

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2017.36.007

鼻咽癌根治性放疗后发生远处转移患者的预后及其影响因素分析*

许益芬¹,陈胜东²,王达飞²,龚伟达^{3△}

(1. 江苏大学医学院,江苏镇江 212000;2. 江苏省宜兴市肿瘤医院放疗科 214200;

3. 江苏省宜兴市肿瘤医院外科 214200)

[摘要] **目的** 研究鼻咽癌根治性放疗后发生远处转移患者的预后并分析其影响因素。**方法** 随访 150 例鼻咽癌根治性放疗后发生远处转移的患者,采集其临床数据进行预后分析及影响因素分析。**结果** 随访患者的中位生存时间为 13.50 个月,1 年生存率 49.8%,2 年生存率 31.0%,3 年生存率 19.3%。Cox 模型单因素分析结果表明初诊 N 分期、初诊是否化疗、完成放疗到发生远处转移的时间间隔、转移部位、发生远处转移后化疗与否及化疗期数、是否进行姑息性放疗为预后相关影响因素(均 $P < 0.05$),其中初诊 N 分期、转移部位、发生远处转移后化疗与否、完成放疗到发生远处转移的时间间隔、是否进行姑息性放疗为预后的独立影响因素(均 $P < 0.05$)。**结论** 鼻咽癌根治性放疗后发生远处转移患者预后的独立影响因素有初诊 N 分期、转移部位、发生远处转移后化疗与否、完成放疗到发生远处转移的时间间隔、是否进行姑息性放疗。

[关键词] 鼻咽肿瘤;预后;肿瘤转移;危险因素**[中图分类号]** R739.63**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2017)36-5059-03

Analysis on prognosis and influencing factors of distant metastasis occurrence after radical radiotherapy in patients with nasopharyngeal carcinoma*

Xu Yifan¹, Chen Shengdong², Wang Dafei², Gong Weida^{3△}

(1. Department of Radiotherapy, College Medical of Jiangsu University, Zhenjiang, Jiangsu 212000, China;

2. Department of Radiotherapy, Yixing Municipal Tumor Hospital, Yixing, Jiangsu 214200, China;

3. Department of Surgery, Yixing Municipal Tumor Hospital, Yixing, Jiangsu 214200, China)

[Abstract] **Objective** To study the prognosis in the patients with distant metastasis after nasopharyngeal carcinoma radical radiotherapy and to analyze its influencing factors. **Methods** One hundred and fifty patients with distant metastasis after nasopharyngeal carcinoma radical radiotherapy were followed up. Their clinical data were collected to conduct the prognosis analysis and influencing factors analysis. **Results** The median survival time in the follow up cases was 13.50 months, the one-year survival rate was 49.8%, two-year survival rate was 31.0% and three-year survival rate was 19.3%. The Cox model single factors analysis results showed that the N stage in initial diagnosis, whether conducting chemotherapy in initial diagnosis, time interval from radiotherapy finish to distant metastasis occurrence, metastasis site, chemotherapy after distant metastasis, chemotherapy cycles and palliative radiotherapy were the prognosis related influencing factors ($P < 0.05$), in which the N stage, metastatic site, chemotherapy after distant metastasis, time interval from radiotherapy finish to distant metastasis occurrence and palliative radiotherapy were the independent influencing factors of prognosis ($P < 0.05$). **Conclusion** The independent factors of prognosis in the patients with distant metastasis after nasopharyngeal carcinoma radical radiotherapy are the N stage at initial diagnosis, metastatic site, whether having chemotherapy after distant metastasis, time interval from radiotherapy finish to distant metastasis occurrence and whether conducting the palliative radiotherapy.

[Key words] nasopharyngeal neoplasms; prognosis; neoplasm metastasis; risk factors

鼻咽癌是我国高发的恶性肿瘤之一,鉴于其发病隐秘,发生转移可能性高,且远处转移是导致治疗失败的主要原因^[1-3]。有研究数据显示,初诊时 M1 期患者约占鼻咽癌患者的 6%~15%,初诊时 I、II 期患者在进行单纯放疗后发生转移的概率为 10%左右,III、IV 期患者则为 30%^[4]。发生远处转移的鼻咽癌患者的预后不佳,普遍认可的患者预后主要影响因素有患者身体状况、病变情况、治疗情况等^[5-6]。本研究主要对发生远处转移的患者进行预后分析,力求为患者治疗和预后提供有效的医学证据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集宜兴市肿瘤医院 2010—2015 年确诊并

在该院完成首程治疗的鼻咽癌患者临床数据,并将初诊已发现远处转移或根治性放疗后存在鼻咽、颈部淋巴结复发的患者临床数据排除,获得 150 例患者数据。满足要求的 150 例患者中,男 123 例,女 27 例,确诊时年龄 16~83 岁,平均(43.47±7.25)岁。初诊时患者临床分期主要为 III、IV 期,其中 146 例患者为低分化鳞癌(97.3%),3 例泡状核细胞癌(2.0%),1 例未分化癌(0.7%)。详细的临床分期。见表 1。

1.2 治疗方法

1.2.1 初诊放疗 根据患者情况分别采取常规放疗和调强放疗(intensity modulated radiotherapy, IMRT),其中 112 例(74.7%)患者进行了常规放疗,38 例(25.3%)患者进行了 IM-

* 基金项目:国家杰出青年科学基金项目(H0203);吴阶平医学基金会临床科研专项资助基金项目(320.6750.11088)。作者简介:许益芬(1972—),副主任医师,本科,主要从事放射治疗研究。△ 通信作者,E-mail:gongweida2010@gmail.com。

RT 治疗。常规放疗的患者均进行剂量范围为 66~77 Gy 的鼻咽部原发灶常规分割外照射(1.8~2.0 Gy/次,5 次/周),根据残留的情况进行局部缩野加量照射(剂量 6~10 Gy)。颈部淋巴结根据有无转移进行预防性放疗或放疗,剂量严格遵照临床要求。使用 IMRT 的患者分肿瘤灶照射(66~70 Gy)和预防区照射(54~56 Gy),针对下颈部淋巴结的引流区进行常规切线野技术照射(1.8 Gy/次,共 28 次),若下颈部淋巴结存在转移情况则补充照射 8~10 次达到总剂量 66~70 Gy。针对鼻咽部和颈部淋巴结的残留灶,进行临床分析后,采取补充放疗或手术切除治疗。

1.2.2 初诊化疗 分为诱导化疗、同步化疗、辅助化疗,共有 120 例患者进行了化疗,采用单一化疗方案的有 82 例,其中 60 例诱导化疗,22 例同步化疗;采用联合化疗方案的有 38 例,其中同时采用 3 种化疗方式联合化疗的 3 例,采用诱导化疗与同步化疗联合化疗的 10 例,采用诱导化疗与辅助化疗联合化疗的 20 例,采用同步化疗与辅助化疗联合化疗的 5 例。采用了诱导化疗的 93 例患者中,75 例患者选择使用紫杉醇配合顺铂为主的药物方案,其余的选用氟尿嘧啶配合顺铂的药物方案。中位化疗为两个周期。

表 1 样本患者初诊分期情况(n)

T/N 分期	T1	T2	T3	T4	合计
N0	0	0	2	5	7
N1	0	10	11	25	46
N2	1	28	32	21	82
N3	0	5	8	2	15
合计	1	43	53	53	150

1.2.3 发生远处转移后的治疗 在发生远处转移后,共有 125 例患者选择进行全身化疗,仅接受全身化疗的有 45 例患者,在全身化疗的基础下增加辅助治疗(如局部姑息性放疗、靶向治疗等)的有 80 例患者。选用顺铂为主的联合化疗方案对患者进行全身化疗(大部分患者选用紫杉醇+顺铂),化疗过程中无明显的抗药性出现,全体患者的耐受性可观。对进行姑息性放疗患者的转移灶施以 30~60 Gy 的姑息性外照射。剩余

的 25 例患者,5 例患者仅进行转移灶的姑息放疗或栓塞化疗,20 例患者考虑到经济条件有限,放弃进行肿瘤治疗。

1.3 统计学处理 将随访数据录入 SPSS23.0 进行数据分析。首先采用 Kaplan-Meier 进行生存分析,对患者的生存时间定义为远处转移的确诊日到死亡日或者最后随访日,统计结果执行 Log rank 检验。利用 Cox 单因素分析法对患者的性别、年龄、初诊分期、临床分期、远处转移发生时间间隔、转移部位等因素进行分析,得出相关的影响因素后利用 Cox 多因素分析法进行独立影响因素分析,并检验其统计学意义。以上检验的显著性水平均为 $\alpha=0.05$,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

远处转移发生时间间隔统计结果显示约 90%(134 例)的患者在随访的 3 年内发生了远处转移,中位转移时间为 15 个月。转移部位的统计结果:78 例(52.0%)患者发生骨转移,61 例(40.7%)发生了肺转移或纵隔淋巴结转移,40 例(26.7%)发生了肝转移(肝伴/肝不伴),少数患者出现非以上三类转移的其他器官(如胸壁、胸膜)转移。为减少 Cox 单因素检验的误差和方便检验的进行,对转移部位进一步的进行划分为单纯肝转移(30 例)、单纯肺转移(33 例)、单纯骨转移(41 例)及多器官转移(46 例)。生存率统计结果:150 例患者全部完成随访,无失访者,中位随访时间是 12 个月,中位生存时间是 13.50 个月,1 年生存率 49.8%,2 年生存率 31%,3 年生存率 19.3%。Cox 单因素分析显示患者的性别、年龄、初诊 T 分期、临床分期、初诊化疗期数、初诊放疗的技术与剂量对患者的预后无影响(均 $P>0.05$);同时 Cox 模型单因素分析结果表明初诊 N 分期、初诊是否化疗、完成放疗到发生远处转移的时间间隔、转移部位、发生远处转移后化疗与否及化疗期数、是否进行姑息性放疗为预后相关影响因素(均 $P<0.05$),见表 2。初诊 N 分期、转移部位、发生远处转移后化疗与否、完成放疗到发生远处转移的时间间隔、是否进行姑息性放疗在多因素分析下检验为独立影响因素(P 均 <0.05),见表 3。另对各类别患者预后的进一步分析表明患者的转移部位、化疗、转移灶放疗对患者的两年生存率存在显著的影响,见表 4。

表 2 Cox 单因素分析结果

影响因素	β	Wald	RR	95%CI	P
性别	0.034	0.045	0.062	0.390~0.807	0.815
年龄(发生转移日)	0.750	1.100	1.003	0.990~1.100	0.770
T 分期					
T1	—	—	1.000	—	—
T2	0.456	0.764	0.993	0.751~0.980	0.903
T3	0.579	0.736	0.946	0.754~0.965	0.933
T4	0.723	0.671	0.083	0.521~0.965	0.910
N 分期					
N1	—	—	1.000	—	—
N2	1.600	1.423	1.600	1.252~1.811	0.012
N3	1.588	1.852	1.906	1.626~1.970	0.008
临床分期	1.145	1.380	1.300	0.970~1.643	0.088
初诊化疗与否	0.635	2.147	2.068	1.241~3.466	0.005
初诊化疗期数	0.331	1.182	1.075	0.968~1.199	0.167
初诊放疗技术	0.475	1.183	1.062	0.733~1.000	0.751
剂量	1.235	1.001	1.000	1.000~1.001	0.631
完成放疗到发生远处转移的时间间隔	1.563	0.964	0.978	0.966~0.991	<0.01
转移部位					
单纯肝转移	1.175	1.369	1.433	1.198~1.564	0.002

续表 2 Cox 单因素分析结果

影响因素	β	Wald	RR	95%CI	P
单纯肺转移			1.000		
单纯骨转移	1.366	1.420	1.521	1.165~1.755	<0.01
多器官转移	1.228	1.154	1.210	1.036~1.264	<0.01
远处转移后化疗与否	0.677	0.450	0.363	0.258~0.508	<0.01
远处转移后化疗期数	0.453	0.943	0.880	0.823~0.935	<0.01
转移灶是否进行姑息放疗	0.982	0.469	0.391	0.273~0.561	<0.01

—:此项无数据

表 3 Cox 多因素分析结果

影响因素	β	Wald	RR	95%CI	P
N 分期					
N1	—	—	1.000	—	—
N2	0.320	4.551	1.482	1.053~1.722	0.022
N3	0.916	5.248	1.036	0.840~1.100	0.014
转移部位					
单纯肝转移	0.373	5.799	1.281	1.140~1.335	0.069
单纯肺转移			1.000		
单纯骨转移	0.288	2.469	1.332	1.103~1.536	0.035
多器官转移	0.811	7.247	1.198	1.075~1.285	0.018
完成放疗到发生远处转移的时间间隔	-0.015	6.233	0.977	0.975~0.990	0.013
远处转移后化疗与否	-0.730	15.800	0.473	0.331~0.690	<0.01
远处转移后化疗期数	-0.620	9.887	0.534	0.366~0.795	0.002

—:此项无数据

表 4 患者预后的进一步分析结果 (%)

影响因素	组别	2 年生存率	P
转移部位	单纯肝转移	54.10	<0.05
	单纯肺转移	40.20	
	单纯骨转移	26.80	
	多器官转移	7.30	
远处转移后化疗与否	是	41.50	<0.05
	否	9.90	
转移灶是否姑息放疗	是	55.10	<0.01
	否	10.30	

3 讨 论

研究期间,笔者注意到一个特别的现象:有 5 例患者在相当短的时间内出现远处转移症状,并得到确诊,其中有 3 例是在初诊放疗结束后就发生远处转移,另外 2 例分别在 1 个月和 1.5 个月发生后转移。进一步跟踪这 5 例患者的前期临床数据显示,其临床分期均为 III、IV 期,初诊 N 分期为 N2、N3 期。根据医学研究判断,这 5 例患者极有可能在初诊时就已经存在远处转移,并且常规的检查难以发现。针对以上的特殊现象,笔者从前沿的医学技术中找到其原因:样本的 150 例患者在初诊时均进行严密的常规转移检查,但均没有使用过正电子发射计算机断层显像(PET-CT)技术检查。PET-CT 被称为“现代医学高科技之冠”,主要应用于肿瘤等疾病的早期发现和诊断,尽管在一些研究^[7-8]中其效用依旧存在争议,但作为一种先进医疗技术,其应进行必要的推广,为肿瘤患者的早发现、早治疗提供有效帮助。

依据 Cox 单因素和多因素分析的结果得知,患者的预后与初诊 N 分期、转移部位、发生转移的时间间隔、发生远处转移后是否化疗等因素存在着显著相关关系。至于初诊时的 N 分期,患者中为 N2 及 N3 期的约占 2/3,实现初诊的精准分期,有助于对患者实施更有针对性的治疗和护理,进而提高患

者的预后,降低远处转移发生的可能。目前对远处转移患者的化疗方式主要是以铂类为主的联合化疗,但其对中晚期鼻咽癌患者仅提高 6% 的 5 年生存率的疗效并不显著,尽管全身化疗依旧是鼻咽癌治疗的主要手段,但是应加快寻求新的治疗方案和药物,提高治疗靶点的准确性和有效性。针对转移部位,笔者发现肝转移(9.6 个月)、多器官转移患者(7.0 个月)的中位生存时间要远低于其他部位转移(14~20 个月)的患者,预后也相对较差。也有研究指出,肺转移患者的预后相对乐观,获得长期生存的可能远大于肝转移和多器官转移^[9-11]。完成放疗到发生远处转移的时间间隔对患者的预后具有独立影响,初诊分期并不是其决定性因素,其进一步研究涉及细胞生物学的具体内容,在癌细胞的研究中有一定的研究价值。发生远处转移后患者是否进行化疗的生存率差别极大,是患者预后的主要影响因素^[12]。研究的统计结果显示,患者选择不进行化疗的中位生存时间仅有 5 个月,而进行全身化疗的患者的中位生存时间提高至 20 个月,所以患者在发生远处转移后进行全身化疗是争取获得长期生存的有效途径,对改善患者的预后也有着极大的作用。姑息放疗与其他辅助治疗也是影响患者预后的独立影响因素,对发生远处转移的患者及时进行必要的姑息性放疗和其他辅助治疗也有助于提高患者的预后水平。

患者在初诊时是否进行化疗,统计结果表明其仅是患者预后的相关因素,但并非独立因素。有关研究发现,患者在初诊时化疗的预后相比不化疗患者的预后更差^[13-14]。本研究中初诊进行化疗的患者均为 N 分期中 N2 及 N3 期患者,预后相对差存在合理之处,应进一步获取研究数据进行说明。

综上所述,尽管鼻咽癌的治疗技术在快速发展,鼻咽癌前期的患者能够得到有效的治疗,生存率逐步提高,但是对于鼻咽癌远处转移的控制与治疗的成果有限。根据统计,鼻咽癌的远处转移现象一般发生在根治治疗后的 1~3 年^[15],而期间患者的复发率远低于远处转移的概率,并且 3 年(下转第 5064 页)

组织结构无任何损伤,治疗区与非治疗区之间边界清晰。本研究还显示,与传统手术相比较,HIFU 刀治疗胰岛素瘤,不受肿瘤位置及大小的限制,整个治疗达到完全无创。所以,HIFU 刀作为一种体外非侵入性的治疗方法,对胰岛素瘤的治疗具有潜在的优势,治疗费用低于传统手术,安全性远远高于传统手术,是一种可以代替传统手术的安全有效的新兴技术。

参考文献

- [1] Haltdanarson TR, Rubin J, Farnell MB, et al. Pancreatic endocrine neoplasms: epidemiology and prognosis of pancreatic endocrine tumors[J]. *Endocr Relat Cancer*, 2008, 15(2): 409-427.
- [2] 张太平,徐建威,赵玉沛. 胰岛素瘤定位及定性诊断[J]. *中国实用外科杂志*, 2010, 30(9): 751-753.
- [3] Suman P, Rutledge J, Yiengpruksawan A. Robotic distal pancreatectomy[J]. *JLS*, 2013, 17(4): 627-635.
- [4] Fernandes E, Giulianotti PC. Robotic-assisted pancreatic surgery[J]. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*, 2013, 20(6): 583-589.
- [5] Okabayashi T, Shima Y, Sumiyoshi T, et al. Diagnosis and management of insulinoma[J]. *World J Gastroenterol*, 2013, 19(6): 829-37.
- [6] Nakamura Y, Uchida E, Nomura T, et al. Laparoscopic pancreatic resection: some benefits of evolving techniques[J]. *Hepatobiliary Pancreat Surg*, 2009, 16(6): 741-748.

- [7] Zhang DM, Li NS. Professor Liu Shih-hao and the First Case Study of Insulinoma in China [J]. *Chin Med Sci J*, 2010, 25(4): 246-249.
- [8] 赵立沛. 胰岛素瘤外科诊断与治疗的改革[J]. *中华消化外科杂志*, 2010, 9(5): 326-328.
- [9] 赵立沛,丛林,张太平,等. 胰岛素瘤 404 例诊治分析[J]. *中国实用外科杂志*, 2008, 28: 357-359.
- [10] Shreenivas AV, Leung V. A rare case of insulinoma presenting with postprandial Hypoglycemia[J]. *Am J Case Rep*, 2014, 15(9): 488-491.
- [11] David C, Fiona E, Robert H, et al. Use of Intraoperative insulin assay for the localisation of insulinoma[J]. *World Surg*, 2009, 33(11): 969-971.
- [12] Fernandes E, Giulianotti PC. Robotic-assisted pancreatic surgery[J]. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*, 2013, 20(6): 583-589.
- [13] Suman P, Rutledge J, Yiengpruksawan A. Robotic distal pancreatectomy[J]. *JLS*, 2013, 17(4): 627-635.
- [14] 艾亮. 术中 HIFU 对正常胰腺损伤及其转归的研究[D]. 重庆: 重庆医科大学, 2002.
- [15] 艾亮, 陈文直, 白晋, 等. 高强度聚焦超声辐照胰腺后胰腺分泌功能变化研究[J]. *临床超声医学杂志*, 2004, 6(3): 129-132.

(收稿日期: 2017-07-28 修回日期: 2017-08-29)

(上接第 5061 页)

后患者发生远处转移的可能性较小,因此,加强患者的远处转移的防范,能进一步提高患者的存活率。

参考文献

- [1] 易俊林,高黎,黄晓东,等. 416 例鼻咽癌调强放疗远期生存与影响因素分析[J]. *中华放射肿瘤学杂志*, 2012, 21(3): 196-200.
- [2] 徐丽贤,黄生富,陈亚楠,等. 195 例鼻咽癌调强放疗的远期疗效及预后分析[J]. *临床肿瘤学杂志*, 2015, 22(9): 813-818.
- [3] He SS, Wang Y, Yang L, et al. Plasma fibrinogen correlates with metastasis and is associated with prognosis in human nasopharyngeal carcinoma[J]. *J Cancer*, 2017, 8(3): 403-409.
- [4] 张汉文,彭逊. 鼻咽癌远处转移及预后的相关因素[J]. *国际肿瘤学杂志*, 2014, 41(2): 103-106.
- [5] 区晓敏,周鑫,史琪,等. 基于 2013 版颈部淋巴结分区指南的鼻咽癌淋巴结转移规律与预后价值研究[J]. *中国癌症杂志*, 2015, 25(7): 535-543.
- [6] Xu S, Jiang X. Reduced expression of Dicer1 is associated with poor prognosis in patients with nasopharyngeal carcinoma[J]. *Lin Chuang Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi*, 2015, 29(2): 126-131.
- [7] 潘长穿,卢进,陈萍,等. 1 016 例鼻咽癌远处转移患者的转移分层细化及其临床意义[J]. *中华肿瘤杂志*, 2013, 35(8): 595-599.

- [8] Tang LL, Sun Y, Mao YP, et al. Prognostic value of parapharyngeal extension in nasopharyngeal carcinoma treated with intensity modulated radiotherapy[J]. *Radiother Oncol*, 2014, 110(3): 404-408.
- [9] Wei GB, Lu YY, Liao RW, et al. Prognostic nutritional index predicts prognosis in patients with metastatic nasopharyngeal carcinoma[J]. *Onco Targets Ther*, 2016, 9: 5955-5961.
- [10] 肖帅,王仁生,黄素宁,等. 255 例初治鼻咽癌调强适形放疗临床观察[J]. *重庆医学*, 2012, 41(5): 442-444, 448.
- [11] 傅小利,彭莉. 同步推量调强放疗对老年鼻咽癌患者预后及免疫功能的影响分析[J/CD]. *中国医学前沿杂志(电子版)*, 2016, 8(10): 121-125.
- [12] Xiao G, Cao Y, Qiu X, et al. Influence of gender and age on the survival of patients with nasopharyngeal carcinoma[J]. *BMC Cancer*, 2013, 13: 226.
- [13] 贺琴,吴府容,邱大,等. 81 例复发鼻咽癌的临床特征及预后因素分析[J]. *重庆医学*, 2016, 45(24): 3402-3404.
- [14] 陈贤明,黄少华,杨帆,等. 影响鼻咽癌预后的相关因素分析[J]. *东南国防医药*, 2014, 16(6): 584-586, 604.
- [15] Kuang WL, Zhou Q, Shen LF. Outcomes and prognostic factors of conformal radiotherapy versus intensity-modulated radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma[J]. *Clin Transl Oncol*, 2012, 14(10): 783-790.

(收稿日期: 2017-07-25 修回日期: 2017-08-27)