

## 局部区域晚期鼻咽癌患者治疗后失败风险随时间变化的探讨

周 树, 刘松然, 陈 晨, 刘 珊, 王冠男, 夏云飞

(肿瘤医学协同创新中心//华南肿瘤学国家重点实验室//中山大学肿瘤防治中心 放疗科, 广东 广州 510060)

**摘要:**【目的】探讨局部区域晚期鼻咽癌患者治疗后的失败风险随时间变化的规律,为个体化随访提供参考。【方法】研究纳入了2009–2010年556例接受调强放疗的局部区域晚期鼻咽癌患者,使用寿命表法计算无失败生存率及年度失败风险率,用率差可信区间评估不同失败风险率差异的大小。【结果】本研究中位随访83个月,至最后随访日期,共有119例患者发生了治疗失败事件,患者5年无失败生存率为80.6%,失败风险曲线在前两年上升达到峰值,随后缓慢下降。各期峰值年份与随后年份的失败风险发生率比较结果如下:Ⅲ期患者第2年比第5年高3.2%( $P<0.05$ );ⅣB期患者第2年比第4年高18.4%( $P<0.05$ ),其余结果无统计学差异。此外,ⅣB期患者的失败风险在前两年显著高于Ⅲ期患者,在第二年显著高于ⅣA期患者。【结论】局部区域晚期鼻咽癌患者的失败风险曲线在第2年达到相对峰值。Ⅲ期患者建议在治疗后3–4年内保持相对高的随访频率;ⅣA期患者在3–5年内不建议降低随访频率;ⅣB期患者在2–3年内不建议降低随访频率,并且在前两年内需要相对其他期别患者更高的随访频率。

**关键词:**鼻咽癌;随访;失败风险率;无失败生存

**中图分类号:**R73 **文献标志码:**A **文章编号:**1672–3554(2018)03–0363–06

## Analysis of Changes in Failure Risk Over Time of Patients with Locoregionally Advanced Nasopharyngeal Carcinoma

ZHOU Shu, LIU Song-ran, CHEN Chen, LIU Shan, WANG Guan-nan, XIA Yun-fei

(Department of Radiation Oncology, Sun Yat-sen University Cancer Center//State Key Laboratory of Oncology in South China//Collaborative Innovation Center for Cancer Medicine, Guangzhou 510060, China)

Corresponding to: XIA Yun-fei, E-mail: xiayf1962@126.com

**Abstract:**【Objective】This study aims to investigate the changes in risk of disease failure in patients with locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma (NPC) after treatment over time and provide reference for individualized follow-up.【Methods】556 patients receiving intensity-modulated radiotherapy (IMRT) from 2009 to 2010 were analyzed. The failure free survival (FFS) and annual hazard rates of disease failure were estimated using the life-table method. We also used the difference confidence interval to evaluate the difference between different failure risk rates.【Results】The median follow-up in study was 83 months. A total of 119 patients experienced the treatment failure during the follow-up period. The 5-year failure-free survival rate of the whole cohort was 80.6% and the curve of failure risk showed an increase in the first two years and a slow decline after two years. The comparison of the rates of failure risk in different stages between the peak year and the subsequent years were as follow: For patients with stage Ⅲ, failure risk rate of the second year was significantly 3.2% higher than that in the fifth year; Rate of the second year was significantly 18.4% higher than that in the fourth year for patients with stage ⅣB. No significantly difference was found in other results. Additionally, the risks of failure in patients with ⅣB were significantly higher than that in patients with stage Ⅲ in the first

收稿日期:2018-03-02

基金项目:国家重点研发计划精准医学研究(2016YFC0904600);广东省自然科学基金(2017A030310217);广州市珠江科技新星专项资助(201710010162)

作者简介:周树,博士研究生,医师,研究方向:鼻咽癌的放射治疗,E-mail: zhoushu@sysucc.org.cn;夏云飞,通信作者,医学博士,主任医师,研究方向:鼻咽癌、神经肿瘤及淋巴瘤的放射治疗及肿瘤放射生物学研究,E-mail: xiayf1962@126.com

two years and in patients with stage IVA in the second year. 【Conclusion】 The curve of failure risk for patients with locoregionally advanced NPC reached a relative peak in the second year. It is recommended that patients with stage III maintain a relatively high follow-up frequency within 3-4 years after treatment; Patients in stage IVA were not recommended to reduce the frequency of follow-up within 3-5 years; It was recommended that the frequency of follow-up could not be reduced within 2-3 years, and should be given a more intensive follow-up strategy than patients with stage III-IVA in the first two years.

**Key words:** nasopharyngeal carcinoma; follow-up; rate of failure risk; failure-free survival

[J SUN Yat-sen Univ (Med Sci), 2018, 39(3): 363-368]

鼻咽癌(nasopharyngeal carcinoma, NPC)是一种起源于鼻咽上皮的恶性肿瘤,具有独特的地域分布格局,高发于东南亚及我国华南地区,尤其是在广东<sup>[1-2]</sup>。过去的30年里,由于放疗技术的进步,化疗的广泛应用,鼻咽癌的总体疗效有了显著提高,早期患者可以获得长期有效的控制,远处转移成为治疗失败的主要模式<sup>[3-4]</sup>。随着挽救治疗的有效性不断提高,相当部分治疗失败的患者也能获得长期生存<sup>[5]</sup>。在随访过程中若能及时发现可能存在的转移或复发病灶,使这部分患者及早进行治疗,对改善鼻咽癌患者的整体预后具有较大的临床意义。目前临床上对鼻咽癌患者治疗后的随访主要遵循指南的推荐,对于所有患者采取统一的随访策略。然而,鼻咽癌患者不同分期,预后是存在明显差异的,即治疗后失败发生的风险存在显著差异,如果所有的患者按照统一的随访方案随访可能会导致一部分患者未能及时发现疾病的进展,耽误挽救治疗的进行。因此,有必要开展对鼻咽癌治疗后的失败规律的研究,并基于研究结果提出更合理的个体化随访建议。本研究纳入具有相对较高治疗失败倾向的局部区域晚期(III-IVB期)鼻咽癌患者,分析其随访过程中的失败风险随时间变化的规律,以期为个体化随访方案的建立提供参考。

## 1 材料与方法

### 1.1 病例资料

本研究连续收集了2009年1月至2010年12月在本中心接受治疗的鼻咽癌患者共3071例。基于此样本,本研究的纳入标准包括:①我院初诊为III-IVB期的患者;②接受了完整根治性调强放射治疗(intensity-modulated radiotherapy, IMRT);③临床资料完整;④治疗后五年内具有明确的生

存状态。依据此,我们剔除了非初诊III-IVB期患者555例(I-II期126例,转移275例,复发154例),没有接受IMRT放疗患者1546例,医疗记录资料不完整352例以及5年内失访患者62例,最终筛选了556例患者纳入本研究。所有患者根据第七版UICC/AJCC分期进行重分期。

### 1.2 治疗

1.2.1 放射治疗 全部患者采用根治性IMRT治疗。IMRT技术:患者取仰卧位,选择适当头枕,颈肩部用热塑模固定。CT增强扫描,从头顶到锁骨下3 cm范围,取3 mm的层厚进行逐层扫描。CT图像传输到放射治疗的计划系统进行图像重建和确认。根据国际辐射单位与测量委员会(International Commission on Radiation Units and Measurements, ICRU)62号文件,结合MRI图像在CT图像上对靶区和危及器官进行逐层勾画。处方剂量为:鼻咽原发灶为68~70 Gy/30~33 F;高危区为60 Gy/30 F;低危区以及淋巴引流区为54 Gy/30 F;颈部受累淋巴结为64~68 Gy/30~33 F。

1.2.2 化疗 化疗时相包括诱导,同期和辅助化疗。化疗方案的选择和治疗程数由临床医生决定。所有化疗主要采取以铂类为基础的方案。同步化疗方案:主要采取顺铂/奈达铂单药每周注射方案,4~7程;或每3周给药1次,2~3程。诱导化疗方案:多西他赛/紫杉醇加顺铂/奈达铂,或顺铂/奈达铂加氟尿嘧啶,或多西紫杉醇/紫杉醇加顺铂/奈达铂加上氟尿嘧啶,每3周给药1次,2~3程。辅助化疗方案:顺铂/奈达铂加氟尿嘧啶,每3周给药1次,2~3程。

### 1.3 随访

所有患者通过电话和/或门诊进行随访。从治疗结束后3个月开始,治疗结束2年内每3个月随访1次,2~5年内每6个月随访1次,5年以后1年随访1次。所有患者均在放射治疗结束后3个

月内复查鼻咽及颈部影像学检查以评价鼻咽原发病灶和颈部病灶,复查胸部及上腹部影像学检查以评价内脏器官转移情况,复查全身骨显像以评价骨转移情况。此后,患者每年行一次鼻咽及颈部MRI,胸片或胸部CT,上腹部B超或CT。此外,当患者出现症状时及时行相应部位的检查。随访方法符合本中心鼻咽癌随访原则。末次随访时间为2017年5月31号。

#### 1.4 统计学方法

无失败生存定义为患者从开始治疗至疾病复发、转移或任何原因的死亡所经过的时间,无论哪种事件先发生。失败风险率定义为随访期内每单位年份初期未发生失败事件的人群在该单位年份发生失败事件的概率。删失定义为直到随访结束还未发生结局事件。患者的无失败生存率及每年的失败风险率采用寿命表法计算,率差可信区间评估不同失败风险率差异的大小,采用双侧检验,检验水准 $\alpha=0.05$ 。采用SPSS 22.0版本进行数据分析。

## 2 结果

### 2.1 入组病例特征

研究一共纳入556例局部区域晚期鼻咽癌患者,患者临床基线情况见(表1)。入组患者中位年龄45岁(13~78岁)。在这些人群中,400例(72%)为男性,156例(28%)为女性,符合鼻咽癌流行病学分布特点。Ⅲ-ⅣB期各期的分布为314例(56%),186例(33%)及56例(11%),与既往研究中第七版分期的分布相似<sup>[6]</sup>。

### 2.2 随访及治疗失败情况

入组患者的中位随访时间为83个月。在随访期间,一共有119例患者经历了第一次的治疗

表1 入组鼻咽癌患者的基线情况

Table 1 The baseline of NPC patients

	No. of patients (%)
Age/years	
≤45	289 (52%)
>45	267 (48%)
Sex	
Male	400 (72%)
Female	156 (28%)
Tumor stage	
T1	15 (3%)
T2	70 (13%)
T3	273 (49%)
T4	198 (35%)
Node stage	
N0	42 (8%)
N1	197 (35%)
N2	261 (47%)
N3	56 (10%)
TNM stage	
Ⅲ	314 (56%)
ⅣA	186 (33%)
ⅣB	56 (11%)
FU/months	
Median	83 (4-100)

失败事件,其中有108例(91%)发生在5年内,根据既往鼻咽癌的相关研究以5年疗效评价为金标准,因此本研究分析的失败风险率随访年限设为5年。在108例患者中,有35例发生了局部区域复发事件,63例发生了远处转移事件以及29例发生了死亡事件。整体患者5年随访期内治疗失败风险的变化见(表2)。整体患者5年无失败生存率为80.6%。

表2 Ⅲ-ⅣB期鼻咽癌患者失败风险随时间的变化

Table 2 Changes of failure risk over time in patients with stage Ⅲ-ⅣB nasopharyngeal carcinoma

Years	No.at risk	No. of patients developed the 1st disease failure	Percentage (%)	No. of locoregional recurrence	No.of distant metastasis	No.of death
1	556	29	5.2	6	22	11
2	527	30	5.7	10	23	5
3	497	25	5.0	11	9	2
4	472	17	3.6	6	8	7
5	455	7	1.5	2	1	4

### 2.3 失败风险曲线

整体患者的失败风险曲线在第2年达到峰值,3到5年内缓慢的下降(图1A)。随后我们根据不同的分期进行了分析,不同分期患者的风险曲线图见(图1B)。

Ⅲ期患者,第2年有个相对的高峰值,3~5年内缓慢的下降。ⅣA期患者,在5年内有两个峰值,分别是第1年和第3年。第4到第5年同样是缓慢下降。对于ⅣB期患者,总体的失败风险率都高于Ⅲ-ⅣA期患者,其失败风险曲线在第2年达到了明显的高峰,第3年相对明显下降,第4年到第5年则是缓慢降低。

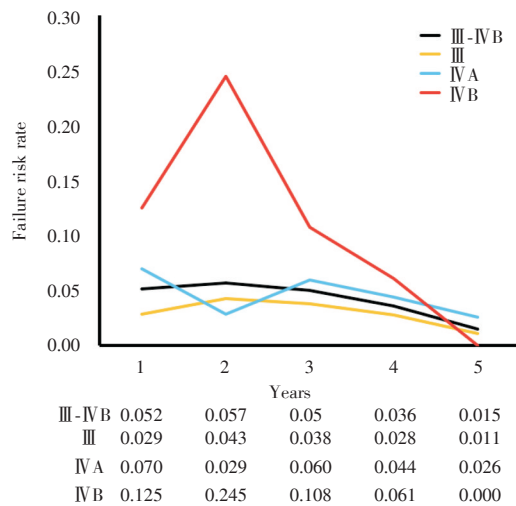


图1 Ⅲ-ⅣB期鼻咽癌患者的失败风险曲线及不同分期的失败风险曲线

Fig.1 Curves of failure risk rates in patients with stage III-IVB nasopharyngeal carcinoma and stratified by stage

### 2.4 失败风险分析

从失败风险曲线(图1)我们可以看到,Ⅲ、ⅣA及ⅣB期患者的曲线在达到峰值后的每年都是呈现下降趋势的,因此我们在不同分期患者中,进行了峰值年份失败风险率与峰值年后失败风险率的比较(表3)。在Ⅲ期患者中,第2年比第5年失败风险率高3.2%( $P<0.05$ )。在ⅣA期患者中,第3年比第4年和第5年的失败风险率高,但差异无统计学意义。ⅣB期患者,第2年的失败风险比第3年及第4年高13.7%( $P>0.05$ )及18.4%( $P<0.05$ )。ⅣB期患者5年内的失败风险发生率比Ⅲ期患者高30.6%( $P<0.05$ ),比ⅣA患者高23.7%( $P<0.05$ )。随后我们在不同年份中,进行不同分期患者失败

风险率之间的比较(表4)。在第1年,ⅣB期及ⅣA期分别比Ⅲ期患者高9.6%( $P<0.05$ )及4.1%( $P<0.05$ ),ⅣB期患者比ⅣA期患者高5.5%,但差异无统计学意义。在第2年,ⅣB期比Ⅲ期及ⅣA期患者高20.2%( $P<0.05$ )及21.6%( $P<0.05$ )。在第3年及第4年,虽然分期越晚,失败风险越高,但差异均无统计学意义。在第5年,ⅣA期比ⅣB期患者高2.6%( $P<0.05$ )。

## 3 讨论

本研究首次基于局部区域晚期鼻咽癌的随访数据分析了随时间变化的失败风险规律,发现局部区域晚期鼻咽癌患者的失败风险在治疗后第2年有个相对的峰值。ⅣB期患者,前三年的失败风险高于后两年,并且在随访期前两年内,失败风险高于Ⅲ-ⅣA期患者。

结果显示,90%的患者治疗后的失败事件发生在5年内,与Lee等<sup>[7]</sup>的研究结果一致。纳入的局部区域晚期鼻咽癌患者的失败风险曲线并没呈直线下降的趋势,而是在第2年出现了一个相对高峰,这和Liu等<sup>[8]</sup>报道的结果一致。一些研究提出的肿瘤休眠假说或许可以解释这种现象<sup>[9-10]</sup>。这种假说认为由于处于休眠期的肿瘤细胞不生活活跃的增殖,传统的放化疗很难将其有效的清除,而免疫抑制及新生血管生成等因素可能使肿瘤休眠细胞激活,从而引起肿瘤的复发或转移。这种现象在局部区域晚期鼻咽癌中还有待进一步研究证实。

目前指南推荐的随访频率为,第一年1-3个月1次,第二年2-6个月1次,第三到第五年4-8个月1次,5年后每年1次。随访频率是随着时间的推移而下降。本研究在对不同时间失败风险的分析中,Ⅲ期患者第2年与第5年的失败风险率差有统计学意义,这提示了对于Ⅲ期患者,在治疗后的4年内可能都需保持相对高的随访密度。ⅣA期患者年度失败风险发生率之间没有显著差异,提示ⅣA期的患者在治疗后5年内可能需要一致的随访密度。ⅣB期患者随访期前3年的失败风险率为12.5%,24.5%和10.8%,当第2年达到峰值后风险率才呈持续下降趋势,其中第2年的风险率与第4年的风险率差异有统计学意义(表2),这提示了对于ⅣB期患者,在治疗后可能需保持相对高的随访密度直至第4年才可以降低。值得注

表3 III-IVB期鼻咽癌患者峰值年份失败风险率与随后年份失败风险率的比较

Table 3 The comparison between the rates of failure risk in the peak year and the failure rates in the following years in patients with stage III-IVB

Stage	Year	Rate difference(95 %CI)	P Value
III	2y vs. 3y	0.005 (-0.027-0.036)	>0.05
	2y vs. 4y	0.014 (-0.016-0.044)	>0.05
	2y vs. 5y	0.032 (0.006-0.057)	<0.05
IVA	3y vs. 4y	0.015 (-0.033-0.063)	>0.05
	3y vs. 5y	0.033 (-0.011-0.077)	>0.05
IVB	2y vs. 3y	0.137 (-0.020-0.293)	>0.05
	2y vs. 4y	0.184 (0.039-0.330)	<0.05

表4 每一年份不同分期鼻咽癌患者失败风险率间的比较

Table 4 The comparison in each year between the rates of failure risk for nasopharyngeal carcinoma patients with different stages

Year	Stage	Rate difference(95 %CI)	P Value
1	IVB vs. IVA	0.055 (-0.039-0.149)	>0.05
	IVB vs. III	0.096 (0.008-0.185)	<0.05
	IVA vs. III	0.041 (0.001-0.082)	<0.05
2	IVB vs. IVA	0.216 (0.093-0.339)	<0.05
	IVB vs. III	0.202 (0.080-0.325)	<0.05
	IVA vs. III	-0.014 (-0.047-0.020)	>0.05
3	IVB vs. IVA	0.049 (-0.058-0.155)	>0.05
	IVB vs. III	0.070 (-0.032-0.173)	>0.05
	IVA vs. III	0.022 (-0.020-0.064)	>0.05
4	IVB vs. IVA	0.016 (-0.071-0.104)	>0.05
	IVB vs. III	0.032 (-0.052-0.116)	>0.05
	IVA vs. III	0.016 (-0.022-0.053)	>0.05
5	IVB vs. IVA	-0.026 (-0.052--0.001)	<0.05
	IVB vs. III	-0.011 (-0.023-0.001)	>0.05
	IVA vs. III	0.016 (-0.013-0.044)	>0.05

意的是,在不同分期患者失败风险的分析中,IVB期患者在随访初期的前两年比III-IVA期患者的失败风险高(表4),提示我们对于局部晚期鼻咽癌在治疗后的2年内,IVB期患者的随访密度应显著强于III-IVA期患者。

在图1可以看到,IVB期患者的风险曲线在第2年有着明显的峰值,III-IVA期患者的风险曲线则相对低平,没有看到较为锐利的峰值。这种现象在乳腺癌的相关研究<sup>[11]</sup>中也有发现,分期较晚患者和相对早期患者的风险曲线存在明显的差

异,在具有高危因素的患者群体里,其风险曲线在初始诊断后不久就出现尖锐的高峰,相反,在低风险群体里,曲线缺乏明显的尖峰。在本研究中,出现风险曲线差异的原因可能为:①IVB期患者较Ⅲ-IV A期患者具有更高的转移风险,可能在诊断初期就已经出现了微小的转移病灶,但基于目前的影像水平还未能发现。②目前对于局部区域晚期鼻咽癌患者,指南推荐的治疗原则是一致的,但对于IVB期患者,采用和Ⅲ-IV A期患者相同的治疗方案可能强度不够。③随着调强放疗技术及综合治疗方案的广泛应用,目前鼻咽癌的局部控制率已达90%以上<sup>[12]</sup>,对于Ⅲ-IV A期患者,尤其是对具有高危复发风险的IV A期患者,显著地改善了预后,使失败风险的发生极大的降低。

本研究基于调强放射时代局部区域晚期鼻咽癌的大样本长期随访数据,分析了不同分期的患

者治疗后失败随时间发生的规律,并以此为依据提出针对不同分期患者的随访建议。本研究提出的基于不同分期鼻咽癌的随访建议,为鼻咽癌个体化随访方案的最终建立提供了有效的参考。

本研究是一项回顾性分析的研究;我们仅分析了5年的随访数据;未采纳第八版UICC/AJCC分期进行分析,这些是研究的不足之处。因此,有必要扩大病例数,并采用新分期,甚至设计前瞻性多中心研究来进一步检验这些结论。

综上所述,局部区域晚期鼻咽癌患者治疗后,其失败风险并没有随着时间的推移呈线性下降的趋势,而是在前两年先逐渐上升至一个峰值,随后逐步下降。对于Ⅲ期的患者,建议在3~4年内仍然保持第二年的相对高的随访频率,对于IV A期患者,在治疗后的3~5年内不建议降低随访频率,对于IV B期患者,在治疗后的2~3年内不建议降低随访密度。

#### 参考文献

- [1] Lee AW, Ma BB, Ng WT, et al. Management of nasopharyngeal carcinoma: Current practice and future perspective [J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33(29): 3356-3364.
- [2] Wei KR, Zheng RS, Zhang SW, et al. Nasopharyngeal carcinoma incidence and mortality in China in 2010 [J]. *Chin J Cancer*, 2014, 33(8): 381-387.
- [3] Sun X, Su S, Chen C, et al. Long-term outcomes of intensity-modulated radiotherapy for 868 patients with nasopharyngeal carcinoma: an analysis of survival and treatment toxicities [J]. *Radiother Oncol*, 2014, 110(3): 398-403.
- [4] Sun Y, Li WF, Chen NY, et al. Induction chemotherapy plus concurrent chemoradiotherapy versus concurrent chemoradiotherapy alone in locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: A phase 3, multicentre, randomised controlled trial [J]. *Lancet Oncol*, 2016, 17(11): 1509-1520.
- [5] Shen LJ, Wang SY, Xie GF, et al. Subdivision of M category for nasopharyngeal carcinoma with synchronous metastasis: time to expand the M categorization system [J]. *Chin J Cancer*, 2015, 34(3): 40-50.
- [6] Kang M, Zhou P, Li G, et al. Validation of the 8th edition of the UICC/AJCC staging system for nasopharyngeal carcinoma treated with intensity-modulated radiotherapy [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(41): 70586-70594.
- [7] Lee A W, Foo W, Law SC, et al. Recurrent nasopharyngeal carcinoma: The puzzles of long latency [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1999, 44(1): 149-156.
- [8] Liu X, Tang LL, Du XJ, et al. Changes in disease failure risk of nasopharyngeal carcinoma over time: Analysis of 749 patients with long-term follow-up [J]. *J Cancer*, 2017, 8(3): 455-459.
- [9] Giacotti FG. Mechanisms governing metastatic dormancy and reactivation [J]. *Cell*, 2013, 155(4): 750-764.
- [10] Holmgren L, O'reilly MS, Folkman J. Dormancy of micrometastases: Balanced proliferation and apoptosis in the presence of angiogenesis suppression [J]. *Nat Med*, 1995, 1(2): 149-156.
- [11] Jatoi I, Anderson WF, Jeong JH, et al. Breast cancer adjuvant therapy: Time to consider its time-dependent effects [J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(17): 2301-2304.
- [12] Sun X, Su S, Chen C, et al. Long-term outcomes of intensity-modulated radiotherapy for 868 patients with nasopharyngeal carcinoma: An analysis of survival and treatment toxicities [J]. *Radiother Oncol*, 2014, 110(3): 398-403.

(编辑 刘清海)