

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2019.10.016

网络首发 http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20190125.1649.013.html(2019-01-28)

调强放射治疗时代下老年鼻咽癌患者的临床特点及预后*

李媛媛^{1,2}, 岑妍芳¹, 吴伟莉², 龙金华², 罗秀玲², 金 风^{2△}

(1. 贵州医科大学附属医院肿瘤科, 贵阳 550004; 2. 贵州省肿瘤医院头颈肿瘤科, 贵阳 550003)

[摘要] **目的** 调强放射治疗(IMRT)时代下探讨老年鼻咽癌患者的临床特点和预后。**方法** 收集 2008 年 1 月至 2016 年 8 月在贵州省肿瘤医院头颈肿瘤科初次住院且无远处转移的, 65 岁及以上接受 IMRT 联合化疗的 78 例老年鼻咽癌患者, Charlson 并存疾病指数(CCI)用来测量患者的合并症。对其临床特征及预后因进行单因素和多因素分析。**结果** 42 例(53.8%)患者患有各种合并症。Ⅲ和Ⅳa~b 期患者比例分别为 27.3% 和 56.1%。CCI 评分大于或等于 3 分和小于 3 分的患者人数分别为 10 例(12.8%)和 68 例(87.2%)。鼻咽部中位放疗剂量 65.00(60.00~73.92)Gy; 5 年总生存(OS)率和癌症特异生存(CSS)率分别为 50.9% 和 64.5%; 单因素分析显示, CCI、临床分期、是否联合化疗、放疗剂量对总生存率影响有显著差异。多因素分析显示临床分期、放疗剂量是独立预后因素($P < 0.05$)。**结论** CCI 小于 3 分及联合化疗的老年鼻咽癌患者总生存获益; 临床分期及放疗剂量是影响老年鼻咽癌生存的重要独立预后因素。

[关键词] 鼻咽肿瘤; 老年人; 放射治疗; 并发症; 预后**[中图分类号]** R739.6**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2019)10-1688-05

Clinical characteristics and prognosis of elderly patients with nasopharyngeal carcinoma in intensity-modulated radiation therapy*

LI Yuanyuan^{1,2}, CEN Yanfang¹, WU Weili², LONG Jinhua², LUO Xiuling², JIN Feng^{2△}

(1. Department of Oncology, Affiliated Hospital of Guizhou Medical University, Guiyang, Guizhou 550004, China; 2. Department of Head and Neck Oncology, Guizhou Cancer Hospital, Guiyang, Guizhou 550003, China)

[Abstract] **Objective** To discuss the characteristics and prognosis of elderly patients with nasopharyngeal carcinoma (NPC) in intensity-modulated radio therapy (IMRT). **Methods** From January 2008 to August 2016 in department of head and neck oncology of Guizhou Cancer Hospital, 78 non-metastatic NPC patients aged ≥ 65 years who were treated with IMRT combined chemotherapy were included. Charlson complications index (CCI) was used to measure the comorbidities. Single-factor analysis and multiple-factor analysis were made on its clinical features and prognostic factors. **Results** 42 patients (53.8%) had various complications. The proportion of patients with Ⅲ and Ⅳ a-b was 27.3% and 56.1%, respectively. 10 patients (12.8%) scored ≥ 3 and 68 patients (87.2%) scored < 3 rated by CCI. The median actuarial irradiated dose of nasopharynx was 65.00 Gy (range 60.00~73.92 Gy). Rate of 5-year overall survival (OS) and cancer-specific survival (CSS) was 50.9% and 64.5%, respectively. CCI, clinical stage, whether combined with chemotherapy or not and irradiated dose had significant differences on OS by single-factor analysis ($P < 0.05$). Multiple-factor analysis showed that clinical stage and irradiated dose were also independent prognostic predictors. **Conclusion** Elderly patients with CCI < 3 those received combined chemotherapy have higher OS. Clinical stage and irradiated dose were important independent prognostic factors for the survival of elderly patients with nasopharyngeal carcinoma.

[Key words] nasopharyngeal neoplasms; aged; radiotherapy; chemotherapy; prognosis

鼻咽癌是我国常见的恶性肿瘤之一, 高发于我国南方地区。鼻咽癌发病率从 30 岁开始明显上升, 50~59 岁达高峰, 60 岁后下降。随着人口老龄化和

寿命的延长, 老年鼻咽癌患者日渐增多, 老年鼻咽癌患者(年龄大于或等于 60 岁) 占有鼻咽癌的 13.8%^[1]。老年人各系统机能逐渐减退, 且常伴有较

* 基金项目: 贵州省科技厅项目(黔科合 SY 字[2008]3057 号)。 作者简介: 李媛媛(1978—), 副主任医师, 硕士, 主要从事头颈部的研究。

△ 通信作者, E-mail: jin8865@yeah.net。

多合并症,是影响预后的重要因素^[2]。由于年龄的特殊性,老年鼻咽癌患者常被排除在临床研究之外。目前缺乏具有高级别临床循证医学证据的共识来指导老年鼻咽癌患者的治疗。本研究收集了经过治疗且有完整资料老年鼻咽癌患者的临床特征和生存情况,并进行统计分析,寻找与老年鼻咽癌预后相关的因素,以提高老年鼻咽癌患者的诊治水平。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2008 年 1 月至 2016 年 8 月在贵州省肿瘤医院初次住院治疗,临床资料完整的 78 例老年鼻咽癌患者。所有患者治疗前均记录了合并的疾病、全身体检情况、KPS 评分、体质指数(BMI)、肿瘤情况、血常规、血生化、鼻咽 CT 或 MRI、胸部正侧位 X 光片、腹部 B 超和骨发射型计算机断层扫描仪(ECT)等检查。BMI:18.5~23.9 kg/m² 为正常,<18.5 kg/m² 为过轻,>23.9~27.0 kg/m² 为过重,>27.0~32.0 kg/m² 为肥胖,>32.0 kg/m² 为非常肥胖。回顾了患者的医学记录和影像学资料,所有患者均根据 2010 年国际抗癌联盟/美国癌症联合会(AJCC/UICC)第 7 版分期标准进行再分期。纳入标准:(1)年龄大于或等于 65 岁;(2)经病理组织学确诊为鼻咽癌;(3)接受单纯根治性放疗或联合化疗;(4)确诊时无远处转移;(5)未合并其他恶性肿瘤。采用 Charlson 并存疾病指数(charlson complications index,CCI)^[3]评价并存疾病。CCI 整合了 19 种慢性疾病,并按其对存活时间的影响赋以加权值,计算患者全部并存疾病的加权值总和,得出 CCI。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 所有患者接受调强放射治疗,靶区定义参考 ICRU 50 和 62 号报告的原则。处方剂量:大体肿瘤 69.96~73.92 Gy 分 33 次,转移淋巴结 69.96 Gy 分 33 次,高危淋巴结引流区 60.06 Gy 分 33 次,低危淋巴结引流区 50.96 Gy 分 33 次,6~7 周。危及器官(OAR)限量按 RTOG0225 标准。22 例患者单纯放疗,56 例(71.8%)患者在放疗的基础上联合化疗。同步放化疗 30 例,诱导化疗联合放化疗 26 例。诱导化疗以“TPF”方案时辰化疗为主,多西他赛 75 mg/m² 静脉滴注,第 1 天(03:30~04:30);顺铂 75 mg·m⁻²·d⁻¹,持续静脉泵入,第 1~5 天(每天 10:00~22:00);氟尿嘧啶 750 mg·m⁻²·d⁻¹,持续静脉泵入,第 1~5 天(每天 22:00 至次日 10:00)。或者“TP”方案诱导化疗:多西他赛 75 mg/m² 静脉滴注,第 1 天;顺铂 75 mg/m² 静脉滴注,第 1 天。时辰化疗是根据人体生物节律的变化选择适用药时机,可以提高药物疗效的同时减少药物的不良反应。同步化疗方案为顺铂(80 mg/m² 或 100 mg/m²,静脉滴注,第 1、22、43 天)或者紫杉醇(135 mg/m²,静脉滴注,第 1、22、43 天)。

1.2.2 评价标准 治疗毒性采用美国国家癌症研究

所指定的常见药物毒性反应分级标准(NCI-CTCAE 3.0)进行评价。疗效评价采用 1.1 版的实体瘤治疗疗效评价标准(response evaluation criteria in solid tumors,RECIST)。完全缓解(CR),部分缓解(PR),疾病稳定(SD),疾病进展(PD)。客观有效率(ORR):(CR+PR)/总例数×100%。本研究主要研究终点为总生存(OS),定义为从患者确诊之日起到患者因任何原因死亡或末次随访日期。次要研究终点为:癌症特异生存(CSS),定义为从患者确诊之日起到患者死于肿瘤(包括治疗相关毒副反应)或末次随访日期。

1.2.3 随访 患者放疗完成后 1 个月进行疗效评价,治疗后前 3 年每 3 个月复查 1 次,随后每半年复查 1 次,随访检查包括全面体格检查、头颈部肿瘤专科检查、鼻咽和颈部 MRI、鼻咽纤维镜、腹部 B 超、胸片,必要时接受 ECT、CT 或 PET/CT 检查。

1.3 统计学处理 采用 SPSS17.0 统计软件进行统计分析,生存曲线采用 Kaplan-Meier 方法计算 OS 和 CSS。采用 Logrank 法单因素分析,Cox 模型多因素分析。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 入组患者一般情况及临床特征 本研究最终收集 78 例老年鼻咽癌患者,患者临床特征见表 1。入组患者年龄 65~78 岁,中位年龄 68 岁。男性患者占 74.2%,大部分患者一般情况可,29.5%的患者 KPS 评分小于 80 分。42 例患者(53.8%)患有各种合并症,最常见的合并症是高血压(18 例,23.1%),其次是心脏病(9 例,11.5%),慢性肺病(7 例,8.9%),糖尿病(6 例,7.7%),脑血管疾病(2 例,2.6%)。最终本研究 CCI 评分大于或等于 3 分及小于 3 分的患者分别为 10 例(12.8%)、68 例(87.2%)。所有患者均根据 AJCC/UICC 第 7 版分期标准进行再分期,大多数患者为局部区域晚期,Ⅲ和Ⅳ a/b 期患者比例分别为 27.3%和 56.1%。

表 1 老年鼻咽癌患者一般情况及临床特征

项目	n(%)
年龄	
65~69 岁	55(70.5)
>69~78 岁	23(29.5)
性别	
男	58(74.4)
女	20(25.6)
CCI	
<3 分	68(87.2)
≥3 分	10(12.8)
T 分期	
T1~2	21(26.9)
T3~4	57(73.1)
N 分期	
N0~1	37(47.4)
N2~3	41(52.6)
总分期	

续表 1 老年鼻咽癌患者一般情况及临床特征

项目	n(%)
I 期	7(9.0)
II 期	6(7.7)
III 期	21(26.9)
IV a/b 期	44(56.4)
治疗模式	
单纯放疗	22(28.2)
同步放化疗	30(38.5)
诱导化疗+同步放化疗	26(33.3)

2.2 治疗依从性与毒性 所有患者完成放疗,鼻咽部中位放疗剂量 65.00(60.00~73.92)Gy。24 例(30.8%)患者连续中断放疗 10 d 以上。所有患者治疗的 ORR 为 94.8%。56 例(71.8%)联合化疗的患者中,由于 3~4 级毒性反应而降低化疗剂量的 12 例(21.4%)。最常见的急性毒性是口腔黏膜炎、骨髓抑制、放射性皮炎,主要表现为 1~2 级。3~4 级的口腔黏膜炎、骨髓抑制、放射性皮炎分别为 18.3%、16.8% 和 6.3%。

2.3 生存情况 末次随访至 2017 年 4 月 3 日,中位随访 42.6 个月(6~125 个月),随访率 94.8%。53 例患者在随访期内死亡,其中 40 例死于肿瘤,13 例死于非肿瘤原因,包括死于其他疾病、意外、自然去世等。患者 3 年和 5 年 OS 分别为 66.3%和 50.9%,而 3 年和 5 年 CSS 分别为 77.5%和 64.5%,见图 1、2。

2.4 预后因素 对老年患者预后的影响因素进行单因素分析,分别发现 CCI、临床分期、放疗剂量、是否

联合化疗与老年患者 OS 有显著关系;但均与老年患者肿瘤 CSS 差异无统计学意义($P>0.05$,表 2)。将单因素分析后差异有统计学意义的因素进行 Cox 回归模型多因素分析,临床分期和放疗剂量是影响老年鼻咽癌患者生存的独立预后因素,见表 3、图 3、4。

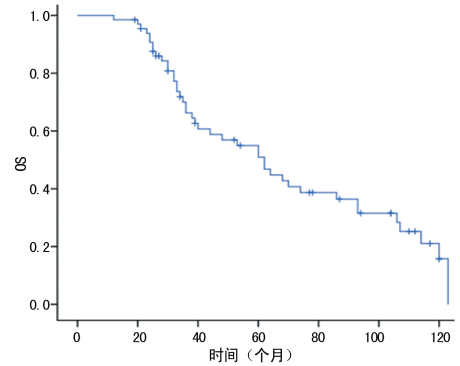


图 1 78 例老年鼻咽癌总生存曲线

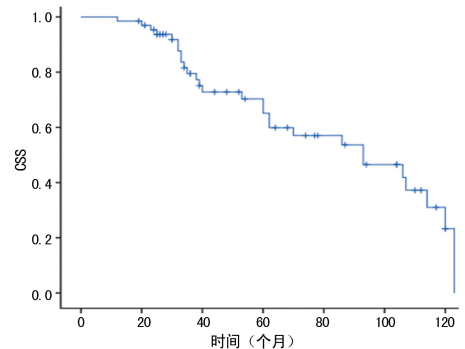


图 2 78 例老年鼻咽癌癌症特异生存曲线

表 2 老年鼻咽癌患者预后的单因素分析

项目	病例	5 年 OS(%)	χ^2	P	5 年 CSS(%)	χ^2	P
年龄(岁)			1.420	0.233		0.969	0.325
65~69	55	52.8			77.5		
>69	23	49.3			66.0		
性别			0.870	0.351		1.205	0.727
男	58	47.4			60.4		
女	20	71.5			76.8		
CCI(分)			4.818	0.048		1.873	0.350
≥ 3	10	40.5			65.4		
<3	68	69.8			69.5		
KPS(分)			0.766	0.381		2.284	0.131
≥ 80	55	56.4			72.8		
<80	23	51.3			58.9		
BMI(kg/m ²)			2.396	0.122		1.834	0.176
<18.5	18	42.7			57.8		
≥ 18.5	60	57.1			69.1		
总分期			4.096	0.043		0.490	0.485
I~II	13	87.8			89.1		
III~IV a/b	65	47.0			64.7		
放疗剂量(Gy)			5.906	0.015		2.554	0.110
60~<65	16	45.0			64.7		
≥ 65	62	76.6			78.6		

续表 2 老年鼻咽癌患者预后的单因素分析

影响因素	病例	5 年 OS(%)	χ^2	P	5 年 CSS(%)	χ^2	P
是否化疗			4.068	0.044		0.560	0.454
是	56	66.5			72.5		
否	22	41.5			62.5		

表 3 老年鼻咽癌患者以总生存率为预后指标的 Cox 多因素分析

项目	B	SE	Wald	Sig.	Exp(B)	95%CI
CCI(≥ 3 分 vs. < 3 分)	0.659	0.561	1.379	0.240	1.933	0.643~5.808
总分期(I~II vs. III~IV a/b)	0.509	0.165	9.528	0.002	1.664	1.203~2.300
放疗剂量(60~ < 65 Gy vs. ≥ 65 Gy)	-0.941	0.402	5.466	0.019	0.39	0.177~0.859
是否化疗(是 vs. 否)	-0.699	0.355	3.864	0.052	0.497	0.248~0.998

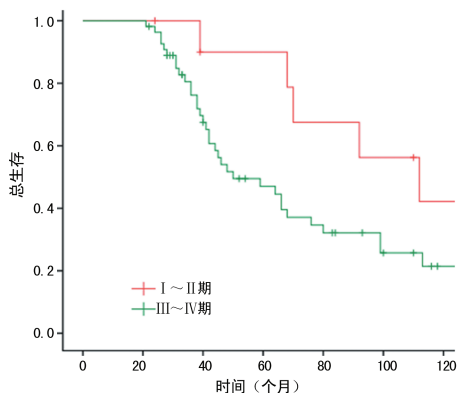


图 3 不同临床分期的生存曲线

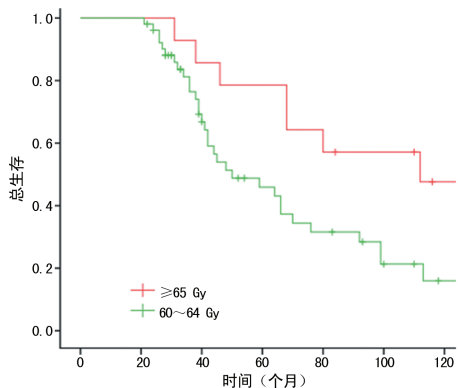


图 4 不同放疗剂量的生存曲线

3 讨论

随着人口的老龄化和寿命的延长,更多的患者在老年时被诊断为鼻咽癌。相比年轻的鼻咽癌患者,老年患者的疾病进展更迅速,死亡风险更高^[4]。常常因为一般状况较差、合并症多、器官功能减退等原因而导致治疗预后不佳^[2]。相对于年轻患者(5年 OS 75.3%),老年鼻咽癌 5 年 OS 及 CSS 均较差^[5]。就本研究资料来看,78 例患者 3、5 年 OS 及 CCS 分别为 66.3%、50.9% 和 77.5%、64.5%。相比 ZHANG 等^[6]报道的 212 例老年鼻咽癌患者的 5 年 OS 和 CCS (47.0% 和 63.5%),本研究总体结果较之稍高。可能系本研究中患者均进行调强放射治疗。目前调强放射治疗(IMRT)正在慢慢取代二维常规放射治疗

(2DRT)作为主要的放射治疗。老年鼻咽癌患者进行调强放射治疗较二维常规放射治疗,能减低放疗毒性,提高治疗依从性,生存上获益^[6-8]。本研究中 24 例患者(30.8%)因治疗毒性中断放疗 10 d 以上;56 例(71.8%)联合化疗的患者中,由于 3~4 级毒性反应而降低化疗剂量的 12 例(21.4%)。治疗依从性与毒性与 JIN 等^[7]报道一致。

在鼻咽癌中,研究显示约 10% 的鼻咽癌患者同时患其他严重合并症^[9]。本研究显示老年患者患合并症的比例高达 53.8%。目前已有多项研究表明,老年鼻咽癌患者预后较差可能与合并症明显更常见相关^[7-9]。1987 年 CHARLSON 等^[3]提出 CCI,对患者合并症情况进行积分评价,已表明合并症对癌症患者生存率及预后有明显影响。也有研究认为老年患者的 CCI 评分是预测生存的重要评估指标^[6,10]。因 CCI 简单易行,可对患者合并症情况进行积分评价。本研究单因素分析显示,老年鼻咽癌患者 CCI 按大于或等于 3 分及小于 3 分分组,进行单因素分析,5 年 OS (40.5% vs. 69.8%, $P=0.048$),5 年 CSS 两组差异无统计学意义($P>0.05$)。并发症能影响老年鼻咽癌患者的预后生存。但将 CCI 按大于或等于 3 分及小于 3 分进行多因素分析,结果 5 年 OS 差异无统计学意义($P>0.05$)。

鼻咽癌患者治疗前后存在一定程度的营养不良,降低了放化疗的耐受性和依从性,影响疗效和生活质量^[11]。若患者治疗前存在营养不良,在治疗中如放射所致放射性皮炎、口腔干燥、厌食等则会加重患者的营养不良,影响治疗疗效及生存。BMI 是通常用来评估成人营养状况的计算方法。大约 10% 的非转移性鼻咽癌患者治疗前已存在体质量过轻($BMI < 18.5 \text{ kg/m}^2$),治疗前低 BMI 鼻咽癌患者的生存率较正常 BMI 患者下降^[12]。另一方面,较高的 BMI 似乎与良好的预后相关^[13]。本研究对治疗前 BMI 按低体质量及正常进行分组后分析,结果显示 $BMI \geq 18.5 \text{ kg/m}^2$ 的患者 5 年 OS 及 5 年 CSS 均高于 $BMI < 18.5 \text{ kg/m}^2$ 的患者,但差异无统计学意义($P>0.05$)。通过该

研究提示,老年鼻咽癌患者在治疗前进行营养筛查,对营养不良患者进行营养干预,有可能改善患者的预后。

放射治疗是鼻咽癌的主要治疗方法,老年患者和中青年患者一样能够耐受根治性放疗^[7]。目前报道中提出 IMRT 治疗老年鼻咽癌疗效显著^[6]。对于老年鼻咽癌患者,不宜追求高剂量;有研究推荐老年鼻咽癌根治剂量为每 7~8 周 60~70 Gy^[14]。将原发灶照射剂量(<65 Gy 及 ≥ 65 Gy)进行分组后分析,发现 ≥ 65 Gy 组相比 <65 Gy 组获得了更好的总生存率(76.6% vs. 45.0%, $P=0.015$)。进一步进行 Cox 回归多因素分析显示,放疗剂量是影响老年鼻咽癌患者生存的独立预后因素。

本研究显示,老年鼻咽癌患者以晚期居多, I~II 期的总生存曲线明显高于 III~IV 期,经单因素及多因素分析均提示临床分期为老年鼻咽癌患者的预后影响因素,这与其他中心的结果一致^[6-7]。目前关于化疗是否能改善老年鼻咽癌患者的报道不一。研究认为化疗不能改善老年鼻咽癌的预后^[6-7]。也有研究认为化疗能提高 III、IV 期肿瘤局控率和改善生存率^[15]。本资料中单纯放疗和放化疗综合治疗组 5 年总生存率分别为 41.5% 和 66.5%,与 ZENG 等^[1]报道的(5 年 OS, 40.0% vs. 62.0%)结果相似。ZENG 等^[1]认为标准的放化疗相较单纯放疗有更好的局控率和毒性耐受性,是值得推荐的治疗方式。因本研究中单纯放疗例数仅 22 例,与放化疗联合组不能匹配,故还不能说明化疗对老年鼻咽癌的预后是否有影响。因部分老年鼻咽癌患者依从性差,未定期复查,且对随访态度抗拒,故关于部分患者是否存在肿瘤复发或转移的资料仍有欠缺。

高龄肿瘤患者是一特殊人群,在对他们的诊治过程中,既要强调规范化的同时也要重视个体化。综合分析,认为放疗能提高老年鼻咽癌患者的疗效和改善预后,单纯化疗未能改善患者预后。在治疗过程中,要根据患者的身心状况、临床分期、伴随疾病及体质指数等制订出最有益于患者的治疗方案。

参考文献

[1] ZENG Q I, XIANG Y Q, WU P H, et al. A matched cohort study of standard chemo-radiotherapy versus radiotherapy alone in elderly nasopharyngeal carcinoma patients[J]. PLoS One, 2015, 10(3): e0119593.

[2] SZE H C, NG W T, CHAN O S, et al. Radical radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma in elderly patients: the importance of co-morbidity assessment[J]. Oral Oncol, 2012, 48(2): 162-167.

[3] CHARLSON M E, POMPEI P, ALES K L, et al. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies; development and validation[J]. J Chronic Dis, 1987, 40(5): 373-383.

[4] 曾奇, 郭翔, 李宁炜, 等. 313 例老年鼻咽癌患者临床特征及预后的回顾性研究[J]. 癌症, 2008, 27(3): 289-294.

[5] LIU H, CHEN Q Y, GUO L, et al. Feasibility and efficacy of chemoradiotherapy for elderly patients with locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: results from a matched cohort analysis[J]. Radiat Oncol, 2013, 8(1): 70-79.

[6] ZHANG Y, YI J L, HUANG X D, et al. Inherently poor survival of elderly patients with nasopharyngeal carcinoma[J]. Head Neck, 2015, 37(6): 771-776.

[7] JIN Y N, ZHANG W J, CAI X Y, et al. The Characteristics and survival outcomes in patients aged 70 years and older with nasopharyngeal carcinoma in the intensity-modulated radiotherapy era[J]. Cancer Res Treat, 2019, 51(1): 34-42.

[8] CAO C, HU Q, CHEN X. Intensity-modulated radiotherapy for elderly patients with nasopharyngeal carcinoma[J]. Head Neck, 2018, 40(3): 590-595.

[9] GUO R, MAO Y P, CHEN L, et al. Implication of comorbidity on the initiation of chemotherapy and survival outcomes in patients with locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma [J]. Oncotarget, 2017, 8(6): 10594-10601.

[10] ZHAO L, LEUNG L H, WANG J, et al. Association between Charlson comorbidity index score and outcome in patients with stage III B-IV non-small cell lung cancer[J]. BMC Pulm Med, 2017, 17(1): 112-118.

[11] 陈梦微, 林少俊. 鼻咽癌的营养治疗[J]. 中国癌症防治杂志, 2017, 9(4): 255-259.

[12] SHEN G P, XU F H, HE F, et al. Pretreatment lifestyle behaviors as survival predictors for patients with nasopharyngeal carcinoma[J]. PLoS One, 2012, 7(5): e36515.

[13] LI W, SHEN L J, CHEN T, et al. Overweight/obese status associates with favorable outcome in patients with metastatic nasopharyngeal carcinoma: a 10-year retrospective study[J]. Chin J Cancer, 2016, 35(1): 75-83.

[14] 陈志明, 薛强, 陈晓珏, 等. 同步加量调强放疗联合尼妥珠单抗治疗局部晚期食管癌[J]. 中华医学杂志, 2016, 96(8): 640-642.

[15] ZENG Q I, WANG J, LV X, et al. Induction chemotherapy followed by radiotherapy versus concurrent chemoradiotherapy in elderly patients with nasopharyngeal carcinoma: finding from a propensity-matched analysis [J]. BMC Cancer, 2016, 16(1): 693-701.