

· 论 著 ·

影响鼻咽癌预后的相关因素分析

陈贤明, 黄少华, 杨帆, 王茂鑫

〔摘要〕 目的 回顾性分析鼻咽癌患者临床资料,探讨影响鼻咽癌预后的相关因素。方法 总结 2006 年 1 月 1 日 - 2012 年 9 月 1 日就诊于南京军区福州总医院的 1286 例鼻咽癌患者的病理类型、血清 EBV-IgA 检测结果、年龄、性别、T 分期、N 分期、治疗方式、复发、远处转移等临床资料,并随访其生存率。用 Kaplan-Meier 法进行生存分析,Log-Rank 法检验组间生存率差异。Cox 回归模型进行多因素分析。结果 单因素分析结果显示,T 分期、N 分期、临床分期是影响鼻咽癌的预后因素($P < 0.05$),而性别、病理类型、血清 EBV-IgA 阳性、治疗方式等对预后无明显影响($P > 0.05$)。多因素分析结果显示,年龄、T 分期、N 分期、治疗方式是影响鼻咽癌预后的独立危险因素($P < 0.05$)。结论 年龄、T 分期、N 分期、治疗方式是影响鼻咽癌预后的独立危险因素。T 分期、N 分期、临床分期越晚,预后越差,综合治疗比单纯放疗预后好,性别、病理类型、血清 EBV-IgA 阳性对鼻咽癌预后无明显影响。

〔关键词〕 鼻咽癌; 临床表现; 预后

〔中图分类号〕 R739.6 〔文献标志码〕 A doi:10.3969/j.issn.1672-271X.2014.06.008

Analysis of factors related to the NPC patients' prognosis

CHEN Xian-ming, HUANG Shao-hua, YANG Fan, WANG Mao-xin. Department Of Otolaryngology Head and Neck Surgery, Fuzhou General Hospital of Nanjing Military Command, PLA, Fuzhou, Fujian 350025, China

〔Abstract〕 Objective To investigate the factors related to the NPC patients' prognosis. Methods Clinical data of 1286 NPC patients received treatment in Fuzhou General Hospital of Nanjing Military Command from Jan 1, 2006 to Sep 1, 2012 were studied retrospectively. The data included pathological types, results of serum EBV-IgA, age, T stage, N stage, treatment methods, recurrence and metastasis, and the patients' survival condition. Kaplan-Meier was used to survival analysis and Log-Rank was used to test the difference of survival rate among the study groups respectively. In addition, Cox regression mode was used for multiple factors analysis. Results Single factor analysis showed that T stage, N stage and clinical stage were statistical difference in the influence on prognosis ($P < 0.05$), while the gender, pathological types and positive rate of serum EBV-IgA were not ($P > 0.05$). Multiple factor analysis exhibited that the age, T stage, N stage, clinic stage and treatment methods were statistical different in the influence on prognosis ($P < 0.05$). Conclusion It was found that the age, T stage, N stage, treatment were significant correlation with the prognosis of nasopharyngeal carcinoma by multivariate study. The later the T, N stage were, clinical stage, the worse the prognosis were. The comprehensive treatment is better than radiotherapy alone.

〔Key words〕 nasopharyngeal carcinoma (NPC); clinical manifestations; prognosis

鼻咽癌是我国南方地区发病率较高的头颈部肿瘤,由于其发生部位特殊,对放射治疗敏感,一般首先采取放疗。虽然近年放疗技术和治疗手段有较大改进,但鼻咽癌总体治愈率仍徘徊在 60% ~ 80%^[1]。本文回顾性分析我院收治的 1286 例鼻咽癌患者的临床资料和预后,分析影响鼻咽癌预后的相关因素。

1 对象与方法

1.1 研究对象 2006 年 1 月 1 日 - 2012 年 9 月 1 日就诊于南京军区福州总医院的初诊鼻咽癌患者。所有患者均经病理诊断,具有详细的病例资料。

1.2 研究方法 病案室查阅病历,登记患者性别、年龄、TNM 分期、病理类型、血清 EBV-IgA 检验结果、复发和转移情况、治疗方式。通过电话、信件及门诊随访得到患者的生存信息。所有病例随访均超过 1 年。病理分型采用 WHO (1991) 分型方法。TNM 分期采用 AJCC (2002) 分期。治疗方式分组: 1286 例中,单纯放疗组 405 例,综合治疗组 881 例。采用直线加速器放疗,放疗的剂量为 60 ~ 74 Gy。所有配合使用化疗的患者均归入综合治疗组。化疗包括诱导化疗、同步放化疗、辅助性化疗及各种化疗方式联合应用。

1.3 统计学处理 采用 SPSS 16.0 软件包进行分析。Kaplan-Meier 法进行生存分析,Log-Rank 法检验组间生存率之间的差异。多因素分析是将性别、

年龄、T 分期、N 分期、临床分期、血清 EBV-IgA 检验结果、治疗方式 7 个变量代入 COX 回归模型中进行分析。临床分期与 T、N 分期相关性较强,故不重复做多因素分析。 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结 果

2.1 一般情况 1286 例鼻咽癌患者中,男 929 例,女 357 例,男女比例为 2.6:1。年龄最小者 12 岁,最大 83 岁,中位年龄为 47 岁。病理类型 WHO- I 型 76 例,WHO- II/Ⅲ型 1210 例。随访期内 1286 例中出现复发 61 例,复发率 4.7%,其中 WHO- I 型 7 例(9.2%),WHO- II/Ⅲ型 54 例(4.5%)。共有 205 例(15.9%)出现了转移。

2.2 生存率状况 随访时间为 0~91 个月,平均 31.92 个月,其中失访 205 例,随访率为 84.1%,1286 例鼻咽癌患者中死亡 273 例,总的 1 年生存率为 84%,3 年生存率为 72%,5 年生存率为 65%。

2.3 单因素分析结果 采用 Kaplan-Meier 法对 1286 例鼻咽癌患者进行单因素分析,寻找与鼻咽癌预后相关的因素。列入的相关因素包括:病理类型、性别、血清 EBV-IgA、T 分期、N 分期、治疗方式,计算患者的生存率。组间比较用 Log-Rank 检验。结果见表 1。从表 1 可以看出,肿瘤的 T 分期、N 分期、临床分期是影响鼻咽癌的预后因素(P 均 <0.05)。T 分期、N 分期、临床分期较高者预后显著更差。而性别、病理类型、血清 EBV-IgA 情况、治疗方式对鼻咽癌预后无明显影响($P>0.05$)。

2.4 多因素分析结果 由于未将年龄分段,故不能对年龄进行单因素分析,但可进行多因素分析。临床分期主要由 T 分期、N 分期决定,多因素分析时会互相影响,故不将临床分期引入多因素分析,只将病理分组、年龄、性别、T 分期、N 分期、EBV-IgA、治疗方式引入 Cox 回归模型进行分析。结果表明年龄、T 分期、N 分期、治疗方式是影响鼻咽癌预后的独立危险因素(P 均 <0.05)。

表 1 影响鼻咽癌预后的单因素分析结果(例)						
因素	<i>n</i>	1 年生存 率(%)	3 年生存 率(%)	5 年生存 率(%)	Log Rank 值	<i>P</i> 值
性别						
女	357	86	73	70	1.758	0.185
男	929	84	72	63		
病理分型						
WHO-I型	76	84	67	67	0.152	0.697
WHO-II/Ⅲ	1210	84	72	65		
EBV-IgA						
阳性	681	85	74	64	0.361	0.548
阴性	123	84	72	66		
T 分期						
T1	191	93	88	83	33.464	0.000
T2	565	85	73	65		
T3	324	82	67	61		
T4	206	77	58	47		
N 分期						
N0	170	88	79	72	46.247	0.000
N1	444	87	78	75		
N2	566	83	69	60		
N3	106	71	50	29		
临床分期						
I	31	96	84	84	93.525	0.000
II	316	92	85	82		
III	610	87	74	67		
IV	329	71	54	37		
治疗方式						
单纯放疗	405	83	71	65	0.061	0.805
综合治疗	881	85	72	64		

3 讨 论

鼻咽癌是我国南方常见的恶性肿瘤,其发病率在我国南方高发区位居头颈部恶性肿瘤第一位,全身恶性肿瘤第八位。根据 WHO(1991)鼻咽癌病理分型标准,福建地区与非高发区相比,鼻咽癌的病理类型以非角化型为主,对放射治疗敏感,但易发生局部及远处转移。虽然放疗技术不断提高,放疗设备

表 2 鼻咽癌预后的多因素分析结果

因素	B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95.0% CI for Exp(B)	
							Lower	Upper
病理分组	-0.013	0.318	0.002	1	0.967	0.987	0.529	1.841
年龄	0.035	0.007	28.327	1	0.000	1.036	1.022	1.049
性别	-0.097	0.182	0.285	1	0.593	0.907	0.635	1.297
T 分期	0.311	0.085	13.434	1	0.000	1.365	1.156	1.612
N 分期	0.596	0.104	32.753	1	0.000	1.815	1.480	2.226
EBV-IgA	-0.225	0.210	1.154	1	0.283	0.798	0.529	1.204
治疗方式	-0.376	0.192	3.838	1	0.050	0.686	0.471	1.000

不断改进,配合使用化疗药物,鼻咽癌的生存率有了较大的提高,但 5 年生存率仍为 60% ~ 80%^[1],依然是威胁人类健康的重要疾病之一。

鼻咽癌的预后不仅与病理类型有关,还与其他多种因素有关。鼻咽癌好发于男性,文献报道男女患病的比例约为 2 ~ 3 : 1。本组资料中男性占 72.2% (929/1286),女性占 27.8% (357/1286),男女比例为 2.6 : 1。性别对鼻咽癌预后的影响文献报道不一。Teo 等^[2]回顾性分析 903 例鼻咽癌患者性别与预后的关系,结果显示男性和女性患者 5 年生存率分别为 62.7%、75.5%,差异有统计学意义($P < 0.05$)。本研究中女性和男性 1、3、5 年生存率分别为 86%、73%、70% 和 84%、72%、63%,女性的生存率比男性高,但是差异无统计学意义($P > 0.05$)。性别是否影响鼻咽癌预后尚有待进一步研究证实。

年龄与鼻咽癌患者预后存在密切关系。Yeh 等^[3]研究发现老年鼻咽癌患者(>50 岁组)的生存率与青壮年患者(≤50 岁组)相比明显更低,5 年总生存率分别为 48.0% 和 68.0% ($P < 0.05$),无瘤生存率分别为 43.0% 和 59.0% ($P < 0.05$),因此认为年龄是影响生存的独立预后因素。覃慕萍等^[4]将 352 例鼻咽癌患者按年龄段分成 3 组,其中 <30 岁组 20 例,30 ~ 59 岁 284 例,≥60 岁 48 例,分析年龄与预后的关系,发现大年龄患者组预后明显更差($P < 0.01$)。本组多因素研究发现,年龄是影响鼻咽癌预后的独立危险因素($P < 0.05$),老年患者的预后更差,这可能与老年患者多合并有其他慢性疾病,机体的免疫力低下,对治疗的耐受能力差有关。

检测血清 EBV-IgA 对鼻咽癌的早期诊断有提示作用,但是其对鼻咽癌预后的判断意义还存在争议。蔡永林等^[5]通过研究鼻咽癌患者放疗前后血清 EBV-IgA 水平与预后的关系发现,血清 EBV-IgA 水平是鼻咽癌无进展生存率的一个独立预后因素,但是对 3 年总生存率并无影响($P > 0.05$)。Twu 等^[6]则认为 EBV-IgA 与鼻咽癌的无复发生存率、总生存率无关,不能作为预测鼻咽癌患者的指标。本组鼻咽癌患者中,血清 EBV-IgA 阳性者 681 例,阴性者 123 例,统计学分析表明其 1、3、5 年总生存率的差异均无统计学意义($P > 0.05$)。以前的研究多采用的对照方法以放疗前抗体水平滴度高或低之间或放疗前后抗体水平滴度变化作为对照,分析两组间的预后差异。而本组采用放疗前抗体阴性和阳性为对照,类似报道较少,得出的结论具有一定参考意义。

Ho 等^[7]研究了 99 例不同 T 分期鼻咽癌与预后的关系,其中 T1 21 例,T2 28 例,T3 30 例,T4 20 例,

用 Kaplan-Meier 法进行单因素分析,结果表明鼻咽癌不同 T 分期的预后具有显著差异。生存曲线图显示,T 分期越高,预后越差。T1 与 T2 的生存曲线接近,T3 与 T4 的生存曲线接近。本研究中单因素分析结果显示肿瘤的不同 T 分期的预后具有明显的差异,分期越高,预后越差。与 T 分期相比,N 分期被认为是与预后关系更密切的因素,因为 N 分期越晚,远处转移的发生率越高。Guigay 等^[8]研究发现 N1 期鼻咽癌患者的 10 年远处转移发生率为 33%,而 N2 ~ N3 期鼻咽癌患者的 10 年远处转移发生率达 70%。韩露等^[9]分析 305 例不同 N 分期的鼻咽癌与预后的关系,其中 N0 29 例,N1 129 例,N2 126 例,N3 21 例,结果发现不同的 N 分期预后具有显著差异($P < 0.01$)。本研究中不同 N 分期的患者预后具有显著差异,特别是 N3 的患者 5 年生存率只有 29%。

鼻咽癌的治疗方式主要为放射治疗。近几十年来放疗技术进步,配合化疗药物的应用使鼻咽癌的生存率有了改善。单纯放疗在早期鼻咽癌患者中能取得满意的效果,但晚期鼻咽癌患者联合使用化疗是鼻咽癌治疗的主流方式。Xu 等^[10]研究报道 1706 例鼻咽癌患者(其中Ⅲ、Ⅳ期 1284 例),单纯放疗组为 1081 例,诱导化疗 + 放疗组为 625 例,诱导化疗的方案是顺铂(DDP)80 mg/m² · d 1 ~ 3 d,5-氟尿嘧啶(5-FU)750 mg/m² · d 1 ~ 5 d。中位随访时间为 75 个月。结果显示:单纯放疗组与诱导化疗 + 放疗组的 5 年总生存率分别为 63.7% 和 68.9% ($P < 0.01$),差异有统计学意义。但是诱导化疗的作用也存在争议。Chua 等^[11]对 2 项Ⅲ期临床试验汇总分析发现,在中晚期鼻咽癌患者中,诱导化疗 + 放疗与单纯放疗患者的生存率无明显差异。同步放化疗的优势主要是与放疗有协同杀伤肿瘤细胞的作用,增加放疗的敏感性,认为是最有效的化疗方式。Lin 等^[12]进行了一项Ⅲ期随机临床试验研究发现,同步放化疗对局部晚期鼻咽癌患者生存率的提高具有明显的优势。该研究选取了 284 例无远处转移,均为临床Ⅲ ~ Ⅳ期的鼻咽癌患者作为研究对象,结果显示单纯放疗组与同步放化疗组 5 年总生存率分别为 54.2% 和 72.3% ($P < 0.01$),无进展生存率分别为 53.0% 和 71.6% ($P < 0.01$),差异均有统计学意义。Zhang 等^[13]的 Meta 分析同样发现同步放化疗较单纯放疗能显著提高鼻咽癌患者的总生存率。辅助性化疗是鼻咽癌治疗中最具争议的化疗方式。Chi 等^[14]进行了一项期随机临床试验研究,共有 154 例符合条件的患者纳入研究,随机分成单纯放疗组和

(下转第 604 页)

- [5] Ling Z, Kong J, Liu F, et al. Molecular analysis of the diversity of vaginal microbiota associated with bacterial vaginosis [J]. BMC Genomics, 2010, 11(1): 488.
 - [6] Gloor GB, Hummelen R, Macklaim JM, et al. Microbiome profiling by illumina sequencing of combinatorial sequence-tagged PCR products [J]. PLoS One, 2010, 5(10): 15406.
 - [7] Hummelen R, Fernandes AD, Macklaim JM, et al. Deep sequencing of the vaginal microbiota of women with HIV [J]. PLoS One, 2010, 5(8): 12078.
 - [8] Hamady M, Lozupone C, Knight R. Fast unfrac: facilitating high-throughput phylogenetic analyses of microbial communities including analysis of pyrosequencing and phylochip data [J]. ISME J, 2010, 4(1): 17-27.
 - [9] Caporaso JG, Kuczynski J, Stombaugh J, et al. QiimeE allows analysis of high-throughput community sequencing data [J]. Nat Methods, 2010, 7(5): 335-336.
 - [10] Segata N, Izard J, Waldron L, et al. Metagenomic biomarker discovery and explanation [J]. Genome Biol, 2011, 12(6): 60.
 - [11] McFarland LV. Normal flora: diversity and functions [J]. Microb Ecol Health Dis, 2000, 12: 193-207.
 - [12] Williams AB, Yu C, Tashima K, et al. Evaluation of two self-care treatments for vaginal candidiasis in women with HIV [J]. J Assoc Nuress AIDS Care, 2001, 12(6): 51-57.
 - [13] 凌宗欣. 女性生殖道微生物群落菌群多样性变化与生殖道感染的相关性研究 [D]. 浙江大学, 2012, 25.
 - [14] Liu F, Liao Q, Liu Z. Mannose-binding lectin and vulvovaginal candidiasis [J]. Int J Gynaecol Obstet, 2006, 92(1): 43-47.
 - [15] 张迪, 初晓玲, 楼小伟, 等. 203 株血培养病原菌的分布和耐药情况分析 [J]. 东南国防医药, 2014, 16(4): 416-417.
- (收稿日期: 2014-09-22; 修回日期: 2014-10-24)
(本文编辑: 张仲书; 英文编辑: 王建东)

(上接第 586 页)

放疗 + 辅助性化疗组, 结果显示, 单纯放疗组和放疗 + 辅助性化疗组 5 年总生存率分别为 60.5% 和 54.5% ($P = 0.50$), 无复发生存率分别为 49.5% 和 54.4% ($P = 0.38$), 辅助性化疗无论在总生存率还是在无复发生存率上均未显示出明显的优势, 而且还增加了毒性反应。Kwong 等^[15]的研究表明辅助性化疗并不能提高鼻咽癌患者的生存率。本研究将放疗配合化疗的患者归为综合治疗组, 包括诱导化疗、同步放化疗、辅助性化疗及它们的组合, 与单纯放疗相比, 单因素分析预后的差异并无统计学意义, 但是多因素分析预后的差异有统计学意义。由于多因素分析是校正后的分析结果, 因此认为综合治疗的鼻咽癌患者生存率高于单纯放疗。

鼻咽癌在我国南方地区发病率高, 研究影响鼻咽癌预后相关因素, 有利于进一步提高鼻咽癌生存率。

【参考文献】

- [1] Xu T, Zhu G, He X, et al. A phase III randomized study comparing neoadjuvant chemotherapy with concurrent chemotherapy combined with radiotherapy for locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: Updated long-term survival outcomes [J]. Oral Oncol, 2014, 50(2): 71-76.
 - [2] Teo P, Yu P, Lee WY, et al. Significant prognosticators after primary radiotherapy in 903 nondisseminated nasopharyngeal carcinoma evaluated by computer tomography [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1996, 36(2): 291-304.
 - [3] Yeh SA, Tang Y, Lui CC, et al. Treatment outcomes and late complications of 849 patients with nasopharyngeal carcinoma treated with radiotherapy alone [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2005, 62(3): 672-679.
 - [4] 覃慕萍, 胡晓桦, 岑洪, 等. 鼻咽癌的临床特点及预后因素分析 [J]. 广西医学, 2012, 34(6): 721-724.
 - [5] 蔡永林, 李军, 陆爱英, 等. 血清 EB 病毒抗体水平与鼻咽癌患者预后的关系 [J]. 中华实验和临床病毒学杂志, 2013, 27(2): 119-122.
 - [6] Twu CW, Wang WY, Liang WM, et al. Comparison of the prognostic impact of serum anti-EBV antibody and plasma EBV DNA assays in nasopharyngeal carcinoma [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2007, 67(1): 130-137.
 - [7] Ho HC, Lee MS, Hsiao SH, et al. Prognostic influence of parapharyngeal extension in nasopharyngeal carcinoma [J]. Acta Otolaryngol, 2008, 128(7): 790-798.
 - [8] Guigay J, Temam S, Bourhis J, et al. Nasopharyngeal carcinoma and therapeutic management: the place of chemotherapy [J]. Ann Oncol, 2006, 17(suppl 10): 304-307.
 - [9] 韩露, 林少俊, 潘建基, 等. 305 例鼻咽癌调强放疗预后因素分析 [J]. 癌症, 2010, 29(2): 153-158.
 - [10] 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(1): 94-99.
 - [11] Chua DT, Ma J, Sham JS, et al. Improvement of survival after addition of induction chemotherapy to radiotherapy in patients with early-stage nasopharyngeal carcinoma: Subgroup analysis of two Phase III trials [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2006, 65(5): 1300-1306.
 - [12] Lin JC, Jan JS, Hsu CY, et al. Phase III study of concurrent chemoradiotherapy versus radiotherapy alone for advanced nasopharyngeal carcinoma: positive effect on overall and progression-free survival [J]. J Clin Oncol, 2003, 21(4): 631-637.
 - [13] Zhang L, Zhao C, Ghimire B, et al. The role of concurrent chemoradiotherapy in the treatment of locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma among endemic population: a meta-analysis of the phase III randomized trials [J]. BMC Cancer, 2010, 10: 558.
 - [14] Chi KH, Chang YC, Guo WY, et al. A phase III study of adjuvant chemotherapy in advanced nasopharyngeal carcinoma patients [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2002, 52(5): 1238-1244.
 - [15] Kwong D, Sham J, Au G. 27: Five-year update on a randomized factorial study on concurrent and adjuvant chemotherapy for advanced nasopharyngeal carcinoma [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2006, 66(3): S15-S16.
- (收稿日期: 2014-07-16; 修回日期: 2014-08-04)
(本文编辑: 齐名; 英文编辑: 王建东)