

无远处转移鼻咽癌患者治疗后局部复发的回顾性研究

吴晓峰,赵建红,杜焱平

(黄冈市中心医院,湖北 黄冈 438000)

摘要: [目的] 分析鼻咽癌患者临床特征及放疗后鼻咽局部复发的现状及影响因素,为鼻咽癌的防治提供科学依据。[方法] 共纳入 820 例经病理确诊无远处转移鼻咽癌患者,对局部局部进行单因素和多因素分析。[结果] 820 例患者 5 年局部复发 87 例,占 10.61%,10 年复发 129 例,占 15.73%。多因素 Logistic 回归分析显示放疗联合化疗 ($OR=2.298, 95\%CI: 1.359\sim 3.886, P=0.012$)、颅神经损伤 ($OR=2.042, 95\%CI: 1.377\sim 3.028, P=0.024$) 和颅底骨质受侵 ($OR=1.732, 95\%CI: 1.097\sim 2.734, P=0.005$) 是鼻咽癌局部复发的独立影响因素。[结论] 影响鼻咽癌复发的因素较多,根据不同患者的临床特征对个体进行个体化的治疗和长期的随访观察是降低鼻咽癌复发的有效手段。

关键词: 鼻咽肿瘤;局部复发;无远处转移

中图分类号: R739.63 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2018)06-0551-04

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2018.06.B005

Risk Factors of Local Recurrence after Treatment in Patients with Nasopharyngeal Carcinoma without Distant Metastasis

WU Xiao-feng, ZHAO Jian-hong, DU Yan-ping

(Huanggang Central Hospital, Huanggang 438000, China)

Abstract: [Objective] To analyze the risk factors of local recurrence after treatment in patients with nasopharyngeal carcinoma (NPC) without distant metastasis. [Methods] A total of 820 patients with NPC treated between January 2012 and December 2016 were enrolled in this study. The risk factors of local recurrence were analyzed by univariate and multivariate analyses. [Results] Among 820 patients, local recurrence occurred within 5 years in 87 cases, accounting for 10.61%; and with 10 years in 129 cases, accounting for 15.73%. Multivariate logistic regression analysis showed that radiotherapy combined with chemotherapy ($OR=2.298, 95\%CI: 1.359\sim 3.886, P=0.012$), cranial nerve injury ($OR=2.042, 95\%CI: 1.377\sim 3.028, P=0.024$) and skull base invasion ($OR=1.732, 95\%CI: 1.097\sim 2.734, P=0.005$) were the independent risk factors for local recurrence of NPC. [Conclusion] Based on the risk factors, individualized management and long-term follow-up are important to reduce the local recurrence of nasopharyngeal carcinoma.

Subject words: nasopharyngeal carcinoma; local recurrence; no distant metastasis

鼻咽癌(nasopharyngeal carcinoma, NPC)是指发生于鼻咽腔顶部和侧壁的恶性肿瘤,是目前我国高发恶性肿瘤之一,发病率位于耳鼻咽喉恶性肿瘤之首^[1]。无远处转移鼻咽癌患者的首要治疗方式是放射治疗,目前随着放疗技术的不断提高,使得鼻咽

癌患者的病情和预后得到了有效控制,但是局部控制及控制远处转移仍然是鼻咽癌治疗面临的重要问题^[2,3],并且鼻咽癌患者携带有鼻咽癌的易感基因,在内外环境的作用下,有再次复发可能^[4,5]。本研究旨在通过回顾性分析鼻咽癌患者临床特征及其放疗后鼻咽局部复发的现状及影响因素,为鼻咽癌的防治提供科学依据。

通讯作者: 吴晓峰,主治医师,学士;黄冈市中心医院耳鼻咽喉科,湖北省黄冈市黄州区考棚街 16 号(438000);E-mail: wuxiaofeng163yx@163.com

收稿日期: 2017-07-12; **修回日期:** 2018-02-06

1 资料与方法

1.1 一般资料

研究纳入 2002 年 1 月 1 日至 2006 年 12 月 31 日在本院治疗的 820 例无远处转移且经病理确诊的鼻咽癌患者。收集患者的年龄、性别等一般人口学资料,收集患者的病理、疗程、放疗剂量、有无联合化疗、鼻腔残留(有、无)、鼻腔受损(有、无)、颅底骨质受侵(有、无)、口腔受损(有、无)、颅神经损伤(有、无)、颅内受侵(有、无)、副鼻窦受侵(有、无)等临床特征资料。本研究共纳入 820 例患者,其中男性 578 例,占 70.49%,女性 242 例,占 29.51%;患者年龄 14~81 岁,平均年龄 50.28±16.45 岁;24 例患者是角化性鼻咽癌;309 例患者进行了放疗联合化疗;198 例患者鼻腔受损;203 例患者口咽受侵;148 例患者颅神经损伤 (Table 1)。对患者进行门诊或电话随访,电话随访每 3 个月进行一次,对于电话无法接通者,一周以后再次进行随访;对患者随访 2~190 个月,中位随访时间 95 个月。

1.2 治疗方法

患者采取放射治疗,在定位后采用常规方法给予外照射。剂量为 63~88Gy,中位剂量 71Gy;颈部预防照射剂量 50~54Gy。对于 T₃₋₄N₂₋₃M₀ 期患者辅以 2~4 个周期的同期化疗,方案为水化后顺铂(江苏豪森药业股份有限公司)75mg/m²,采用静脉滴入,1 次/d;上海旭东海普药业有限公司生产的 5-氟尿嘧啶 500mg/m²,采用静脉滴入,1 次/d。

1.3 统计学处理

采用 SPSS 18.0 软件进行数据分析,对于年龄等定量资料的统计描述采用均数±标准差,对于定性资料的统计描述采用频数/频率,采用 χ^2 检验;对于鼻咽癌患者治疗后局部复发的影响因素分析采用 Logistic 逐步回归,变量纳入标准为 0.05,排除标准为 0.10。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

患者 5 年局部复发 87 例,占 10.61%,10 年复发 129 例,占 15.73%,其中 28 例是野外复发,101 例是野内复发。见 Table 1。

Table 1 The clinical features of 580 cases with NPC

Characteristic	n	%
Gender		
Male	578	70.49
Female	242	29.51
Chemotherapy		
Yes	309	37.68
No	511	62.32
Nasal damage		
Yes	198	24.15
No	622	75.85
Oral damage		
Yes	203	24.76
No	617	75.24
Nerve injury		
Yes	148	18.05
No	672	81.95
5 years of local recurrence		
Yes	87	10.61
No	733	89.39
10 years of local recurrence		
Yes	129	15.73
No	691	84.27
Staging		
T ₁	80	9.76
T ₂	431	52.56
T ₃	42	5.12
T ₄	267	32.56

2.1 局部复发单因素分析

对于鼻咽癌的局部复发进行单因素分析,发现疗程延长、放疗剂量、放疗联合化疗、颅底骨质受侵、颅神经损伤和副鼻窦受侵均对鼻咽癌的局部复发有影响。疗程延长时间长、无放疗联合化疗、有颅底骨质受侵、有颅神经损伤、颅底骨质受侵和副鼻窦受侵的患者鼻咽癌复发率较高。而性别、年龄、病理特征、鼻腔残留、鼻腔受损、口咽受侵、咽旁受侵等对鼻咽癌的复发无明显影响。详见 Table 2。

2.2 局部复发多因素分析

将单因素分析中有意义的变量全部纳入进行多因素 Logistic 逐步回归分析,结局为鼻咽癌患者治疗后局部复发(1=复发,0=未复发),结果显示放疗联合化疗、颅神经损伤和颅底骨质受侵对于鼻咽癌的局部复发有影响。无联合化疗的患者出现鼻咽癌局部复发的风险是有联合化疗患者的 2.298 倍;有颅神经损伤的患者出现鼻咽癌局部复发的风险是无颅神经损伤患者的 2.042 倍;有颅底骨质受侵的患者

Table 2 Single factor analysis of local recurrence of patients with NPC

Features	N	10 years of local recurrence(%)		χ^2	P
		No (n=691)	Yes (n=129)		
Gender				0.379	0.538
Male	578	490(84.8)	88(15.2)		
Female	242	201(83.1)	41(16.9)		
Age(years)				1.243	0.265
<45	389	322(82.8)	67(17.2)		
≥45	431	369(85.6)	62(14.4)		
Pathology				0.195	0.659
Keratinization	23	21(87.5)	3(12.5)		
Non keratotic	796	670(84.2)	126(15.8)		
The course of treatment is prolonged(d)				14.426	<0.001
≤3	497	434(88.2)	58(11.8)		
>3	328	257(78.4)	71(21.6)		
Radiotherapy dose(Gy)				9.314	0.002
≤70	481	421(87.5)	60(12.5)		
>70	339	270(79.6)	69(20.4)		
Chemotherapy				8.363	0.004
Yes	309	275(89.0)	34(11.0)		
No	511	416(81.4)	95(18.6)		
Nasal residue				2.041	0.153
Yes	53	41(77.4)	12(22.6)		
No	767	650(84.7)	117(15.3)		
Nasal damage				0.001	0.973
Yes	198	167(84.3)	31(15.7)		
No	622	524(84.2)	98(15.8)		
Oral damage				0.185	0.667
Yes	203	173(85.2)	30(14.8)		
No	617	518(84.0)	99(16.0)		
Swallowing				1.020	0.313
Yes	593	495(83.5)	98(16.5)		
No	227	196(86.3)	31(13.7)		
Skull base bone invasion				12.435	<0.001
Yes	283	221(78.1)	62(21.9)		
No	537	470(87.5)	67(12.5)		
Cranial nerve injury				10.058	0.002
Yes	148	112(75.7)	36(24.3)		
No	672	579(86.2)	93(13.8)		
Paranasal sinus invasion				13.510	<0.001
Yes	206	162(78.6)	44(21.4)		
No	743	658(88.6)	85(11.4)		

Table 3 Multivariate analysis of local recurrence of patients with NPC

Index	B	SE	χ^2	P	OR(95%CI)
Chemotherapy (yes vs no)	0.832	0.268	6.284	0.012	2.298(1.359~3.886)
Cranial nerve injury (yes vs no)	0.714	0.201	5.247	0.024	2.042(1.377~3.028)
Skull base bone invasion (yes vs no)	0.549	0.233	7.606	0.005	1.732(1.097~2.734)

出现鼻咽癌局部复发的风险是无颅底骨质受侵患者的1.732倍。详见Table 3。

3 讨 论

由于受到外在环境、遗传因素、易感基因等因素的影响,鼻咽癌的局部控制及控制远处转移仍然是鼻咽癌治疗面临的主要问题,本文主要通过研究鼻咽癌复发与临床特征的关系,为鼻咽癌的复发提供科学依据^[4,5]。

研究发现,本组的5年和10年的局部复发率与其他研究基本一致^[6-8],鼻咽癌的复发高峰集中在患者治疗后的第一个5年内,并且鼻咽复发具有可行再程治疗而且早期局部复发的生存率比中晚期高的特点,因此如何对患者进行随访早期发现鼻咽复发非常重要^[9],同时国内外的很多关于鼻咽癌的随访策略是随着时间的推移而逐渐减少随访的频率^[10]。

研究发现,鼻咽癌患者颅底骨质破坏为鼻咽癌复发的独立危险因素,有颅底骨质破坏的患者复发风险高。可能的原因是这个位置颅底骨质比较厚,同时瘤床供血较差,造成这些区域容易出现肿瘤的复发,并且在实际放疗中颅底剂量也较其他部位剂量低,也可能是造成复发的一大原因所在^[11]。

研究发现放疗联合化疗可以有效降低鼻咽癌复发的风险,是降低鼻咽癌复发的

重要因素,有 Meta 分析显示放疗联合化疗可使鼻咽癌的局部复发风险降低 27%~53%^[12],目前放疗同期化疗已成为治疗局部晚期鼻咽癌的一个标准治疗模式^[10],但是对于早期的鼻咽癌患者在考虑鼻咽癌复发情况与鼻咽癌对放疗固有敏感性相关的同时^[13,14],是否可以应用现代调强放疗等先进放疗技术联合化疗用来提高鼻咽癌患者的局部控制仍需证实^[15]。

综上所述,影响鼻咽癌复发的原因较多,根据不同患者的临床特征对个体进行个体化的治疗和长期的随访观察是降低鼻咽癌复发的有效手段。

参考文献:

- [1] Ma J. Research on treatment for nasopharyngeal carcinoma[J]. Journal of Sun Yat-Sen University (Medical Sciences), 2010, 31(2): 179-185.[马骏.鼻咽癌治疗的研究进展[J].中山大学学报(医学科学版), 2010, 31(2): 179-185.]
- [2] Qiu YF, Liu ZG, Zhao Y, et al. Research progress on immunotherapy nasopharyngeal carcinoma [J]. Chinese Journal of Clinical Oncology, 2016, 43 (23): 1053-1057.[邱艳芳, 刘志刚, 赵宇, 等. 鼻咽癌的免疫治疗进展[J]. 中国肿瘤临床, 2016, 43(23): 1053-1057.]
- [3] Liu MZ. New progress of nasopharyngeal carcinoma treatment[J]. Guangdong Medical Journal, 2014, 35 (1): 1-4.[刘孟忠. 鼻咽癌治疗新进展[J]. 广东医学, 2014, 35(1): 1-4.]
- [4] Gao JQ. Progress on chemoradiotherapy of nasopharyngeal carcinoma[J]. Hainan Medical Journal, 2012, 23(11): 123-126.[高健全. 鼻咽癌放化综合治疗进展 [J]. 海南医学, 2012, 23(11): 123-126.]
- [5] Jiang XS, He X. Research progress in treatment for nasopharyngeal carcinoma [J]. Journal of Chinese Oncology, 2009, 15(5): 394-397.[姜雪松, 何侠. 鼻咽癌治疗研究进展[J]. 肿瘤学杂志, 2009, 15(5): 394-397.]
- [6] Li JX, Lu TX, Huang Y, et al. Clinical features of 337 patients with recurrent nasopharyngeal carcinoma[J]. Chinese Journal of Cancer, 2010, 29(1): 82-86.[李嘉欣, 卢泰祥, 黄莹, 等. 337 例复发鼻咽癌患者的临床特征[J]. 癌症, 2010, 29(1): 82-86.]
- [7] Yong JJ, Wu QL, Zong YS, et al. Pathological characteristics of loco-regional recurrent nasopharyngeal carcinoma [J]. Chinese Journal of Clinical and Experimental Pathology, 2014, 30(4): 389-392.[雍娟娟, 吴秋良, 宗永生, 等. 局部复发性鼻咽癌的临床病理学特征[J]. 临床与实验病理学杂志, 2014, 30(4): 389-392.]
- [8] Zhang YY, Cao KG, Li F. An analysis of prognostic factor for locally recurrent nasopharyngeal carcinoma [J]. China Cancer, 2009, 18(4): 312-314.[张莹莹, 曹卡加, 李锋. 局部复发鼻咽癌预后因素的探讨 [J]. 中国肿瘤, 2009, 18(4): 312-314.]
- [9] Lin CF, Li DS, Lin BH, et al. Distant metastasis of nasopharyngeal carcinoma after treatment: a 15-year follow-up study [J]. Chinese Journal of Cancer Prevention and Treatment, 2017, 24(3): 188-191.[林灿峰, 李东升, 林柏翰, 等. 鼻咽癌治疗后局部复发回顾性研究[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2017, 24(3): 188-191.]
- [10] Zhang HH, Jiang H, Wang GM, et al. Advanced research on treatment of recurrent nasopharyngeal carcinoma [J]. Journal of Modern Oncology, 2017, 25(12): 2014-2018.[张慧慧, 江浩, 汪庚明, 等. 复发鼻咽癌的治疗进展[J]. 现代肿瘤医学, 2017, 25(12): 2014-2018.]
- [11] Li B, Si YF, Qin YT, et al. Clinical analysis of 53 patients with local recurrence of nasopharyngeal carcinoma [J]. Guangxi Medical Journal, 2017, 39(4): 453-456.[李冰, 司勇锋, 覃扬达, 等. 鼻咽癌原发灶复发患者 53 例临床分析[J]. 广西医学, 2017, 39(4): 453-456.]
- [12] Blanchard P, Lee A, Marguet S, et al. Chemotherapy and radiotherapy in nasopharyngeal carcinoma: an update of the MAC-NPC meta-analysis[J]. Lancet Oncol, 2015, 16(6): 645-655.
- [13] Wang TT, Song D, Wu LR, et al. The long-term survival outcomes of 635 patients with locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma treated with intensity-modulated radiation therapy in non endemic area [J]. Chinese Clinical Oncology, 2016, 21(11): 994-1000.[王婷婷, 宋丹, 吴俚蓉, 等. 635 例非高发区局部晚期鼻咽癌调强放疗的长期随访观察[J]. 临床肿瘤学杂志, 2016, 21(11): 994-1000.]
- [14] Wu LZ, Wang LJ, Huang SF, et al. Clinical analysis on local recurrence after imrt for nasopharyngeal carcinoma[J]. Journal of Chinese Oncology, 2015, 21 (3): 179-184.[吴立洲, 王丽君, 黄生富, 等. 鼻咽癌调强放疗后局部复发的临床分析[J]. 肿瘤学杂志, 2015, 21(3): 179-184.]
- [15] Ruan KA. Imaging analysis of nasopharyngeal carcinoma after radiotherapy local recurrence [D]. Nanning: Guangxi Medical University, 2013.[阮开安. 鼻咽癌放疗后局部复发的影像学分析[D]. 南宁: 广西医科大学, 2013.]