

论著·临床研究

## 局部复发鼻咽癌再程调强放射治疗的疗效及预后分析

张慧慧, 张献文, 江 浩

蚌埠医学院第一附属医院放疗科, 蚌埠 233004

**[摘要]** **目的**·评价调强放射治疗 (intensity-modulated radiotherapy, IMRT) 对局部复发鼻咽癌的疗效及不良反应, 并进行相关预后分析。**方法**·将 2012 年 1 月—2016 年 8 月共 44 例诊断为局部复发鼻咽癌且接受再程 IMRT 患者纳入研究, 男 33 例, 女 11 例, 中位年龄 51.5 岁 (25 ~ 76 岁)。按照《美国癌症联合委员会癌症分期手册》2012 版制定的分期标准, 将患者划分为 4 组, 其中 rT1 ~ rT4 的患者分别占 25.0%、22.7%、22.7%、29.6%。患者中位复发时间 28 个月 (5 ~ 168 个月), 肿瘤靶区中位处方剂量 66 Gy (54 ~ 70 Gy)。参照美国肿瘤放射治疗协作组织分级标准评估不良反应。用 Kaplan-Meier 法计算生存率, 用 Log-rank 检验和 Cox 回归模型进行生存预后相关因素的单因素和多因素分析。**结果**·再程 IMRT 结束 3 个月后完全缓解 8 例 (18.2%)、部分缓解 21 例 (47.7%)、稳定 12 例 (27.3%)、进展 3 例 (6.8%)。随访至 2017 年 9 月, 全组患者 3 年生存率、3 年总无进展生存率、3 年局部无进展生存率和远处转移率分别为 56.8%、43.2%、58.9% 和 11.4%。在单因素分析中, 年龄、复发 T 分期、复发间隔、放射治疗前有 / 无合并明显并发症及对再程 IMRT 的反应为总生存率重要预后因素, 其中复发 T 分期亦为无进展生存率的独立预后因素; 在多因素分析中, 复发 T 分期为总生存率、无进展生存率及局部无进展生存率的预后因素 (均  $P < 0.05$ )。随访期间死亡 21 例, 5 例死于大出血, 有 12 例患者不同部位出现 3 ~ 4 级的不良反应。**结论**·IMRT 为局部复发鼻咽癌有效的补救措施, 可有效地提高生存率; 但再程 IMRT 后部分患者出现严重不良反应。年龄较小、复发 T 分期较早及复发间隔较长是 IMRT 的良好预后因素。

**[关键词]** 鼻咽癌; 复发; 调强放射治疗; 预后

**[DOI]** 10.3969/j.issn.1674-8115.2018.06.014 **[中图分类号]** R739.6 **[文献标志码]** A

## Clinical efficacy and prognostic factors of locally recurrent nasopharyngeal carcinoma with intensity-modulated radiotherapy

ZHANG Hui-hui, ZHANG Xian-wen, JIANG Hao

Department of Radiotherapy, the First Affiliated Hospital of Bengbu Medical College, Bengbu 233004, China

**[Abstract]** **Objective**·To retrospectively analyze the treatment outcome, radiation toxicity and the prognostic factors in patients with locally recurrent nasopharyngeal carcinoma (NPC) treated with intensity-modulated radiotherapy (IMRT). **Methods**·From January 2012 to August 2016, a total of 44 patients who were diagnosed with locally recurrent NPC and received reirradiation with IMRT were included in the study. Among all the patients, there were 33 male patients and 11 female patients, the median age of whom was 51.5 years (range 25–76 years). According to the 2012 American Joint Committee on Cancer Stage Classification Cancer Staging Manual, the distribution of disease restaging was 25.0% for stage rT1, 22.7% for stage rT2, 22.7% for stage rT3 and 29.6% for stage rT4. The median recurrence interval was 28 months (range 5–168 months). The median prescribed dose to the target volume was 66 Gy (range 54–70 Gy). The toxicities were evaluated by Radiation Therapy Oncology Group (RTOG). The survival rate was determined using the Kaplan-Meier method. Prognostic factors were analyzed by Log-rank tests and Cox proportional hazard model. **Results**·Three months after reirradiation therapy, the complete remission rate, the partial remission rate, the stabilization rate and the progressive rate were 18.2% (8/44), 47.7% (21/44), 27.3% (12/44) and 6.8% (3/44), respectively. The 3-year overall survival (OS), 3-year progression free survival (PFS), 3-year local recurrence-free survival and distant metastasis rates were 56.8%, 43.2%, 58.9% and 11.4%, respectively. In a univariate analysis, age, recurrent T stage, recurrence interval, adverse reactions and response to re-IMRT were significant prognostic factors for OS and recurrent T stage was also an independent prognostic factor for PFS. In a multivariate analysis, recurrent T-stage remained significant for OS and PFS. During follow-up, 21 patients died. Five patients died of nasopharynx hemorrhage. Grade 3–4 toxicities were reported in 12 patients. **Conclusion**·Re-irradiation with IMRT is available to improve OS and thus is a reasonable choice for patients with locally recurrent NPC. However, the incidence of severe adverse events is still high. Younger ages lower recurrent T stage and longer recurrent interval are independent prognostic factors for OS of recurrent NPC.

**[Key words]** nasopharyngeal carcinoma; recurrent; intensity-modulated radiotherapy; prognosis

鼻咽癌是中国人群中常见的头颈部恶性肿瘤, 以南方地区高发。其位置隐蔽, 手术难度较大, 但对放射线敏感, 故放射治疗 (放疗) 成为非转移性鼻咽癌的主要治疗方式。放疗和其他综合治疗的结合, 使得鼻咽癌的 5 年总生存率 (overall survival, OS) 达 80.9%, 但是局部复发及远处转移仍是鼻咽癌治疗失败的主要原因<sup>[1]</sup>。

**[基金项目]** 安徽省卫生厅“十二五”临床重点专科建设基金 (01Z33) (The “12th Five-Year” Clinical Medical Key Construction Foundation of Anhui Province, 01Z33)。

**[作者简介]** 张慧慧 (1990—), 女, 住院医师, 硕士生; 电子信箱: 775186846@qq.com。

**[通信作者]** 江 浩, 电子信箱: jianghao1223@163.com。



10% ~ 15% 的鼻咽癌患者根治性放疗后出现局部和（或）区域复发，尤其是 T3 和 T4 的患者，复发率更高<sup>[2-3]</sup>，且复发多发生在放疗后的 2 ~ 3 年内<sup>[4]</sup>。

目前局部复发鼻咽癌的治疗仍然是一个非常棘手的问题，但是部分患者经过积极治疗仍可获得长期生存。治疗方式主要包括手术治疗和再程放疗。鼻咽肿瘤切除术对于早期病灶较小的患者效果尚可，对于复发 T 分期为 rT3、rT4 的患者难度较大；而且许多复发鼻咽癌诊断时多为晚期，可手术切除者有限，此时放疗可能是一个较好的选择。调强放疗（intensity-modulated radiotherapy, IMRT）技术可以准确定义肿瘤靶区和危及器官，在提高肿瘤剂量、降低和限制周围敏感器官受量上有明显优势，真正在三维空间上实现了剂量分布与肿瘤形状的一致；特别是对于首程放疗后，周边重要器官受量较高的患者，IMRT 显示出较好的临床效果<sup>[5]</sup>。本研究旨在探讨局部复发鼻咽癌 IMRT 的临床疗效、不良反应，并分析生存预后，以期为临床医生提供诊疗思路。

1 资料与方法

1.1 病例选择

收集 2012 年 1 月至 2016 年 8 月于蚌埠医学院第一附属医院接受放疗的局部复发鼻咽癌患者 44 例，其中男 33 例，女 11 例，年龄 25 ~ 76 岁，中位年龄 51.5 岁，复发间隔 5 ~ 168 个月（中位复发时间 28 个月）。所有患者经临床检查（包括有 / 无合并明显放疗并发症，如张口困难、放射性脑病、鼻咽坏死、口腔干燥等）、鼻咽活检和（或）CT/MRI 检查证实为复发鼻咽癌，并按照 2012 年美国癌症联合委员会 / 国际抗癌联盟（American Joint Committee on Cancer/Union for International Cancer Control, AJCC/UICC）的肿瘤分期体系进行分期，其中复发 T 分期为 rT1、rT2、rT3、rT4 的患者分别为 11、10、10 和 13 例；单纯局部复发者为 35 例（79.5%），鼻咽局部伴颈部淋巴结复发者为 9 例（20.5%）（表 1）。有 10 例患者再程放疗前合并明显的并发症，包括 3 例张口困难，2 例放射性脑病，2 例鼻咽坏死，1 例颅神经损伤，1 例口腔干燥合并张口困难，1 例放射性脑病合并颅神经损伤及鼻咽坏死。

1.2 临床资料

1.2.1 放疗前评估 所有患者放疗前均接受全面评估，包括患者的一般状态、明显的并发症（如张口困难、放射性脑病、颅神经损伤、黏膜坏死等），并进行全血检测、肝

肾功能检测、鼻咽部 MRI、胸部 X 线或 CT、腹部彩超及骨 ECT 扫描检查，以判断有无鼻咽癌的骨、肝、肺转移及有无放疗禁忌证。

1.2.2 放疗的实施及靶区勾画 44 例复发患者均接受 IMRT。采用仰卧位，双手置于身体两侧，头颈肩热塑膜固定体位做模拟定位 CT。扫描范围：上至头顶，下至锁骨头下缘下 2 cm，扫描层厚 3 mm。运用 6 MV 光子，7 ~ 9 个野照射。大体靶体积（gross tumor volume, GTV）包括鼻咽大体肿瘤体积（gross tumor volumes of nasopharyngeal tumor, GTVnx）以及颈部大体肿瘤体积（gross tumor volumes of the cervical lymph nodes, GTVnd）。据 CT 或 MRI 显示的肿瘤范围及体格检查结果，在每一层面勾画出复发肿瘤的轮廓。临床靶体积（clinical target volume, CTV）包括临床病灶和周围高危区，由 GTVnx 外扩 5 mm，须包括整个鼻咽腔；另外，当 CTV 毗邻脊髓、脑干等重要组织结构时，边缘外扩须在 3 mm 以内，对颈部淋巴引流区不再行预防性照射。考虑到放疗中系统及摆位误差、器官运动等影响，为保证 CTV 足够的覆盖范围，对 CTV 外扩 3 ~ 5 mm 形成计划靶体积（planning target volume, PTV）。危及器官包括脑干、脊髓、视神经、视交叉、垂体、晶体、颞叶、腮腺、颞颌关节、下颌骨。危及器官限量及处方剂量根据患者首程放疗的剂量、复发间隔及患者的一般情况而定（放疗结束 1 年后脊髓、脑干一般能恢复 30% ~ 50%<sup>[6]</sup>），但必须在美国肿瘤放射治疗协作组织（Radiation Therapy Oncology Group, RTOG）规定的耐受范围之内。全组的再程放疗剂量为 54 ~ 70 Gy（中位剂量 66 Gy），分次剂量为 2.0 ~ 2.2 Gy（中位剂量 2 Gy）（表 1）。

表 1 患者概况  
Tab 1 Characteristics of patients

| 项目      | 例数 / n (%) |
|---------|------------|
| 复发 T 分期 |            |
| rT1     | 11 (25.0)  |
| rT2     | 10 (22.7)  |
| rT3     | 10 (22.7)  |
| rT4     | 13 (29.6)  |
| 复发 N 分期 |            |
| N0      | 35 (79.6)  |
| N1      | 6 (13.6)   |
| N2      | 3 (6.8)    |
| N3      | 0 (0)      |
| 复发总分期   |            |
| I       | 7 (15.9)   |

(续表 1)

| 项目         | 例数 /n (%) |
|------------|-----------|
| Ⅱ          | 9 (20.5)  |
| Ⅲ          | 15 (34.1) |
| Ⅳ          | 13 (29.5) |
| 化疗         |           |
| 是          | 33 (75.0) |
| 否          | 11 (25.0) |
| 放疗前合并明显并发症 |           |
| 有          | 10 (22.7) |
| 无          | 34 (77.3) |
| 中位再程放疗剂量   |           |
| ≤ 66 Gy    | 29 (65.9) |
| > 66 Gy    | 15 (34.1) |
| 中位再程放疗分次剂量 |           |
| 2.0 Gy     | 25 (56.8) |
| 2.1 Gy     | 14 (31.8) |
| 2.2 Gy     | 5 (11.4)  |

**1.2.3 化学治疗** 全组有 33 位患者复发后接受过以铂类为基础的化学治疗 (化疗)。化疗的方式有 4 种: 诱导化疗 ( $n=5$ )、诱导化疗 + 同步化疗 ( $n=9$ )、同步化疗 ( $n=6$ )、同步化疗 + 巩固化疗 ( $n=13$ )。化疗方案有: 多西他赛联合奈达铂或顺铂 (DN/TP), 顺铂联合 5-FU (PF), 单药顺铂 (DDP, 每周 1 次) (表 2)。

表 2 33 例局部复发 NPC 患者化疗情况  
Tab 2 Schedule of chemotherapy in 33 patients with locally recurrent NPC

| 化疗方式        | DN/TP                |                    | PF                    |                    | DDP                  |                    |
|-------------|----------------------|--------------------|-----------------------|--------------------|----------------------|--------------------|
|             | 例数 /<br><i>n</i> (%) | 周期<br>数 / <i>n</i> | 例数 /<br><i>n</i> (%)  | 周期<br>数 / <i>n</i> | 例数 /<br><i>n</i> (%) | 周期<br>数 / <i>n</i> |
| 诱导化疗        | 3 (60.0)             | 2                  | 2 (40.0)              | 2                  |                      |                    |
| 诱导化疗 + 同步化疗 | 5 (55.6)             | 4                  | 2 (22.2)              | 3                  | 2 (22.2)             | 7                  |
| 同步化疗        | 3 (50.0)             | 2                  | 2 (33.3)              | 2                  |                      |                    |
|             | 1 (16.7)             | 1                  |                       |                    |                      |                    |
| 同步化疗 + 巩固化疗 | 5 (38.5)             | 6                  | 2 (15.4)              | 6                  | 2 (15.4)             | 7                  |
|             | 3 (23.1)             | 4                  | 1 (7.7)               | 5                  |                      |                    |
|             |                      |                    | 2 (15.4) <sup>①</sup> | 4                  |                      |                    |

注: ① 2 例患者, 在巩固化疗期间疾病发生进展, 化疗方案由 TP 改为 PF。

1.3 随访及评价疗效

放疗期间每周行体检、血常规检查, 记录急性放射性损伤。治疗结束后的第 1 ~ 2 年, 每 3 个月随访 1 次, 第 3 ~ 5 年每 6 个月随访 1 次, 以后每年随访 1 次。随访内容包括体格检查、鼻咽镜、鼻咽及颈部 MRI、胸部 X

线、腹部彩超、血液学检查, 怀疑骨转移者可行骨 ECT 扫描。第一次随访行鼻咽及颈部 MRI 检查, 之后每年检查 1 次。随访时间以开始放疗为起点, 截止时间为 2017 年 9 月。近期客观疗效按 WHO 实体瘤客观疗效评价标准, 分为完全缓解 (complete response, CR)、部分缓解 (partial response, PR)、稳定 (stable disease, SD)、进展 (progressive disease, PD)。再程放疗结束 3 个月后, 复查鼻咽镜或鼻咽部 MRI 增强扫描。鼻咽镜下未见肿瘤残存和 MRI 检查肿瘤病灶消失或增强信号消失均为 CR, 肿瘤面积消失一半以上为 PR, 肿瘤面积增加 25% 以上或者出现新肿瘤病灶为 PD, 肿瘤病灶介于 PR 和 PD 之间为 SD。随访期间如出现复发或转移, 记录其复发或转移的部位及时间, 死亡患者需记录死亡的时间及具体原因。远期疗效的评价指标主要包括 OS、无进展生存率 (progression free survival, PFS) 和局部无复发生存率 (local recurrence-free survival, LRFS)。OS 的终点事件为患者死亡; PFS 的终点事件为再程放疗后鼻咽或颈部复发及远处转移; LRFS 的终点事件为从开始治疗至局部首次复发或进展。早期及后期的不良反应参照 RTOG 分级标准进行评估。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 24.0 统计软件, 用 Kaplan-Meier 法计算生存率并绘制生存曲线, 用 Log-rank 法行单因素预后分析, Cox 模型行多因素预后分析, 包括性别、年龄、复发间隔 (初次放疗完成后达到完全缓解至确诊为复发的时间间隔)、复发 T 分期、N 分期、总分期、是否化疗、再程放疗剂量和再程放疗分次剂量。P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况

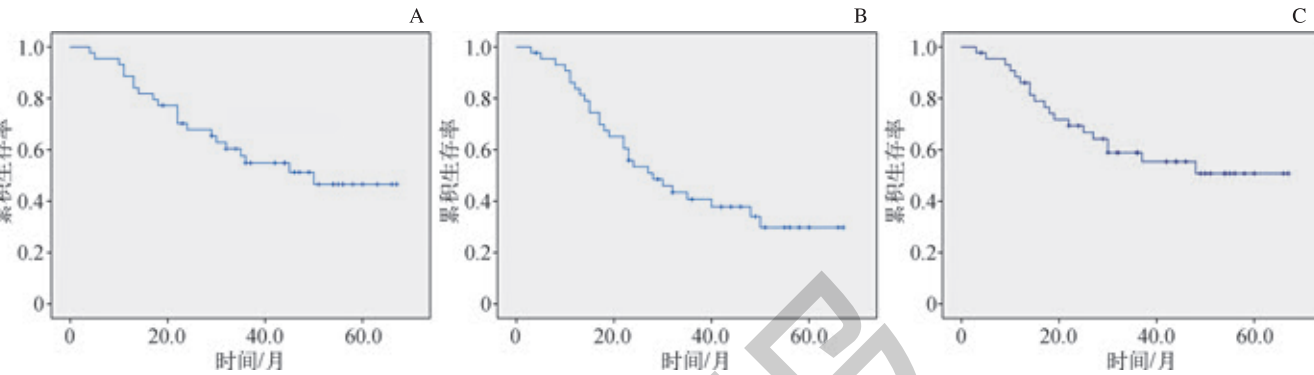
随访至 2017 年 9 月, 随访时间 5 ~ 68 个月, 中位随访时间为 25 个月。随访方法包括门诊随访和电话随访。44 例患者中, 失访 2 例, 随访率为 94% (失访数据作为截尾数据纳入统计)。

2.2 客观疗效

**2.2.1 近期疗效** 再程放疗结束 3 个月后, 44 例患者中 CR 8 例 (18.2%)、PR 21 例 (47.7%)、SD 12 例 (27.3%)、PD 3 例 (6.8%)、死亡 2 例 (4.5%)。

**2.2.2 远期疗效** 全组患者 3 年 OS 为 56.8%, 3 年 PFS 为 43.2%, 3 年 LRFS 为 58.9% (图 1)。远处转移率为 11.4% (1 例发生肝转移, 为Ⅲ期患者; 3 例发生肝转移合

并骨转移, 其中 1 例为Ⅱ期患者, 另外 2 例为Ⅲ期患者; 1 例发生远处淋巴结转移, 为Ⅳ期患者)。中位生存期为 50 个月。随访期间死亡 21 例, 5 例死于鼻咽黏膜出血, 3 例死于放疗引起的其他严重不良反应 (如放射性脑病、张口困难等), 4 例死于局部区域治疗失败, 5 例死于远处转移, 2 例死于非肿瘤或治疗相关内科疾病, 2 例死因不明。



注: A. OS; B. PFS; C. LRFS。  
图 1 Kaplan-Meier 法获得的 44 例患者的生存曲线  
Fig 1 Survival curves of 44 patients by Kaplan-Meier analysis

2.3 不良反应

所有患者均顺利完成放疗计划。治疗期间出现的胃肠道反应、骨髓抑制、放射性口腔黏膜炎及皮肤反应等急性放射性损伤均为 4 级以下。经药物支持治疗后患者均可耐

受。但再程放疗引起的并发症较多, 主要包括鼻咽黏膜坏死或出血、头晕、头痛、口腔干燥、听力下降、张口困难、视力下降、面颈部皮肤纤维化等 (表 3)。

表 3 晚期不良反应例数  
Tab 3 Cases of late toxicity outcomes

| 不良反应 | 1 ~ 2 级 /n | 3 ~ 5 级 /n | 不良反应        | 1 ~ 2 级 /n | 3 ~ 5 级 /n |
|------|------------|------------|-------------|------------|------------|
| 鼻咽出血 | 1          | 5          | 张口困难 (门齿间距) | 8          | 4          |
| 颞叶损害 | 8          | 2          | 视力下降        | 5          | 2          |
| 口干   | 10         | 5          | 面颈部皮肤纤维化    | 4          | 1          |
| 听力损伤 | 9          | 2          | 颅神经损伤       | 2          | 3          |

2.4 预后因素及各生存函数分析

参照以往文献<sup>[1, 7-13]</sup>, 结合本资料特点, 将性别、年龄、复发 T 分期、N 分期、总分期、复发间隔、处方剂量、分次剂量、放疗前有 / 无合并明显并发症、是否化疗及对再程放疗的反应进行相应的分层, 且与 OS、PFS、LRFS 进行单因素分析检验。结果显示年龄、复发 T 分期、复发

间隔、放疗前有 / 无合并明显并发症及对再程放疗的反应为 OS 的重要预后因素 (图 2)。其中复发 T 分期亦为 PFS 的独立预后因素 (表 4)。在多因素分析中, 复发 T 分期为 OS、PFS、LRFS 的预后因素 (表 5)。提示复发年龄越小、复发间隔越长、复发分期越早、放疗前无明显并发症及对再程放疗的反应越好, 预后越好。

表 4 Log-rank 法单因素预后分析  
Tab 4 Univariate analysis of prognostic factors for OS, PFS and LRFS

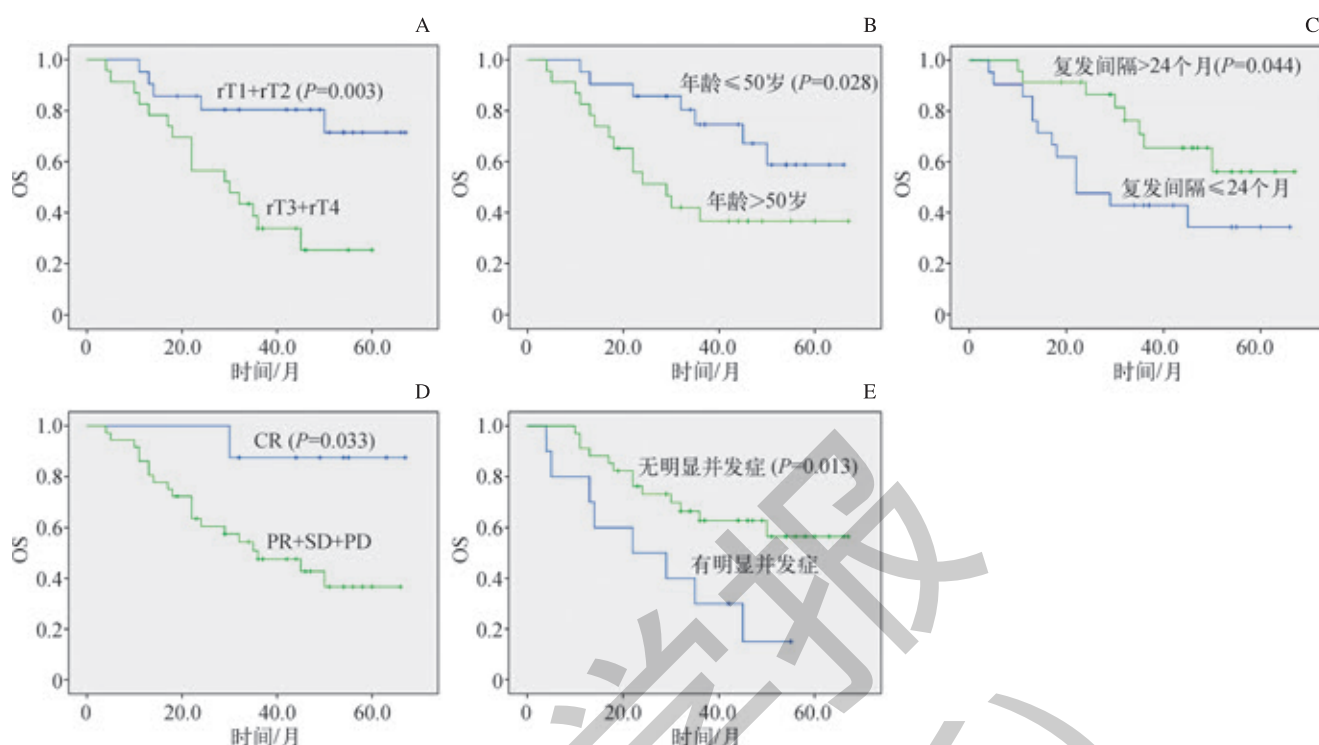
| 因素     | N  | OS/n (%)  |           |            |       | PFS/n (%) |           |            |       | LRFS/n (%) |           |            |       |
|--------|----|-----------|-----------|------------|-------|-----------|-----------|------------|-------|------------|-----------|------------|-------|
|        |    | 1 年       | 3 年       | $\chi^2$ 值 | P 值   | 1 年       | 3 年       | $\chi^2$ 值 | P 值   | 1 年        | 3 年       | $\chi^2$ 值 | P 值   |
| 性别     |    |           |           | 1.100      | 0.294 |           |           | 0.212      | 0.645 |            |           | 0.032      | 0.859 |
| 男      | 33 | 30 (90.9) | 17 (50.8) |            |       | 29 (87.6) | 13 (37.5) |            |       | 29 (87.6)  | 21 (60.7) |            |       |
| 女      | 11 | 9 (81.8)  | 8 (71.6)  |            |       | 8 (72.7)  | 6 (50.9)  |            |       | 9 (81.8)   | 6 (54.5)  |            |       |
| 年龄     |    |           |           | 4.858      | 0.028 |           |           | 0.604      | 0.437 |            |           | 0.565      | 0.452 |
| ≤ 50 岁 | 21 | 20 (95.2) | 16 (74.6) |            |       | 20 (95.2) | 10 (44.5) |            |       | 20 (95.2)  | 14 (64.4) |            |       |
| >50 岁  | 23 | 19 (82.6) | 9 (36.7)  |            |       | 17 (72.7) | 9 (36.4)  |            |       | 18 (77.3)  | 13 (54.5) |            |       |

(续表 4)

| 因素         | N  | OS/ <i>n</i> (%) |           |            |            | PFS/ <i>n</i> (%) |           |            |            | LRFS/ <i>n</i> (%) |           |            |            |
|------------|----|------------------|-----------|------------|------------|-------------------|-----------|------------|------------|--------------------|-----------|------------|------------|
|            |    | 1 年              | 3 年       | $\chi^2$ 值 | <i>P</i> 值 | 1 年               | 3 年       | $\chi^2$ 值 | <i>P</i> 值 | 1 年                | 3 年       | $\chi^2$ 值 | <i>P</i> 值 |
| 复发 T 分期    |    |                  |           | 8.565      | 0.003      |                   |           | 8.463      | 0.004      |                    |           | 5.098      | 0.024      |
| rT1+rT2    | 21 | 20 (95.2)        | 17 (80.4) |            |            | 20 (95.2)         | 14 (64.6) |            |            | 20 (95.2)          | 16 (74.2) |            |            |
| rT3+rT4    | 23 | 19 (82.6)        | 8 (33.8)  |            |            | 17 (72.9)         | 5 (18.2)  |            |            | 18 (77.4)          | 11 (44.7) |            |            |
| N 分期       |    |                  |           | 2.904      | 0.088      |                   |           | 2.104      | 0.147      |                    |           | 0.758      | 0.384      |
| N0         | 35 | 31 (88.6)        | 18 (49.1) |            |            | 29 (82.4)         | 14 (37.3) |            |            | 30 (85.4)          | 21 (56.8) |            |            |
| N1 ~ N2    | 9  | 8 (88.9)         | 7 (76.2)  |            |            | 8 (88.9)          | 5 (53.3)  |            |            | 8 (88.9)           | 6 (66.7)  |            |            |
| 总分期        |    |                  |           | 1.745      | 0.187      |                   |           | 2.553      | 0.110      |                    |           | 1.535      | 0.215      |
| I ~ II     | 16 | 15 (93.8)        | 12 (73.9) |            |            | 15 (93.8)         | 11 (68.2) |            |            | 15 (93.8)          | 12 (73.1) |            |            |
| III ~ IV   | 28 | 24 (85.7)        | 13 (45.9) |            |            | 22 (77.9)         | 8 (26.0)  |            |            | 23 (81.6)          | 15 (51.2) |            |            |
| 复发间隔       |    |                  |           | 4.047      | 0.044      |                   |           | 2.913      | 0.088      |                    |           | 4.655      | 0.031      |
| ≤24 个月     | 21 | 18 (85.7)        | 9 (42.9)  |            |            | 16 (75.0)         | 6 (25.0)  |            |            | 17 (80.0)          | 10 (41.5) |            |            |
| >24 个月     | 23 | 21 (91.3)        | 16 (65.4) |            |            | 21 (91.3)         | 13 (54.7) |            |            | 21 (91.3)          | 17 (73.1) |            |            |
| 再程放疗剂量     |    |                  |           | 0.012      | 0.912      |                   |           | 0.372      | 0.542      |                    |           | 0.158      | 0.691      |
| ≤66 Gy     | 29 | 25 (86.2)        | 16 (54.5) |            |            | 24 (82.2)         | 13 (42.2) |            |            | 25 (85.8)          | 18 (59.0) |            |            |
| >66 Gy     | 15 | 14 (93.3)        | 9 (54.9)  |            |            | 13 (86.7)         | 6 (37.5)  |            |            | 13 (86.7)          | 9 (58.7)  |            |            |
| 分次剂量       |    |                  |           | 0.267      | 0.875      |                   |           | 0.282      | 0.869      |                    |           | 0.389      | 0.823      |
| 2.0 Gy     | 25 | 22 (88.0)        | 14 (53.0) |            |            | 22 (88.0)         | 9 (34.7)  |            |            | 22 (88.0)          | 15 (56.6) |            |            |
| 2.1 Gy     | 14 | 13 (92.9)        | 8 (57.1)  |            |            | 11 (76.9)         | 7 (44.9)  |            |            | 12 (84.6)          | 9 (61.5)  |            |            |
| 2.2 Gy     | 5  | 4 (80.0)         | 3 (60.0)  |            |            | 4 (80.0)          | 3 (60.0)  |            |            | 4 (80.0)           | 3 (60.0)  |            |            |
| 放疗前合并明显并发症 |    |                  |           | 6.133      | 0.013      |                   |           | 1.850      | 0.174      |                    |           | 3.710      | 0.054      |
| 有          | 10 | 8 (80.0)         | 3 (30.0)  |            |            | 9 (88.9)          | 3 (22.2)  |            |            | 9 (88.9)           | 4 (25.4)  |            |            |
| 无          | 34 | 31 (91.2)        | 22 (62.7) |            |            | 28 (82.4)         | 16 (45.5) |            |            | 29 (85.3)          | 23 (66.6) |            |            |
| 化疗         |    |                  |           | 0.632      | 0.427      |                   |           | 0.467      | 0.494      |                    |           | 0.370      | 0.543      |
| 是          | 33 | 29 (87.9)        | 17 (48.7) |            |            | 26 (78.8)         | 13 (38.4) |            |            | 27 (81.8)          | 18 (53.0) |            |            |
| 否          | 11 | 10 (90.9)        | 8 (72.7)  |            |            | 11 (100.0)        | 6 (50.0)  |            |            | 11 (100.0)         | 9 (78.8)  |            |            |
| 对再程放疗的反应   |    |                  |           | 4.564      | 0.033      |                   |           | 1.881      | 0.170      |                    |           | 4.340      | 0.037      |
| CR         | 8  | 8 (100.0)        | 7 (87.5)  |            |            | 8 (100.0)         | 5 (60.0)  |            |            | 8 (100.0)          | 8 (100.0) |            |            |
| PR+SD+PD   | 36 | 31 (86.1)        | 18 (47.5) |            |            | 29 (80.1)         | 14 (36.0) |            |            | 30 (82.9)          | 19 (50.7) |            |            |

表 5 Cox 模型多因素预后分析  
Tab 5 Multivariate analysis of potential prognostic factors

| 研究终点 | 因素 | 回归系数  | 标准误   | Wald 值 | 自由度 | <i>P</i> 值 | 相对危险度 | 95% <i>CI</i>  |
|------|----|-------|-------|--------|-----|------------|-------|----------------|
| OS   | rT | 1.407 | 0.521 | 7.282  | 1   | 0.007      | 4.083 | 1.470 ~ 11.344 |
| PFS  | rT | 1.113 | 0.403 | 7.636  | 1   | 0.006      | 3.043 | 1.382 ~ 6.700  |
| LRFS | rT | 1.026 | 0.505 | 4.127  | 1   | 0.042      | 2.791 | 1.037 ~ 7.513  |



注: A. 复发 T 分期; B. 年龄; C. 复发间隔; D. 对再程放疗的反应; E. 放疗前有 / 无合并明显并发症。

图 2 不同因素下的 OS 比较

Fig 2 Kaplan-Meier survival curves for OS according to different factors

### 3 讨论

鼻咽癌的复发一方面由于鼻咽部解剖位置隐蔽,靶区位置定位困难,使得部分靶区容易遗漏;另一方面由于正常组织的限制使靶区剂量不足,从而使一些潜在的放射抵抗性克隆细胞从首程放疗中存活下来<sup>[7]</sup>。复发患者由于既往接受了放化疗,出现局部组织纤维化、血供不足及乏氧,使得再程放疗的敏感性降低。而首程治疗失败,提示预后较差,因此患者需要一个更安全、有效的治疗方式。

我国现阶段放疗的方法主要有腔内近距离放疗 (intracavitary brachytherapy, ICBT)、立体定向放疗 (robotic stereotactic radiotherapy, SBRT)、常规二维照射技术、三维适形放疗 (3-dimensional conformal radiotherapy, 3D-CRT)、适形 IMRT 等。对于鼻咽局部 T1 ~ T2 的小病灶, ICBT 可作为有效的治疗手段。Cheah 等<sup>[14]</sup>报道了 33 例接受 ICBT 的复发鼻咽癌患者,其 5 年 OS、LRFS 分别为 28.1% 和 44.7%。在 Kwong 等<sup>[15]</sup>的报道中,行近距离放疗的 53 例患者的 5 年 OS 及局部控制率 (local control rate, LCR) 分别为 53.6%、62.7%。尽管近距离放疗临床疗效尚令人满意,但是常受病灶范围的限制,仅适用于早期小病灶;而鼻咽癌侵袭性较强,确诊时往往已为晚期患者。SBRT 技

术治疗复发鼻咽癌时能使靶区接受较高的剂量且对周围正常组织有较好的保护能力。有文献<sup>[16]</sup>报道经 SBRT 的复发鼻咽癌患者,其 3 年 PFS 和 OS 分别为 37.9%、71.2%。在 Dizman 等<sup>[17]</sup>的报道中,有 24 例患者接受 SBRT,其 2 年 OS 和 LCR 分别为 64%、82%,但 SBRT 后出现鼻咽坏死或 (和) 大出血、颞叶坏死、颅神经损伤等并发症的概率也较高。常规二维放疗对肿块的覆盖范围有限,剂量分布不均匀,且对周围重要器官的保护有限,常引起严重的不良反应。马文娟等<sup>[8]</sup>报道的接受常规二维放疗的 81 例局部复发患者,其 3 年 OS 仅为 36.9%,而 3 ~ 4 级张口困难及放射性脑病的发生率分别高达 43.2%、24.7%;该技术现已较少使用。有研究<sup>[18]</sup>发现,与常规二维放疗相比,3D-CRT 可明显提高患者的 OS (51.2% vs 30.2%) 及中位生存时间 (30.5 个月 vs 24.8 个月)。Pan 等<sup>[19]</sup>用 3D-CRT 技术治疗了 47 例局部复发患者,结果显示其 5 年 OS、PFS、LCR 分别为 64.5%、42.8%、44.2%;但 3D-CRT 对于不规则肿块的效果欠佳,特别是肿块毗邻脑干、脊髓等重要器官时。Hsiung 等<sup>[20]</sup>发现相比于 3D-CRT, IMRT 可使脑干受量减少 16%。Kong 等<sup>[9]</sup>报道了 77 例局部复发鼻咽癌患者接受 IMRT 的临床疗效,中位随访时间 25.7 个月,3 年 OS、PFS、LRFS 分别为 51.5%、32.3%、66.7%。Tian 等<sup>[10]</sup>回顾性分析了 251 例接受 IMRT 的局部复发患

者,其3年和5年OS分别为53.2%和41.1%。另外,有学者<sup>[21]</sup>发现rT3~rT4的患者接受IMRT后,其3年OS、PFS、LRFS亦分别可达47.2%、17.5%、44.3%。一篇meta分析结果<sup>[22]</sup>显示,局部复发鼻咽癌再程IMRT可获得长期的控制率和OS。本研究回顾性分析了44例局部复发鼻咽癌患者的生存资料,中位随访时间为25个月,3年OS、PFS和LRFS分别为56.8%、43.2%、58.9%,与上述报道结果接近,进一步证实再程IMRT的应用价值。

对局部复发鼻咽癌调强放疗预后因素的相关报道不尽相同,一定程度上是由患者的异质性引起。复发T分期是较常见的影响预后的因素之一。Kong等<sup>[9]</sup>对77例复发患者的研究发现,复发T分期是影响其预后的重要因素,rT0~rT2期和rT3~rT4期患者的3年OS分别为66.4%和27.2%。Karam等<sup>[7]</sup>报道的rT3和rT4的5年局部控制率为8%,而rT1和rT2的5年局部控制率为64%,这与本研究结果相似。肿瘤分期是影响OS、PFS、LRFS的因素,分期越高,预后越差。这可能是由于:①晚期患者因其病变范围较广,常受到周围重要器官的限制,靶区剂量覆盖相对不足。②肿瘤体积较大和放疗后的纤维化使局部乏氧、血供不足,从而导致对放疗敏感性欠佳。③晚期或大肿块的患者发生坏死或(和)大出血的概率较高。因此,局部晚期或体积较大的复发鼻咽癌已成为临床较大的挑战。

一篇关于头颈部肿瘤的meta分析<sup>[23]</sup>发现,随着年龄的增长,放化疗的生存获益逐渐减少,而非肿瘤相关的病死率却显著增加。Tian等<sup>[10]</sup>的研究发现≤50岁和>50岁患者的5年OS分别为43.3%和37.5%,提示复发年龄较小预后越好。Chan等<sup>[21]</sup>的研究亦得出了类似的结论,即复发年龄≤50岁的患者其OS及PFS显著高于年龄>50岁的患者。在本研究中患者年龄≤50岁和>50岁的3年OS为74.6%和36.7%,与上述结论一致。

有研究<sup>[11]</sup>显示复发间隔是影响总生存的预后因素之一,并报道复发间隔≥36个月和<36个月患者的2年OS分别为76.6%和51.4%,而Kong等<sup>[9]</sup>的研究结果却显示复发间隔≤24个月和>24个月其OS、PFS和LRFS的差异并无统计学意义。而在本研究中复发间隔≤24个月和>24个月的患者其OS的差异有统计学意义,其原因可能为:①病例数较少,数据覆盖范围较局限。②对于复发间隔较短的患者考虑到放疗安全的问题,予以的放射剂量相对较低,导致靶区剂量相对欠缺。

对于再程放疗的最佳剂量,目前并无明确规定。研究<sup>[24]</sup>认为一定程度上提高靶区剂量可实现较好的局部控制率,但亦可导致严重的并发症。Tian等<sup>[10]</sup>的研究发现再程放疗剂量>68 Gy的5年OS优于≤68 Gy的患

者。周珺珺等<sup>[12]</sup>在对108例复发鼻咽癌患者的研究中发现,肿瘤靶区≤66 Gy与>66 Gy的OS差异无统计学意义;但在该研究中,放疗剂量>70 Gy的患者中出现10例死亡,其中7例死于鼻咽癌大出血,这提示高剂量可能是一个高风险且可能致死的因素。本研究结果与上述结果类似,发现肿瘤靶区>66 Gy和≤66 Gy的3年OS分别为54.9%和54.5%,差异无统计学意义;随访3个月死亡的2例患者亦为接受了较高的处方剂量,出现鼻咽黏膜大出血导致死亡。因此需权衡好高剂量放疗产生的利弊。本研究对分次剂量为2.0、2.1、2.2 Gy的患者,行相关预后分析,结果显示OS的差异无统计学意义。Tian等<sup>[25]</sup>对117例局部复发鼻咽癌的研究发现,大分割组(60 Gy/27次)的5年OS稍高于常规分割组(68 Gy/34次)(44.2% vs 30.3%),差异无统计学意义,但黏膜坏死的发生率明显低于常规分割组,提示适当降低放疗剂量、增加分割剂量可达到与高剂量相似的局部控制率,并且能提高OS,降低晚期不良反应的发生率。本研究亦发现放疗前无明显并发症患者的预后好于合并明显并发症患者,此结果与田允铭等<sup>[13]</sup>的结果类似,其原因可能与患者机体免疫、局部乏氧及主治医师当时结合患者病情给予偏低处方剂量等综合因素有关。

尽管初诊鼻咽癌行同步化疗可提高肿瘤敏感性、OS及局部控制率,但是化疗对于复发鼻咽癌的疗效尚不确定。当前的一些研究发现,全身化疗并不能提高局部控制率及OS,反而会引起更高的晚期毒性发生率。Kong等<sup>[9]</sup>及Tian等<sup>[10]</sup>的研究均显示化疗与否并不影响复发患者的生存预后。亦有文献<sup>[24]</sup>报道同步化疗可提高复发患者的OS,同步化疗组的3年和5年OS高于单纯放疗组(68.7% vs 42.2%, 41.8% vs 27.5%)。但在本研究中,化疗并未使患者获得生存益处。

本研究作为回顾性研究存在一定的局限性:首先,本研究样本数有限;其次,一些不良反应是根据图表回顾性分级而不是前瞻性收集的,可能并未统计到全部并发症;最后,单中心的分析亦会造成一定的偏倚。但本研究仍显示了较好的临床效果,提示IMRT可作为局部复发鼻咽癌患者的补救手段。年龄、复发T分期、复发间隔放疗前有/无合并明显并发症及对再程放疗的反应是OS的重要预后因素。复发年龄≤50岁、复发T分期较早、复发间隔>24个月、放疗前无明显并发症、对再程放疗的反应越好的患者预后相对较好。放疗过程中出现的急性放射性损伤,通过药物支持治疗尚可耐受,但仍有一部分患者出现晚期严重并发症。如何更好地平衡靶区剂量与正常组织的保护仍需要进一步研究。

## 参·考·文·献

- [1] Zhao W, Lei H, Zhu X, et al. Investigation of long-term survival outcomes and failure patterns of patients with nasopharyngeal carcinoma receiving intensity-modulated radiotherapy: a retrospective analysis[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(52): 86914-86925.
- [2] 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.
- [3] Setton J, Han J, Kannarunimit D, et al. Long-term patterns of relapse and survival following definitive intensity-modulated radiotherapy for non-endemic nasopharyngeal carcinoma[J]. *Oral Oncol*, 2016, 53: 67-73.
- [4] Ou X, Xin Z, Qi S, et al. Treatment outcomes and late toxicities of 869 patients with nasopharyngeal carcinoma treated with definitive intensity modulated radiation therapy: new insight into the value of total dose of cisplatin and radiation boost[J]. *Oncotarget*, 2015, 6(35): 38381-38397.
- [5] Wang TJC, Riaz N, Cheng SK, et al. Intensity-modulated radiation therapy for nasopharyngeal carcinoma: a review[J]. *J Radiat Oncol*, 2012, 1(2): 129-146.
- [6] Nieder C, Milas L, Ang KK. Tissue tolerance to reirradiation[J]. *Semin Radiat Oncol*, 2000, 10(3): 200-209.
- [7] Karam I, Huang SH, McNiven A, et al. Outcomes after reirradiation for recurrent nasopharyngeal carcinoma: North American experience[J]. *Head Neck*, 2016, 38(S1): E1102-E1109.
- [8] 马文娟, 张金山, 曹卡加, 等. 局部复发鼻咽癌调强放疗与常规放疗的疗效比较[J]. *中华放射肿瘤学杂志*, 2012, 21(4): 298-301.
- [9] Kong L, Wang L, Shen C, et al. Salvage intensity-modulated radiation therapy (IMRT) for locally recurrent nasopharyngeal cancer after definitive IMRT: a novel scenario of the modern era[J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 32883.
- [10] Tian YM, Tian YH, Zeng L, et al. Prognostic model for survival of local recurrent nasopharyngeal carcinoma with intensity-modulated radiotherapy[J]. *Br J Cancer*, 2014, 110(2): 297-303.
- [11] Qiu S, Lin S, Tham IW, et al. Intensity-modulated radiation therapy in the salvage of locally recurrent nasopharyngeal carcinoma[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2012, 83(2): 676-683.
- [12] 周珺珺, 应红梅, 胡超苏, 等. 复发鼻咽癌调强放疗的应用疗效及预后分析[J]. *中国癌症杂志*, 2012, 22(11): 835-841.
- [13] 田允铭, 白力, 肖巍魏, 等. 局部复发鼻咽癌再程 IMRT 远期疗效分析[J]. *中华放射肿瘤学杂志*, 2015, 24(2): 168-173.
- [14] Cheah SK, Lau FN, Yusof MM, et al. Treatment outcome with brachytherapy for recurrent nasopharyngeal carcinoma[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2013, 14(11): 6513-6518.
- [15] Kwong DL, Wei WI, Cheng AC. Long-term results of radioactive gold grain implantation for the treatment of persistent and recurrent nasopharyngeal carcinoma[J]. *Cancer*, 2001, 91(6): 1105-1113.
- [16] Dhanachai M, Kraiphul P, Dangprasert S, et al. Fractionated stereotactic radiotherapy in residual or recurrent nasopharyngeal carcinoma[J]. *Acta Oncologica*, 2007, 46(6): 828-833.
- [17] Dizman A, Coskun M, Guney Y, et al. Reirradiation with robotic stereotactic body radiation therapy for recurrent nasopharyngeal carcinoma[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2014, 15(8): 3561-3566.
- [18] Liu CX, Wang H, Qian XM, et al. The effect of three-dimensional conformal radiotherapy on locally recurrent nasopharyngeal carcinoma and on the expression of succinate dehydrogenase B[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2016, 20(23): 4852-4857.
- [19] Pan R, Wang J, Qi F, et al. Dosimetric comparison and observation of three-dimensional conformal radiotherapy for recurrent nasopharyngeal carcinoma[J]. *Oncol Lett*, 2017, 14(4): 4741-4745.
- [20] Hsiung CY, Yorke ED, Chui CS, et al. Intensity-modulated radiotherapy versus conventional three-dimensional conformal radiotherapy for boost or salvage treatment of nasopharyngeal carcinoma[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2002, 53(3): 638-647.
- [21] Chan OSH, Sze HCK, Lee MCH, et al. Reirradiation with intensity-modulated radiotherapy for locally recurrent T3 to T4 nasopharyngeal carcinoma[J]. *Head Neck*, 2017, 39(3): 533-540.
- [22] Leong YH, Soon YY, Lee KM, et al. Long-term outcomes after reirradiation in nasopharyngeal carcinoma with intensity-modulated radiotherapy: a meta-analysis[J]. *Head Neck*, 2018, 40(3): 622-631.
- [23] Pignon JP, le Maitre A, Maillard E. Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): an update on 93 randomised trials and 17 346 patients[J]. *Radiation Oncol*, 2009, 92(1): 4-14.
- [24] Ying G, Shuai L, Wang HY, et al. Long-term outcomes of a phase II randomized controlled trial comparing intensity-modulated radiotherapy with or without weekly cisplatin for the treatment of locally recurrent nasopharyngeal carcinoma[J]. *Chin J Cancer*, 2016, 35(1): 20.
- [25] Tian YM, Zhao C, Guo Y, et al. Effect of total dose and fraction size on survival of patients with locally recurrent nasopharyngeal carcinoma treated with intensity-modulated radiotherapy: a phase 2, single-center, randomized controlled trial[J]. *Cancer*, 2015, 120(22): 3502-3509.

[收稿日期] 2017-11-08

[本文编辑] 崔黎明

## 学术快讯

## 上海交通大学医学院参加“上海论坛·2018 住院医师规范化培训交流大会”

2018年6月1日,由上海市住院医师规范化培训工作联席会议办公室、中国医师协会和上海市医师协会主办的“上海论坛·2018 住院医师规范化培训交流大会”在沪召开,全国各地卫健委及医院的2000余名代表参会。上海交通大学医学院副院长吴正一、医管处处长邵新华、附院主管副院长以及基地教师代表等400余人参加论坛。

本次论坛以“质量为先,经验共享”为主题,设1个主论坛、5个分论坛及20个工作坊。医学院副院长吴正一、瑞金医院副院长胡伟国、仁济临床医学院副院长郑青、第六人民医院急诊科主任封启明、瑞金医院呼吸科副主任周剑平等分别在4个分论坛就“上海交通大学医学院医教协同完善卓越医学创新人才培养体系的实践与探索”“培养一名合格的住院医师”“强化住培带教意识,打造骨干师资队伍”“以住培为主体,急诊科住培/专培分层培训模式探索”“夯实师资提升临床——PCCM瑞金经验分享”做专题报告,向与会者介绍了医学院及各附属医院临床医学人才培养模式及住院医师、专科医师规范化培训的工作成效。第九人民医院口腔医学院副院长朱亚琴、医学院儿科学院副院长陈怡绮等多位专家分别在7个工作坊中进行了“结合口腔基地特色的带教模式,提升住院医师临床思维和临床技能(数字化3D根管带教评测)”“情景模拟教学案例—核心架构计划”等教学活动示范,向与会者展示了医学院及各附属医院的毕业后教育教学特色。