

# 基于 IMRT 和 RTOG 颈部淋巴结分区标准的鼻咽癌 N 分期研究

康敏 赵婷婷 周平婷 廖雪银 韦婷婷 王仁生

530021 南宁, 广西医科大学第一附属医院放疗科

通信作者: 王仁生, Email: 13807806008@163.com

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1004-4221.2017.05.004

**【摘要】** 目的 建立一个基于 IMRT 和 RTOG 颈部淋巴结分区标准的鼻咽癌新 N 分期。方法 回顾分析广西医科大学第一附属医院 2010—2011 年经病理学证实、无 DM 并接受 IMRT 的初治鼻咽癌患者 324 例, 根据鼻咽癌 UICC/AJCC 分期标准(第 7 版)进行重新分期。Kaplan-Meier 法计算生存率, Logrank 法单因素预后分析, Cox 模型多因素预后分析。结果 324 例患者中 269 例(83.0%) 出现转移淋巴结, 中位随访 58 个月(6~77 个月), 全组 5 年 OS 率为 84.8%, DFS 率为 77.1%, RFS 率为 92.7%, DMFS 率为 80.5%。对其中颈部淋巴结阳性患者预后因素分析显示咽后淋巴结、颈部淋巴结水平、侧数是影响鼻咽癌患者预后因素( $P$  值均 $<0.05$ )。根据风险比差异确定鼻咽癌新 N 分期:  $N_0$  期为无淋巴结转移;  $N_1$  期为 VII<sub>a</sub> 区或/和单侧上颈(I、II、III、V<sub>a</sub> 区)淋巴结转移;  $N_2$  期为双侧上颈(I、II、III、V<sub>a</sub> 区)淋巴结转移;  $N_3$  期为 IV<sub>a</sub>、V<sub>b</sub> 区及以下区域淋巴结转移。结论 基于 IMRT 和 RTOG 颈部淋巴结分区标准的鼻咽癌新 N 分期更符合现状, 并能更客观预测预后、指导治疗。

**【关键词】** 鼻咽肿瘤/调强放射疗法; N 分期; 淋巴结分区

**基金项目:** 国家自然科学基金(81460460); 中国博士后科学基金(2016M602918XB)

**Study on N staging system for nasopharyngeal carcinoma based on intensity-modulated radiotherapy and RTOG guidelines for cervical lymph node levels** Kang Min, Zhao Tingting, Zhou Pingting, Liao Xueyin, Wei Tingting, Wang Rensheng

Department of Radiation Oncology, First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Nanning 530021, China

Corresponding author: Wang Rensheng, Email: 13807806008@163.com

**【Abstract】 Objective** To propose a new N staging system for nasopharyngeal carcinoma based on intensity-modulated radiotherapy (IMRT) and Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) guidelines for cervical lymph node levels. **Methods** A retrospective analysis was performed in 324 patients with newly diagnosed nasopharyngeal carcinoma who had no distant metastasis confirmed by pathology and received IMRT in the Department of Radiation Oncology in The First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University from January 2010 to December 2011. They were restaged according to the 7<sup>th</sup> edition of UICC/AJCC staging system for nasopharyngeal carcinoma. The survival rates were estimated using the Kaplan-Meier method and the log-rank test was used for univariate prognostic analysis. The Cox proportional hazards model was used for multivariate prognostic analysis. **Results** Of 324 patients, 269 (83.0%) had lymph node metastasis. The median follow-up was 58 months (6-77 months). The 5-year overall survival, disease-free survival, relapse-free survival, and distant metastasis-free survival rates were 84.8%, 77.1%, 92.7%, and 80.5%, respectively. Univariate and multivariate analyses of patients with positive cervical lymph nodes revealed that retropharyngeal lymph node status, cervical lymph node level, and laterality were evaluated as independent prognostic factors for nasopharyngeal carcinoma. According to the hazard ratio calculated, the N staging system was revised as follows:  $N_0$ : no regional lymph node metastasis;  $N_1$ : V II<sub>a</sub> or/and unilateral levels (I, II, III, V<sub>a</sub>) involvement;  $N_2$ : bilateral levels (I, II, III, V<sub>a</sub>) involvement;  $N_3$ : levels IV<sub>a</sub>, V<sub>b</sub>, and IV<sub>b</sub>+V<sub>c</sub> involvement. **Conclusions** The proposed N staging system is based on IMRT and RTOG guidelines for lymph node levels and more practical, and can provide highly objective prediction of outcome and guide treatment in nasopharyngeal carcinoma.

**【Key words】** Nasopharyngeal neoplasms/intensity-modulated radiotherapy; N staging system; Node level

**Fund programs:** National Natural Science Foundation of China (81460460); China Postdoctoral Science Foundation (2016M602918XB)

鼻咽癌是我国南方地区常见恶性肿瘤,在过去 10 年中鼻咽癌诊治手段发生了历史性变革,IMRT 使鼻咽癌患者 5 年生存率提高到 80% 左右<sup>[1-2]</sup>,目前现行 2010 版 UICC 鼻咽癌 N 分期系统主要基于常规 2DRT 结果,并且颈部分区定义不明确,对预测鼻咽癌患者的预后存在一定弊端<sup>[3]</sup>。因此,建立一个基于 IMRT 和 RTOG 颈部淋巴结分区标准的鼻咽癌新 N 分期系统尤为重要。本研究通过分析淋巴结侧数、大小、包膜外侵、坏死、对接受 IMRT 鼻咽癌患者预后影响等,以期建立一个更适应现代放疗的新 N 分期系统,为临床治疗及研究提供依据。

### 材料与方 法

1.一般临床资料:收集 2010 年 1 月至 2011 年 12 月经放疗科病理学证实、接受 IMRT、无 DM 的初治鼻咽癌患者 324 例。其中男 230 例、女 94 例,男女比例 2.4 : 1,年龄为 19~81 岁(中位数 49 岁)。所有患者治疗前均接受体格检查、一般状况评价、血象、鼻咽纤维镜、胸片、腹部 B 超、鼻咽+颈部 MR 成像等检查,N<sub>2</sub>—N<sub>3</sub> 期均行全身骨扫描。

2.MRI 扫描:采用美国 GE 公司生产的 Signa 1.5t mr/i 超导型 MRI 仪,所有病例均行常规及增强扫描。扫描方向为横断面、矢状面和冠状面,T<sub>2</sub>W1 (TR=3 000~4 000 ms,TE=102~110 ms),T<sub>1</sub>W1 (TR=2 200~2 400 ms,TE=77~109 ms,TI=750 ms)及 T<sub>1</sub>W1 增强扫描(扫描位置及参数同平扫 T<sub>1</sub>W1)。采用头颅正交线圈,层厚 6 mm,层间隔 1 mm,矩阵 256×192。横断面扫描范围自鞍上池到锁骨头下缘。造影剂为钆喷酸葡胺(Gd-DTPA),总剂量为 15~20 ml。

### 3.淋巴结转移的影像学诊断标准

(1)颈部淋巴结转移的诊断标准:最大横断面图像上淋巴结最小径≥10 mm;中央坏死或环形强化;同一高危区域淋巴结数目≥3 个(高危区域定义:N<sub>0</sub>者,Ⅱ区;N<sub>+</sub>者,转移淋巴结所在区的下一区),其中一个最大横断面的最小径≥8 mm;淋巴结包膜外侵犯。其征象包括淋巴结边缘不规律强化,周围脂肪间隙部分或全部消失,淋巴结相互融合;咽后淋巴结;外侧组咽后淋巴结最大横断面的最小径≥5 mm;任何大小的内侧组咽后淋巴结;任何大小咽后淋巴结中心坏死。

(2)颈部淋巴结分区的评定标准:采用 2013 年国

际公认 RTOG 分区规定的边界以确定淋巴结位置<sup>[4]</sup>。当淋巴结位于同一横断面两个区域交界处时,以累及淋巴结主体所在区域为其归属,当淋巴结跨越上下 2 个区域交界处时,则此 2 个区域均为受累区域。

(3)颈部淋巴结大小的确定标准:测量每个淋巴结最大横断面的最小直径和最大直径,对于多个淋巴结相互融合难以区分时,按单个淋巴结计算。

4.分期方法:根据鼻咽癌 UICC/AJCC 分期标准(第 7 版),在 PACS 系统上复习所有患者的鼻咽+颈部 MRI 影像,并结合患者就诊时的症状及体征,如面麻、复视、伸舌偏曲等,进行重新分期。如触诊未发现而 MRI 提示淋巴结转移,则以 MRI 为准。

5.治疗方法:(1)放疗:所有患者接受全程 IMRT。根据 ICRU50 号和 62 号文件报告为指南,及 RTOG0225 鼻咽癌 IMRT 靶区及剂量设计指引专家共识<sup>[5]</sup>,靶区处方剂量为 GTV<sub>nx</sub>70~74 Gy, GTV<sub>nd</sub>68~70 Gy, CTV160~64 Gy, CTV250~54 Gy,5 次/周,共 30~33 次,6~7 周。(2)化疗:92.9% (301/324)患者接受了化疗,其中 51.2% (154/301)为同期化疗,35.9% (108/301)为诱导化疗+同期化疗,8.0% (24/301)为同期化疗+辅助化疗,5.26% (15/301)为诱导化疗+同期化疗+辅助化疗。化疗药物以铂类为主。

6.随访:截至 2016 年 5 月 31 日。生存期由因肿瘤症状就诊取得病理活检日期开始计算,直至死亡或失访。随访时间为 6~77 个月(中位数 58 个月)。随访率为 96.6%。

7.统计方法:采用 SPSS 19.0 软件行  $\chi^2$  检验不同 T 分期淋巴结转移率差别及不同直径淋巴结之间包膜受侵差别;Kaplan-Meier 法计算生存率,Logrank 法单因素预后分析,Cox 模型多因素预后分析。 $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 结 果

### 1.颈部淋巴结转移规律和治疗结果

(1)淋巴结分布:324 例患者中 269 例(83.0%)伴颈部淋巴结转移,其中 58 例(21.6%)仅左颈转移,49 例(18.2%)仅右颈转移,162 例(60.2%)双侧转移。淋巴结转移以咽后和Ⅱ区转移发生率最高。咽后淋巴结转移为 213 例(79.2%),咽后淋巴结均累及外侧组,除 1 例出现内侧组转移,其中双侧转移 80 例(37.5%),单侧转移 133 例(62.5%)。Ⅱ区淋

巴结转移为 221 例 (82.2%), 其中双侧转移 120 例 (54.3%), 见图 1。

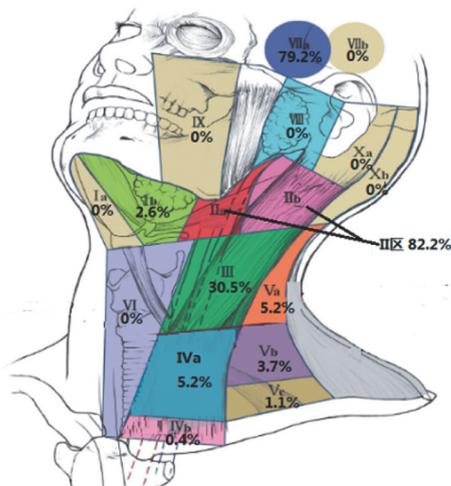


图 1 颈部淋巴结各个分区的发生率

(2) 转移淋巴结大小及与包膜外侵关系: 全组共检测到 912 个转移淋巴结, 咽后淋巴结和颈部淋巴结的横断面最大径平均值分别为  $(13.9 \pm 7.2)$  mm (5~40 mm) 和  $(20.8 \pm 10.3)$  mm (7~77 mm), 最大值 >60 mm 仅 4 例。其中 626 个 (68.6%) 淋巴结出现包膜外侵, 且横断面最大径平均值为  $(20.76 \pm 11.28)$  mm (5~77 mm)。结果显示包膜外侵比例随淋巴结直径增大而增大, 且最大径 >31 mm 的淋巴结全部发生包膜外侵 ( $P=0.033$ )。

(3) 淋巴结跳跃性转移情况: 269 例淋巴结转移的患者中, 仅 3 例 (1.0%) 无 II 区转移的患者出现 III 区转移, 其中 1 例伴 IV、V<sub>a</sub> 和 V<sub>b</sub> 区转移。无 II、III 区转移者未发现 IV 区转移。本研究中跳跃性淋巴结转移率为 1.0%, 且均为一级跳跃。

(4) 淋巴结转移与 T 分期的关系: 324 例患者不同 T 分期患者淋巴结转移率分别为 T<sub>1</sub> 期 36% (4/11)、T<sub>2</sub> 期 83.3% (45/54)、T<sub>3</sub> 期 82.6% (100/121)、T<sub>4</sub> 期 84.1% (116/138) ( $P=0.333$ )。局部早期 (T<sub>1</sub>—T<sub>2</sub> 期) 和局部晚期患者 (T<sub>3</sub>—T<sub>4</sub> 期) 淋巴结转移率相近 ( $P>0.05$ ), 说明淋巴结转移率与原发肿瘤 T 分期无关。

(5) 生存情况: 324 例患者中按照 WHO 病理分型 I 型 2 例、II + III 型 332 例; 根据国际 UICC/AJCC 分期标准 (第 7 版) 分期 I、II、III、IV<sub>a</sub> 和 IV<sub>b</sub> 期分别占 2.5% (8/324)、10.2% (33/324)、42.9% (139/324)、41.4% (134/324) 和 3.1% (10/324), T<sub>1</sub>、T<sub>2</sub>、T<sub>3</sub> 和 T<sub>4</sub> 期分别占 3.4% (11/324)、16.7% (54/324)、37.3% (121/324) 和 42.6% (138/324);

N<sub>0</sub>、N<sub>1</sub>、N<sub>2</sub>、N<sub>3a</sub> 和 N<sub>3b</sub> 期分别占 17% (55/324)、38% (123/324)、42% (136/324)、1.2% (4/324) 和 1.9% (6/324)。全组 5 年 OS 率为 84.8%、DFS 率为 77.1%、RFS 率为 92.7%、DMFS 率为 80.5%。

2. 单因素分析: 将咽后淋巴结、颈部淋巴结水平、侧数、大小、包膜外侵、液化坏死等参数进行单因素分析, 以 OS、DFS、RFS、DMFS 作为观察指标, 结果显示淋巴结水平、侧数、咽后淋巴结、淋巴结大小对 OS、DFS 及 DMFS 率均有影响, 包膜外侵仅对 OS 率有影响, 而液化坏死无影响, 详见表 1。

### 3. 多因素分析

(1) 相对于淋巴结发生在 II 区 ( $HR=1$ ), 咽后区、I 区、III 区、V<sub>a</sub> 区的 DM、失败风险比差异无统计学意义, 而与 IV 区、V<sub>b</sub> 区及以下区域差异有统计学意义, 因此可将淋巴结水平分为 2 个部分: 水平 1: 咽后区、I 区、II 区、III 区、V<sub>a</sub> 区; 水平 2: IV<sub>a</sub> 区、V<sub>b</sub> 区及以下区域 (IV<sub>b</sub>+V<sub>c</sub>), 详见表 2。

(2) 阳性淋巴结病例分析: 将 269 例阳性淋巴结病例各参数: 咽后淋巴结、颈淋巴结侧数、水平、大小、包膜外侵、液化坏死纳入 Cox 多因素分析, 以性别、年龄、AJCC/UICC T 分期 (第 7 版)、化疗作为协变量进行校正, 以 OS、RFS、DMFS 和 DFS 率作为观察指标, 结果显示颈部淋巴结大小、包膜外侵和液化坏死不是影响因素, 淋巴结水平是 OS、DFS、RFS 和 DMFS 的影响因素, 淋巴结侧数是 DFS、DMFS 的影响因素, 咽后淋巴结是 OS 的影响因素, 详见表 3。

4. 新 N 分期标准: 根据单因素及多因素分析, 可将 324 例病例按筛选出的具有预后意义淋巴结各参数分为无淋巴结 (N<sub>0</sub>)、只有咽后淋巴结 (VII<sub>a</sub>)、淋巴结水平 (L1 组、L2 组)、淋巴结侧数 (Lu 组、Lb 组), 组合后即 N<sub>0</sub>、VII<sub>a</sub>、L1Lu、L1Lb、L2Lu、L2Lb 组。相对于 L1Lu 组 ( $HR=1$ ), N<sub>0</sub> 及 VII<sub>a</sub> 组的 DMFS 及 OS 风险比差异无统计学意义, 且 N<sub>0</sub> 组风险值为 0, 而与 L1Lb、L2Lu、L2Lb 组相比均不同, 且与 L2Lu、L2Lb 组比较风险比差异较大, 尤其是 DMFS 风险比差异远大于 L1Lb 组, 详见表 4。因此建议基于 IMRT 及 RTOG 分区标准建立新 N 分期: N<sub>0</sub> 期为无淋巴结转移, N<sub>1</sub> 期为 VII<sub>a</sub> 区或/和单侧上颈 (II、III、V<sub>a</sub> 区) 淋巴结转移; N<sub>2</sub> 期为双侧上颈 (II、III、V<sub>a</sub> 区) 淋巴结转移; N<sub>3</sub> 期为 IV<sub>a</sub>、V<sub>b</sub> 区及以下区域淋巴结转移。

5. 新 N 分期的评价: 推荐 N 分期中 DMFS 曲线间比较差异均有统计学意义 (图 2A), 其中 N<sub>0</sub>:N<sub>1</sub>  $P=0.046$ , N<sub>0</sub>:N<sub>2</sub>  $P=0.001$ , N<sub>0</sub>:N<sub>3</sub>  $P=0.000$ , N<sub>1</sub>:N<sub>2</sub>

**表 1** 324 例 IMRT 初治鼻咽癌患者淋巴结各参数对预后影响的 Logrank 法单因素分析

变量	OS (%)	P 值	DFS (%)	P 值	RFS (%)	P 值	DMFS (%)	P 值
单纯 IMRT	95.7	0.875	87.0	0.870	95.7	0.857	86.1	0.520
放化疗	84.8		80.2		92.8		79.9	
Level I	85.7	0.001	71.4	0.001	94.6	0.016	71.4	0.001
Level II	89.8		78.9		89.6		84.7	
Level III	75.7		64.6		100		67.7	
Level IV <sub>a</sub>	60.0		60.0		87.5		60.0	
Level V <sub>a</sub>	71.4		57.1		83.9		70.1	
Level V <sub>b</sub>	66.7		55.6		87.5		66.7	
Level (IV <sub>b</sub> +V <sub>c</sub> )	50.0		25.0		66.7		25.0	
Level VII <sub>a</sub>	91.2		90.1		96.7		89.8	
最大剂量								
≤3 cm	84.9	0.017	74.6	0.010	91.9	0.478	78.5	0.024
>3 cm 且 ≤6 cm	79.1		71.0		92.7		76.7	
>6 cm	50.0		50.0		100		50.0	
侧数								
单侧	88.6	0.005	82.0	0.000	92.5	0.520	85.3	0.002
双侧	78.1		66.0		91.6		71.4	
咽后淋巴结								
否	95.6	0.001	88.5	0.002	94.6	0.692	81.1	0.003
是	79.6		70.4		92.0		74.8	
包膜外侵								
否	88.3	0.045	80.2	0.146	93.2	0.858	82.6	0.194
是	78.3		71.0		92.4		76.5	
坏死								
否	84.8	0.697	78.4	0.397	94.4	0.527	81.8	0.554
是	84.1		70.2		92.8		74.3	

注: OS、DFS、RFS、DMFS 分别为总生存、无瘤生存、无复发生存、无远处转移生存

**表 2** 324 例 IMRT 初治鼻咽癌患者各区域淋巴结远处转移风险比及治疗失败风险比

变量	例数	HR 值(95% CI)	
		远处转移	治疗失败
Level 2	221	1	1
VII <sub>a</sub> (RP)	213	1.443(0.638~3.266)	2.438(0.786~7.560)
Level 1	7	0.693(0.306~1.568)	1.582(0.684~3.662)
III	82	1.441(0.637~3.262)	2.369(0.764~7.347)
IV <sub>a</sub>	14	3.007(1.340~6.749) <sup>a</sup>	3.903(1.224~12.445) <sup>a</sup>
V <sub>a</sub>	14	3.229(0.992~10.511)	2.032(0.996~4.4 125)
V <sub>b</sub>	10	5.915(1.819~19.232) <sup>a</sup>	6.685(1.666~26.829) <sup>a</sup>
IV <sub>b</sub> +V <sub>c</sub>	4	4.553(1.232~16.827) <sub>a</sub>	8.908(1.992~39.833) <sup>a</sup>

注: <sup>a</sup> P<0.05

P=0.011, N<sub>1</sub>:N<sub>3</sub> P=0.000, N<sub>2</sub>:N<sub>3</sub> P=0.040。各期 DFS 曲线之间比较差异均有统计学意义(图 2B), 其中 N<sub>0</sub>:N<sub>1</sub> P=0.040, N<sub>0</sub>:N<sub>2</sub> P=0.001, N<sub>0</sub>:N<sub>3</sub> P=0.000, N<sub>1</sub>:N<sub>2</sub> P=0.021, N<sub>1</sub>:N<sub>3</sub> P=0.000, N<sub>2</sub>:N<sub>3</sub> P=0.023。而新分期中 N<sub>1</sub>:N<sub>2</sub>、N<sub>3a</sub>:N<sub>3b</sub> 的 DMFS 及 DFS 曲线差异均无统计学意义(图 2C 及图 2D, P=0.054、0.281 及 P=0.986、0.708)。可见新 N 分期

在生存预测方面优于 UICC/AJCC N 分期。

### 讨 论

目前现行的国际 UICC/AJCC 分期标准(第 7 版)未反映诊治手段的变革对分期的影响,且该系统中颈部淋巴结参数如大小、分区等主要基于触诊<sup>[6]</sup>,将淋巴结直径>6 cm 归为 N<sub>3a</sub>期;触诊的淋巴结往往存在个人差异性和主观性,而影像学横断面上又极少有直径>6 cm 的淋巴结。本研究 324 例鼻咽癌患者均接受 IMRT,淋巴结参数全部基于 MR 影像学,结合国际通用的颈部淋巴结影像学分区,体现了鼻咽癌最先进的诊治模式,在此基础上建立基于 IMRT 和 RTOG 颈部淋巴结分区标准的新 N 分期,能更好预测预后,且更加客观、更易利于多中心临床研究数据交流。

**表 3** 324 例 IMRT 初治鼻咽癌患者 Cox 模型多因素预后分析 P 值

因素	OS	DFS	RFS	DMFS
水平	0.003	0.026	0.006	0.035
大小	0.959	0.911	0.654	0.902
侧数	0.075	0.002	0.532	0.003
咽后淋巴结	0.048	0.076	0.981	0.287
包膜外侵	0.409	0.985	0.609	0.895
坏死	0.357	0.654	0.503	0.538

注: OS、DFS、RFS、DMFS 分别为总生存、无瘤生存、无复发生存、无远处转移生存

鼻咽癌颈部淋巴结转移率高,初诊时以颈部肿块为主诉的患者达 45%~50%,检查发现颈部淋巴结转移 70% 以上<sup>[7-8]</sup>。本组 MRI 中 324 例患者中 83.0% 存在淋巴结转移,与 Wang 等<sup>[9]</sup> 报道结果的 86.42% 和 85.1% 相似;其中咽后、I<sub>b</sub>、II、III、V<sub>a</sub>、IV<sub>a</sub>、V<sub>b</sub>、V<sub>c</sub>、IV<sub>b</sub> 的淋巴结转移率分别为 79.2%、

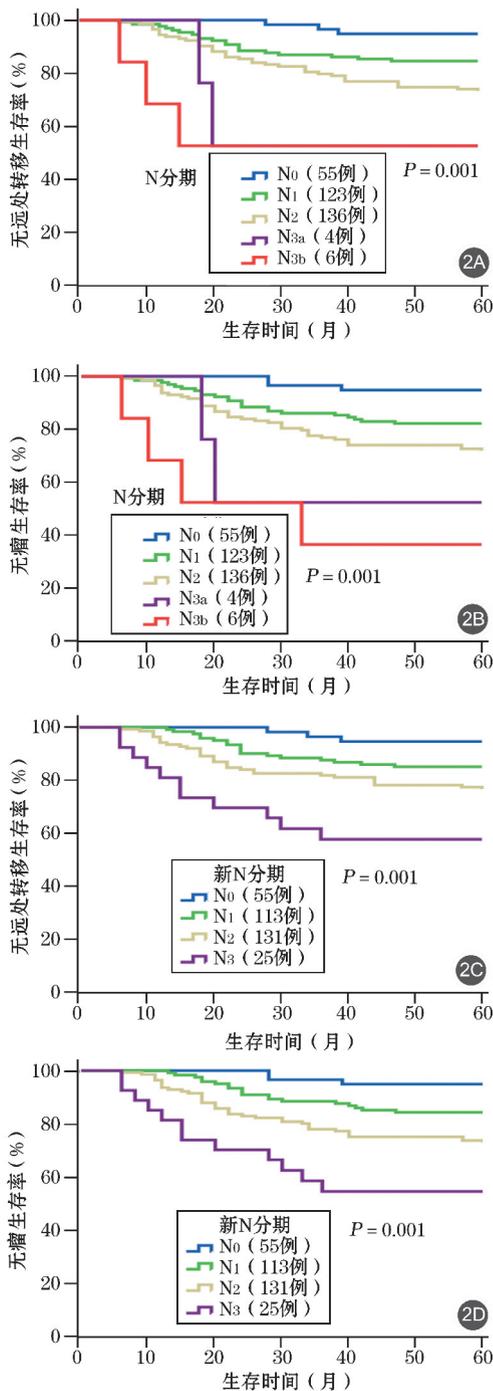
**表 4** 324 例 IMRT 初治鼻咽癌患者 N 亚组远处转移及治疗失败风险比

变量	HR 值(95% CI)	
	远处转移	治疗失败
L1Lu	1	1
N <sub>0</sub>	0.882(0.380~2.048)	0.000(0~1.212E248)
VII <sub>a</sub>	1.343(0.680~2.651)	1.334(0.188~9.477)
L1Lb	2.507(1.197~5.252) <sup>a</sup>	5.641(1.134~24.220) <sup>a</sup>
L2Lu	3.524(1.238~10.026) <sup>a</sup>	9.054(1.512~54.215) <sup>a</sup>
L2L <sub>b</sub>	4.649(1.740~12.423) <sup>a</sup>	20.159(4.067~99.919) <sup>a</sup>

注：<sup>a</sup> P<0.05

2.6%、82.2%、30.5%、5.2%、5.2%、3.7%、1.1%、0.4%，各区淋巴结转移率总体呈自上而下逐渐下降趋势，仅 1% 发生跳跃性转移，与鼻咽癌淋巴结转移一般是从上至下、由近到远顺序发展规律相符<sup>[10]</sup>。本研究显示 T<sub>1</sub>—T<sub>2</sub> 期和 T<sub>3</sub>—T<sub>4</sub> 期鼻咽癌患者颈部各区淋巴结的转移率相近，可能与鼻咽部淋巴引流特点及肿瘤生物学行为有关。上行型原发灶者肿瘤范围可能较大，侵犯颅脑、鼻窦等重要结构，但颈淋巴结转移较少；而下行型原发灶者肿瘤范围可能较小，颈淋巴结已有转移。因此，在临床实践中不能因原发病灶范围小就盲目缩小颈部照射范围，应将 T 与 N 期区分对待。

鼻咽癌淋巴结参数对预后的影响以及是否纳入 N 分期仍存在争议<sup>[6,11-15]</sup>：(1) 大小：Li 等<sup>[14]</sup> 回顾性分析 749 例鼻咽癌患者 MR 影像，对其淋巴结转移特点进行多因素分析，结果表明淋巴结最大径 ≤ 3 cm 与 > 3 cm 在预后方面差异无统计学意义；高云生等<sup>[15]</sup> 研究结果显示在最大直径 ≤ 6 cm 的所有淋巴结中，最大直径与预后无关 (P = 0.972)；本研究中 MR 影像资料显示颈部阳性淋巴结的横断面最大径平均值为 20.8 mm，仅 4 例最大直径 > 6 cm，单因素分析中仅影响 OS 率，但多因素分析后淋巴结大小并不是预后影响因素，因此淋巴结大小是否纳入 N 分期标准中有待进一步研究。(2) 包膜外侵：Mao 等<sup>[11]</sup> 辅以 MR 影像学检查，对 924 例鼻咽癌患者进行回顾性生存分析，发现淋巴结包膜外侵(包括咽后及颈部淋巴结)是独立预后因素，其 DM 风险与双侧颈部转移淋巴结风险相近，提出把淋巴结包膜外侵犯作为鼻咽癌 N 分期因素归为 N<sub>2</sub> 期；但本研究结果提示无论在单因素还是多因素分析中，包膜外侵对生存率影响并不明显，这可能与其缺乏明确诊断标准、存在个体主观差异等相关。(3) 液化坏死：国内学者研究发现咽后淋巴结坏死可能增加肿瘤复发及 DM 风险<sup>[5]</sup>；而本研究结果显示淋巴结液化坏



**图 2** 324 例 IMRT 初治鼻咽癌患者不同分期生存曲线比较 (2A、2B 分别为第 7 版 UICC/AJCC N 分期无远处转移生存、无瘤生存；2C、2D 分别为新分期无远处转移生存、无瘤生存)

死并不是独立预后因素，可能因为本组资料均接受 IMRT，液化坏死的淋巴结及其周围组织均得到很好靶区覆盖有关。(4) 侧数：鼻咽癌通常沿着淋巴管引流方向依次出现转移，由于其在早期即可侵犯韦氏环且易越过中线，因此与其他头颈部恶性肿瘤不同，鼻咽癌早期即可伴有淋巴结转移，可为双侧或对侧，双侧淋巴结转移发生率约为 40%；AJCC 分期 N<sub>1</sub>

与  $N_2$  期之间的主要差别是转移淋巴结侧数;本组资料证实转移淋巴结的侧数是影响 DFS、DMFS、OS 率的因素,且双侧淋巴结转移预后风险比明显高于单侧,再次说明淋巴结侧数在分期中应区分对待。(5)咽后淋巴结:Mao 等<sup>[11]</sup>发现  $N_0$  期合并咽后淋巴结转移者,DM 及死亡风险比与  $N_1$  期相似,且单侧或双侧转移者在 OS、DMFS 率上也相近,故推荐咽后淋巴结归为  $N_1$  期;本组资料中咽后淋巴结作为独立参数(不分单双侧、大小等)进入预后分析,结果显示咽后淋巴结转移是影响 OS 因素,风险分析中仅咽后淋巴结转移组预后风险值与 L1Lu 组相近,余均高于  $N_0$  期,再次证明咽后淋巴结应归入  $N_1$  期。

本研究病例均接受 IMRT,与 II 区治疗失败及 DM 风险相比较,咽后区、I<sub>b</sub> 区、III 区、V<sub>a</sub> 区差异无统计学意义,IV<sub>a</sub> 区、V<sub>b</sub> 区及以下区域的风险值显著增高,将淋巴结水平划分为 Level1(咽后区、I<sub>b</sub> 区、II 区、III 区、V<sub>a</sub> 区)和 Level2(IV<sub>a</sub> 区、IV<sub>b</sub> 区、V<sub>b</sub> 区、V<sub>c</sub> 区),无论是单因素还是多因素分析,两者预后差异均有统计学意义,因此可将转移至 Level2 的淋巴结归入  $N_3$  期。Mao 等<sup>[11]</sup>研究指出,当 N 分期基于 MRI 和 RTOG 颈部淋巴结分区标准进行评价时,根据 DM 风险比将淋巴结水平划分为咽后区、I<sub>b</sub> 区、II 区、III 区、V 区组和 IV 区、锁骨上区组,并将 IV 区和锁骨上区纳入  $N_3$  期。Tang 等<sup>[16]</sup>及 Leslie 等<sup>[12]</sup>建议可将 IV 区及 V<sub>b</sub> 区替代“锁骨上窝”,改良后的淋巴结水平的 N 分期是 OS 率及 DMFS 率的独立预后因素,且其风险差异性略优于 AJCC/UICC 分期。同时 Tang 等<sup>[16]</sup>指出  $N_{3a}$  和  $N_{3b}$  期 DMFS、DFS 差异无统计学意义( $P=0.31, 0.21$ ),二者可合并为  $N_3$  期。潘建基等<sup>[17]</sup>研究发现,接受 IMRT 的鼻咽癌患者按照 UICC/AJCC 分期标准(第 7 版),其  $N_{3a}$  期和  $N_{3b}$  期生存无差异,且用下颈(环状软骨尾侧缘水平以下)代替锁骨上窝并不影响 N 分期之间的风险差异性。林少俊等<sup>[18]</sup>通过分析全国 9 个肿瘤中心收治的 1 508 例鼻咽癌患者的生存资料,发现按照 UICC/AJCC 鼻咽癌 N 分期标准(第 7 版),其  $N_1$  期和  $N_2$  期的 DMFS 曲线接近,且  $N_{3a}$  和  $N_{3b}$  期的 DMFS 曲线存在交叉,建议将  $N_{3a}$  与  $N_{3b}$  合并能够更好地预测预后。

综上所述,从生存预测来看,推荐的新 N 分期各组之间的 DMFS 及 DFS 曲线均能很好的拉开,差异具有统计学意义。推荐的新 N 分期基于 IMRT 和 RTOG 颈部淋巴结分区标准,更符合现状,并能更客观的预测预后、指导治疗,但本研究系回顾性分析,

存在局限性,期待前瞻性研究数据得以验证。

## 参 考 文 献

- [1] Kang M, Long J, Li G, et al. A new staging system for nasopharyngeal carcinoma based on intensity-modulated radiation therapy: results of a prospective multicentric clinical study [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(12): 15252-1526. DOI: 10.18632/oncotarget.7553
- [2] Chen WS, Li JJ, Hong L, et al. Diagnostic Value of magnetic resonance spectroscopy in radiation encephalopathy induced by radiotherapy for patients with nasopharyngeal carcinoma: a Meta-analysis [J]. *Biomed Res Int*, 2016, 2016: 5126074. DOI: 10.1155/2016/5126074.
- [3] Lai SZ, Li WF, Chen L, et al. How does intensity-modulated radiotherapy versus conventional two-dimensional radiotherapy influence the treatment results in nasopharyngeal carcinoma patients [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2011, 80(3): 661-668. DOI: 10.1155/2016/5126074.
- [4] Grégoire V, Ang K, Budach W, et al. Delineation of the neck node levels for head and neck tumors; a 2013 update [J]. *Radiation Oncol*, 2014, 110(1): 172-181. DOI: 10.1016/j.radonc.2013.10.010.
- [5] 郑宝敏,刘颖.咽后淋巴结转移在鼻咽癌调强放疗预后中的意义[J]. *中华放射医学与防护杂志*, 2014, 34(1): 34-36. Zheng BM, Liu Y. Prognostic significance of intensity modulated radiotherapy with retropharyngeal lymph node metastasis [J]. *Chin J Radiol Med Protect*, 2014, 34(1): 34-36. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-5098.2014.01.009.
- [6] 项红霞,黎静.鼻咽癌淋巴结转移诊断标准的研究进展[J]. *现代肿瘤医学*, 2013(05): 1140-1142. DOI: 10.3969/j.issn.1672-4992.2013.05.68. Xiang HX, Li J. Research progress in diagnosis of metastatic lymph nodes in nasopharyngeal carcinoma standard [J]. *Mod Oncol*, 2013(05): 1140-1142. DOI: 10.3969/j.issn.1672-4992.2013.05.68.
- [7] 殷蔚伯,余子豪,徐国镇,等. *肿瘤放射治疗学* [M]. 第 4 版.北京:中国协和医科大学出版社,2008:451. Yin WB, Yu ZH, Xu GZ, et al. *Radiation oncology* [M]. 4 ed. Beijing: Peking Union Medical College press, 2008:451.
- [8] Tang L, Mao Y, Liu L, et al. The volume to be irradiated during selective neck irradiation in nasopharyngeal carcinoma: analysis of the spread patterns in lymph nodes by magnetic resonance imaging [J]. *Cancer*, 2009, 115(3): 680-688. DOI: 10.1002/cncr.24049.
- [9] Wang XS, Yan C, Hu CS, et al. Study of the medial group retropharyngeal node metastasis from nasopharyngeal carcinoma based on 3100 newly diagnosed cases [J]. *Oral Oncol*, 2014, 50(11): 1109-1113. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2014.08.007.
- [10] Wang X, Hu C, Ying H, et al. Patterns of retropharyngeal node metastasis in nasopharyngeal carcinoma [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2009, 73(1): 194-201. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2008.03.067.
- [11] Mao YP, Liang SB, Liu LZ, et al. The N staging system in nasopharyngeal carcinoma with radiation therapy oncology group guidelines for lymph node levels based on magnetic resonance imaging [J]. *Clin Cancer Res*, 2008, 14(22): 7497-7503. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-08-0271.
- [12] Leslie S, Mary G, Chreitiann W, et al. *International union against cancer TNM classification of malignant tumours* [M]. 7 ed. New Jersey: Wiley-Blackwell, 2009: 12-29.
- [13] Yue D, Xu YF, Zhang F, et al. Is replacement of the supraclavicular fossa with the lower level classification based on magnetic resonance imaging beneficial in nasopharyngeal carcinoma? [J]. *Radiation Oncol*, 2014, 113(1): 108-114. DOI: 10.1016/j.radonc.2014.08.036.
- [14] Li WF, Sun Y, Mao YP, et al. Proposed lymph node staging system using the International Consensus Guidelines for lymph node levels

is predictive for nasopharyngeal carcinoma patients from endemic areas treated with intensity modulated radiation therapy [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2013, 86(2): 249-256. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2012.09.003.

[15] 高云生, 许婷婷, 何霞云, 等. 颈部淋巴结的最大径不是早期鼻咽癌单纯放疗的预后因素[J]. 中国癌症杂志, 2012, 22(10): 761-765. DOI: 10.3969/j.issn.1007-3969. 2012.10.008.  
Gao YS, Xu TT, He XY, et al. Prognostic factors of maximal diameter of lymph node is not early nasopharyngeal carcinoma radiotherapy [J]. Chin J Cancer, 2012, 22(10): 761-765. DOI: 10.3969/j.issn.1007-3969. 2012.10.008.

[16] Tang LL, Guo R, Ma J, et al. Prognostic value and staging classification of retro pharyngeal lymph node metastasis in nasopharyngeal carcinoma patients treated with intensity-modulated radiotherapy [J/OL]. PLoS One, 2014, 9(10): e108375. DOI: 10.1371/journal.pone.0108375.

[17] 潘建基, 宗井凤, 林少俊, 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): 197-205. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1004-4221.2016.03.002.  
Pan JJ, Zong JF, Lin SJ, et al. Recommended clinical stage of nasopharyngeal carcinoma based on IMRT era and eighth edition of AJCC/UICC staging [J]. Chin J Radiat Oncol, 2016, 25(3): 197-205. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1004-4221.2016.03.002.

[18] 林少俊, 陈晓钟, 何侠, 等. 鼻咽癌前瞻性多中心临床分期研究的初步结果[J]. 中华放射肿瘤学杂志, 2015, 24(3): 275-280. DOI: DOI: 10.3760/cma.j.issn.1004-4221.2015.03.011.  
Lin SJ, Chen XZ, He X, et al. Preliminary results of a prospective multicenter clinical staging of nasopharyngeal carcinoma research [J]. Chin J Radiat Oncol, 2015, 24(3): 275-280. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1004-4221.2015.03.011.

(收稿日期: 2016-10-25)

## 《中华放射肿瘤学杂志》第七届编辑委员会组成人员名单

(按姓氏汉语拼音字母表排序)

**总 编 辑** 李晔雄

**副总编辑** 郎锦义 卢泰祥 潘建基 王绿化 于金明

**编辑委员** 白彦灵 柏 森 包永星 陈龙华 陈佳艺 陈 明 陈念永 陈显钊 程玉峰 戴建荣  
 邓小武 董秀玥 傅 深 傅小龙 高 黎 高献书 郭小毛 韩 春 贺晓东 胡超苏  
 胡国清 惠周光 金 风 金 晶 兰胜民 郎锦义 李宝生 李 光 李高峰 李建彬  
 李伟雄 李文辉 李先明 李晔雄 廖遇平 刘 珈 刘孟忠 刘士新 卢 冰 卢 铀  
 卢泰祥 马 骏 马 林 马胜林 潘建基 钱立庭 石 梅 宋启斌 谭 力 田 野  
 王俊杰 王 平 王绿化 王荣福 王若峥 王小虎 王雅棣 吴敬波 吴君心 吴令英  
 吴式琇 吴永忠 席许平 夏廷毅 夏云飞 肖光莉(澳门) 谢丛华 徐 博 徐利明  
 徐向英 徐志勇 杨伟志 叶 明 易俊林 尹 勇 尤庆山 于 洪 于金明 郁志龙  
 袁智勇 翟福山 张大昕 张福泉 张红雁 张红志 张瑾熔 张伟京 章 真 赵快乐  
 赵路军 折 虹 郑 容 周云峰 周宗政 朱广迎 朱小东 朱 远 祝淑钗

Bo Xu(美国) Feng-Ming(Spring)Kong(美国) Jiade J.Lu(新加坡) Joe Y.Chang(美国)

MIRIMANOFF René, Olivier(瑞士) Shiyu Song(美国) VALENTINI Vincenzo(意大利)

Ying Hitchcock(美国) Zhongxing Liao(美国)

## 《中华放射肿瘤学杂志》第七届编辑委员会通讯编委组成人员名单

(按姓氏汉语拼音字母表排序)

阿依古丽 陈 宏 陈晓钟 樊 旻 韩东生 胡 炜 黎 功 李 涛 林承光 刘 明  
 刘跃平 吕长兴 马学军 邱 杰 王淑莲 王维虎 文碧秀 肖江喜 杨坤禹 张玉晶