

鼻咽癌放化疗局部失败的相关因素分析

王茂鑫¹ 陈贤明¹ 赵敏¹ 陈辉¹ 张贤¹

[摘要] 目的:探讨鼻咽癌放化疗后局部失败(残留或复发)的相关影响因素。方法:对 308 例鼻咽部原发癌患者的临床病理资料进行回顾分析。选择性别、年龄、T 分级、N 分级、原发癌病理类型、有无颈淋巴结转移、颈转移淋巴结大小、颈淋巴结转移侧数、颈淋巴结转移累及区域、放疗方法、有无同步化疗等临床病理因素,用 χ^2 检验和 Logistic 回归进行单因素和多因素分析,并用 Kaplan-Meier 法对残留和复发患者进行生存分析。结果:在 308 例头颈部原发鳞状细胞癌患者中,93 例(30.2%)发生原发灶和颈部的残留或复发。单因素分析显示,T 分级($P<0.01$)、N 分级($P<0.01$)、有无颈淋巴结转移($P<0.05$)、颈转移淋巴结大小($P<0.05$)、颈淋巴结转移侧数($P<0.01$)与残留或复发有关。多因素分析结果表明,仅 T 分级与残留或复发明显相关。用 Kaplan-Meier 法进行生存分析显示 71 例残留或复发患者再次治疗的 1 年、3 年、5 年生存率分别为 77.2%、40.4%、22.4%。结论:原发癌 T 分级是鼻咽癌治疗局部失败的决定性因素。而有颈淋巴结转移、原发癌 N 分级、颈淋巴结转移侧数、颈淋巴结大小是影响因素和 T 分级的协同因素,但不是导致残留和复发的初始和根本因素。鼻咽癌侵犯骨时易导致治疗失败。治疗失败者经再次治疗可以提高生存率。

[关键词] 鼻咽癌;放射治疗;化学治疗;残留;复发;因素分析;统计学

[中图分类号] R739.63 [文献标志码] A [文章编号] 1001-1781(2013)21-1187-04

Risk factors analysis of local failure following radiotherapy and chemotherapy to nasopharyngeal carcinoma

WANG Maoxin CHEN Xianming ZHAO Min CHEN Hui ZHANG Xian

(Department of Otolaryngology-Head and Neck Surgery, Fuzhou General Hospital of PLA, Fuzhou, 350025, China)

Corresponding author: WANG Maoxin, E-mail: entmao@126.com

Abstract Objective: To analyse the risk factors involved in local failure following radiotherapy and chemotherapy to nasopharyngeal carcinoma. **Method:** A retrospective analysis was carried out to review the histopathological data from 308 NPC patients who received medical treatment between 2004 and 2006. The incidence and the risk factor for local treatment failure were evaluated in a model that included the following factors: sex, age, T and N staging, histological grade of primary tumor, presence of cervical lymph node metastasis, size and laterals of positive neck nodes, levels involved, ways of radiation and condition of concurrent chemotherapy. Univariate χ^2 test and multivariate stepwise logistic regression model were used for the analysis. Statistical analysis of survival of patients with local residues and recurrence was performed using Kaplan-Meier method. **Result:** Ninety-three cases (30.2%) presented local residues and recurrence in 308 patients of nasopharyngeal carcinomas. In the univariate analysis, it was confirmed that the following variables correlated to local failure, i. e., T staging ($P<0.01$), N staging ($P<0.01$), presence of cervical lymph node metastasis ($P<0.05$), size and laterals of positive neck nodes ($P<0.05$, respectively). In the multivariate analysis, the most significant risk factors for local failure were the T staging only. Kaplan-Meier analysis showed that overall survival rates of 71 NPC patients with local residues and recurrence who received re-treatment were 77.2% at 1 year, 40.4% at 3 years, 22.4% at 5 years, respectively. **Conclusion:** T staging is the key risk factors in determining the development of local failure following radiotherapy or chemotherapy in NPC patients. Patients with primary tumor infiltrating bone have the higher risk of developing local residues and recurrence. Retreatment to the patients suffering from local failure can improve survival rates.

Key words nasopharyngeal carcinoma; radiotherapy; chemotherapy; residue; recurrence; factor analysis; statistical

¹南京军区福州总医院耳鼻咽喉-头颈外科(福州,350025)
通信作者:王茂鑫, E-mail: entmao@126.com

[11] GAO F, PONTE J F, PAPAGEORGIS P, et al. hBub1 deficiency triggers a novel p53 mediated early apoptotic checkpoint pathway in mitotic spindle damaged cells

[J]. Cancer Biol Ther, 2009, 8: 627-635.

(收稿日期:2012-07-30)

随着放射技术的提高、化学药物的联合应用,鼻咽癌患者的生存率和生活质量获得了明显的改善^[1-5],但生存率仍然没有达到较高的水平。究其原因,除了远处转移之外,另外一个重要原因就是鼻咽癌的残留和复发率并没有明显下降。鼻咽癌一旦残留和复发,即使行二次放疗或者手术,也往往预后较差,局部残留和复发仍是治疗失败以及死亡的主因之一^[6-8]。因此,鼻咽癌残留和复发的治疗及改善预后问题,仍然是一个极大的挑战。为探索鼻咽癌局部治疗失败的相关影响因素,我们收集了 308 例鼻咽癌患者的临床病理资料,对鼻咽癌的相关因素进行 Logistic 回归分析,试图为临床分析和判断鼻咽癌残留和复发危险患者提供较为可靠的依据。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

纳入标准:①经病理确诊的鼻咽癌患者,病理类型为非角化性分化型癌或非角化性未分化癌;②所有患者均曾接受放射治疗或同步放化疗;③初次治疗前后未发生远处转移。排除标准:①病理类型为腺癌或其他罕见病理类型;②未治疗或未完成治疗的患者;③初次治疗前或治疗后有远处转移的患者。

1.2 临床资料

2004-01—2006-12 期间我科有完整临床病理及随访资料的,符合上述纳入和排除标准的鼻咽癌患者 308 例,其中单纯接受放射治疗 74 例,接受放射治疗加同步化学治疗 234 例,男 264 例,女 44 例,年龄 12~82 岁,平均 48.9 岁。

1.3 各临床病理因素

入选的临床病理因素包括:性别、年龄、T 分级、N 分级、原发癌病理类型、有无颈淋巴结转移、颈转移淋巴结大小、颈淋巴结转移侧数、颈淋巴结转移累及区域、放疗方法、有无同步化疗。按国际抗癌协会标准(UICC,2002)确定临床分期、TN 分级,根据 WHO《头颈部肿瘤病理学和遗传学》(2005),原发癌病理切片确定原发癌病理类型,在影像学检查判断有无淋巴结转移的基础上,采用细针穿刺活检确定有无颈淋巴结转移,并用影像学检查判断颈转移淋巴结大小、颈淋巴结转移累及区域、有无远处转移等情况。放疗方法分为三维适形调强放疗和普通直线加速器放疗,同步化疗采用 21 d 方案顺铂单药化疗。对其中 12 例病理资料不完整的病例,通过查找原始病案记录及对病理科存档的蜡块重新切片检查,进行资料的补充(表 1)。

1.4 随访

对治疗后鼻咽癌患者定期随访,采用来院复诊、走访调查、电话及信函调查的方式获取随访资

料。308 例患者中有 93 例残留和复发,其中 71 例行二次放疗或手术,22 例未再治疗,均再次随访 5 年。

1.5 统计学方法

对鼻咽癌患者的各种临床病理因素与残留和复发的关系进行单因素 χ^2 检验,然后对指标进行两反应变量的 Logistic 回归分析(逐步法)。用 Kaplan-Meier 法对残留和复发患者进行生存分析。所有统计均在 SPSS18.0 软件下完成。

2 结果

在 308 例鼻咽癌患者中,93 例(30.2%)放疗后残留或 5 年内复发。其中原发灶残留和复发 42 例,颈部残留和复发 29 例,原发灶和颈部均残留和复发 22 例。

对患者的性别、年龄、T 分级、N 分级、原发癌病理类型、有无颈淋巴结转移、转移颈淋巴结大小、颈淋巴结转移侧数、颈淋巴结转移累及区域、放疗方法、有无同步化疗 11 个临床病理因素进行组内 χ^2 分析。结果发现 T 分级、N 分级、有无颈淋巴结转移、颈淋巴结转移大小、颈淋巴结转移侧数与残留和复发明显相关,而性别、年龄、原发癌病理类型、颈淋巴结转移累及区域、放疗方法、有无同步化疗与残留和复发无明显相关(表 1)。

对 11 个临床病理因素进行多因素 Logistic 回归分析。结果显示,仅仅 T 分级与治疗失败明显相关。而 N 分级、有无颈淋巴结转移、颈转移淋巴结大小、颈淋巴结转移侧数等因素未能进入模型(表 2)。用 Kaplan-Meier 法对 93 例残留和复发患者进行生存分析(图 1),结果显示残留和复发患者未再治疗的 1 年、3 年生存率分别为 38.6%、0,平均生存时间为 11.1±0.9 个月,再次治疗的 1 年、3 年、5 年生存率分别为 77.2%、40.4%、22.4%,平均生存时间为 31.8±1.8 个月。73 例死亡患者中有 41 例(56.2%)死于远处转移。

3 讨论

鼻咽癌局部治疗失败受诸多因素的影响。其中包括肿瘤的临床病理因素、血管生成因素、肿瘤干细胞和宿主的免疫状态等。在临床病理当中,肿瘤的大小、病理类型、骨浸润、淋巴结转移以及治疗方法等都是需要考虑的因素。鼻咽癌治疗失败与肿瘤的分期是否有关存在争议。马骏等^[9]认为鼻咽癌治疗失败与原发肿瘤的 T 分级有关,而易俊林等^[10]认为鼻咽癌局部治疗失败与 1992 福州分期标准的 T、N 分级和临床分期无明显相关。本研究在单因素分析中发现 T 分级、N 分级、有无颈淋巴结转移、颈淋巴结转移大小、颈淋巴结转移侧数与鼻咽癌治疗后残留和复发有密切关系,而进一步的 Logistic 多因素回归分析结果表明,残留和复发仅

表 1 308 例鼻咽癌患者临床病理因素与残留和复发的关系

例(%)

临床病理因素	残留和复发	未残留和复发	合计	临床病理因素	残留和复发	未残留和复发	合计
性别				有无颈淋巴结转移			
男	78(29.5)	186(70.5)	264	无	13(20.3)	51(79.1)	64
女	14(34.1)	30(65.9)	44	有	80(33.1)	164(66.9)	244
年龄				淋巴结大小			
<40 岁	24(34.8)	45(65.2)	69	<6 cm	76(31.9)	162(68.1)	238
40~60 岁	56(28.4)	141(71.6)	197	>6 cm	4(66.7)	2(33.3)	6
>60 岁	13(31.0)	29(69.0)	42	颈淋巴结转移侧数			
T 分级				单侧	54(28.7)	134(71.3)	188
T1	11(17.5)	52(82.5)	63	双侧或对侧	26(46.4)	30(53.6)	56
T2	18(18.6)	79(81.4)	97	颈淋巴结转移累及区域			
T3	49(40.8)	71(59.2)	120	未累及锁骨上窝	74(31.2)	157(68.8)	231
T4	15(53.6)	13(46.4)	28	累及锁骨上窝	6(46.2)	7(55.8)	13
N 分级				放疗方法			
N0	13(20.3)	51(79.7)	64	三维适形调强	70(28.9)	172(71.1)	242
N1	47(26.4)	131(75.6)	178	直线加速器	23(34.8)	43(65.2)	66
N2	23(48.9)	24(51.1)	47	有无同步化疗			
N3	10(52.6)	9(47.4)	19	无	24(32.4)	50(67.6)	74
原发癌病理类型				有	69(29.5)	165(70.5)	234
非角化性未分化癌	56(29.9)	131(70.1)	187				
非角化性分化型癌	37(30.6)	84(69.4)	121				

表 2 多因素 Logistic 回归分析结果

因素	β 值	标准误	P 值	OR	95%CI
年龄	-0.015	0.011	0.1766	0.99	0.964-1.007
性别	-0.061	0.372	0.8694	0.94	0.454~1.949
T 分级	0.904	0.254	0.0004	2.47	1.500~4.063
N 分级	1.934	1.100	0.0787	6.91	0.801~59.703
原发癌病理类型	-0.227	0.276	0.4109	0.80	0.464~1.369
有无颈淋巴结转移	4.944	3.420	0.1483	140.29	0.172~114302.630
颈转移淋巴结大小	-3.345	2.041	0.1012	0.04	0.001~1.925
颈转移淋巴结侧数	-1.358	1.041	0.1920	0.26	0.033~1.979
淋巴结累及区域	-3.043	1.644	0.0642	0.05	0.002~1.196
放疗方法	-0.130	0.318	0.6837	0.88	0.471~1.639
有无化疗	-0.241	0.310	0.4358	0.79	0.428~1.441

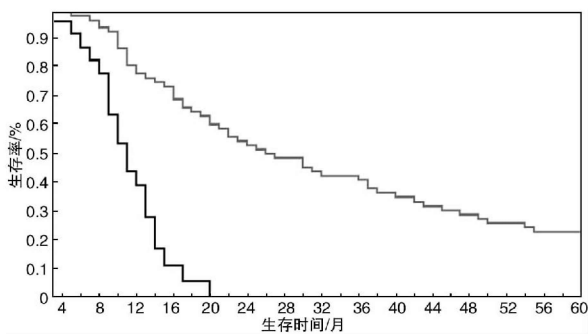


图 1 93 例残留和复发患者 Kaplan-Meier 法统计生存曲线

与原发肿瘤 T 分级有关,以往文献中记载的颈淋巴结转移状态被排除在外。说明在各种重要的临床

病理因素中,原发癌 T 分级是局部治疗失败的决定性因素,而颈淋巴结转移状态只是其影响因素和协同因素,诚然,随着颈淋巴结的不断发展,其扩散和转移的范围也不断加大,更易导致治疗后残留和复发,但却不是导致残留和复发的初始和根本因素。

文献报道^[1,11-12]三维适形调强放疗、同步化疗可以提高局部控制率、无瘤生存率和无远处转移生存率,而我们的研究结果显示放疗方法、有无同步化疗、原发癌的病理类型对鼻咽癌的局部残留和复发无明显影响。究其原因,可能是地域差异和混杂因素的影响所致,也可能与放疗技术和样本量有关。而三维适形调强放疗、同步化疗对无瘤生存率

和远处转移的影响,还需要我们进一步整理资料进行统计分析。

本研究在多因素 Logistic 回归分析中发现,原发癌 T 分级是决定鼻咽癌残留和复发的重要因素。而对 T 分级进行分割卡方检验显示,T1 与 T2 之间残留和复发率差异无统计学意义,T3 与 T4 之间亦差异无统计学意义,T1、T2 与 T3、T4 之间差异有统计学意义。而按照鼻咽癌 TNM 分期标准,T2 与 T3 侵犯范围最明显的区别是 T3 侵犯骨及鼻窦,因此原发癌侵犯骨质是放疗后残留和复发的关键环节。

本研究的结果还表明,鼻咽癌局部治疗失败对鼻咽癌患者的预后有明显影响,治疗失败者如不进一步治疗,其 1 年、3 年生存率为 38.6%、0,而治疗后 1 年、3 年、5 年生存率分别为 77.2%、40.4%、22.4%,表明局部残留和复发后进行手术或二程放疗补救可以取得较好疗效,但仍较文献报道的生存率低^[8]。因此早期预测鼻咽癌的残留和复发并施以相应的补救治疗措施,对这类患者的治疗至关重要。目前对鼻咽残留和复发癌的治疗仍以手术、放疗治疗和化学治疗为主,某些植物提取物近年来也成为鼻咽癌治疗的研究热点^[13]。而分子靶向治疗有望在不久的将来为鼻咽癌的治疗带来新的革命^[14-16]。可以预见,随着对肿瘤发病机理及残留和复发机制认识的不断深入和完善,极有可能在预防鼻咽癌残留和复发方面获得进展,从而大大提高这类患者的生存率和生活质量。

参考文献

- [1] 李先明,李子煌,吴超权,等. 鼻咽癌根治性放疗的预后分析[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2009, 16(15): 1173-1177.
- [2] XU L, PAN J, WU J, et al. Factors associated with overall survival in 1706 patients with nasopharyngeal carcinoma: significance of intensive neoadjuvant chemotherapy and radiation break[J]. *Radiother Oncol*, 2010, 96: 94-99.
- [3] GOKCE T, UNLU I, AKCAY C. Evaluation of overall survival of nasopharyngeal carcinoma patients treated in ten years at a single institution[J]. *J BUON*, 2010, 15: 36-42.
- [4] LEE A W, TUNG S Y, CHUA D T, et al. Randomized trial of radiotherapy plus concurrent adjuvant chemotherapy vs radiotherapy alone for regionally advanced nasopharyngeal carcinoma[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2010, 102: 1188-1198.
- [5] GAO F, JOSEPH W, HWEE B, et al. Quality-of-life-adjusted survival analysis of concurrent chemoradiotherapy for locally advanced (nonmetastatic) nasopharyngeal cancer[J]. *Int J Radiation Oncol Biol Phys*, 2010, 78: 454-460.
- [6] 邱素芳, 林少俊, 陆军, 等. 140 例局部残留和复发鼻咽癌患者三维适形放疗的疗效分析[J]. 中国癌症杂志, 2011, 21(9): 701-707.
- [7] LOONG H, MA B, CHAN A. Update on the management and therapeutic monitoring of advanced nasopharyngeal cancer[J]. *Hematol Oncol Clin North Am*, 2008, 22: 1267-1278.
- [8] HAN F, ZHAO C, HUANG S, 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: 569-576.
- [9] 马骏, 麦海强, 莫浩元, 等. 鼻咽癌放射治疗失败原因分析[J]. 癌症, 2000, 19(11): 1016-1018.
- [10] 易俊林, 高黎, 黄晓东, 等. 鼻咽癌放射治疗的失败模式[J]. 中华放射肿瘤学杂志, 2004, 13(3): 145-148.
- [11] PALAZI M, ORLANDI E, BOSSI P, et al. Further improvement in outcomes of nasopharyngeal carcinoma with optimized radiotherapy and induction plus concomitant chemotherapy: an update of the milan experience[J]. *Int J Radiation Oncology Biol Phys*, 2009, 74: 774-780.
- [12] 林灿峰, 李德锐, 陈志坚, 等. 同期化疗对Ⅲ期鼻咽癌放疗患者预后影响的回顾性分析[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2011, 18(8): 597-601.
- [13] 阿依恒·曲库尔汗, 尼力帕尔·阿木力, 亚力坤·亚生, 等. Genistein 对人鼻咽癌细胞系 CNE 抑制增殖和促进凋亡的作用及机制探讨[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2011, 25(18): 843-847.
- [14] MEHRA R, COHEN R, BURTNESSE B. The role of cetuximab for the treatment of squamous cell carcinoma of the head and neck[J]. *Clin Adv Hematol Oncol*, 2008, 6: 742-750.
- [15] BONNER J, HARARI P, GIRALT J, et al. Radiotherapy plus cetuximab treatment of locoregionally advanced head and neck cancer: one of phase III study clinical trials' s 5-year survival data and the relationship between cetuximab-induced rash and survival[J]. *Lancet Oncol*, 2010, 11: 21-28.
- [16] 王建玲, 周慧芳, 杨东. 鼻咽癌治疗新进展[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2011, 25(21): 1005-1008.

(收稿日期: 2013-07-25)