

初治转移性鼻咽癌预后因素及治疗模式探讨

汪琛¹, 李金高², 邹嵩³, 田允铭⁴, 韩非⁵

(1. 赣州市人民医院肿瘤科, 江西 赣州 341000; 2. 江西省肿瘤医院放疗科, 江西 南昌 330029; 3. 赣州市人民医院放射介入科 江西 赣州 341000; 4. 广东省惠州市中心医院肿瘤科, 广东 惠州 516000; 5. 中山大学肿瘤防治中心, 广东 广州 510060)

摘要:【目的】回顾性分析 230 例初治转移鼻咽癌的独立预后因素以及治疗模式, 筛选出预后较好亚组, 从而提高治疗效果。【方法】选择 230 例符合入组标准的初治鼻咽癌转移病例纳入本研究, 中位年龄 48 岁, 最常见的转移部位为骨(67.0%)、肝(32.6%)、肺(15.7%)等, 全部患者至少接受 1 个疗程的以铂类为基础的联合化疗, 中位化疗周期为 5 个, 将预后不利因素纳入多因素 Cox 比例风险回归模型中分析。【结果】全组中位随访时间为 21 个月, 中位生存时间为 24 个月, 3 年、5 年总生存率分别为 27.8%、16.7%。化疗的整体反应率、有效控制率分别为 55.6%、89.1%, 其中 CR/PR、SD、PD 分别为 55.6%、33.5%、10.9%。影响总生存的独立不利预后因素包括: 卡氏评分 $KPS < 80$ ($P < 0.01$)、 N_2-3 ($P = 0.01$)、合并肝转移 ($P < 0.01$)、转移数目超过 3 个 ($P < 0.01$)、血红蛋白 $< 120 \text{ g/L}$ ($P < 0.01$)、乳酸脱氢酶 $> 245 \text{ U/L}$ ($P < 0.01$)、化疗周期 1~3 个 ($P < 0.001$)、转移灶化疗疗效为 PD 或 SD ($P < 0.001$)、原发灶未接受放疗 ($P < 0.001$)、转移灶未接受处理 ($P < 0.001$)。转移灶的化疗疗效与 KPS、是否合并肝转移、化疗周期、乳酸脱氢酶、是否合并多器官转移、转移数目是否超过 3 个等因素有关。【结论】基于 KPS、N 分期、是否合并肝转移、转移数目、血红蛋白、乳酸脱氢酶、化疗疗效等 7 个独立预后因素有助于预测患者的生存, 同时也有助于临床上更好的筛选出预后较好的群体。部分预后较好的患者采用积极的治疗方式包括 4 个或超过 4 个周期的化疗、原发灶放疗、转移灶处理等能有效患者的提高总生存, 甚至获得长期生存。

关键词: 鼻咽癌; 放疗; 化疗; 反应; 预后

中图分类号: R73 文献标志码: A 文章编号: 1672-3554(2014)06-0880-09

Identify Independent Prognostic Factors and Optimize Treatment of Initial Nasopharyngeal Carcinoma with Distant Metastasis

WANG Chen¹, LI Jin-gao², ZOU Song³, TIAN Yun-ming⁴, HAN Fei⁵

(1. Department of Oncology, Ganzhou People's Hospital, Ganzhou 341000, China; 2. Department of Radiation Oncology, Jiangxi Provincial Cancer Hospital, Nanchang 330029, China; 3. Department of Radioactive Interventional Division, Ganzhou 341000, China; 4. Department of Oncology, Huizhou Municipal Hospital, Guangzhou 516000, China 5. Department of Radiation Oncology, Sun Yat-Sen University Cancer Center, Guangzhou 510060, China)

Abstract: 【Objective】 To identify the independent prognostic factors and optimize the treatment for nasopharyngeal carcinoma (NPC) patients initial with distant metastasis. 【Methods】 A total of 230 patients who met the inclusion criteria were retrospectively analyzed. The median age was 48 years. The most common sites of metastasis was bone (67.0%), then were liver (32.6%) and lung (15.7%). All the patient received at least one cycle of cisplatin-based chemotherapy and the median cycle of chemotherapy was 5. Clinical features, laboratory parameters and treatment modality were compared by univariate and multivariate analyses. 【Results】 The median follow-up time and overall survival time were 21 months and 24 months and the 3-year, 5-year overall survival rates were 27.8%, 16.7%. The overall response and disease control rates of metastatic lesions after chemotherapy were 55.6% and 89.1%. The rates of completed/partial response (CR/PR), stable disease (SD) and progression disease (PD) were 55.6%, 33.5%, and 10.9%. The factors associated with poor survival were $KPS < 80$, N_2-3 , liver metastasis, number of metastasis > 3 , anemia, $LDH > 245 \text{ U/L}$ and number of chemotherapy cycles < 4 , PD/SD, no radiotherapy of primary tumor and no local therapy of metastasis. The factors

收稿日期: 2014-09-10

作者简介: 汪琛, 硕士, 主治医师, E-mail: goestbaby@163.com; * 通信作者: 李金高, 主任医师, 研究方向: 头颈部肿瘤放射治疗, E-mail: lijingao@hotmail.com.

associated with poor response of metastasis were KPS < 80, liver metastasis, LDH > 245 U/L, number of chemotherapy cycles < 4, multiple-organ metastasis and more than 3 metastatic lesions. 【Conclusion】 The prognostic factors of KPS, N classification, liver metastasis, number of lesion, HB level, LDH level and the response to chemotherapy help to predict the survival for NPC patients initial with distant metastasis. A combination of radiotherapy and chemotherapy has survival benefits for selected patients having fewer negative prognosticators

Key words: nasopharyngeal carcinoma; radiotherapy; chemotherapy; response; prognosis

[J SUN Yat-sen Univ (Med Sci), 2014, 35(6):880-888]

鼻咽癌是我国南方地区最为常见的恶性肿瘤之一,尤其是广东发病率高达20/10万~30/10万,其发生主要可能与EB病毒感染、遗传易感性等因素有关^[1-2]。与其他头颈部肿瘤不同的是,95%以上的鼻咽癌具有丰富的毛细淋巴管网,70%~80%的患者初诊就合并颈部转移淋巴结。更为棘手的是,6%~15%的患者初诊时即出现远处转移,骨、肝、肺等是最常见的转移器官^[3-4]。初治鼻咽癌患者一旦出现远处转移,其生存预后较差。大部分研究结果显示其2年的总生存率仅为10%~30%,中位生存时间为9.0~20.0月^[5]。因个体差异较大,初治转移鼻咽癌患者的生存时间由几个月到几年不等,甚至长期生存^[6-9]。既往大部分研究一般将转移鼻咽癌包括初治转移和继发转移当成一个整体进行分析,很少对初治转移这一群体进行单独探讨。目前对于初治转移鼻咽癌治疗缺乏标准的模式,存在一定的争议。尽管全身系统化疗是初治转移鼻咽癌的最主要的方法,但是化疗停止后容易出现肿瘤再次进展。原发灶的放疗一方面可引起严重放疗毒副反应,影响患者生存质量,另一方面原发灶的控制又可有效减少肿瘤负荷,同时能降低死亡风险,取得生存获益。因此如何更好地筛选出预后较好的初治转移鼻咽癌,从而进行积极的综合治疗,提高治疗获益是一个需要解决的问题。本研究回顾分析了一组初治转移鼻咽癌病例,探讨其预后因素和治疗方式,通过对其预后的评估,更好的筛选出预后较好的初治转移鼻咽癌,从而进行积极的治疗,提高治疗获益。

1 材料和方法

1.1 入组条件

2002年1月1日至2009年12月30日就诊于中山肿瘤医院防治中心和江西赣州市人民医院初治鼻咽癌转移患者,符合以下条件的被纳入本

研究:①全部病例均经电子鼻咽镜取得组织活检,病理学确诊为鼻咽癌;②影像学和临床特点支持远处转移(包括后期的随访资料);③至少接受一种抗肿瘤治疗包括放射治疗或化疗;④有完善的实验室检查和随访资料;排除标准:①严重的合并症包括心、肝、肾等合并症;②合并其他恶性肿瘤。所有患者均签署治疗知情同意书。

1.2 治疗前检查

所有病人均有完善的基本资料:包括详细的病史、全面的体格检查、血常规、血生化、EBV相关抗体检测(VCA-IgA, EA-IgA)、胸部CT、腹部超声或CT、鼻咽+颈部磁共振(MRI)、全身核素骨扫描(SPECT)。部分患者采用正电子发射断层显像(PET-CT)。根据既往研究报道,VCA-IgA滴度超过1:20认为阳性^[9]。TNM分期采用2002 AJCC标准。

1.3 治疗方法

1.3.1 化疗方法 患者一线治疗均采用以顺铂为基础的联合化疗方案,其中包括TPF方案(顺铂:第1~3天25~30 mg/m²静脉滴注,紫杉醇:第1天175 mg/m²静脉滴注,5-氟尿嘧啶:第1~5天500 mg/m²静脉持续滴注),PF方案(顺铂:第1~3天25~30 mg/m²静脉滴注,5-氟尿嘧啶:第1~5天750~1000 mg/m²静脉持续滴注),TP方案(顺铂:第1~3天25~30 mg/m²静脉滴注,紫杉醇:第1天175 mg/m²静脉滴注),上述方案均为每3周1次。

1.3.2 原发灶的放射治疗 原发灶的放射治疗方法主要包括常规放射治疗、三维适形放射治疗以及调强放射治疗等,照射范围包括鼻咽病灶+颈部淋巴引流区。其中常规外照射技术主要采用面颈联合野+面颈联合缩野+颈后电子线野+下颈前野等。三维适形放射治疗与调强放射治疗的靶区勾画主要根据ICRU 50号及62号报告定义:鼻咽大体肿瘤体积(GTV-nx)和颈部转移淋巴结(GTV-

nd) 的勾画主要根据影像学和其他临床检查显示的边界,临床靶体积(CTV)分为 CTV1 和 CTV2,其中 CTV1 为 GTV-nx 基础上外扩 5~10 mm,CTV2 在 CTV1 的基础上外扩 5~10 mm+阳性淋巴结所在区域以及需要预防照射的淋巴结引流区。计划靶区体积(PTV)主要根据摆位误差等不确定因素,由计划系统自动外扩 0.5 cm。危及器官包括颞叶、脑干、垂体、视神经、视交叉、晶体、脊髓、腮腺、颞下颌关节以及下颌骨等。

1.3.3 转移病灶的处理方法 骨转移病灶的处理主要是常规外放射治疗,其他器官转移如肝、肺等主要选择手术切除、放射治疗以及射频消融处理等。

1.4 疗效评价及随访

原发灶和转移病灶的疗效评价一般在每 2 个疗程化疗结束后或者治疗结束后 3 个月进行。疗效评价主要参照 RESIST 评价标准。而对于骨转移的评价标准主要参照 CT 检查的再钙化或者骨扫描的浓聚下降以及疼痛减轻等进行综合评价。急性化疗毒副反应采用 CTC3.0 评价标准,急性放疗毒副反应采用 RTOG 标准评价。通过查看门诊记录或直接电话等方法进行随访。随访时间自诊断开始时计算,截止于 2013 年 12 月 31 日。

1.5 统计学方法

SPSS 16.0 统计软件包进行数据分析。生存时间自诊断时间到死亡发生或删失。总生存的单因素分析采用 Kaplan-Meier 法,Log-rank 检验比较差异有无统计学意义。转移灶化疗疗效相关因素分析采用卡方(χ^2)检验。多因素分析采用 Cox 比例风险回归模型,其中包括一般特点(一般状态、年龄、性别),实验室指标(血红蛋白、乳酸脱氢酶、碱性磷酸酶),肿瘤特点(T 分期、N 分期、转移部位、是否合并多发数目转移、是否合并多个器官转移)以及治疗特点(化疗周期、转移灶化疗疗效、原发灶是否接受放疗、转移病灶是否处理)等。P<0.05 为差异具有统计学意义。

2 结 果

2.1 病例特点

共有 251 例初治转移鼻咽癌,其中 21 例因不符合入组条件而排除(11 例未接受任何治疗,10 例患者临床资料不完整或无任何随访),余下 230 例纳入本研究中。其临床特点具体如表 1 所示。中

表 1 230 例患者的临床资料

Characteristics	N(%)
Table 1 Clinical Characteristics of 230 patients	
Karnosky performance score (KPS)	
>70	201(87.4)
≤70	29(12.6)
Gender	
Male	200(87.0)
Female	30(13.0)
Age (Year)	
Median age	48
Range	15-73
Stage(WHO)	
WHO I	3(1.3)
WHO II	8(3.5)
WHO III	219(95.2)
T stage (2002 AJCC)	
T1-2	84(36.5)
T3-4	146(63.5)
N stage(2002 AJCC)	
N0-1	70(30.4)
N2-3	160(69.6)
Metastatic lesion	
Bone	154(67.0)
Liver	75(32.6)
Lung	36(15.7)
The distant lymph nodes mediastinum ect.)	17(7.4)
Single organ	
Yes	52(22.6)
No (≥2)	178(77.4)
No. of metastatic lesion	
1-3	119(51.7)
≥4	111(48.3)
Hemoglobin/ (g/L)	
≥120	196(85.2)
<120	34(14.8)
Alkaline phosphatase/ (IU/L)	
≤110	178(77.4)
>110	52(22.6)
Lactate dehydrogenase / (IU/L)	
≤245	152(66.1)
>245	78(33.9)
VCA-IgA	
≤20	13(5.7)
>20	217(94.3)
Cycles of chemotherapy	
1-3	71(30.9)
≥4	159(69.1)
Chemotherapy regimen	
PF	119(51.7)
TP	43(18.7)
TPF	60(26.1)
Else	8(3.5)
Effective evaluation	
CR	9(3.9)
PR	119(51.7)
SD	77(33.5)
PD	25(10.9)
Radiotherapy of primary tumor	
Yes	136(59.1)
No	94(40.9)
Local therapy of metastatic lesions	
Yes	52(22.6)
No	178(77.4)

位年龄 48 岁;最常见的转移部位为骨(67.0%)、肝(32.6%)、肺(15.7%)、远处淋巴结包括纵膈、腋窝(7.4%)等;48.3%的转移为多发转移(数目超过 3 个);14.8%的患者血红蛋白 < 120 g/L;22.6%的患者碱性磷酸酶 > 110 U/L;33.9%的患者乳酸脱氢酶 > 245 U/L。全部患者至少接受一个疗程的化疗,中位化疗周期为 5 个(范围 1 ~ 21 个),主要化疗方案为 PF(51.7%),TPF(26.1%),TP(18.7%)等。化疗客观有效反应率、有效控制率分别为 55.6%、89.1%,其中 CR/PR、SD、PD 分别为 55.6%、33.5%及 10.9%。59.1%的患者接受原发灶放疗,其中 17.6%常规放疗技术,82.4%采用三维适形放疗技术或者适形调强技术等,中位放疗剂量为 68Gy(范围 40 ~ 74 Gy)。22.6%的患者接受转移病灶的局部处理,其中局部放疗(75.0%),射频消融(13.5%),手术(7.7%),栓塞(3.9%)等。

2.2 毒副作用

2 例(0.9%)患者最终死于化疗相关毒副反应包括 1 例死于Ⅳ度骨髓抑制,1 例死于肝功能衰竭。42.0%的患者出现了Ⅲ~Ⅳ度的骨髓抑制,15.2%的患者出现了Ⅱ~Ⅲ度的呕吐。在 136 例接受原发灶放疗的患者中,40.4%的患者出现Ⅱ~Ⅲ度的口腔黏膜反应,24.8%的患者出现了Ⅱ~Ⅲ度的皮肤反应,全部患者均按计划完成放疗。

2.3 生存分析

截止到 2013 年 12 月 31 日,中位随访时间为 21 个月,中位生存时间为 24 个月(范围 2 ~ 125 个月),其中 8 例患者出现在治疗结束后 6 至 80 个月出现失访,共 185 例死亡,37 例仍存活。3 年,5 年总生存率分别为 27.8%、16.7%(图 1)。

2.4 单因素分析

单因素分析结果(表 2)显示,影响总生存的独立不利预后因素有:KPS < 80、N2-3、肝转移、多器官转移、转移数目超过 3 个、血红蛋白 < 120 g/L、碱性磷酸酶 > 110 U/L、乳酸脱氢酶 > 245 U/L、化疗周期 1 ~ 3 个、化疗疗效为 SD 或 PD、原发灶未接受放疗、转移灶未接受处理。

2.5 多因素分析

多因素分析结果显示,影响总生存的独立不利预后因素有:卡氏评分 KPS < 80、N2-3、肝转移(p、多器官转移、转移数目超过 3 个、血红蛋白 < 120 g/L、乳酸脱氢酶 LDH > 245 U/L、化疗周期 1 ~ 3 个、化疗疗效为 SD 或 PD、原发灶未行放疗、

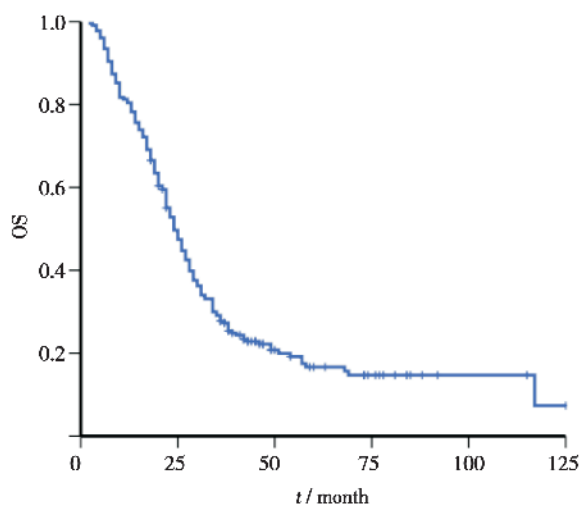


图 1 总生存 Kaplan-Mier 曲线

Fig.2 Kaplan-Meier survival curves

The 3-year, 5-year overall survival (OS) rates were 27.8% and 16.7%

转移灶未处理。而多器官转移、碱性磷酸酶 > 110 U/L 并未得出统计学意义。其生存曲线如图 2 及图 3 所示。

KPS < 80 的患者 5 年 OS 仅为 6.9%, 低于 KPS ≥ 80 的 17.8%; N2-3 的患者 5 年 OS 为 13.0%, 低于 N0-1 的 24.7%; 合并肝转移的 5 年 OS 仅为 6.2%, 远低于其他器官转移的 22.0%; 转移数目超过 3 个的患者 5 年 OS 仅为 5.2%, 远低于转移数目 ≤ 3 个的 28.2%(其中单个数目转移的 5 年 OS 高达 38.7%); 血红蛋白 < 120 g/L 的患者 5 年 OS 为 5.9%, 低于血红蛋白 ≥ 120 g/L 的 18.5%; 乳酸脱氢酶 > 245 IU/L 的患者 5 年 OS 仅为 3.0%, 低于乳酸脱氢酶 ≤ 245 IU/L 的 24.7%。

治疗因素也对总生存具有重要的影响,当患者化疗周期仅为 1 ~ 3 时,5 年 OS 仅为 11.2%, 低于化疗周期 ≥ 4 个的 19.2%; 转移灶的化疗疗效为 CR/PR、SD、PD 的 5 年 OS 分别为 22.3%、9.6%、0%; 原发灶接受放疗的患者 5 年 OS 为 27.1%, 而未接受放疗的患者无 5 年生存报道,亚组分析发现,原发灶放疗能有效提高转移灶的化疗疗效为 CR/PR、SD 的患者总生存(图 4);接受转移灶处理的患者 5 年 OS 为 40.7%, 远高于未接受处理者的 8.9%。

表 2 总体生存率参数相关参数的单因素分析

Table 2 Univariate analysis of variables correlated with overall survival

Actors	5 year OS (%)	HR(95%CI)	P
KPS(>70/≤70)	17.8/6.9	3.40(2.24-5.16)	< 0.01
Gender(Male/Female)	13.9/34.3	1.51(0.95-2.38)	0.08
Age(≤50/>50 Years)	17.1/16.0	1.12(0.83-1.48)	0.42
T stage(T1-2/T3-4)	20.7/14.3	1.13(0.84-1.54)	0.41
N stage(N0-1/N2-3)	24.7/13.0	1.51(1.10-2.10)	0.01
Bone metastases(No/Yes)	14.8/17.6	0.97(0.71-1.31)	0.84
Liver metastases(No/Yes)	22.0/6.2	2.09(1.54-2.81)	< 0.01
Lung metastases(No/Yes)	15.8/21.3	0.77(0.51-1.17)	0.21
The distant lymph nodes metastases(No/Yes)	17.6/0	1.52(0.90-2.59)	0.12
Organs metastases (No/Yes)	19.3/8.0	1.90(1.36-2.65)	< 0.01
No. of metastatic lesion (1-3 / >3)	28.9/5.2	3.00(2.20-4.04)	< 0.01
HGB(≥120/<120 g/L)	18.5/5.9	1.84(1.24-2.71)	0.01
ALT(≤110/>110 U/L)	19.6/6.4	1.98(1.42-2.76)	< 0.01
LDH(≤245/>245 U/L)	24.7/3.0	2.86(2.10-3.89)	< 0.01
VCA-IgA (-/+)	23.1/17.0	0.98(0.52-1.86)	0.96
Cycles of chemotherapy(≥4/1-3)	19.2/11.2	1.69(1.24-2.40)	< 0.01
CR+PR	22.3	Baseline	< 0.01
SD	9.6	2.05(1.5-2.83)	
PD	0	5.81(3.67-9.21)	
Radiotherapy of primary tumor(Yes/No)	27.1/0	2.93(2.17-3.97)	< 0.01
Local therapy of metastatic lesions(Yes/No)	40.7/8.9	2.75(1.84-4.11)	< 0.01

HR (hazard ration); CI (confidence interval)

表 3 总体生存率的相关参数的多因素分析

Table 3 Multivariate analysis of variables correlated with overall survival

Actors	HR(95%CI)	P
KPS(>70/≤70)	2.47(1.57-3.86)	<0.01
N stage(N ₀₋₁ /N ₂₋₃)	1.48(1.12-2.04)	0.03
Liver metastases(No/Yes)	1.78(1.25-2.54)	<0.01
No. of metastatic lesion(1-3 / >3)	1.65(1.15-2.38)	<0.01
HGB(≥120/<120 g/L)	1.24(1.04-1.91)	0.04
LDH(≤245/>245 IU/L)	1.63(1.13-2.34)	<0.01
Cycles of chemotherapy(≥4/1-3)	1.70(1.22-2.36)	<0.01
CR+PR	baseline	0.02
SD	2.33(1.62-3.36)	
PD	3.32(1.99-5.55)	
Radiotherapy of primary tumor(Yes/No)	1.57(1.10-2.25)	0.01
Local therapy of metastatic lesions (Yes/No)	1.82(1.16-2.85)	0.01

HR (hazard ration); CI (confidence interval)

3 讨 论

鼻咽癌合并远处转移时,其预后一般较差^[5]。本研究中的中位生存时间为 24 个月,3 和 5 年总生存率分别为 27.8%、16.7%。因此,如何根据更好的筛选出预后较好的患者,选择合适的治疗从而获得最大的生存获益是本研究主要目的。

卡氏评分(KPS)差在多种肿瘤中被证实为影响预后的重要因素之一^[10-11]。Polee 等^[10]研究表明 KPS 较差的患者常常合并肿瘤广泛、营养不良、高龄等不利预后因素。Motzer 等^[11]报道了关于转移性肾癌的独立预后因素,结果显示 KPS 差的患者死亡风险高达 3.9,远高于其他因素。而在转移鼻咽癌的预后研究中,Ong 等^[8]研究结果显示,KPS < 70 分的患者死亡风险较 KPS > 70 分的患者升高至 2.4 倍及 4.1 倍。本研究中,KPS 差主要与合并肝转移、血红蛋白 ≤ 120 g/L、乳酸脱氢酶 > 245

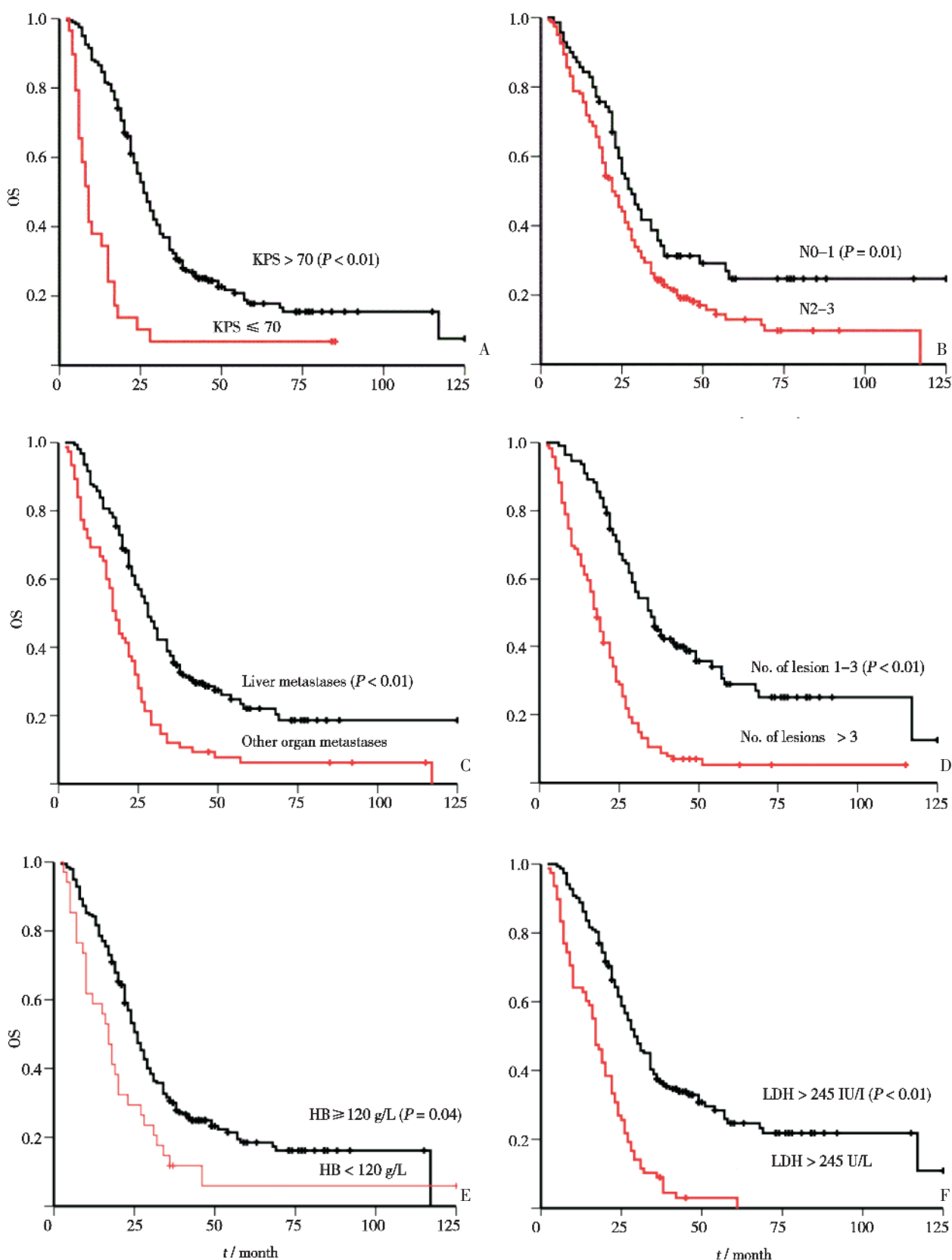


图 2 患者不同特点的生存曲线

Fig.2 Kaplan-Meier survival curves for OS

A: KPS; B: nodal stage; C: liver metastasis; D: number of metastatic site; E: HB level; F: LDH.

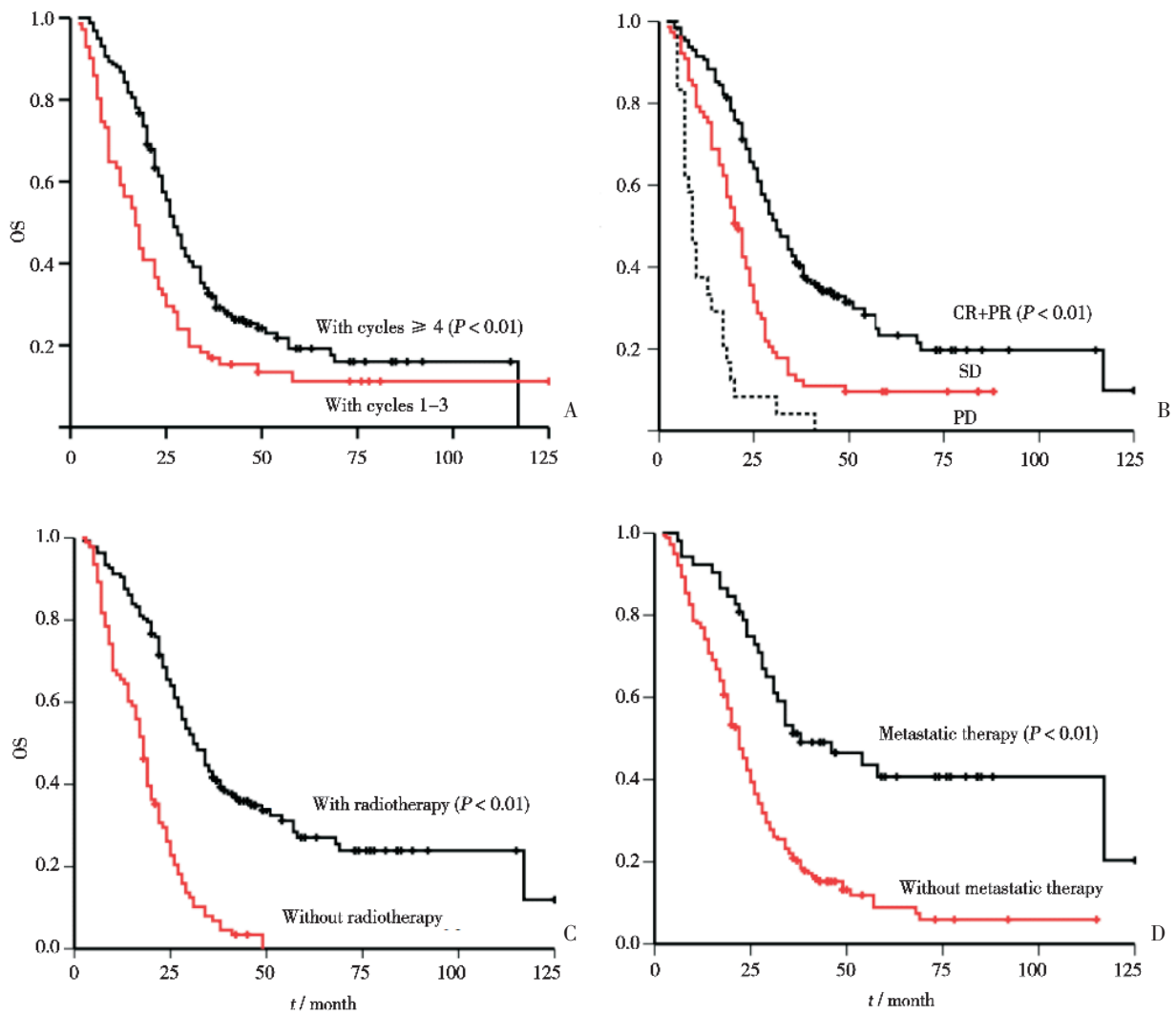


图 3 患者接受不同治疗模式的生存曲线

Fig.3 Kaplan-Meier survival curves for OS

A: number of cycles of chemotherapy; B: response to chemotherapy; C: radiotherapy of primary; D: local therapy of metastatic lesions.

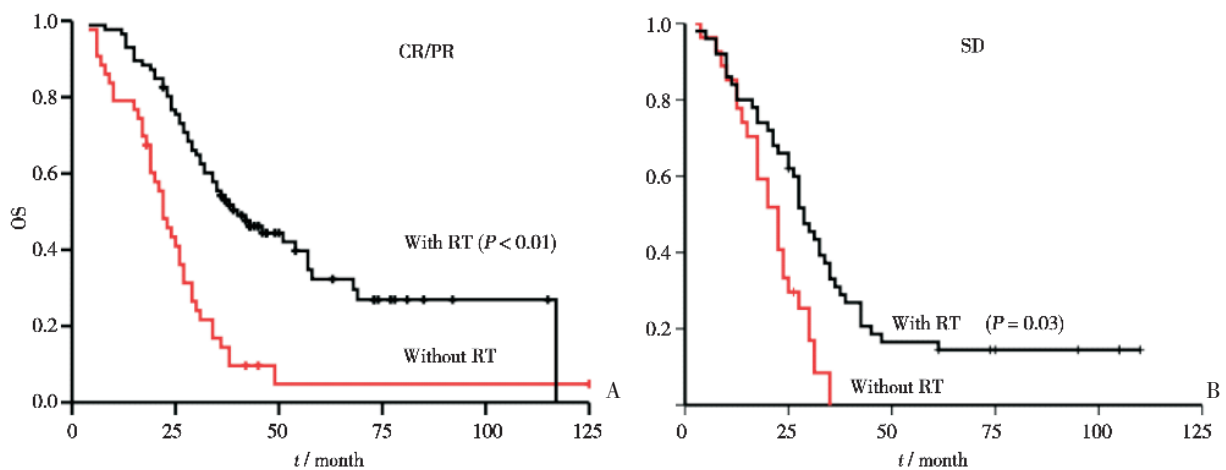


图 4 转移灶化疗疗效为 CR/PR(A)以及 SD(B)是否接受原发灶的放疗的生存曲线差异

Fig.4 OS for patients who achieved CR or PR after chemotherapy of metastatic lesions (A), for patients who achived SD after chemotherapy of metastatic lesions (B)

U/L、多器官转移、转移数目超过3个等不利预后因素。对于这部分患者很难耐受积极的综合治疗,死亡风险高达2.47,总体生存较差。

血红蛋白(HGB)一直被认为是影响头颈部肿瘤(包括鼻咽癌)局部控制和总生存的重要因素。研究认为,贫血容易引起血管的再生以及抗凋亡信号通路的凋亡,同时其带来的乏氧细胞比例升高,均不同程度地降低了肿瘤细胞对化疗或者放疗的敏感性,从而降低治疗效果^[12]。Jin等^[9]718例转移鼻咽癌(包括247例初治转移鼻咽癌)回顾分析显示,HGB < 120 g/L的2年总生存仅为26%,远低于HGB ≥ 120 g/L的43%,死亡风险约为1.3。与Jin等研究结果类似,本研究显示发现,HGB < 120 g/L的5年总生存仅为5.9%,远低于HGB ≥ 120 g/L的18.5,死亡风险约为1.24。

乳酸脱氢酶(LDH)一定程度上反映了肿瘤的无氧状态,引起肿瘤的血管再生以及抗凋亡系统的激活,其升高在多种实体瘤中(包括淋巴瘤、肺癌等)已被证实为不良预后因素之一,并与肿瘤进展和高风险转移有关^[13-15]。Li等^[16]研究认为,血清LDH水平与颈部淋巴结转移密切相关,而且血清LDH超过245 U/L的5年无远处转移率、总生存分别为76%、57%,远低于LDH正常范围内的86%、75%。本研究结果显示LDH升高主要与合并肝转移、多器官转移、多数目转移等因素有关,死亡风险升高,是独立预后因素之一。

相比于其他器官转移(包括骨、肺、纵膈淋巴结等),肝转移被认为是预后较差的独立因素,其主要可能原因是由于肝脏血供丰富,当肿瘤合并肝转移时,往往容易合并其他脏器的转移甚至广泛转移,因此预后也相对较差^[17]。Hui等^[7]分析了476例转移鼻咽癌的生存资料,结果显示肺转移是所有器官转移中预后最好的一个亚组,单独肺转移的患者中位生存时间为3.9年,而肝转移患者的中位生存时间仅为1.9年。本研究显示,患者合并肝转移的5年OS仅为6.2%,远低于合并其他器官转移的22.0%,死亡风险为1.78。

除了转移器官外,转移的数目也是另一个重要影响因素。近年来,对于转移鼻咽癌也倾向于亚组再分析。Pan等^[17]对1 027例转移鼻咽癌进行亚组分期,将M1分为M1a与M1b,结果显示单器官转移或单个转移的预后明显好于多器官或多发转移,本研究显示转移数目1~3个的患者5年

OS为28.2%(其中单个数目转移的5年OS高达38.7%),明显好于转移数目超过3个的患者5年OS仅为5.2%。因此,根据转移数目这个因素将转移鼻咽癌这个整体进行分层,从而选择不同的治疗是很有必要的。

尽管初治转移鼻咽癌的治疗缺乏标准的模式,全身化疗仍然是最重要治疗方式。本研究均采用以铂类为基础的联合方案,其转移灶的化疗客观有效反应率、有效控制率分别为55.6%、89.1%,而其化疗疗效主要与患者卡氏评分、是否合并肝转移、化疗周期、血红蛋白、乳酸脱氢酶、是否合并多器官转移、是否合并多数目转移等因素相关,同时转移灶的化疗疗效也是评价患者能否从综合治疗获益的重要因素。本研究显示,化疗疗效为CR/PR、SD的5年OS分别为22.3%、9.6%,而疗效为PD的患者无5年生存者。全身化疗的疗程是另一个需要关注的问题。本研究中位化疗疗程为5个,化疗周期>3的患者生存明显好于化疗周期≤3的患者,提示对于出现远处转移的初治鼻咽癌,只有足够周期的全身化疗才可能有效的杀灭肿瘤的亚临床病灶,延长肿瘤无进展时间,提高生存。因此,对于一般情况较好的患者,足够的化疗(疗程>3)对于提高患者的总生存是十分必要的。

另外,对于初治转移鼻咽癌原发灶和转移灶的局部处理仍存在一定争议。既往认为,初治转移鼻咽癌的中位生存期短,治疗主要是以化疗为主的姑息性治疗,原发灶的放疗可引起严重放疗毒副作用,影响患者生存质量。但Yeh等^[19]认为原发灶的放疗很好地使肿瘤消退,减少原发肿瘤引起相关死亡,从而延长生存。与报道类似,本研究结果显示,原发灶接受放疗的患者5年OS为27.1%,而未接受放疗的患者无5年生存报道。亚组分析显示,对于转移灶化疗疗效为CR/PR以及SD的患者,原发灶的处理能有效提高其总生存。因此,在原发灶和转移灶稳定的前提下,对于转移灶进行有效的局部处理是提高总生存的重要手段。

综上所述,基于KPS、N分期、是否合并肝转移、转移数目、血红蛋白、乳酸脱氢酶、化疗疗效等7个独立预后因素有助于筛选出预后较好的群体。对于这部分群体采用积极的治疗方式包括4个或以上周期的化疗、原发灶放疗、转移灶处理等能有效提高总生存,甚至获得长期生存可能。

参考文献:

- [1] 高黎. 鼻咽癌[M]//殷蔚伯,余子豪,徐国镇,等. 肿瘤放射肿瘤学. 4版. 北京:中国协和医科大学出版社, 2008:443-482.
Gao L. Nasopharyngeal carcinoma[M]//Yin WB, Yu ZH, Xu GZ, et al. Cancer Radiation Oncology. 4th ed. Beijing: China Union Medical University Press, 2008: 443-482.
- [2] 赵充,孙颖. 鼻咽癌[M]//崔念基,卢泰祥,邓小武. 实用临床放射肿瘤学. 广州:中山大学出版社. 2005: 245-318.
Zhao C, Sun Y. Nasopharyngeal carcinoma[M]//Cui NJ, Lu TX, Deng XW. Practical Clinical Radiation Oncology. Guangzhou: Sun Yat-sen University Press, 2005, 245-318.
- [3] Wei WI, Sham JS. Nasopharyngeal carcinoma [J]. Lancet, 2005, 365(9476): 2041-2054.
- [4] Lee AW, Ng WT, Chan YH, et al. The battle against nasopharyngeal cancer[J]. Radiother Oncol, 2012, 104(3): 272-278.
- [5] 韩露,林少俊. 46例首诊伴远处转移鼻咽癌的预后分析[J]. 中华放射肿瘤学杂志, 2009, 18(3): 170-172.
Han L, Lin SJ. 46 cases of patients with distant metastasis of nasopharyngeal carcinoma prognosis analysis[J]. Chin J Radiat Oncol, 2009, 19(3): 170-172.
- [6] Setton J, Wolden S, Caria N, Lee N. Definitive treatment of metastatic nasopharyngeal carcinoma: Report of 5 cases with review of literature [J]. Head Neck, 2012, 34: 753-757.
- [7] Hui EP, Leung SF, Au JS, et al. Lung metastasis alone in nasopharyngeal carcinoma: a relatively favorable prognostic group: A study by the Hong Kong nasopharyngeal carcinoma study group [J]. Cancer, 2004, 101(9): 300-306.
- [8] Ong YK, Heng DM, Chung B, et al. Design of a prognostic index score for metastatic nasopharyngeal carcinoma[J]. Eur J Cancer, 2003, 39(9): 1535-1541.
- [9] Jin Y, Cai XY, Cai YC, et al. To build a prognostic score model containing indispensable tumor markers for metastatic nasopharyngeal carcinoma in an epidemic area [J]. Eur J Cancer, 2012, 48(9): 882-888.
- [10] Polee MB, Hop WC, Kok TC, et al. Prognostic factors for survival in patients with advanced oesophageal cancer treated with cisplatin-based combination chemotherapy [J]. Br J Cancer, 2003, 89(11): 2045-2050.
- [11] Motzer RJ, Bacik J, Schwartz LH, et al. Prognostic factors for survival in previously treated patients with metastatic renal cell carcinoma[J]. J Clin Oncol, 2004, 22(3): 454-463.
- [12] Vaupel P, Mayer A. Hypoxia and anemia: effects on tumor biology and treatment resistance[J]. Transfus Clin Biol, 2005, 12(1): 5-10.
- [13] Koukourakis MI, Giatromanolaki A, Sivridis E, et al. Tumour and Angiogenesis Research Group. Lactate dehydrogenase-5 (LDH-5) over expression in non-small-cell lung cancer tissues is linked to tumour hypoxia, angiogenic factor production and poor prognosis [J]. Br J Cancer, 2003, 89(8): 877-885.
- [14] Zhou GQ, Tang LL, Mao YP, et al. Baseline serum lactate dehydrogenase levels for patients treated with intensity-modulated radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma: a predictor of poor prognosis and subsequent liver metastasis[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2012, 82:359-36.
- [15] Jin Y, Ye X, Shao L, et al. Serum lactic dehydrogenase strongly predicts survival in metastatic nasopharyngeal carcinoma treated with palliative chemotherapy[J]. Eur J Cancer 2013, 49: 1619-1626.
- [16] Li G, Gao J, Tao YL, et al. Increased pretreatment levels of serum LDH and ALP as poor prognostic factors for nasopharyngeal carcinoma[J]. Chin J Cancer, 2012, 31(4): 197-206.
- [17] Tian YM, Zeng L, Wang FH, et al. Prognostic factors in nasopharyngeal carcinoma with synchronous liver metastasis: a retrospective study for the management of treatment[J]. Radiat Oncol, 2013, 8(1): 272-275.
- [18] Pan CC, Lu J, Yu JR, et al. Challenges in the modification of the M1 stage of the TNM staging system for nasopharyngeal carcinoma: A study of 1027 cases and review of the literature[J]. Exp Ther Med, 2012, 4(2): 334-338.
- [19] Yeh SA, Tang Y, Lui CC, et al. Treatment outcomes of patients with AJCC stage IVC nasopharyngeal carcinoma: benefits of primary radiotherapy [J]. Jpn J Clin Oncol, 2006, 36(9): 132-136.

(编辑 王晓鹰)