

· 临床研究 ·

鼻咽癌初治患者实施调强放疗的远期疗效 及预后影响因素

周方正, 陈洁, 王小聪, 罗仁娜, 聂龙, 邹传涛, 李艳梅

随州市中心医院肿瘤科, 湖北 随州 441300

摘要: **目的** 对影响调强放疗在鼻咽癌初治患者中的远期疗效及影响预后的危险因素进行分析,为临床提高鼻咽癌疗效提供数据支持。**方法** 选取 2010 年 2 月至 2012 年 4 月收治的 60 例鼻咽癌初治患者进行研究,采用调强放疗治疗,随访 39~79 个月,中位随访时间 61 个月,随访完成后评估患者疗效。采用直接计算法计算生存率;以 χ^2 检验进行影响患者预后的单因素分析,以 Cox 风险模型进行其多因素分析。**结果** 患者 5 年总生存率为 73.3% (44/60),无瘤生存率为 45.0% (27/60),不良反应的主要包括口干、重听或失听、视力下降、放射性脑损伤四种类型,总发生率为 75.0% (45/60),其中 1 级、2 级、3 级发生率分别为 50.0%、20.0%、5.0%,未发生 4 级不良反应。单因素分析得出,T 分期、联合化疗、疗终残留、年龄、淋巴转移及体质指数与远期疗效有关 ($P < 0.05$, $P < 0.01$)。多因素分析得出,T 分期高、有疗终残留、有淋巴转移及体质指数低是影响鼻咽癌初治患者远期疗效的独立危险因素 ($P < 0.01$, $P < 0.05$)。**结论** 对鼻咽癌初治患者采用调强放疗疗效较好,分期晚、体质指数低、存在转移和疗终残留为影响远期疗效的危险因素,应针对高危患者进行更为积极地治疗。

关键词: 鼻咽癌; 调强放疗; 远期疗效; T 分期; 疗终残留; 淋巴转移; 体质指数

中图分类号: R 739.6 **文献标识码:** B **文章编号:** 1674-8182(2018)01-0081-04

Influencing factors of long term effect and prognosis of intensity modulated radiotherapy in primary treatment of patients with nasopharyngeal carcinoma

ZHOU Fang-zheng, CHEN Jie, WANG Xiao-cong, LUO Ren-na, NIE Long, ZOU Chuan-tao, LI Yan-mei

Department of Oncology, Suizhou Centre Hospital, Suizhou, Hubei 441300, China

Corresponding author: LI Yan-mei, E-mail: 918771802@qq.com

Abstract: Objective To analyze the risk factors of intensity modulated radiotherapy (IMRT) of influencing the long term effect and prognostic in patients with nasopharyngeal carcinoma (NPC) and to provide data support for curative effect of nasopharyngeal carcinoma. **Methods** A total of 60 NPC patients treated with IMRT from February 2010 to April 2012 were selected as study objects and followed up for 39-79 months, with a median follow-up of 61 months. After the follow-up was completed, the curative efficacy was evaluated and the patients' related clinical data were collected. The survival rate was calculated by direct calculation, the single factor analysis was used to analyze the prognosis of patients by χ^2 test, and the multifactor analysis was carried out by the Cox risk model. **Results** The 5 year overall survival rate was 73.3% (44/60), and the disease-free survival was 45.0% (27/60). The total incidence rate of adverse reactions was 75.0% (45/60) including dry mouth, hard of hearing or hearing loss, decreased visual acuity, radiation brain injury in which grade 1, grade 2 and grade 3 adverse reactions were 50.0%, 20.0%, 5.0%, respectively without grade 4 adverse reaction occurring. Univariate analysis showed that T stage, combined chemotherapy, residual after treatment, age, lymph node metastasis and body mass index (BMI) were related to long-term efficacy. Multivariate analysis showed that high-risk T stage, residual treatment, lymph node metastasis and low BMI were the risk factors affecting the initial treatment of nasopharyngeal carcinoma ($P < 0.01$, $P < 0.05$). **Conclusions** Intensity modulated radiation therapy has obvious effect on the primary treatment of NPC patients. Late stage of tumor, low BMI, metastasis and residual after treatment are the risk factors influencing long-term efficacy. More active treatment should be given to high-risk patients.

Key words: Nasopharyngeal carcinoma; Intensity modulated radiotherapy; Long term effect; Tumor stage; Residual after treatment; Lymph node metastasis; Body mass index

随着环境污染加重、人们生活习惯改变,鼻咽癌发生率呈逐年上升趋势,为临床耳鼻喉中常见恶性肿瘤之一^[1]。放疗是鼻咽癌首选治疗方式,调强放疗(intensity modulated radiotherapy, IMRT)为临床上新型治疗鼻咽癌的方法,相对传统放疗具有更显著的疗效和更高的治疗安全性,但多种因素可对患者疗效造成影响^[2-3]。本文针对 IMRT 在鼻咽癌初治患者中的远期疗效及影响预后的危险因素进行分析,以期为临床提高鼻咽癌疗效提供数据支持。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2010 年 2 月至 2012 年 4 月入院接受 IMRT 治疗的初诊鼻咽癌患者 60 例,其中男 37 例,女 23 例;年龄 20 ~ 69(56.3 ± 5.8)岁。纳入标准:初次病理确诊者;年龄 18 ~ 60 岁;卡氏评分(KPS) > 70;无放疗禁忌证者。排除标准:伴有心、肝、肺、肾等重要器官严重障碍者;无法平卧;拒绝签署知情同意书者。

1.2 治疗方法 患者取仰卧位,在 CT 模拟机上将等中心投影于皮肤上并标记,确定扫描中心,层厚 3 mm。扫描完成后进行 CT 图像重建,放疗医师依据重建图像勾画靶体积:确定高危临床靶体积(CTV1)和低危临床靶体积(CTV2)。CTV1 包括:原发灶、咽旁转移淋巴结、双侧鼻腔、翼内外板、斜坡、颅底、翼腭窝和部分蝶窦、筛窦、咽旁间隙。CTV2 为中下淋巴引流区。第 1 个疗程为 28 次/6 周,高危计划靶区(PTV1): 2.0 Gy/f,总量 55 Gy,低危计划靶区(PTV2): 2.0 Gy/f,总量 55 Gy。鼻咽癌 IMRT 逆向计划用 Eclipse 或 Cadplan 6.0 设计的 7 ~ 9 个共面照射野,采用等剂量曲线和剂量 - 体积直方图(dose-volume histogram, DVH)制定治疗计划。患者定期进行放疗治疗,前 2 年内每 3 个月复查 1 次,2 年后每 6 个月复查 1 次,5 年后每 1 年复查 1 次,通过门诊、电话等方式对患者进行长期随访,以患者死亡或研究结束终止,共随访 39 ~ 79 个月,中位随访时间 61 个月。随访完成后评估患者疗效,对可能影响患者疗效的危险因素进行分析。

1.3 统计学方法 采用 SPSS 22.0 软件对所得数据进行分析。采用直接计算法计算生存率;以 χ^2 检验进行预后影响的单因素分析,以 Cox 风险模型进行多因素分析。 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 患者随访及远期疗效 60 例初诊鼻咽癌患者 59 例(98.3%)随访至死亡或末次随访,1 例失访。患者 1、3、5 年的总生存率分别为 96.7%、85.0%、73.3%,无瘤生存率分别为 86.7%、71.7%、45.0%。

2.2 IMRT 相关不良反应情况 不良反应主要包括口干、重听或失听、视力下降、放射性脑损伤四种类型,总发生率 75.0%,其中 1、2、3 级发生率分别为 50.0%、20.0%、5.0%,无 4 级不良反应。见表 1。

表 1 IMRT 相关不良反应情况 [n = 60, 例(%)]

不良反应类型	1 级	2 级	3 级	4 级
口干	26(43.3)	10(16.7)	2(3.3)	0
重听或失听	2(3.3)	1(1.7)	0	0
视力下降	1(1.7)	0	0	0
放射性脑损伤	1(1.7)	1(1.7)	1(1.7)	0
合计	30(50.0)	12(20.0)	3(5.0)	0

表 2 60 例鼻咽癌患者预后影响的单因素分析

相关因素	例数	5 年生存[例(%)]	χ^2 值	P 值
性别			0.463	>0.05
男	37	26(70.3)		
女	23	18(78.3)		
年龄			6.270	<0.01
≥60 岁	22	12(54.5)		
<60 岁	38	32(84.2)		
病理类型			0.392	>0.05
鳞癌	51	39(76.5)		
腺癌	5	4(80.0)		
其他	4	2(50.0)		
T 分期			11.219	<0.01
T1	6	6(100.0)		
T2	23	21(91.3)		
T3	18	14(77.8)		
T4	13	3(23.1)		
疗终残留			5.455	<0.05
有	6	2(33.3)		
无	54	42(77.8)		
联合化疗			0.002	>0.05
有	41	30(73.2)		
无	19	14(63.2)		
血红蛋白			1.091	>0.05
正常	50	38(76.0)		
贫血	10	6(60.0)		
淋巴转移*			1.705	>0.05
是	50	35(70.0)		
否	10	9(90.0)		
神经损伤			1.315	>0.05
是	18	15(83.3)		
否	42	29(69.0)		
BMI 指数			7.692	<0.01
≥18.5	48	39(81.3)		
<18.5	12	5(41.7)		

表 3 鼻咽癌患者预后影响的多因素分析

变量	B	SE	Wald	df	P 值	Exp(B)
T 分期	1.25	0.18	30.14	1	<0.01	3.48
年龄	0.05	0.31	0.07	1	>0.05	1.05
疗终残留	0.89	0.32	7.91	1	<0.01	2.56
淋巴转移	0.91	0.33	7.39	1	<0.01	2.47
体质指数	0.75	0.31	6.01	1	<0.05	2.13
联合化疗	1.12	0.23	1.64	1	>0.05	1.46

2.3 鼻咽癌患者预后影响的单因素分析 单因素分析显示, T 分期、联合化疗、疗终残留、年龄、淋巴转移和体质指数与远期疗效有关($P < 0.05$, $P < 0.01$)。见表 2。

2.4 鼻咽癌患者预后影响的多因素分析 多因素分析显示, T 分期高、有疗终残留、有淋巴转移和体质指数低为影响鼻咽癌初治者远期疗效的危险因素($P < 0.01$, $P < 0.05$)。见表 3。

3 讨论

放疗为鼻咽癌首选治疗方案,也是治疗效果最优的治疗方案,相对于化疗其具有有效率高、不良反应少等优势^[4]。传统的放疗方式以面颈联合野加颈前切线野的照射方法最为常见,该疗法优越性为:将原发灶和淋巴转移灶覆盖在同一照射范围内,可以有效治疗淋巴转移患者。但放疗采用外照射方式,可增加对正常组织损害,急慢性反应较明显,且靶区剂量分布不均匀也无法避免^[5-6]。IMRT 是一种利用 CT 检测、计算机三维建模的以三维区域构建治疗靶区的放疗方式,可以根据目标函数的需求对照射靶区内的照射剂量进行调整,从而达到区分正常组织和癌变组织照射剂量的放疗技术^[7]。虽然该技术改善了放疗的临床疗效,但仍有部分患者出现局部复发和远端转移^[8-9]。因此,对鼻咽癌患者的 IMRT 疗效及预后影响因素进行分析,有助于为改善鼻咽癌的临床疗效提供参考。

本研究纳入 60 例初诊鼻咽癌患者,59 例随访至死亡或未次随访,1 例失访。全组 1、3、5 年的总生存率分别为 96.7%、85.0%、73.3%,无瘤生存率分别为 86.7%、71.7%、45.0%,不良反应表现主要集中在口干、重听或失听、视力下降、放射性脑损伤四种类型,总发生率为 75.0%,其中 1 级、2 级、3 级发生率分别为 50.0%、20.0%、5.0%,无 4 级不良反应,说明所有患者均可较好耐受整个治疗过程,与常规放疗相比临床疗效更优^[10],和其他报道的 IMRT 结果相比疗效相近^[11]。原因在于 IMRT 局部剂量更高、不良反应程度更低、患者耐受性更好。

本研究对影响患者远期疗效的危险因素进行分

析,单因素分析得出, T 分期、联合化疗、疗终残留、年龄、淋巴转移和体质指数与远期疗效有关;进一步采用 Cox 模型进行多因素分析得出, T 分期高、有疗终残留、有淋巴转移和体质指数低为影响 IMRT 治疗鼻咽癌初治者远期疗效的危险因素。老年患者普遍存在机体免疫力弱、功能衰退,但并非是影响预后的主要原因,而老年患者普遍存在分期高、肿瘤转移等临床病理特征才是导致其预后不佳的主要原因。本研究经 Cox 模型排除其他因素的干扰后发现年龄并非预后的独立影响因素。有研究表明联合化疗是鼻咽癌 IMRT 预后的独立影响因素^[11-12],但本文多因素分析中亦未见此结果。可能原因是化疗的个体疗效差异较大,因此需要对患者进行更为精准和个性化的化疗方案。T 分期、疗终残留、淋巴转移和体质指数是鼻咽癌初治者预后的独立影响因素,分期越高者远处转移的发生率越高;有疗终残留患者比无残留患者更易复发;存在淋巴转移灶患者更易出现放疗疗效不佳的情况^[13-15]。体质指数是一个综合指数,比年龄更能反映患者的整体生理机能,体质指数 < 18.5 的患者整体生理机能较弱且预示疾病更为严重。

综上所述,鼻咽癌初治患者行 IMRT 疗效较好,分期晚、体质指数低、有淋巴结转移和疗终残留为影响其远期疗效的独立危险因素,临床针对高危患者应更为积极地治疗。

参考文献

- [1] Torre LA, Bray F, Siegel RL, et al. Global cancer statistics, 2012 [J]. CA Cancer J Clin, 2015, 65(2): 87-108.
- [2] 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.
- [3] Chen YP, Wang ZX, Chen L, et al. A Bayesian network meta-analysis comparing concurrent chemoradiotherapy followed by adjuvant chemotherapy, concurrent chemoradiotherapy alone and radiotherapy alone in patients with locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma [J]. Ann Oncol, 2015, 26(1): 205-211.
- [4] Tian YM, Guan Y, Xiao WW, et al. Long-term survival and late complications in intensity-modulated radiotherapy of locally recurrent T₁ to T₂ nasopharyngeal carcinoma [J]. Head Neck, 2016, 38(2): 225-231.
- [5] Ho S, Ip W, Chu S, et al. Treatment Regret in Long-term Survivors of Nasopharyngeal Carcinoma Treated with Radical Radiotherapy [J]. Clin Oncol (R Coll Radiol), 2017, 29(1): e47.
- [6] Dong F, Li Q, Wu JJ, et al. Carotid blowout syndrome after nasopharyngeal carcinoma radiotherapy; successful treatment by internal carotid artery occlusion after stent implantation failure [J]. SpringerPlus, 2016, 5(1): 1153.
- [7] Co J, Mejia MB, Dizon JM. Evidence on effectiveness of intensity-

- modulated radiotherapy versus 2-dimensional radiotherapy in the treatment of nasopharyngeal carcinoma: meta-analysis and a systematic review of the literature [J]. *Head Neck*, 2016, 38 Suppl 1: E2130 - E2142.
- [8] Lee VH, Kwong DL, Leung TW, et al. Post-radiation Plasma Epstein-Barr Virus DNA and Local Clinical Remission After Radical Intensity-modulated Radiation Therapy for Nasopharyngeal Carcinoma [J]. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*, 2016, 28(1): 42 - 49.
- [9] Lee V, Chan SY, Choi CW, et al. Dosimetric Predictors of Hypothyroidism After Radical Intensity-modulated Radiation Therapy for Non-metastatic Nasopharyngeal Carcinoma [J]. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*, 2016, 28(8): e52 - e60.
- [10] 王多明, 王若峥, 钟新丽. 新疆维汉族鼻咽癌的预后因素分析 [J]. *新疆医科大学学报*, 2008, 31(11): 1504 - 1507.
- [11] 刘凯, 韩艳艳, 马斌林. 鼻咽癌调强适形放疗 137 例远期疗效及预后因素分析 [J]. *临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2013, 27(21): 1177 - 1183.
- [12] 芦东徽, 吕光明, 费振乐. 放疗联合 PF 方案同步治疗中晚期鼻咽癌疗效分析 [J]. *中国肿瘤临床与康复*, 2006, 13(5): 441 - 442.
- [13] Lin YH, Chang KP, Lin YS, et al. Evaluation of effect of body mass index and weight loss on survival of patients with nasopharyngeal carcinoma treated with intensity-modulated radiation therapy [J]. *Radiat Oncol*, 2015, 10(1): 136.
- [14] 张春东, 赵大伟, 赵淑梅. 放疗联合 5-Fu 和顺铂治疗晚期鼻咽癌临床观察 [J]. *中国肿瘤临床与康复*, 2008, 15(3): 251 - 252.
- [15] 宫友陵, 许峰, 李志平, 等. 同步放化疗对局部晚期鼻咽癌患者营养状况的影响 [J]. *中国肿瘤临床与康复*, 2007, 14(1): 88 - 91.

收稿日期: 2017-07-27 修回日期: 2017-09-12 编辑: 王国品

· 临床研究 ·

单孔与传统三孔胸腔镜手术治疗肺癌 对患者术后应激反应的影响

谢建将, 陈敏东, 陈曲海, 陈文广, 梁登峰, 徐子迅, 白文杰
广州市第一人民医院胸外科, 广东 广州 510180

摘要: **目的** 分析比较单孔与传统三孔胸腔镜手术治疗肺癌对患者术后应激反应的影响, 以进一步探讨单孔胸腔镜技术在肺癌患者外科手术治疗中的临床应用价值。**方法** 选择 2015 年 3 月至 2017 年 3 月胸外科收治的行胸腔镜肺叶切除及系统性淋巴结清扫的肺癌患者 186 例作为研究对象, 其中单孔胸腔镜组(单孔组)102 例, 三孔胸腔镜组(三孔组)84 例, 比较两组患者围术期情况、术后应激反应指标和炎症反应指标的变化情况。**结果** 单孔组患者的手术时间、术中出血量、淋巴结清扫数目与三孔组相比, 差异均无统计学意义(P 均 > 0.05); 但单孔组患者的术后胸腔管留置时间明显短于三孔组[(4.3 ± 1.3) d vs (5.9 ± 1.7) d, $P < 0.05$]。术后第 1 天和第 7 天, 单孔组患者的皮质醇、生长激素和前列腺素 E2 (PGE₂) 水平均明显低于三孔组(P 均 < 0.05), 但两组的促肾上腺皮质激素 (ACTH) 水平相比差异无统计学意义(P 均 > 0.05); 单孔组患者的 C 反应蛋白 (CRP)、降钙素原 (PCT) 和白细胞介素 (IL)-6 水平也明显低于三孔组(P 均 < 0.05), 差异均具有统计学意义(P 均 < 0.05)。**结论** 单孔胸腔镜手术治疗肺癌, 较传统三孔胸腔镜手术更有利于改善患者围术期指标, 减轻机体术后的应激反应和炎症反应, 促进患者术后的康复。

关键词: 胸腔镜手术, 单孔, 三孔; 肺癌; 应激反应; 炎症反应

中图分类号: R 734.2 **文献标识码:** B **文章编号:** 1674-8182(2018)01-0084-04

Effect of uniportal and traditional three-port video-assisted thoracoscopic surgery on the postoperative stress response in lung cancer patients

XIE Jian-jiang, CHEN Min-dong, CHEN Qu-hai, CHEN Wen-guang, LIANG Deng-feng, XU Zi-xun, BAI Wen-jie
Department of Thoracic Surgery, Guangzhou First Municipal People's Hospital, Guangzhou, Guangdong 510180, China

Abstract: Objective To compare the effect of uniportal and traditional three-port video-assisted thoracoscopic surgery (VATS) on the postoperative stress response in lung cancer patients. **Methods** The 186 lung cancer patients who