

肿瘤体积对局部晚期鼻咽癌预后影响的倾向匹配研究

胡勇¹, 张晶晶², 岳成山¹, 刘亚军¹, 王会霞¹,
高山¹, 张强¹, 张蕾¹, 袁亮²

(陕西省汉市中心医院, 1. 放疗科, 2. 肿瘤内科, 陕西汉中, 723000)

摘要: **目的** 探讨肿瘤体积(GTV)对局部晚期鼻咽癌患者预后的影响。**方法** 分析310例接受放疗的Ⅲ~ⅣA/B期鼻咽癌患者的临床资料及随访资料,以受试者工作特征(ROC)曲线确定治疗前GTV最佳界值为34.1 mL,选取GTV>34.1 mL患者106例纳入实验组,依据年龄、性别、卡氏功能状态量表(KPS)评分、T分期、N分期、临床分期采用倾向值匹配法,获得106例(1:1匹配)GTV≤34.1 mL患者纳入对照组。采用Kaplan-Meier法计算生存率,以Cox回归模型进行预后因素分析。主要研究终点为无局部-区域进展生存率(LRRFS),次要研究终点为总生存率(OS)和无远处转移生存率(DMFS)。**结果** 实验组4年LRRFS(80.2%)低于对照组(92.5%),4年OS(77.4%)低于对照组(84.0%),差异有统计学意义($P=0.008, 0.043$);实验组与对照组4年DMFS分别为68.9%、74.5%,差异无统计学意义($P=0.273$);Cox回归模型显示,GTV>34.1 mL是LRRFS和OS的不良影响因素。**结论** GTV>34.1 mL是局部晚期鼻咽癌患者局部-区域进展和死亡的不良影响因素,对此类患者需增大治疗强度,以获得更好的临床疗效。

关键词: 鼻咽癌; 肿瘤体积; 预后; 倾向值匹配法

中图分类号: R 739.6 文献标志码: A 文章编号: 1672-2353(2020)20-051-04 DOI: 10.7619/jcmp.202020014

Effect of tumor volume on prognosis of patients with local advanced nasopharyngeal carcinoma: a propensity-matched study

HU Yong¹, ZHANG Jingjing², YUE Chengshan¹, LIU Yajun¹, WANG Huixia¹,
GAO Shan¹, ZHANG Qiang¹, ZHANG Lei¹, YUAN Liang²

(1. Department of Radiotherapy, 2. Department of Oncology, Central Hospital of Hanzhong City in Shaanxi Province, Hanzhong, Shaanxi, 723000)

Abstract: Objective To evaluate the primary gross tumor volume(GTV) on prognosis in patients with local advanced nasopharyngeal carcinoma. **Methods** The clinical data and follow-up data of 310 patients with nasopharyngeal carcinoma in III to IVA/B phase undergoing chemoradiotherapy were retrospectively analyzed. The optimized critical value of GTV was confirmed as 34.1 mL by Receiver Operating Characteristic (ROC) curve analysis. A total of 106 cases with GTV >34.1 mL were included in the experimental group. Propensity matched study method was used to adjust for age, gender, Karnofsky Performance Status(KPS), tumor stage, node stage, and clinical stage. At last, a well-balanced cohort (106 cases who had GTV of less or equaling to 34.1 mL) was created by 1:1 matching in the control group. Survival rate was calculated using Kaplan-Meier method, and prognostic factors were analyzed using Cox regression model. The primary end-point was loco-regional relapse-free survival rate (LRRFS), secondary end-points were overall survival (OS) and distant metastasis-free survival(DMFS). **Results** The experimental group had lower 4-year LRRFS and OS when compared to the control group (80.2% versus 92.5%, 77.4% versus 84.0%, $P=0.008, 0.043$). The 4-year DMFS of the experimental group and the control group were 68.9% and 74.5%, respectively, but no significant difference was found ($P=0.273$). Cox regression model showed that GTV >34.1 mL was an adverse influencing factor of LRRFS and OS. **Conclusion** GTV >34.1 mL is an adverse influencing

factor for loco-regional progress and death in local advanced nasopharyngeal carcinoma. It is necessary to increase the treatment intensity in order to obtain better clinical efficacy.

Key words: nasopharyngeal carcinoma; gross tumor volume; prognosis; propensity score matching method

TNM 分期是国际通用的反映肿瘤预后和负荷的指征,其理论基础是以侵犯的解剖结构为界定。恶性肿瘤发生的时间越长,肿瘤体积(GTV)越大,可能受侵犯的解剖范围越广,治疗效果亦越差^[1]。鼻咽癌位于鼻腔后方、软腭后上方,上至颅底,下至软腭下缘,其周围有疏松的结缔组织和各种腔道,又有坚硬的骨质结构,加之肿瘤浸润性生长的生物学特性,决定了鼻咽癌肿瘤组织大多形状不规则。1995年,JOHNSON C R 等^[2]提出如果生长分数恒定,GTV 和肿瘤细胞克隆数呈线性关系的理论,即 GTV 增大对头颈部肿瘤局部区域控制具有不利影响。SZE W M 等^[3]证实,肿瘤体积每增大1 cm³,肿瘤局部复发的风险就增加1%。局部晚期鼻咽癌治疗效果较差,治疗强度的选择需要个体化考虑,而 GTV 是非常重要的因素。本研究通过倾向值匹配法获得平衡数据作进一步对比分析,旨在了解治疗前 GTV 是否可作为接受放化疗的 III ~ IV A/B 期鼻咽癌患者生存情况的有效预测指标,并为临床治疗强度的选择提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取本院 2012 年 11 月 5 日—2015 年 3 月 5 日收治的初诊鼻咽癌患者作为研究对象,患者均采用 2011 年第 7 版美国癌症协会(AJCC)分期结合临床特征及影像学结果重新分期。入组标准:病理检查确诊为鼻咽癌者;首次进行放射治疗者;放疗前行鼻咽部+颈部核磁共振检查者;临床分期确定为 III ~ IV A/B 期者;治疗前无严重出血、贫血、感染、严重心脏病、肾脏疾病或其他随时可能发生危险的疾病者;无放疗禁忌证者。排除标准:无完整检查结果者;未完成放疗计划者。

1.2 治疗方法

采用直线加速器 6 MV 高能 X 射线放疗。参考核磁共振或正电子发射计算机断层显像(PET-CT)在增强 CT 定位图像上勾画原发肿瘤和区域阳性淋巴结作为 GTV [鼻咽部原发大体肿瘤体积(GTV_{nx})和颈部阳性淋巴结大体肿瘤体积(GTV_{nd})]。临床靶体积(CTV)设计 2 个剂量梯度 CTV1(高危临

床靶体积)和 CTV2(低危临床靶体积)。GTV 总剂量为 66 ~ 70 Gy,分 33 次放疗;CTV1 总剂量为 60 Gy,分 33 次放疗;CTV2 总剂量为 54 Gy,分 33 次放疗。放疗 5 次/周,6 ~ 7 周完成放疗。依据美国肿瘤放射治疗协作组 0225 号实验标准勾画危及器官及限定剂量。

同期化疗方案采用顺铂或奈达铂单药 75 ~ 100 mg/m²,每 3 周为 1 个周期,行新辅助或辅助化疗,采用氟尿嘧啶联合顺铂或紫杉醇联合顺铂方案。总化疗周期不超过 6 个周期。所有患者均签署放化疗知情同意书。本研究经本院伦理委员会审核批准。

1.3 GTV 测定方法

所有患者头颈肩热塑膜固定后,采用西门子大孔径 CT 扫描计划图像和增强图像。扫描范围从颅上 2 cm 至锁骨头下,层厚 3 mm。参考核磁共振、鼻咽镜逐层勾画肿瘤侵犯范围。GTV 包括原发鼻咽部肿瘤体积、咽后淋巴结和颈部转移淋巴结体积之和。由 2 名副高及以上职称医师共同确定靶区勾画的范围,以调强放疗计划系统自动计算 GTV 值。

1.4 随访方法

治疗结束后 1 年内,每 3 个月复查 1 次,1 年后则间隔 6 个月复查 1 次。常规复查项目包括胸部 X 射线、腹部彩超、鼻咽镜、鼻咽部核磁共振检查及核素全身骨显像扫描。局部复发病例需要有病理学依据或影像学可见的持续进展病灶。所有患者从治疗结束后随访至死亡或者失访,失访者以末次门诊随访结果为准。中位随访时间为 49.3 个月。

1.5 统计学分析

采用 SPSS 20.0 统计学软件分析数据。从患者开始放疗时计算生存期,采用 Kaplan-Meier 法计算无局部-区域复发生存率(LRRFS)、总生存率(OS)、无远处转移生存率(DMFS);组间差别采用 Log-rank 检验;以受试者工作特征(ROC)曲线确定 GTV 最佳界值。采用倾向值匹配法,依据卡氏功能状态量表(KPS)评分、性别、年龄、T 分期、N 分期、临床分期等临床因素建立与实验组完全平衡的对照组。2 组间资料平衡性采用 χ^2 检验或非参数检验。Cox 比例风险模型采用似然比(向前逐步选

择法)进行多因素分析并计算风险比率(HR)和95%置信区间(95%CI)。多因素分析中,将以下因素作为协变量纳入分析,包括KPS评分(≤ 80 分、 > 80 分)、年龄(> 50 岁、 ≤ 50 岁)、性别、T分期($T_1 \sim T_4$)、N分期($N_0 \sim N_3$)、临床分期(Ⅲ期、ⅣA/B期)和GTV(> 34.1 mL、 ≤ 34.1 mL)。

2 结果

2.1 患者临床资料特征

本研究共收集符合入组条件的310例Ⅲ~ⅣA/B期鼻咽癌患者的资料,建立数据库。15例患者仅接受单纯放疗,37例患者接受单独同步化疗(CC),253例患者接受至少1周期诱导化疗(IC)或辅助化疗(AC)联合同期放化疗。ROC曲线结果显示最佳筛查阳性界值为34.1 mL,采用SPSS 22.0中倾向值匹配法,依据KPS评分、年龄、性别、T分期、N分期、临床分期、治疗情况等因素纳入与实验组(GTV > 34.1 mL)患者一般资料平衡的对照组(GTV ≤ 34.1 mL)患者106例(1:1匹配)。配对资料显示,2组在临床分期、接受化疗情况、N分期、T分期、性别、年龄、KPS评分等方面比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),见表1。

表1 212例匹配后患者的一般临床特征比较

临床特征		实验组 (n=106)	对照组 (n=106)	P
性别	女	20	24	0.612
	男	86	82	
年龄	≤ 50 岁	75	77	0.879
	> 50 岁	31	29	
KPS评分	≤ 80 分	3	5	0.721
	> 80 分	103	101	
T分期	T_1	5	3	0.387
	T_2	12	13	
	T_3	69	76	
	T_4	20	14	
N分期	N_0	5	10	0.586
	N_1	50	47	
	N_2	41	42	
	N_3	5	7	
总分期	Ⅲ期	77	75	0.760
	ⅣA/B期	29	31	
化疗情况	RT	7	8	0.846
	CC	20	17	
	IC/AC+CC	79	81	

KPS:卡氏功能状态量表;RT:放射治疗;

CC:同步化疗;IC:诱导化疗;AC:辅助化疗。

2.2 疾病进展特征

所有患者中位随访时间为49.3个月,截至随访结束配对后的212例患者中,76例出现疾病进

展,其中16例患者局部和/或区域复发,47例患者远处转移,局部和/或区域复发合并远处转移者有13例。16例局部和/或区域复发患者中,实验组(GTV > 34.1 mL)占10例(62.5%),对照组(GTV ≤ 34.1 mL)占6例(37.5%)。47例远处转移患者中,实验组占27例(57.4%),对照组占20例(42.6%)。局部和/或区域复发合并远处转移者中,实验组占8例(61.5%),对照组占5例(38.5%)。2组患者的疾病进展特征相似,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表2。

表2 212例匹配后患者的疾病进展特征比较

疾病进展特征		实验组	对照组	P
复发	局部复发	5	3	0.710
	区域复发	4	3	
	局部和区域复发	1	0	
	合计	10	6	
远处转移	骨转移	11	7	0.847
	肺转移	7	5	
	肝转移	4	5	
	脑转移	0	0	
	多部位转移	5	3	
	合计	27	20	
转移和复发	8	5	0.833	
总计	45	31	0.922	

2.3 患者预后比较

实验组与对照组患者的4年LRRFS分别为80.2%、92.5%,4年OS分别为77.4%、84.0%,4年DMFS分别68.9%、74.5%。实验组的4年LRRFS、4年OS低于对照组,差异有统计学意义($P = 0.008$ 、 0.043);2组4年DMFS比较,差异无统计学意义($P = 0.273$)。

2.4 预后多因素分析

多因素分析显示,GTV > 34.1 mL是预后指标LRRFS的不良影响因素;GTV > 34.1 mL、N分期晚和总分期为ⅣA/B期是预后指标OS的不良影响因素;N分期晚和总分期为ⅣA/B期的患者远处转移发生率显著升高。见表3。

3 讨论

2009年THAM I W等^[4]报道,接受调强放射治疗的鼻咽癌患者中, T_1 、 T_2 和 T_3 不同分期者的肿瘤局部复发概率无显著差异。很多临床证据证明,调强放疗仅有N分期是鼻咽癌远处转移、总生存时间的影响因素,T分期与鼻咽癌患者的预后并无显著相关性。本研究中,212例倾向匹配后Ⅲ~ⅣA/B期鼻咽癌患者预后多因素分析模型可以看出,T分期并不是3个生存终点指标的

表 3 212 例匹配后患者的预后多因素分析

影响因素	LRRFS			OS			DMFS		
	HR	95% CI	P	HR	95% CI	P	HR	95% CI	P
GTV	0.828	0.428 ~ 0.769	0.022	0.562	0.343 ~ 0.816	0.010	0.451	0.252 ~ 1.807	0.070
T 分期	3.703	0.472 ~ 29.043	0.215	-	-	0.311	1.215	0.793 ~ 2.342	0.373
N 分期	1.150	0.572 ~ 2.311	0.696	1.724	1.047 ~ 2.841	0.033	2.153	1.351 ~ 3.430	0.001
总分期	2.256	0.253 ~ 20.090	0.468	5.312	3.413 ~ 12.243	<0.001	2.498	1.095 ~ 5.699	0.030
年龄	1.247	0.389 ~ 3.991	0.714	-	-	0.766	1.767	0.965 ~ 3.235	0.067
性别	4.231	0.553 ~ 32.447	0.167	-	-	0.090	1.101	0.552 ~ 2.197	0.785
KPS 评分	-	-	0.952	-	-	0.224	0.905	0.273 ~ 2.995	0.870

P 值计算采用基于最大似然估计的向前逐步回归法。GTV: 肿瘤体积; KPS: 卡氏功能状态量表; LRRFS: 无局部-区域进展生存率; OS: 总生存率; DMFS: 无远处转移生存率; HR: 风险比率; 95% CI: 95% 置信区间。

影响因素。头颈部肿瘤局部区域复发是鼻咽癌患者主要的疾病进展特征,既往研究^[5]显示 N 分期、治疗前后血浆 EB 病毒 DNA 负荷量均能提示远处转移风险,但局部区域复发预测因素一直不足。

当前鼻咽癌的 T 分期主要是建立在肿瘤对局部结构的侵犯上,缺乏一个可以量化的客观指标,如 T₃ 期鼻咽癌患者常伴随有颅底骨质受侵犯,然而颅底骨质受侵可以是轻微的骨质受侵或较大体积颅底骨质受侵,甚至同一部位的不同受侵程度也会使预后存在巨大差异^[6]。2011 年 CHEN L 等^[7]报道,鼻咽癌患者颅底骨质受侵程度不同,可能会产生不同预后。临床实践显示,较早的 T 分期伴有体积较大的肿瘤,较晚的 T 分期也可以伴有肿瘤体积较小的情况,这些可能是 T 分期不能有效预测鼻咽癌患者预后的重要原因。本研究发现, GTV 是预后指标 LRRFS 和 OS 的独立影响因素,小 GTV 患者具有较低的局部和/或区域复发率(7.5%)、较高的总生存率(84.0%),这与相关报道^[8]结果一致。

GTV 与肿瘤负荷呈线性相关,是最直接反映肿瘤负荷的指标^[9]。GTV 较大患者的预后较差,分析原因包括:① GTV 越大,肿瘤组织细胞异型性越大,这可能导致肿瘤辐射抵抗以及肿瘤细胞和微环境改变,从而对放疗的反应性较差;② GTV 大常与 T 分期较晚相关联,肿瘤侵犯的范围越广泛,肿瘤距离视神经、脊髓、脑干的距离越近,放疗计划的设计难度越大,导致疗效下降;③ 体积较大的肿瘤中心血供较差,常创造出更加有利于乏氧细胞及 G₀ 期细胞生长的环境,从而导致耐放射性,可能需要更高放射剂量来控制肿瘤;④ GTV 巨大患者常预示着肿瘤存在时间更长且增殖更快,往往伴随较早的远处转移。本研究多因素分析结果显示, GTV > 34.1 mL 是 LRRFS 和 OS 的不良影响因素, N 分期晚是 OS 和 DMFS 的重要不良影响因素, GTV 大合并 N 分期晚的鼻咽癌患

者需要提高治疗强度,临床医生可根据具体情况为患者制定个体化治疗方案(如增加靶向药物、增加辅助化疗及维持化疗、结合免疫治疗等)。

综上所述,本研究进一步证实, GTV 和 N 分期均为影响鼻咽癌患者预后的重要因素。采用倾向匹配值法深入探讨 GTV 对 III ~ IV A/B 期鼻咽癌患者 LRRFS、OS 和 DMFS 的影响,可提高对局部晚期鼻咽癌患者预后的预测水平,为个体化治疗方案的选择提供参考依据。

参考文献

- [1] 潘建基. 鼻咽癌分期研究[J]. 中国癌症杂志, 2011, 12(12): 901-905.
- [2] Johnson C R, Thames H D, Huang D T, et al. The tumor volume and clonogen number relationship; Tumor control predictions based upon tumor volume estimates derived from computed tomography[J]. Int J Radiat Oncol, 1995, 33(2): 281-287.
- [3] SZE W M, LEE A W, YAU T K, et al. Primary tumor volume of nasopharyngeal carcinoma: prognostic significance for local control[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2004, 59(1): 21-27.
- [4] THAM I W, HEE S W, YEO R M, et al. Treatment of nasopharyngeal carcinoma using intensity-modulated radiotherapy: the national cancer centre Singapore experience[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2009, 75(5): 1481-1486.
- [5] ZHOU X, YANG Y Q, OU X M, et al. Interplay of tumor spread, volume and Epstein-Barr virus DNA in nasopharyngeal carcinoma: feasibility of an integrative risk stratification scheme[J]. J Cancer, 2018, 9(22): 4271-4278.
- [6] 刘丽. 局部晚期鼻咽癌调强放疗脑干限量可以超过 54Gy-105 度斜坡受侵鼻咽癌脑干剂量统计及三年随访分析[D]. 泸州: 西南医科大学, 2017.
- [7] CHEN L, LIU L Z, MAO Y P, et al. Grading of MRI-detected skull-base invasion in nasopharyngeal carcinoma and its prognostic value[J]. Head Neck, 2011, 33(9): 1309-1314.
- [8] CHEN C, FEI Z, HUANG C, et al. Prognostic value of tumor burden in nasopharyngeal carcinoma[J]. Cancer Manag Res, 2018, 10: 3169-3175.
- [9] LIN Y H, HUANG T L, CHIEN C Y, et al. Pretreatment prognostic factors of survival and late toxicities for patients with nasopharyngeal carcinoma treated by simultaneous integrated boost intensity-modulated radiotherapy[J]. Radiat Oncol, 2018, 13(1): 45-53.