

doi: 10.3969/j.issn.1009-6469.2020.01.026

◇临床医学◇

椎前间隙侵犯对鼻咽癌预后影响的回顾性分析

周媛媛, 张思杏, 罗展雄, 李旌, 于斌, 李中华, 贺婵娟, 王磊黎, 石丰榕

作者单位: 柳州市人民医院肿瘤放疗科, 广西 柳州 545006

基金项目: 广西壮族自治区卫生和计划生育委员会自筹经费科研课题(Z20170707)

摘要:目的 探讨椎前间隙侵犯(prevertebral space involvement, PVSI)对鼻咽癌预后的影响。方法 回顾性分析柳州市人民医院2009年7月至2015年12月经病理证实的初治并排除远处转移的250例鼻咽癌病人。所有病人放疗前行鼻咽部及颈部MRI检查,接受二维、三维适形或调强适形放疗联合或不联合化疗。Kaplan-Meier法计算生存率并经Log-rank检验,采用Cox多因素分析比较预后。结果 中位随访时间56个月。共87例病人椎前间隙受侵(34.8%),为椎前间隙受侵组,另外163例为椎前间隙未受侵组。椎前间隙受侵组较未受侵组的T分期、N分期及临床分期明显较差(均 $P < 0.001$)。椎前间隙受侵组与未受侵组相比,总生存率(OS)、无局部区域复发生存(LRFS)、无远处转移生存(DMFS)分别为83.4%比64.4%($P < 0.001$)、90.8%比85.1%($P = 0.069$)、87.7%比71.3%($P < 0.001$)。Cox多因素分析结果提示,PVSI是影响两组病人OS($P = 0.013$)的因素和DMFS($P < 0.001$)的独立预后因素。结论 鼻咽癌椎前间隙受侵发生率较高,且较未受侵者的OS、DMFS低,PVSI是影响鼻咽癌病人预后因素。

关键词:鼻咽肿瘤; 肿瘤转移; 肿瘤浸润; 预后; 存活率分析; 椎前间隙侵犯

Prognostic impact of prevertebral space involvement in nasopharyngeal carcinoma

ZHOU Yuanyuan, ZHANG Sixing, LUO Zhanxiong, LI Jing, YU Bin, LI Zhonghua,

HE Chanjuan, WANG Leili, SHI Fengrong

Author Affiliation: Department of Radiotherapy, Liuzhou General Hospital, Liuzhou, Guangxi Zhuang Autonomous Region 545006, China

Abstract: Objective To evaluate the prognostic impact of prevertebral space involvement (PVSI) in nasopharyngeal carcinoma (NPC) which treated with radiotherapy and chemotherapy. **Methods** A retrospective analysis was performed on the clinical data of 250 patients who had newly diagnosed pathology proven as NPC without distant metastasis in Liuzhou General Hospital from 2009 July to December 2015. All patients underwent MRI scans of the nasopharynx and neck and were treated with two-dimensional radiotherapy or three-dimensional radiotherapy (3DCRT) or intensity modulated radiotherapy (IMRT) with or without chemotherapy. The Kaplan-Meier method was used to calculate the overall survival (OS), the locoregional relapse-free survival (LRFS) and the distant metastasis-free survival (DMFS), and the log-rank test was used for survival difference analysis. The Cox proportional hazards regression analysis was used to assess the prognostic value of PVSI. **Results** The median follow-up time was 56 months. PVSI was seen in 92 (34.8%) of these patients. The patients with PVSI had significantly higher T stage ($P < 0.001$), N stage ($P < 0.001$) and clinical stage ($P < 0.001$) than those without PVSI. The OS, LRFS and DMFS for NPC patients with and without PVSI were 83.4% vs. 64.4% ($P < 0.001$), 90.8% vs. 85.1% ($P = 0.069$), 87.7% vs. 71.3% ($P < 0.001$), respectively. Cox multivariate analysis showed that PVSI was the prognosis factor for OS ($P = 0.013$) and DMFS ($P < 0.001$). **Conclusion** PVSI is common in NPC. The OS and DMFS for the patients with PVSI is significantly lower than those without PVSI. Moreover, PVSI is the prognostic factor in NPC patients.

Key words: Nasopharyngeal neoplasms; Neoplasm metastasis; Neoplasm invasiveness; Prognosis; Survival analysis; Prevertebral space involvement

椎前间隙(prevertebral space, PVS)由颅底延伸至尾骨,前为椎前筋膜,后为椎体,两侧为椎前筋膜与椎体横突附着,其中主要由椎前肌及脂肪等充填。PVS恰好位于鼻咽后部,鼻咽部肿瘤极易浸润至此间隙。本研究旨在探讨鼻咽癌椎前间隙侵犯对其预后的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2009年7月至2015年12月在柳州市人民医院住院的I~IVb期(第七版AJCC/UICC分期)初诊鼻咽癌病人,共250例,病人或其近亲属知情同意,本研究符合《世界医学协会赫尔辛基宣言》相关要求。其中,男性174例,女性76例,年龄

范围为20~77岁,中位年龄48.00岁。按2003年WHO病理分型标准,250例病人均属于未分化型非角化性癌。所有病人在治疗前经鼻咽部+颈部MRI、胸部CT、腹部B超、全身骨ECT等明确分期并排除远处转移。按第七版AJCC/UICC分期,I期病人占2.0%(5/250),II期占11.2%(28/250),III期占50.0%(125/250),IVa期占24.4%(61/250),IVb期占12.4%(31/250)。治疗以放疗为主,接受二维放疗的有7例,接受三维适形放疗的有46例,接受调强适形放疗的有197例。放疗剂量:鼻咽部原发灶及咽后阳性淋巴结为60.0~76.0 Gy,颈部淋巴结转移瘤为64.0~70.0 Gy,CTV1为60.0~64.0 Gy,CTV2为50.0~54.0 Gy。接受单纯放疗的为9例,接受放化疗综合治疗的为241例。

1.2 判断标准 鼻咽部MRI检查如提示:鼻咽部层面的PVS与肿瘤难以区分,或肿瘤与PVS之间的脂肪消失,或PVS出现不对称的增大,均应考虑为椎前间隙侵犯(prevertebral space involvement, PVS_I)^[1-2]。见图1。按椎前间隙是否受侵分为两组,椎前间隙未受侵组,共163例;椎前间隙受侵组,共87例。

1.3 随访 随访时间自治疗当天开始计算至因鼻咽癌进展导致死亡当日或最后一次检查时。随访时间为4~109个月,中位随访时间为56个月。观察指标有:总生存率(overall survival, OS)、无远处转移生存(distant metastasis-free survival, DMFS)及无局部区域复发生存(locregional relapse-free survival, LRFS)。总生存时间为自治疗开始之日起至病人因鼻咽癌进展导致死亡的时间;无远处转移生存时间及无局部区域复发生存时间分别为自治疗开始之日起至病人出现远处转移或局部复发的时间。

1.4 统计学方法 使用SPSS 25.0软件进行统计分析。两组间一般临床资料的比较采用 χ^2 检验,Kaplan-Meier法计算OS、DMFS及LRFS,并进行Log-rank检验,采用Cox多因素分析比较预后。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 PVS情况与鼻咽癌病人临床特征的关系 所有病人中,有28例(11.2%)出现局部复发,45例(18.0%)出现远处转移,死亡58例(23.2%)。总生存时间为4~109个月,中位总生存时间为56.00个月,无局部复发时间为2~109个月,中位无局部复发时间为54.50个月,无远处转移时间为3~109个月,中位无远处转移时间为54.00个月。5年生存率如下:LRFS为43.6%,DMFS为44.4%,OS为45.2%。

本组病例中,共有87例病人存在PVS_I,发生率

为34.8%。椎前间隙未受侵组与椎前间隙受侵组比较,T分期($P < 0.001$)、N分期($P < 0.001$)及临床分期($P < 0.001$)均明显较晚。

表1 鼻咽癌椎前间隙受侵组与椎前间隙未受侵组病人一般临床资料比较

项目	椎前间隙 未受侵组 (n=163)	椎前间隙 受侵组 (n=87)	χ^2 值	P值
性别			0.025	0.873
男	114	60		
女	49	27		
年龄			0.754	0.385
≤45岁	73	34		
>45岁	90	53		
T分期			25.025	<0.001
T1	50	5		
T2	42	21		
T3	36	25		
T4	35	36		
N分期			28.416	<0.001
N0	8	2		
N1	55	7		
N2	87	57		
N3	13	21		
临床分期			27.130	<0.001
I	5	0		
II	27	1		
III	85	40		
IVa	34	27		
IVb	12	19		
放疗技术			2.210	0.331
二维放疗	6	1		
三维适形放疗	27	19		
调强适形放疗	130	67		
治疗方式			0.651	0.420
单纯放疗	7	2		
放化综合治疗	156	85		

2.2 PVS情况与鼻咽癌病人预后的关系 椎前间隙未受侵组与椎前间隙受侵组的OS与DMFS分别为83.4%和64.4%($P < 0.001$),87.7%和71.3%($P < 0.001$),差异有统计学意义;两组的LRFS分别为90.8%和85.1%($P = 0.069$),差异无统计学意义。如图2所示。

2.3 Cox多因素分析结果 将单因素分析中 $P < 0.1$ 的变量纳入Cox比例风险回归模型中,采用基于最大似然估计的向前逐步回归法,以分类变量中的第一个作为参照进行Cox多因素分析,结果提示,PVS情况均是影响两组病人OS与DMFS的因素。见表2,3。

表2 鼻咽癌250例总生存时间的Cox多因素分析

因素	B值	SE值	Wald χ^2 值	HR(95%CI)	P值
年龄组	0.790	0.296	7.136	2.203(1.234~3.934)	0.008
PVS情况	0.698	0.280	6.223	2.010(1.161~3.478)	0.013
临床分期	0.858	1.072	0.641	2.359(0.289~19.282)	0.010

注:PVS为椎前间隙

表3 鼻咽癌250例无远处转移生存时间的Cox多因素分析

因素	B值	SE值	Wald χ^2 值	HR(95%CI)	P值
PVS情况	1.054	0.301	12.254	2.868(1.590~5.174)	<0.001

注:PVS为椎前间隙

3 讨论

鼻咽癌是华南地区常见的恶性肿瘤之一^[3],放化疗等综合治疗模式是其有效的治疗方法。随着IMRT在临床的推广应用,鼻咽癌的疗效与副反应均有了大幅度的改善,其5年LRFS为83.0%~91.8%,5年RRFS为91.0%~96.4%^[4-6]。然而,仍有4%~10%的鼻咽癌初诊时即存在远处转移^[7-8],规范治疗后的远处转移率为15%~30%^[9],目前复发、转移仍是鼻咽癌治疗失败的主要原因。

PVSI在头颈部肿瘤中是比较常见的,多项研究显示,在鼻咽癌中,PVSI的发生率为32%~41.7%^[10-12],本组病例PVSI的发生率为34.8%,结果一致。

在下咽癌和喉癌中,PVSI被认为不可切除而显著影响预后^[13],而在鼻咽癌中,其是否存在同样的影响,学术界尚无明确的观点。鼻咽癌伴PVSI可能是预后不良因素是在2008年台湾学者最早提出的观点,该研究进行回顾性分析认为^[10],鼻咽癌伴PVSI者的预后较差,增加远处转移的风险,从而降低总生存。Zhou等^[11]研究认为,伴PVSI的鼻咽癌病人的OS、DMFS与第7版AJCC/UICC分期系统中T4期病人类似,提示预后较差;作者认为,其预后较差的原因可能在于:①PVS以椎前筋膜为界与咽旁间隙相邻,当肿瘤浸润至椎前筋膜,即有侵犯椎静脉、椎旁静脉及淋巴系统的可能,继而,血源播散的风险增加;②PVS是深部颈部感染从颅底向纵隔传播最重要的途径之一,其向上通颅底,向下至口咽,两侧毗邻咽旁间隙,肿瘤极易蔓延到上述组织,这可以解释伴PVSI的鼻咽癌病人的预后与T4期病人类似;③PVS临近脑干、脊髓,在放疗计划设计时,为了保护危及器官,常常可能牺牲部分相邻靶区的剂量以及摆位误差增加,这也使得PVSI病人的预后较差^[11]。还有研究认为,鼻咽癌伴椎前间隙侵犯的病人更易复发,且生存率较无椎前间隙侵犯者降低;

但这类病人可从同步放化疗及辅助化疗中获益^[14]。而第8版AJCC/UICC分期建议,属于椎前间隙范围内的椎前肌侵犯分为T2期^[15];另外,也有研究者认为:鼻咽癌伴PVSI者的预后与T2期类似,在其他头颈部肿瘤中,如下咽癌和喉癌,侵犯PVS属不可根治性切除的肿瘤,故预后较差;而鼻咽癌为放化疗敏感肿瘤,如经根治性放疗,特别是调强适形放疗后,通常可以获得较满意的局部控制与长期生存^[16]。此后,一项来自香港学者的研究认为,PVSI与N分期一样,都是远处转移的不良预后因素,PVSI具有较高的敏感性,但特异性与准确性略显不足,限制了其在远处转移中的预测应用^[17]。本研究中,椎前间隙受侵组的T分期($P<0.001$)、N分期($P<0.001$)及临床分期($P<0.001$)与未受侵组相比,均明显较晚。

本研究结果中,两组病人在OS($P<0.001$)及DMFS($P<0.001$)方面的均差异有统计学意义,与中国香港学者的结论一致^[17];但与中国内地Zhou等^[11]报道的OS方面差异有统计学意义的结论不一致。原因可能在于,该文献病人全部采用IMRT,而本组病例接受的放疗技术包括二维放疗、三维适形放疗及IMRT,放疗技术的差异亦可能导致不同的结果。

本研究中,Cox多因素分析结果提示,PVSI情况是影响两组病人OS及DMFS的因素。有文献报道,PVSI是影响鼻咽癌病人OS、DMFS的独立预后因素^[11,17];而另一些文献则认为,PVSI不是影响鼻咽癌病人OS、DMFS或LRFS的独立预后因素^[12]。研究结论各执一词,尚难达成共识。

总之,鼻咽癌伴椎前间隙侵犯者在OS及DMFS方面,与椎前间隙未受侵者相比较差。椎前间隙侵犯对鼻咽癌预后的影响仍需大样本、长期的观察随访。

(本文图1,2见插图1-1)

参考文献

- [1] HSU WC, LEOVENR LA, KARPATI R, et al. Accuracy of magnetic resonance imaging in predicting absence of fixation of head and neck cancer to the prevertebral space [J]. Head Neck. 2005, 27(2):95-100.
- [2] FENG AC, WU MC, TSAI SY, et al. Prevertebral muscle involvement in nasopharyngeal carcinoma [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2006, 65(4):1026-1035.
- [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] 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.
- [5] PENG G, WANG T, YANG KY, et al. A prospective, randomized study comparing outcomes and toxicities of intensity-modulated radiotherapy vs. conventional two-dimensional radiotherapy for the treatment of nasopharyngeal carcinoma [J]. *Radiother Oncol*, 2012, 104(3): 286-293.
- [6] 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.
- [7] MLK C, JTS W, Hui EP, et al. Nasopharyngeal carcinoma [J]. *Lancet*, 2016, 387(10022): 1012-1024.
- [8] AWM L, NG WT, CHAN LK, et al. The strength/weakness of the AJCC/UICC staging system (7th edition) for nasopharyngeal cancer and suggestions for future improvement [J]. *Oral Oncol*, 2012, 48(10): 1007-1013.
- [9] LEE AW, MA BB, NG WT, et al. Management of nasopharyngeal carcinoma: current practice and future respective [J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33(29): 3356-3364.
- [10] LEE CC, CHU ST, CHOU P, et al. The prognostic influence of prevertebral space involvement in nasopharyngeal carcinoma [J]. *Clin Otolaryngol*, 2008, 33(5): 442-449.
- [11] ZHOU GQ, MAO YP, CHEN L, LI WF, et al. Prognostic value of prevertebral space involvement in nasopharyngeal carcinoma based on intensity-modulated radiotherapy [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2012, 82(3): 1090-1097.
- [12] 李绍恩, 梁少波, 张宁, 等. 鼻咽癌椎前间隙受侵的MRI评价及预后价值 [J]. *中华放射肿瘤学杂志*, 2013, 22(4): 295-298.
- [13] SEKINE T, BARBOSA FG, DELSO G, et al. Local resectability assessment of head and neck cancer: Positron emission tomography/MRI versus positron emission tomography/CT [J]. *Head Neck*, 2017, 39(8): 1550-1558.
- [14] LEE CC, CHU ST, CHOU P. Concurrent chemoradiotherapy with adjuvant chemotherapy for high-risk nasopharyngeal carcinoma [J]. *Auris Nasus Larynx*, 2009, 36(6): 688-694.
- [15] 潘建基, Ng WT, 宗井凤, 等. 基于IMRT时代的第八版AJCC/UICC鼻咽癌临床分期建议 [J]. *中华放射肿瘤学杂志*, 2016, 25(3): 197-206.
- [16] ZHANG GY, HUANG Y, HU XF, et al. Prognostic value of classifying parapharyngeal extension in nasopharyngeal carcinoma based on magnetic resonance imaging [J]. *Biomed Res Int*, 2015, 2015: 749515. DOI: 10.1155/2015/749515.
- [17] AI QY, HU CW, BHATIA KS, et al. Nasopharyngeal carcinoma: relationship between invasion of the prevertebral space and distant metastases [J]. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2018, 275(2): 497-505.

(收稿日期: 2019-06-01, 修回日期: 2019-08-07)

doi: 10.3969/j.issn.1009-6469.2020.01.027

◇ 临床医学 ◇

骨髓增生异常综合征伴单系病态造血 66 例临床特征分析

杨永¹, 黄琨²作者单位:¹苏州弘慈血液病医院血液科, 江苏 苏州 215100; ²张家港市第一人民医院血液科, 江苏 张家港 215600

通信作者: 黄琨, 女, 主任医师, 研究方向为造血与淋巴系统疾病, E-mail: huangkunshi@163.com

摘要: **目的** 对照评价骨髓增生异常综合征伴单系病态造血(myelodysplastic syndromes with single lineage dysplasia, MDS-SLD)和难治性血细胞减少伴单系病态造血(refractory cytopenia with unilineage dysplasia, RCUD)的临床特征。 **方法** 收集2012年至2017年于苏州弘慈血液病医院及张家港市第一人民医院就诊的MDS-SLD和RCUD病人病例资料, 分析外周血象、骨髓病态造血、染色体异常、预后分组及随访结果。 **结果** 共66例MDS-SLD, 58例符合RCUD分型, 另8例无法按照RCUD分型。所有病人外周血均未见原始细胞。MDS-SLD和RCUD外周血单系减少分别为27例、25例, 两系减少39例、33例。分别有20例、18例合并染色体异常, 以预后良好及中等为主。IPSS预后分组中, MDS-SLD仅有1例为较高危组, RCUD均属较低危。国际预后积分系统(IPSS-R)预后分组中, 两组病人均仅有1例为较高危组。6例病人随访期内出现疾病进展, 其中1例转为急性髓系白血病(AML)。MDS-SLD与RCUD间染色体异常比例、IPSS及IPSS-R预后分组各组间差异无统计学意义(均 $P > 0.05$)。 **结论** MDS-SLD和RCUD病人外周血表现为单系或两系减少均常见, 但部分病例血细胞减少与骨髓病态造血不完全一致, 按照RCUD标准无法分组, 但能够符合修订后的MDS-SLD标准。MDS-SLD和RCUD临床特征、预后类似, RCUD和无法按照RCUD分类的单系病态造血或单系/两系血细胞减少的MDS可以归为MDS-SLD。

关键词: 骨髓增生异常综合征; 全血细胞减少; 造血系统; 染色体畸变; 骨髓增生异常综合征伴单系病态造血; 难治性血细胞减少伴单系病态造血; 病态造血