻咽部局部控制率、无转移生存率、无瘤生存率及总生存率的独立预后因素^[15-17]。本研究通过 COX 风险回归模型对总生存率进行多因素分析,结果显示性别是局部晚期鼻咽癌总生存的独立预后因素。另外,糖尿病患者因血糖异常引起的心血管疾病而导致的非肿瘤相关死亡亦会影响患者的总生存率。Dehal 等^[18]研究发现肠癌合并糖尿病患者比血糖正常的肠癌患者具有更高的全因死亡率($RR=1.53$,95%CI:1.28~1.83)、肠癌相关死亡率($RR=1.29$,95%CI:0.98~1.70)和心血管疾病相关死亡率($RR=2.16$,95%CI:1.44~3.24)。若糖尿病患者的非肿瘤相关死亡发生在肿瘤复发或转移之前会导致糖尿病患者无瘤生存率、无复发生存率和无转移生存率升高^[19,20]。我们采用配对的方法减少混杂因素不平衡的影响。本研究中糖尿病组的心血管疾病导致死亡 4 例,对照组发生 2 例,差异无统计学意义

($\chi^2=0.690$, $P=0.406$)。本研究结果显示合并糖尿病的鼻咽癌患者的 5 年无复发生存率低于非糖尿病的患者($P<0.05$),表明糖尿病影响鼻咽癌预后,提示临床上对合并糖尿病的鼻咽癌患者需采取增敏或同期化疗等措施减少复发率,提高局部控制率^[21,22]。

综上所述,本研究结果表明糖尿病使鼻咽癌患者的复发率升高,当然由于本文为回顾性资料、样本量相对较小,今后还需要进行多中心、大样本前瞻性的对照研究,并采集更多临床、病理和治疗方面的数据来进一步明确 2 型糖尿病对鼻咽癌预后的影响。

参考文献:

- [1] Petersson F. Nasopharyngeal carcinoma; a review[J]. Semin Diagn Pathol, 2015, 32(1): 54-73.
- [2] Kamran SC, Riaz N, Lee N. Nasopharyngeal carcinoma[J]. Surg Oncol Clin N Am, 2015, 24(3): 547-561.
- [3] American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus[J]. Diabetes Care, 2014, 37(Suppl1): S81-S90.
- [4] Luo J, Hendryx M, Virnig B, et al. Pre-existing diabetes and breast cancer prognosis among elderly women[J]. Br J Cancer, 2015, 113(5): 827-832.
- [5] Liaw YP, Ko PC, Jan SR, et al. Implications of type 1/2 diabetes mellitus in breast cancer development; a general female population-based cohort study[J]. J Cancer, 2015, 6(8): 734-739.
- [6] Yang WS, Shu XO, Gao J, et al. Prospective evaluation of type 2 diabetes mellitus on the risk of primary liver cancer in Chinese men and women [J]. Ann Oncol, 2013, 24(6): 1679-1685.
- [7] Tseng CH. Diabetes but not insulin increases the risk of lung cancer; a Taiwanese population-based study [J]. PLoS One, 2014, 9(7): e101553.
- [8] Yuan C, Robinson DA, Qian ZR, et al. Survival among patients with pancreatic cancer and long-standing or recent-onset diabetes mellitus[J]. J Clin Oncol, 2015, 33(1): 29-35.
- [9] Mao Y, Tao M, Jia X, et al. Diabetes associated with short survival in pancreatic cancer [J]. J Clin Oncol, 2015, 33(18): 2120-2121.
- [10] Amptoulach S, Gross G, Kalaitzakis E. Differential impact of obesity and diabetes mellitus on survival after liver resection for colorectal cancer metastases [J]. J Surg Res, 2015, 199(2): 378-385.
- [11] Tan BX, Yao WX, Ge J, et al. Prognostic influence of metformin as first-line chemotherapy for advanced non-small cell lung cancer in patients with type 2 diabetes [J]. Cancer, 2011, 117(22): 5103-5111.
- [12] Johnson JA, Gale EA. Diabetes, insulin use, and cancer risk: are observational studies part of the solution or part of the problem?[J]. Diabetes, 2010, 59(5): 1129-1131.

- [13] Liu H, Xia Y, Cui N. Impact of diabetes mellitus on treatment outcomes in patients with nasopharyngeal cancer[J]. Med Oncol, 2006, 23(3): 341-346.
- [14] Ouyang PY, Su Z, Tang J, et al. Diabetes, prediabetes and the survival of nasopharyngeal carcinoma: a study of 5860 patients[J]. PLoS One, 2014, 9(10): e111073.
- [15] Colaco RJ, Betts G, Donne A, et al. Nasopharyngeal carcinoma: a retrospective review of demographics, treatment and patient outcome in a single centre [J]. Clin Oncol (R Coll Radiol), 2013, 25(3): 171-177.
- [16] Chen JL, Huang YS, Kuo SH, et al. Intensity-modulated radiation therapy for T4 nasopharyngeal carcinoma. Treatment results and local-regional recurrence[J]. Strahlenther Onkol, 2013, 189(12): 1001-1008.
- [17] Wang MX, Chen XM, Zhao M, et al. Risk factors analysis of local failure following radiotherapy and chemotherapy to nasopharyngeal carcinoma [J]. Journal of Clinical Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery, 2013, 27 (21): 1187-1190.[王茂鑫, 陈贤明, 赵敏, 等. 鼻咽癌放疗局部失败的相关因素分析 [J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2013, 27(21): 1187-1190.]
- [18] Dehal AN, Newton CC, Jacobs EJ, et al. Impact of diabetes mellitus and insulin use on survival after colorectal cancer diagnosis: the cancer prevention study-ii nutrition cohort [J]. J Clin Oncol, 2012, 30(1): 53-59.
- [19] Chang SJ, Chen WC. Reasons of the generation of bias of overall survival and progression free survival [J]. Medical Recapitulate, 2013, 19(11): 1970-1972. [常树建, 陈卫昌. 总生存期及无进展生存期偏倚产生的原因 [J]. 医学综述, 2013, 19(11): 1970-1972.]
- [20] Hong MH, Fang JQ. Relapse-free survival and metastasis survival role in cancer research [J]. Chinese Journal of Oncology, 1997, 19(3): 80. [洪明晃, 方积乾. 无复发生存率和无转移生存率在肿瘤研究中的作用[J]. 中华肿瘤杂志, 1997, 19(3): 80.]
- [21] Gu JJ, Yin L, Wu J, et al. Inhibitory effect of cetuximab combined with cisplatin on nasopharyngeal carcinoma cell lines and its molecular mechanism [J]. China Cancer, 2016, 25(4): 303-308.[顾佳佳, 尹丽, 吴婧, 等. 西妥昔单抗体外协同增加顺铂对人鼻咽癌细胞株的抗肿瘤作用[J]. 中国肿瘤, 2016, 25(4): 303-308.]
- [22] Xia HQ, Hua YJ, Peng XS, et al. Efficacy of induction chemotherapy plus radiotherapy versus concurrent chemoradiotherapy for locally advanced nasopharyngeal carcinoma[J]. China Cancer, 2016, 25(5): 386-390.[夏海群, 华贻军, 彭醒思, 等. 诱导化疗加放疗与同期放化疗治疗局部晚期鼻咽癌的疗效比较[J]. 中国肿瘤, 2016, 25(5): 386-390.]

《中国肿瘤》稿约

《中国肿瘤》杂志创办于1986年。1992年经国家科委批准公开发刊。创刊号上, 卫生部陈敏章部长亲笔题词: “交流肿瘤防治经验, 推广肿瘤科技成果, 促进肿瘤防治事业的发展”。陈部长的题词高度概括了《中国肿瘤》的宗旨与任务。《中国肿瘤》杂志主要栏目有: 专题报道、癌情监测、医院管理、防治工作、研究进展、论著等, 以研究肿瘤控制为特点。有关撰稿要求如下:

1. 文稿务必材料可靠, 数据准确, 论据充足, 结论明确。文字通顺、准确和简练、重点突出, 层次清楚。
2. 文稿作者顺序请自行排列, 并注明前3位作者以及通讯作者的单位名称、邮政编码以及详细的联系方式、邮箱等。
3. 需附中英文摘要和关键词, 结构式摘要, 包括目的、方法、结果、结论四部分。英文摘要务必与中文摘要一一对应。英文摘要前需加英文文题、作者姓名汉语拼音、单位英文全称、所在地名及邮政编码。作者列出前3位后加“et al”。关键词3~8个。

3. 凡文字能表达清楚的内容不必另列图表。图表设计应正确、合理, 数字用阿拉伯数字。务请稿件中图表的所有内容均中英文各一份。

4. 所列参考文献为作者亲自阅读的已发表的近5年内主要文献, 按文内引用先后顺序列于文末, 并在文内引用处右上角以[]号注明序号; 并且文献需采用中英文对照。具体格式如下:

期刊: [序号] 作者(3位以下全部写出, 姓名中间加逗号; 3位以上时只写前3位于后加“等”)。文题[J]. 刊名, 年, 卷(期): 起页-止页。

书籍: [序号] 作者. 书名[M]. 卷(册)次. 版本. 出版地: 出版者, 年. 起页-止页。

例如: Chen WQ, Zhang SW, Zeng HM, et al. Report of cancer incidence and mortality in China, 2010 [J]. China Cancer, 2014, 23(1): 1-10.[陈万青, 张思维, 曾红梅, 等. 中国2010年恶性肿瘤发病与死亡[J]. 中国肿瘤, 2014, 23(1): 1-10.]

5. 《中国肿瘤》已启用稿件远程处理系统, 只接受网上投稿, 不再接收电子邮件投稿和纸质稿。《中国肿瘤》网址: <http://www.chinaoncology.cn>

6. 网上投稿成功后, 请将单位介绍信、基金项目批文复印件邮寄至编辑部。本刊对所有来稿一律不收审稿费。

7. 编辑部对来稿有文字修改权, 凡涉及内容的修改, 则提请作者考虑, 文责自负。自作者接到收稿回执后6个月内未接到退稿通知, 作者欲改投它刊, 请函告编辑部。

8. 来稿一经录用, 收取一定版面费, 发表后寄赠当期杂志2册。