

基于磁共振成像鼻咽癌临床分期的研究 ——对 '92 分期改进的建议

毛燕萍^{1,2}, 洪明晃^{1,3}, 孙颖^{1,2}, 梁少波^{1,2}, 李立^{1,4}, 刘立志^{1,4},
唐玲珑^{1,2}, 曹素梅^{1,3}, 林爱华⁵, 卢泰祥^{1,2}, 刘孟忠^{1,2}, 马骏^{1,2}

Clinical Staging of Nasopharyngeal Carcinoma Based on MRI: Suggestions for Improving the Chinese '92 Staging System

MAO Yan-Ping^{1,2}, HONG Ming-Huang^{1,3}, SUN Ying^{1,2}, LIANG Shao-Bo^{1,2}, LI Li^{1,4}, LIU Li-Zhi^{1,4},
TANG Ling-Long^{1,2}, CAO Su-Mei^{1,3}, LIN Ai-Hua⁵, LU Tai-Xiang^{1,2}, LIU Meng-Zhong^{1,2}, MA Jun^{1,2}

1. 华南肿瘤学国家重点实验室,
广东广州 510060
2. 中山大学肿瘤防治中心
放射治疗科,
广东广州 510060
3. 中山大学肿瘤防治中心鼻咽癌科,
广东广州 510060
4. 中山大学肿瘤防治中心
影像介入科,
广东广州 510060
5. 中山大学北校区公共卫生学院
医学统计与流行病学系,
广东广州 510080

1. State Key Laboratory of
Oncology in South China,
Guangzhou, Guangdong, 510060,
P. R. China
2. Department of Radiation Oncology,
Cancer Center,
Sun Yat-sen University,
Guangzhou, Guangdong, 510060,
P. R. China
3. Department of Nasopharyngeal
Carcinoma, Cancer Center,
Sun Yat-sen University,
Guangzhou, Guangdong, 510060,
P. R. China
4. Medical Imaging and
Interventional Center,
Cancer Center,
Sun Yat-sen University,
Guangzhou, Guangdong, 510060,
P. R. China
5. Department of Statistics and
Epidemiology,
School of Public Health,
Sun Yat-sen University,
Guangzhou, Guangdong, 510080,
P. R. China

基金项目: 国家自然科学基金项目
(No. 30470505); 广东省科技计划项目
(No. 2004B50301005); 广州市科技局
科技攻关引导项目(No. 2004Z3-E0451)

Grants: National Natural Science
Foundation of China (No. 30470505);
Sci-Tech Research Foundation of
Guangdong Province (No.
2004B50301005); Sci-Tech Research
Foundation of Guangzhou City
(No. 2004Z3-E0451)

通讯作者: 马骏
Correspondence to: MA Jun
Tel: 86-20-87343469
Fax: 86-20-87343295

收稿日期: 2006-12-01
修回日期: 2007-07-10

[ABSTRACT] **BACKGROUND & OBJECTIVE:** Since the introduction of the Chinese '92 staging system of nasopharyngeal carcinoma (NPC), the diagnostic technology and therapeutic modality for NPC have been advanced obviously over the past 15 years. This study was to evaluate the staging parameters for NPC in a large cohort based on modern diagnostic and therapeutic modality to provide suggestions for improving the Chinese '92 staging system. **METHODS:** Between Jan. 2003 and Dec. 2004, 924 consecutive patients with newly diagnosed, nondisseminated biopsy-proven NPC, treated at Cancer Center of Sun Yat-sen University, were enrolled. All patients received magnetic resonance imaging (MRI) scan of the neck and nasopharynx before treatment. Induction was applied to evaluate the correlations among different T parameters. Cox regression model was used to investigate the prognostic values of different N parameters. According to the principle of the staging system, the indices of hazard consistency, hazard discrimination, prognostic value, and distribution were used to evaluate the proposed staging system. **RESULTS:** According to the Chinese '92 T classification, all cases of involvement of the prevertebra muscle, soft palate, pterygopalatine fossa, and orbit were incorporated with erosion of other parameters that belonged to the same or more advanced subgroup; 282 (91.3%) of the 309 cases of carotid sheath involvement were incorporated with erosion of other T3 parameters; 64 (85.3%) of the 75 cases of single anterior or posterior group of cranial nerve involvement were incorporated with erosion of other T4 parameters. The hazard ratios (HR) of local relapse for T3 stage with carotid sheath involvement [HR=1.635, 95% confidence interval (CI): 0.987-2.764] and T2 stage (HR=1.524, 95% CI: 0.910-2.368) were similar. The hazard ratios of local relapse for T3 stage with single site of skull base erosion (HR=3.567, 95% CI: 1.398-11.278), T3 stage excluding single site of skull base erosion (HR=3.891, 95% CI: 1.449-10.449), and T4 stage with involvement of the sphenoid sinus solely (HR=3.613, 95% CI: 1.437-11.854) were similar. The hazard ratios of local relapse for T3 stage with involvement of either anterior or posterior cranial nerves solely (HR = 5.849, 95% CI: 2.069-14.500) and T4 stage excluding involvement of the sphenoid sinus (HR=6.618, 95% CI: 2.499-17.525) were similar. Multivariate analysis showed that lymph node metastasis level and laterality were independent predictors for distant metastasis. Therefore, according to the principle of concise, the parameters, including involvement of the prevertebra muscle, soft palate, pterygopalatine fossa and orbit, were deleted. According to the principle of hazard consistency, the involvement of the parapharyngeal spaces, including prestyloid space and poststyloid space, were defined as T2 stage, the involvement of the skull base, including pterygoid

process, were defined as T3 stage, the involvement of the sphenoid sinus were defined as T3 stage, and the involvement of the cranial nerves were defined as T4 stage. N staging was optimized by incorporating level and laterality as staging criteria. **CONCLUSION:** Based on MRI, the proposed T classification, N classification and clinical staging of NPC are reasonable according to the principle of hazard consistency, hazard discrimination, prognostic value and distribution, and should be recommended for clinical use.

KEYWORDS: Nasopharyngeal neoplasm; Magnetic resonance imaging (MRI); Tumor staging; Staging parameters

【摘要】 背景与目的: '92 分期系统临床应用 15 年来, 鼻咽癌的诊断和治疗水平发生了明显的改变。本研究旨在通过对基于现代诊断和治疗模式下大宗病例的鼻咽癌进行分期因素的探讨, 为 '92 分期的改进提供参考。方法: 收集 2003 年 1 月至 2004 年 12 月间中山大学肿瘤防治中心放疗科收治、经病理证实、无远处转移的初诊鼻咽癌 924 例, 所有病例治疗前均行鼻咽和颈部 MRI 检查。采用归纳法分析 '92 分期中 T 因素之间的相互关系。N 分期因素的筛选采用 Cox 风险比例模型进行多因素分析。根据临床分期的原则, 采用风险一致性、风险差异性、预后预测及分布均衡性等指标对分期进行评价。结果: '92-T 分期因素中, 颈椎前软组织、软腭、翼腭窝及眼眶受侵时, 均 100% 合并其它同一期别或更高期别的 T 因素受侵, 91.3% (282/309) 颈动脉鞘区肿物占据合并其它 T3 因素受侵, 85.3% (64/75) 单组颅神经受侵合并其他 T4 因素受侵。T3 颈动脉鞘区肿物占据组 (HR=1.635, 95% CI: 0.987~2.764) 与 T2 组 (HR=1.524, 95% CI: 0.910~2.368) 的局部复发风险比较接近; T3 单一颅底骨质受侵组 (HR=3.567, 95% CI: 1.398~11.278)、广泛颅底骨质受侵组 (HR=3.891, 95% CI: 1.449~10.449) 及 T4 单纯蝶窦受侵组 (HR=3.613, 95% CI: 1.437~11.854) 局部复发风险比较接近; T3 单组颅神经受侵组 (HR=5.849, 95% CI: 2.069~14.500) 和 T4 除蝶窦外受侵组 (HR=6.618, 95% CI: 2.499~17.525) 局部复发风险比较接近。多因素分析结果显示, 淋巴结转移的水平、侧数是影响鼻咽癌远处转移的独立预后因素。由此, 依据分期标准简洁的要求, 删除软腭、颈椎前软组织、翼腭窝及眼眶等因素。依据风险一致性原则, 将咽旁间隙包括茎突前间隙及颈动脉鞘区侵犯定义为 T2, 颅底骨质包括翼突区侵犯定义为 T3, 蝶窦受侵定义为 T3, 颅神经侵犯定义为 T4。依据多因素分析结果, N 分期考虑淋巴结侧数及水平。结论: 本研究推荐的、基于磁共振成像的 T、N 及总临床分期标准符合风险一致性、风险差异性、分布均衡性及预测价值等临床分期原则, 建议临床使用。

关键词: 鼻咽肿瘤; 磁共振成像; 肿瘤分期; 分期因素

中图分类号: R739.63 文献标识码: A

文章编号: 1000-467X(2007)10-1099-08

由我国学者制定并由中华医学会放射肿瘤学会推荐的鼻咽癌 '92 临床分期系统已应用 15 年^[1],

以往的材料显示它能较准确地预测预后并为临床治疗决策提供参考^[2,3]。然而, 在过去的 15 年中鼻咽癌的诊断和治疗水平发生了明显的变化, 其 5 年生存率从 50% 左右提高到 70% 左右^[1,4]。因此, 基于诊断且指导治疗的 TNM 分期系统也应不断改进与完善。在此过程中, 学者们应尽可能采用先进的诊断手段, 以达到分期的准确性。随着磁共振成像 (magnetic resonance imaging, MRI) 技术的广泛应用与成熟, 越来越多的研究证实 MRI 对于鼻咽癌的诊断价值明显优于计算机 X 线体层摄影 (computed tomography, CT), 并对基于 CT 资料的 '92 分期产生影响^[5,6]。本研究通过对基于 MRI 下大宗病例的鼻咽癌进行分期因素的研究, 为 '92 分期的改进提供参考。

1 资料与方法

1.1 临床资料

2003 年 1 月至 2004 年 12 月中山大学肿瘤防治中心放疗科收治的、经病理组织学证实、无远处转移的初诊鼻咽癌 943 例, 所有病例均具有治疗前鼻咽和颈部的 MRI 资料, 排除 13 例放弃治疗、4 例中断放疗、1 例治疗中发生远处转移、1 例既往患有霍奇金淋巴瘤患者, 余下 924 例进入本研究。男性 685 例, 女性 239 例, 男:女比例为 2.9:1; 中位年龄 45 岁 (11~78 岁)。按世界卫生组织 (WHO) 的病理分型, I 型 7 例 (0.8%), II 型 911 例 (98.6%), III 型 4 例 (0.4%), 另有 2 例为高分化腺癌 (0.2%)。其中, 81.0% (517/638) 局部区域晚期患者参加了以顺铂为主的临床试验。

1.2 MRI 扫描

MRI 扫描采用 GE1.5T 超导型磁共振成像系统, 常规 SE 序列, 扫描方向为横断面、矢状面和冠状面。扫描参数为 T₁WI TR=400~600, TE=15~25 ms; T₂WI TR=1 800~3 000, TE=90~150 ms; 翻转角 90°, 层厚/层距为 5 mm/1 mm; 矩阵 256×256, FOV210 mm。采用标准头部正交线圈。横断面扫描范围自额窦上缘至锁骨水平, 鼻咽颅底区另做冠状及矢状面扫描。平扫后, 静脉团注钆-二乙三胺五乙酸 (gadolinium-EDTA, Gd-DTPA) 0.1 mmol/kg, 重复平扫层面行 T₁WI 横断面、矢状面扫描; 冠状面扫描采用 T₁WI 压脂序列。

1.3 临床分期方法

复习所有患者的 MRI 资料 (由两位影像学专业人员分别独立进行, 意见分歧由课题组讨论决

定),结合患者就诊时的临床体检资料(如淋巴结、颅神经损伤等),根据鼻咽癌 '92 临床分期标准进行分期^[1],如果 MRI 显示淋巴结转移而触诊未发现,则以 MRI 为准。咽后淋巴结归入 N1。924 例患者中 I、II、III、IVa 期病例分别为 45 例(4.9%)、241 例(26.1%)、325 例(35.2%)、313 例(33.9%)。

1.4 各分期因素的定义及主要诊断标准

咽旁间隙受侵:原发病灶向外侧、后外侧以及后方侵犯超过咽颅底筋膜^[7]。鼻腔受侵:病灶向前侵犯超过双侧翼腭窝连线。口咽受侵:原发病灶向下侵犯超过软腭下缘或第 1/2 颈椎间隙。颞下窝受侵:病灶侵犯超过翼外肌外缘,或上颌窦的后外侧壁,或翼上颌裂^[7]。颅底骨质包括蝶骨基底部、岩尖、斜坡、破裂孔、蝶骨大翼、圆孔、卵圆孔、棘孔、枕骨大孔、舌下神经管。翼突区包括翼突内、外板及翼突基底部。副鼻窦包括筛窦、上颌窦、额窦、蝶窦。其他包括翼腭窝、颈椎、眼眶等。单组颅神经受侵:单一前组或后组颅神经受侵。

咽后淋巴结及颈部淋巴结转移的诊断标准^[8]:

①横断面图像上淋巴结最小径 ≥ 10 mm (IIa 区为 11 mm);②中央坏死或环形强化;③同一区域内 3 个或以上的淋巴结呈簇状聚集,且最小径 ≥ 8 mm;④淋巴结包膜外侵犯(征象包括淋巴结边缘不规则强化,周围脂肪间隙部分或全部消失,淋巴结相互融合);⑤咽后淋巴结:横断面最小径 ≥ 5 mm。

颈部淋巴引流区按部位分为三个不同的水平^[7]:上颈是指环状软骨下缘以上区域;下颈是指介于环状软骨下缘与锁骨上区之间的区域;锁骨上区即 Ho 氏三角,是由锁骨胸骨端上缘、锁骨肩峰端上缘及颈肩汇合点所围成的区域。

1.5 放射治疗方法

全组患者分别采用了不同的放射治疗技术,其中 83.5%(772/924)的患者接受了常规二维放射治疗,16.4%(152/924)的患者接受了三维或调强放射治疗。

放射治疗采用 ^{60}Co γ 线或直线加速器 6~8 MV 光子线外照射,治疗体位热塑面罩固定,应用螺旋 CT (西门子 Plus4) 增强扫描从头顶至锁骨头下 1 cm,层厚 3 mm,层距 3 mm。根据 ICRU50 号报告的定义,在 CT-sim、三维治疗计划系统(3D-TPS)或 IMRT 工作站的 CT 图像上逐层勾画鼻咽大体肿瘤体积(GTV_{nx})、颈部大体肿瘤体积(GTV_{nd})、临床靶体积 1(CTV₁)、临床靶体积 2(CTV₂)及脑干、脊髓、视神经、视交叉、垂体、颞叶、晶体、腮腺、颞颌关节

和下颌骨等危及器官。常规二维放射治疗采用低熔点挡铅技术,等中心治疗,常规分割(放疗每周 5 次,每次 2 Gy),靶体积的累积剂量:GTV_{nx} 给予 68~72 Gy,GTV_{nd} 给予 60~70 Gy,CTV₁ 给予 60 Gy,CTV₂ 给予 50 Gy。咽旁严重侵犯者采用咽旁野推量 8~10 Gy;对有颅底或颅内受侵犯的患者,予颅底野补充外照射 8~10 Gy;对伴有鼻腔或筛窦侵犯者,加用电子线筛窦野照射^[9]。3D TPS 采用 ADAC laboratories Pinnacle RTP System 6.0i 计算,靶体积的处方剂量:GTV_{nx} 给予 65~70 Gy,GTV_{nd} 给予 60~70 Gy,CTV₆₀ 给予 60 Gy,CTV_{nx50} 给予 50 Gy 以上,CTV_{nd50} 给予 50 Gy 以上^[10]。IMRT 计划和实施由 NOMOS 公司 PEACOCK 系统完成,靶体积的处方剂量:GTV_{nx} 68 Gy/30 次,GTV_{nd} 60~66 Gy/30 次,CTV 160 Gy/30 次,CTV 254 Gy/30 次^[1]。外照射结束后如有鼻咽腔内残留,接受 ^{192}Ir 后装治疗。

1.6 随访及统计学方法

随访自治疗开始之日起截止至 2007 年 6 月,全组中位随访时间为 36 个月(3~52 个月),生存患者的中位随访时间为 37 个月(3~52 个月)。总生存时间定义为治疗开始之日至患者死亡时间,随访结束时未死亡患者的生存时间为删失数据。无局部复发生存时间及无远处转移生存时间的定义依此类推。使用 SPSS11.0 软件进行统计分析,T 分期因素的筛选采用归纳法分析 '92 分期中 T 因素之间的相互关系,N 分期因素的筛选采用 Cox 风险比例模型进行多因素分析。生存率的计算采用 Kaplan-Meier 法,log-rank 法进行生存率的显著性检验。根据临床分期的原则,采用风险一致性、风险差异性、预后预测及分布均衡性等指标对分期进行评价。

2 结果

2.1 鼻咽癌 '92 分期中 T 因素之间的相互关系

'92-T 分期各因素受侵的例数及与其他 T 因素的关系详见表 1。其中,颈椎前软组织、软腭、翼腭窝、眼眶受侵时 100%合并其他同一期别或更高期别的 T 因素受侵;91.3%(282/309) 颈动脉鞘区肿物占据合并其它 T3 或 T4 因素受侵;85.3%(64/75)单一前组或后组颅神经合并 T4 因素受侵。提示删除颈椎前软组织、软腭、翼腭窝、眼眶等因素,T 分期的构成比不发生任何改变。

2.2 '92-T 分期的局部复发风险比

在 '92-T 分期的框架下,将所有病例分为八个亚组,分别为 T1 组、T2 组、T3 颈动脉鞘区肿物占

表 1 924 例鼻咽癌 '92 分期 T 因素之间的相互关系

Table 1 The correlations among different parameters of '92 T classification for 924 patients with nasopharyngeal carcinoma (NPC)

T parameter	Cases	Concurrent involvement of other parameters in the same and more advanced subgroup [cases(%)]
T2		
Involvement of the nasal cavity	227	198(87.2)
Involvement of the oropharynx	180	171(95.0)
Involvement of the prestyloid space	563	478(84.9)
Part involvement of the poststyloid space	115	110(95.7)
Involvement of the pre-vertebral muscle	354	354(100)
Involvement of the soft palate	9	9(100)
T3		
Complete involvement of the poststyloid space	309	282(91.3)
Single involvement of either the anterior or posterior cranial nerves	75	74(98.7)
Involvement of the skull base	481	440(91.5)
Involvement of the pterygoid process	423	403(95.3)
Involvement of the pterygopalatine fossa	154	154(100)
T4		
Simultaneous involvement of the anterior and posterior cranial nerves	7	6(85.7)
Involvement of the paranasal sinus	162	106(65.4)
Involvement of the orbit	40	40(100)
Involvement of the infratemporal fossa	29	27(93.1)
Involvement of the cavernous sinus	159	111(69.8)
Involvement of the cervical vertebra	31	22(71.0)

据组、T3 单一颅底骨质受侵组、T3 广泛颅底骨质受侵组、T3 单一前组或后组颅神经受侵组、T4 单纯蝶窦受侵组及 T4 除蝶窦外受侵组。以 T1 组作为基线 (HR=1), 各亚组的局部复发风险比见表 2。T3 颈动脉鞘区肿物占据组 (HR=1.635, 95%CI:0.987~2.764) 与 T2 组 (HR=1.524, 95%CI:0.910~2.368) 的局部复发风险比较接近, 并与其他 T3 组有明显差异, 提示可将颈动脉鞘区占据归为 T2; T3 单一颅底骨质受侵组 (HR=3.567, 95%CI:1.398~11.278)、T3 广泛颅底骨质受侵组 (HR=3.891, 95%CI:1.449~10.449) 及 T4 单纯蝶窦受侵组 (HR=3.613, 95%CI:1.437~

11.854) 局部复发风险比较接近, 提示应将三者归为同一 T 亚组; T3 单组颅神经受侵组 (HR=5.849, 95%CI:2.069~14.500) 和 T4 除蝶窦外受侵组 (HR=6.618, 95%CI:2.499~17.525) 局部复发风险比较接近, 提示将单组颅神经受侵归为 T4 亚组较合理。

2.3 鼻咽癌淋巴结转移不同因素对预后的影响

将推荐的 T 分期、咽后淋巴结、颈部淋巴结的最大径 (≤ 40 mm, 40~70 mm, >70 mm)、颈部淋巴结的水平 (上颈, 下颈, 锁骨上区)、颈部淋巴结的侧数 (单侧, 双侧)、颈部淋巴结的活动度 (活动, 受限, 固定/皮肤浸润)、放射治疗技术及化疗等因素按后

表 2 '92 分期中 T 分期的局部复发风险比

Table 2 Risk of local relapse for NPC at different T stages according to the Chinese '92 staging system

Group	Cases (%)	HR	95% CI	P value
T1 stage	184(19.9)	1.000		
T2 stage	200(21.6)	1.524	0.910- 2.368	0.093
T3 stage				
Complete involvement of the poststyloid space	27 (2.9)	1.635	0.987- 2.764	0.086
Involvement of single site of the skull base	52 (5.6)	3.567	1.398-11.278	0.024
Excluding involvement of single site of the skull base	197(21.3)	3.891	1.449-10.449	0.007
Single involvement of either the anterior or posterior cranial nerves	11 (1.2)	5.849	2.069-14.500	0.005
T4 stage				
Single involvement of the sphenoid sinus	47 (5.1)	3.613	1.437-11.854	0.019
Excluding involvement of the sphenoid sinus	206(22.3)	6.618	2.499-17.525	<0.001

HR, hazard ratio; CI, confidence interval.

退法进行 Cox 多因素分析,年龄、性别作为协变量,远处转移风险比和死亡风险比作为观察指标。结果显示颈部淋巴结的水平、侧数是影响鼻咽癌总生存和无远处转移生存的独立预后因素,而颈部淋巴结的大小、活动度不是影响预后的独立因素(表 3)。

2.4 对 '92 分期改进的建议

根据临床分期简洁的要求,删除软腭、颈椎前软组织、翼腭窝及眼眶等因素,不会遗漏重要信息。根据临床分期风险一致性的原则,将咽旁间隙(包括茎突前间隙及颈动脉鞘区)定义为 T2、颅底骨质(包括翼突区)定义为 T3、蝶窦定义为 T3、颅神经定义为 T4,T 分期可更好地预测局部控制情况。根据多因素分析筛选结果,N 分期标准采用淋巴结的水平和侧数,咽后淋巴结则定义为 N1。因此,推荐鼻咽癌临床分期如下:

T1:肿瘤局限于鼻咽腔

T2:鼻腔、口咽及咽旁间隙侵犯
T3:颅底骨质、蝶窦受侵
T4:其他副鼻窦、颅神经、眼眶、颞下窝、颅内、颈椎受侵

N0:无肿大淋巴结

N1:单侧上颈淋巴结,或咽后淋巴结

N2:双侧淋巴结,或下颈淋巴结

N3:锁骨上区淋巴结

M0:无远处转移

M1:有远处转移

I :T1N0M0

II :T1N1M0,T2N0-1M0

III :T1-2N2M0,T3N0-2M0

IVa:T1-3N3M0,T4N0-3M0

IVb:任何 T,任何 N,M1

'92 分期标准与推荐的分期标准见表 4。

表 3 多因素分析中影响鼻咽癌生存指标的独立预后因素

Table 3 Multivariate prognosis analysis of the NPC patients

Parameter	Distant metastasis		Death	
	HR	95% CI	HR	95% CI
Maximal size of cervical lymph nodes	1.073	0.901-1.367	1.098	0.968-1.394
Level of cervical lymph node metastasis	1.383	1.135-1.685	1.463	1.219-1.755
Laterality of cervical lymph node metastasis	1.370	1.017-1.845	1.379	1.030-1.847
Fixity of cervical lymph nodes	1.203	0.894-1.620	1.307	0.962-1.775

HR, hazard ratio; CI, confidence interval.

表 4 '92 分期标准和推荐的分期标准

Table 4 Criteria of the Chinese '92 staging system and the proposed staging system

Stage	'92 staging system ^[4]	Proposed staging system
T1	Tumor confined to the nasopharynx	Tumor confined to the nasopharynx
T2	Tumor extends to the nasal cavity, oropharynx, prestyloid space, soft palate, prevertebra muscle, and part of poststyloid space	Tumor extends to the nasal cavity, oropharynx and parapharyngeal space
T3	Tumor extends to the poststyloid space completely, anterior or posterior cranial nerves solely, skull base, pterygoid process, pterygomaxillary fissure	Tumor extends to the skull base and sphenoid sinus
T4	Tumor extends to the anterior and posterior groups of cranial nerves simultaneously, paranasal sinus, orbit, infratemporal fossa, intracranial, C1 and/or C2 vertebra	Tumor extends to other paranasal sinus, cranial nerves, infratemporal fossa, intracranial, vertebra
N0	No enlarged lymph node	No enlarged lymph node
N1	Upper neck lymph node, diameter ≤4 cm, movable	Unilateral, upper neck lymph node, or retropharyngeal lymph node
N2	Lower neck lymph node, diameter 4-7 cm	Bilateral, or lower neck lymph node
N3	Supraclavicular lymph node, diameter >7 cm, fixed or skin infiltration	Supraclavicular fossa lymph node

2.5 推荐分期的病例分布

按推荐的鼻咽癌临床分期,924 例患者中,T1、T2、T3、T4 病例分别为 184 例 (19.9%)、227 例 (24.6%)、296 例 (32.0%)、217 例 (23.5%),N0、N1、

N2、N3 病例分别为 137 例 (14.8%)、511 例 (55.3%)、197 例 (21.3%)、79 例 (8.5%), I、II、III、IV 病例分别为 45 例 (4.9%)、250 例 (27.1%)、352 例 (38.1%)、277 例 (30.0%)。

2.6 推荐分期的生存概况

图 1 示不同 T 分期患者的无局部复发生存曲线, T1~T4 期患者的 3 年无局部复发生存率分别为 95.8%、92.5%、87.9%和 81.5%, 各期曲线能较好地分开, 但 T1 与 T2 组、T2 与 T3 组之间差异无统计学意义(P 值分别为 0.161 和 0.117)。

图 2 示不同 N 分期患者的无远处转移生存曲线, N0~N3 期患者的 3 年无局部复发生存率分别为 89.8%、86.3%、72.5%和 54.2%, 除 N0 与 N1 组之间差异无统计学意义外($P=0.057$), 各期曲线能较好地分开($P<0.050$)。

图 3 示不同临床分期患者的总生存曲线, I~IV 期患者的 3 年总生存率分别为 100%、93.9%、77.8%和 66.2%, 除 I 期和 II 期之间差异无统计学意义外($P=0.175$), 各期曲线均能较好地分开($P<0.001$)。

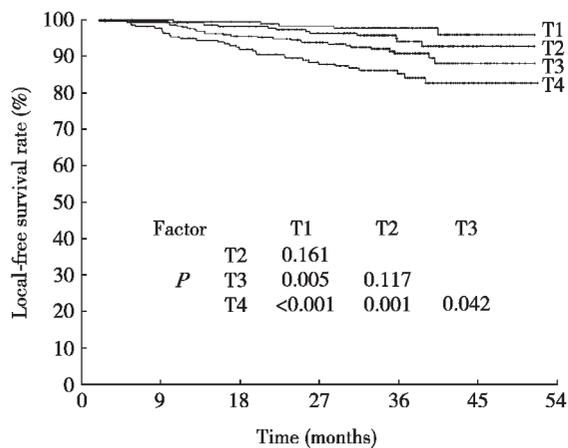


图 1 推荐的 T 分期患者的无局部复发生存曲线

Figure 1 Local relapse-free survival curves of the nasopharyngeal carcinoma (NPC) patients at different T stages

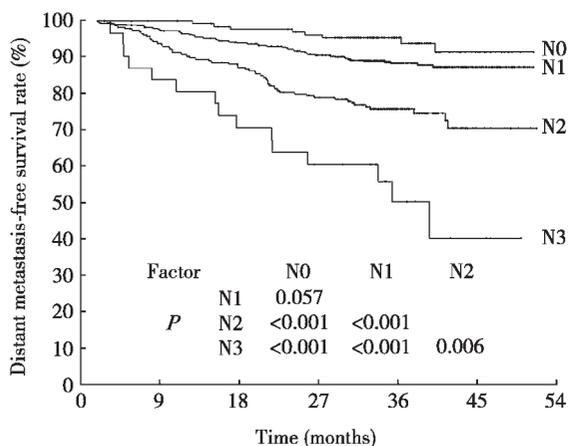


图 2 推荐的 N 分期患者的无远处转移生存曲线

Figure 2 Distant metastasis-free survival curves of the NPC patients at different N stages

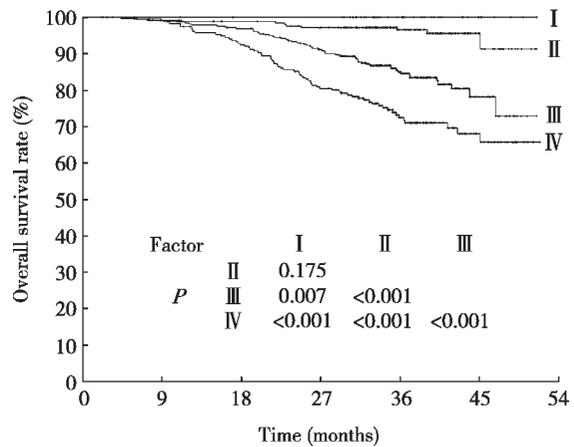


图 3 推荐的不同临床分期患者的总生存曲线

Figure 3 Overall survival curves of the NPC patients at different clinical stages

3 讨论

恶性肿瘤 TNM 临床分期的目的与意义具体表现在能预测预后和指导制定治疗方案,并有助于各个治疗单位进行资料交流及效果比较。由于不同历史时期诊断和治疗水平不同,预后因素也在不断发生改变,因此,分期系统也应不断进行修订和完善^[7,12]。

随着 MRI 应用的成熟,越来越多的研究证实了 MRI 对于鼻咽癌的诊断价值明显优于 CT,并逐渐取代 CT 成为鼻咽癌的标准影像学检查手段^[5,6]。然而,目前国内广泛应用的鼻咽癌 '92 分期是基于临床检查和 CT 资料进行 T、N 因素的评价,临床医生利用 MRI 资料套用旧的分期系统时面临着诸多的困惑^[13]。例如:如何将 MRI 提供的更为精细的解剖学信息在分期系统中得到反映,如何根据 MRI 对分期带来的影响相应调整治疗策略。因此,有必要以 MRI 为主要评价手段进行鼻咽癌临床分期的研究。

3.1 T 分期因素的筛选与调整

恶性肿瘤的 TNM 分期是以病灶侵犯范围为基础的^[7],MRI 具有良好的软组织分辨率及多序列、多方位成像的特点,能够为鼻咽癌 T、N 分期的评价提供详尽的解剖学信息。鼻咽癌原发病灶侵犯的各解剖因素是 T 分期重要依据,它们之间的相互关系反映了病变进展的规律。因此,分期中应选择最重要和最具有代表性的因素进行组合,使分期既不遗漏重要信息又简明易记。本研究结果显示,'92-T 分期中,颈椎前软组织、软腭、翼腭窝及眼眶受侵时均 100%合并其它同一期别或更高期别的 T 因素受

侵,因此,不考虑颈椎前软组织、软腭、翼腭窝及眼眶等因素,T分期构成比不发生任何改变。91.3%颈动脉鞘区肿物占据总是合并其他 T3 或 T4 因素受侵,85.3%单组颅神经受侵合并 T4 因素受侵,因此,即使将包括茎突前间隙和颈动脉鞘区的咽旁间隙受侵统一归为 T2、将颅神经受侵统一归为 T4,实际上仅导致 2.9%和 1.2%的病例分期发生改变。综上所述,建议删除颈椎前软组织、软腭、翼腭窝及眼眶等因素,并将咽旁间隙包括茎突前间隙及颈动脉鞘区定义为 T2、颅神经受侵定义为 T4,以使 '92-T 分期标准文字表达得到简化。

然而,各因素在分期中的地位应遵循风险一致性的原则,即各亚组生存情况基本一致^[14]。Xiao 等^[15]的研究结果显示,颈动脉鞘区受侵者局部复发率高,并影响总生存时间。剂量学研究也表明,常规二维放疗设野时茎突后区剂量偏低,易造成局部复发^[16]。而 Teo 等^[17]研究发现,由于咽旁侵犯的患者中 70%给予了咽旁野推量,因此显著降低了复发率,并提高了生存率。随着放射治疗技术的改进,比如咽旁野推量、适形放疗技术的应用可能弥补了常规二维放疗设野时茎突后区剂量偏低的缺陷,使颈动脉鞘区受侵对预后的不利影响相对减小。本研究分析发现,颈动脉鞘区肿物占据组与 T2 组的局部复发风险比较接近,分别为 1.524 和 1.635,因此,将咽旁间隙统一划分为 T2 是符合风险一致性原则的。同样道理,单组颅神经受侵的风险比与 T4 接近,分别为 5.849 和 6.618,将颅神经受侵统一划分为 T4 也符合该原则。

MRI 的应用使鼻咽癌颅底骨质及蝶窦受侵检出的敏感性得到提高^[5,6]。然而,CT 未能显示的、MRI 诊断的早期骨髓浸润以及蝶窦受侵预后是否与 CT 结果一致是修订分期必须关注的问题。Nishioka 等^[18]报道,虽然 MRI 发现的早期骨髓信号改变使 T 分期升级,但经过精心的照射野设计,并不意味局部复发率的升高。Lu 等^[19]研究发现,MRI 显示的单一颅底骨质受侵(早期的骨髓浸润往往表现为单一颅底骨质的受侵)者在 6th UICC/AJCC T3 组内预后相对要好,但由于样本量较小(仅 159 例),作者建议将单一颅底骨质受侵归为 T2 时应谨慎。本研究结果显示,单一颅底骨质受侵的发生率仅为 5.5%(51/924),它对局部复发的风险比与广泛颅底骨质破坏较接近;单纯蝶窦受侵的发生率为 5.1%(47/924),它对局部复发的风险比与 T3 各亚组较接近。因此,将颅底骨质及蝶窦受侵统一划分

为 T3。

3.2 N 分期的研究

'92 分期系统采用触诊淋巴结的大小、水平、活动度作为 N 分期的标准,存在以下问题:①以临床触诊评价淋巴结的大小及活动度存在一定主观性和局限性;②N 分期没有考虑淋巴结的侧数,可能导致遗漏重要信息。

在以往的研究中,鼻咽癌淋巴结转移的水平 and 侧数在预后中的意义已得到肯定,然而,有关转移淋巴结的大小与活动度的预后意义一直存有争议。Lee 等^[20]研究结果显示,淋巴结直径大于 6 cm、双侧淋巴结转移、锁骨上区及淋巴结固定是影响鼻咽癌预后的独立因素。Teo 等^[17]研究发现 Ho 氏水平、淋巴结固定及对侧淋巴结转移是影响预后的独立因素,而淋巴结的最大径不是独立的预后因素。新加坡的 Heng 等^[21]及国内的宗井凤等^[22]的研究结果显示,淋巴结的侧数及水平是影响预后的独立因素,而淋巴结活动度及大小不是独立的预后因素。转移淋巴结大小与活动度对鼻咽癌预后意义的不确定性,可能与评价手段的主观性存在一定关系。本研究多因素分析结果显示,淋巴结的水平 and 侧数是影响远处转移及总生存的独立预后因素,故采用淋巴结的水平 and 侧数作为 N 分期的标准。

关于咽后淋巴结在分期中的地位,目前国内外鼻咽癌分期系统均未明确,而且有关文献报道很少。从解剖学角度看,咽后淋巴结起源于淋巴组织,是鼻咽部淋巴引流的首站淋巴结之一,理论上属于 N 分期的范畴,但其发生的部位又临近原发灶的区域,属于 T 分期的范畴。Chua 等^[23]研究发现,咽后淋巴结转移对无远处转移生存率及总生存率均无影响,N0 合并咽后淋巴结转移患者预后与 N0 患者接近,但其研究采用横断面最大径 ≥ 10 mm 为诊断标准,故咽后淋巴结转移的发生率低。我们采用横断面最小径 ≥ 5 mm 为诊断标准研究发现,基于 '92 分期,咽后淋巴结不管是归为 T 还是 N 分期均不影响总分期,从放射治疗的角度建议归为 T2^[24];但基于 6th UICC/AJCC 分期进一步研究发现,N0 患者不论合并单侧还是双侧咽后淋巴结转移,对死亡的风险比均接近于 N1;N1 患者合并双侧咽后淋巴结转移对死亡的风险比接近于 N1,因此,将咽后淋巴结转移不分单双侧统一划分为 N1^[25]。借鉴我们以前的研究结果,将咽后淋巴结归为 N1。

理想的分期系统应符合风险一致性、风险差异性、生存预测值及分布均衡性等临床分期原则^[14]。

本研究结果显示,推荐的T、N及总临床分期各期生存曲线能较好地分开,即能较好地预测预后,同时病例分布较均衡。而T分期不再采用茎突前间隙及颈动脉鞘区丰满或占据、N分期不再采用触诊淋巴结的大小与活动度作为分期标准,可使分期因素的获取更客观、一致。但T分期中T1与T2组、T2与T3组之间差异无统计学意义,考虑一方面由于放射治疗技术的改进及综合治疗策略的实施,使鼻咽癌总体局部控制率提高,各期差异减小;另一方面可能由于随访时间尚不够长。

本研究在鼻咽癌高发区进行了大宗病例的研究,其资料主要是基于MRI诊断及现代治疗模式,更能反映目前国内诊断与治疗水平下的预后情况。本研究的结果尚有待于其他治疗中心的验证。

注:论文部分内容参加由中国抗癌协会鼻咽癌专业委员会举办的“第八届全国鼻咽癌学术会议”大会讨论发言(南宁,2007-5-26)

[参 考 文 献]

- [1] Min H, Hong M, Ma J, et al. A new staging system for nasopharyngeal carcinoma in China [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1994,30(5):1037-1042.
- [2] 马 骏, 闵华庆, 洪明晃, 等. 鼻咽癌'92分期的临床验证 [J]. *癌症*, 1999,18(Suppl):44-45.
- [3] Hong M H, Mai H Q, Min H Q, et al. A Comparison of the Chinese 1992 and fifth-edition International Union Against Cancer staging systems for staging nasopharyngeal carcinoma [J]. *Cancer*, 2000,89(2):242-247.
- [4] 宗井凤, 马 骏, 唐玲珑, 等. 鼻咽癌综合治疗策略研究——749例疗效分析 [J]. *中国肿瘤*, 2005,14(8):538-542.
- [5] Ng S H, Chang T C, Ko S F, et al. Nasopharyngeal carcinoma: MRI and CT assessment [J]. *Neuroradiology*, 1997,39(10):741-746.
- [6] 孙 颖, 马 骏, 黄 莹, 等. 鼻咽癌的CT与MRI对比研究 [J]. *中国肿瘤临床*, 2005,32(14):788-791.
- [7] Cooper J, Fleming I D, Henson D E. American Joint Committee on Cancer manual for staging of cancer [M]. Sixth edition. Philadelphia: JB Lippincott, 2002:33.
- [8] Van den Brekel M W, Stel H V, Castelijns J A, et al. Cervical lymph node metastasis: assessment of radiologic criteria [J]. *Radiology*, 1990,177(2):379-384.
- [9] 卢丽霞, 赵 充, 韩 非, 等. 鼻咽癌照射靶体积划定的临床探讨 [J]. *中华放射肿瘤学杂志*, 2005,14(2):81-85.
- [10] 罗 伟, 邓小武, 卢泰祥, 等. 早期鼻咽癌三维适形、常规和传统外照射计划的剂量学评价 [J]. *癌症*, 2004,23(5):605-608.
- [11] 赵 充, 卢丽霞, 韩 非, 等. 122例鼻咽癌单纯根治性调强放疗疗效分析 [J]. *中华放射肿瘤学杂志*, 2006,15(5):364-368.
- [12] 魏宝清. 论我国鼻咽癌分期亟须解决的问题 [J]. *肿瘤学杂志*, 2006,12(4):259-261.
- [13] 孙 颖, 毛燕萍, 马 骏, 等. MRI在鼻咽癌分期中的作用 [J]. *癌症*, 2007,26(2):158-163.
- [14] Groome P A, Schulze K, Boysen M, et al. A comparison of published head and neck stage groupings in carcinomas of the oral cavity [J]. *Head Neck*, 2001,23(8):613-624.
- [15] Xiao G L, Gao L, Xu G Z, et al. Prognostic influence of parapharyngeal space involvement in nasopharyngeal carcinoma. [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2002,52(4):957-963.
- [16] Kam M K, Chau R M, Suen J, et al. Intensity-modulated radiotherapy in nasopharyngeal carcinoma: dosimetric advantage over conventional plans and feasibility of dose escalation [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2003,56(1):145-157.
- [17] Teo P, Lee W Y, Yu E, et al. The prognostic significance of parapharyngeal tumor involvement in nasopharyngeal carcinoma. [J]. *Radiother Oncol*, 1996,39(3):209-221.
- [18] Nishioka T, Shirato H, Kagei K, et al. Skull-base invasion of nasopharyngeal carcinoma: magnetic resonance imaging findings and therapeutic implications [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2000,47(2):395-400.
- [19] Lu J C, Wei B Q, Chen W Z, et al. Staging of nasopharyngeal carcinoma investigated by magnetic resonance imaging [J]. *Radiother Oncol*, 2006,79(1):21-26.
- [20] Lee A W, Foo W, Poon Y F, et al. Staging of nasopharyngeal carcinoma: evaluation of N-staging by Ho and UICC/AJCC systems [J]. *Clin Oncol*, 1996,8(3):6-154.
- [21] Heng D M, Wee J, Fong K W, et al. Prognostic factors in 677 patients in Singapore with nondisseminated nasopharyngeal carcinoma [J]. *Cancer*, 1999,86(10):1912-1920.
- [22] 宗井凤, 马 骏, 唐玲珑, 等. 鼻咽癌临床分期因素意义的探讨 [J]. *国际肿瘤学杂志*, 2006,33(1):71-75.
- [23] Chua D T, Sham J S, Kwong D L, et al. Retropharyngeal lymphadenopathy in patients with nasopharyngeal carcinoma [J]. *Cancer*, 1997,79(5):869-877.
- [24] 唐玲珑, 刘立志, 马 骏, 等. 咽后淋巴结转移在鼻咽癌分期中的意义 [J]. *癌症*, 2006,25(2):129-135.
- [25] Ma J, Liu L, Tang L, et al. Retropharyngeal lymph node metastasis in nasopharyngeal carcinoma: prognostic value and staging categories [J]. *Clin Cancer Res*, 2007,13(5):1445-1452.

[编辑: 钟均行; 校对: 张 菊]