

初治鼻咽癌合并皮肤炎 86 例临床配对研究

钟宗良,莫浩元,麦海强,李燕娴,杨婧,曹卡加,郭翔
(华南肿瘤学国家重点实验室,中山大学肿瘤防治中心,广东 广州 510060)

摘要:[目的] 分析初治鼻咽癌合并皮肤炎患者的临床特点,探讨其放疗疗效、毒副作用及预后因素。[方法] 86 例鼻咽癌合并皮肤炎患者和单纯鼻咽癌患者(对照组)进行配对研究,Kaplan-Meier 法计算生存率,Log-Rank 检验比较两组生存差异;Mann-Whinety U 检验比较两组急性及晚期放疗反应发生情况;Cox 回归模型对合并皮肤炎组进行预后多因素分析。[结果] 合并皮肤炎组 1、3、5 年总生存率分别为 86.9%、70.2%、58.1%,对照组分别为 96.4%、81.1%、62.7%,差异无统计学意义($\chi^2=1.254, P=0.263$)。合并皮肤炎患者使用激素治疗无明显生存获益。合并皮肤炎组患者急性放疗反应较对照组严重($P<0.05$)。单因素分析显示性别、年龄、TNM 分期、T 分期、N 分期是影响鼻咽癌合并皮肤炎的预后因素,Cox 回归模型分析显示性别、TNM 分期、化疗是独立预后因素。[结论] 鼻咽癌合并皮肤炎患者疗效与单纯鼻咽癌患者相近,但其放疗急性反应较重;性别、TNM 分期、化疗是其预后的独立影响因素。

关键词:鼻咽癌;皮肤炎;放射治疗;预后;糖皮质激素

中图分类号:R739.63 文献标识码:A 文章编号:1004-0242(2012)03-0220-05

Clinical Paired Study of 86 Cases with Primary Nasopharyngeal Carcinoma Complicated with Dermatomyositis

ZHONG Zong-liang, MO Hao-yuan, MAI Hai-qiang, et al.

(State Key Laboratory of Oncology in South China, Cancer Center, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510060, China)

Abstract:[Purpose] To investigate the clinical characteristics, response and toxicity of radiotherapy and prognostic factors of patients with primary NPC complicated with dermatomyositis. [Methods] A paired study of 86 cases with NPC complicated with dermatomyositis and 86 cases with NPC alone (control group) were performed, the survival rate of two groups were calculated by Kaplan-Meier method, and compared by Log-rank test. Acute and chronic adverse effect were compared by Mann-Whinety U test. Prognosis of complicated with dermatomyositis group was analyzed by Cox regression model. [Results] The 1, 3, 5-year overall survival rate in complicated with dermatomyositis group was 86.9%, 70.2% and 58.1%, while those in control group was 96.4%, 81.1% and 62.7% respectively, without significant difference ($\chi^2=1.254, P=0.263$). Patients in complicated with dermatomyositis group with glucocorticoid treatment didn't show significant survival benefit. The acute side effect of radiotherapy was significantly increased in complicated with dermatomyositis group ($P<0.05$). Univariate analysis showed that gender, age, TNM staging, T staging and N staging were prognostic factors of patients with NPC complicated with dermatomyositis. Cox regression analysis showed gender, TNM stage and chemotherapy were independent prognostic factors. [Conclusions] The response of the complicated with dermatomyositis group and control group is similar, but the acute side effect in complicated with dermatomyositis group is serious. Gender, TNM staging and chemotherapy are th independent prognostic factors of nasopharyngeal carcinoma complicated with dermatomyositis.

Key words: nasopharyngeal carcinoma; dermatomyositis; radiotherapy; prognosis; glucocorticoid

鼻咽癌是我国南方常见的头颈部恶性肿瘤之

一^[1],而鼻咽癌合并皮肤炎报道不多,本文通过回顾性分析并配对研究 86 例初治鼻咽癌合并皮肤炎患者的临床特点,探讨其放疗疗效、毒副作用及预后影响因素,现报道如下。

收稿日期:2011-10-17;修回日期:2011-12-14
基金项目:广东省科技计划资助课题(2011B031800314)
通讯作者:莫浩元, E-mail: mohy@susucc.org.cn

1 材料与方 法

1.1 一般资料

收集 1964 年 5 月至 2007 年 7 月我院初治无远处转移的鼻咽癌合并皮炎住院患者共 86 例,男性 64 例,女性 22 例,男女之比 2.9:1,年龄 19~68 岁,平均年龄 46 岁,其中 40 岁以上患者占 71%。记录病历及影像学资料,无 CT 或 MR 检查资料 45 例,按长沙分期,其中 I 期 8 例,II 期 11 例,III 期 19 例,IV 期 7 例;有 CT 或 MR 检查资料 41 例,按 UICC 2009 分期系统分期,其中 I 期 11 例,II 期 9 例,III 期 12 例,IV 期 9 例。

对照组:选择同期在我院治疗的单纯鼻咽癌病例进行配对,配对方法:按性别、年龄、分期、治疗方法、治疗时间、治疗剂量,如类似患者 2 例以上,则随机抽取 1 例进行配对。

两组病例均经病理活检证实为鼻咽癌。鼻咽癌合并皮炎组低分化鳞癌 40 例,泡状核细胞癌 5 例,未分化型非角化性癌 36 例,分化型非角化性癌 5 例;对照组低分化鳞癌 40 例,泡状核细胞癌 5 例,未分化型非角化性癌 38 例,分化型非角化性癌 3 例。鼻咽癌合并皮炎组经皮肤肌肉病理活检证实为皮炎 42 例,其余均经皮肤科专家、肌电图、血清肌酶等系列诊断为皮炎。

1.2 鼻咽癌和皮炎间隔时间

皮炎出现先于鼻咽癌确诊者 46 例,占 53.4%,间隔最长 10 年,最短半个月,平均 9.5 个月;皮炎和鼻咽癌同时发生 14 例;皮炎出现后于鼻咽癌确诊者 26 例。鼻咽癌和皮炎两者发生间隔在 12 个月内有 72 例,占 83.7%。

1.3 皮炎临床症状

鼻咽癌合并皮炎的 86 例患者均有不同程度的皮肤症状,主要表现为眶周水肿伴暗紫红皮疹,严重者可见大片皮疹,脱屑,色素沉着及皮肤萎缩。皮疹多见于面部,其次为胸背部以及四肢,呈“V”字形分布。肌肉症状主要表现为四肢无力,肌肉疼痛以及吞咽困难。

1.4 治疗方法

放射治疗:鼻咽癌合并皮炎 86 例患者均接受根治性放疗,其中 84 例(97.6%)患者接受了常规二维放射治疗,放射治疗方法采用直线加速器 8MV

光子线或 ^{60}Co 线和 8~12MeV 电子线进行常规连续照射(2Gy/d,每周 5 次,6~8 周完成)或分段照射(治疗分成两段,每周 5 次,每次 200cGy,每段约 3.5 周,两段之间休息 4 周,10~11 周完成)。2 例(0.24%)患者接受了调强放射治疗。鼻咽剂量达 68~70Gy,颈部根治剂量 60~70Gy,颈部预防剂量 50Gy。对照组放射治疗与鼻咽癌合并皮炎组相同。

化疗:86 例鼻咽癌合并皮炎患者,51 例(59.3%)仅行单纯放疗未化疗;35 例(40.7%)采用放化疗结合的综合治疗,其中诱导化疗 27 例,化疗方案为 PF 方案,1~2 个疗程;同时期放化疗 17 例,采用单药顺铂或卡铂,1~5 个疗程,诱导加同期化疗 9 例,诱导加辅助化疗 2 例。对照组的化疗与鼻咽癌合并皮炎组相同。

糖皮质激素治疗:鼻咽癌合并皮炎组有 60 例(69.8%)患者加用强的松,每次 10mg,每天 3 次,然后逐渐减量至 5mg 维持治疗;26 例(30.2%)患者未加用强的松治疗。

1.5 随访及疗效评价

采用电话、查阅病历、查阅随访室随访资料以及询问主管医生等方式进行随访。随访内容包括:生存状态、死亡时间及原因,复发情况及时间,远处转移情况及时间以及放疗急性、晚期反应等。随访时间为治疗开始至患者死亡或未次随访时间。随访截止至 2011 年 8 月,合并皮炎组中位随访时间 55.6 个月(3.02 个月~181.5 个月),失访 6 例,失访率 6.98%;对照组中位随访时间 55.9 个月(6.25 个月~195.2 个月),失访 7 例,失访率 8.13%。

预后指标包括总生存率、无病生存率、无局部区域复发生存率及无远处转移生存率。

放疗结束后 3 个月行鼻咽镜检查检查和鼻咽、颈部 CT、MRI 检查,评价鼻咽原发灶与颈部淋巴结治疗消退情况。根据实体瘤客观疗效评定标准,分为完全缓解(CR):鼻咽原发灶及颈部淋巴结完全消退,维持 4 周以上,无新病灶出现;部分缓解(PR):鼻咽原发灶及颈部淋巴结缩小 $>50\%$,维持 4 周以上,无新病灶出现;无变化(NC):鼻咽原发灶及颈部淋巴结缩小 $<50\%$ 或增大 $<25\%$;病变进展(PD):鼻咽原发灶及颈部淋巴结增大 $>25\%$ 或出现新病灶。

1.6 统计学处理

采用 SPSS 16.0 统计软件,采用 Kaplan-Meier

法计算生存率,Log-rank 检验生存率差异,生存率多因素分析用 Cox 风险比例模型。两组放疗副反应分布差异分析采用 Mann-Whinety U 检验。双侧检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 近期疗效

86 例合并皮炎组患者放射治疗后,鼻咽原发灶疗效评价为 CR、PR 和 NC 分别为 67 例 (77.9%)、15 例 (17.4%) 和 4 例 (4.7%);57 例有颈部淋巴结转移,患者 CR、PR、NC 分别为 46 例 (80.7%)、8 例 (14.0%)、3 例 (5.3%)。对照组中,鼻咽原发灶 CR、PR、NC 分别为 75 例 (87.2%)、8 例 (9.4%)、3 例 (3.4%);颈部淋巴结疗效评价为 CR、PR、NC 分别为 48 例 (84.2%)、6 例 (10.5%)、3 例 (5.3%)。两组间鼻咽原发灶、颈部淋巴结疗效差异无统计学意义 ($P>0.05$)。合并皮炎组随着鼻咽癌治愈,皮炎临床症状好转明显,缓解率达 89.5% (77/86)。

2.2 远期疗效

合并皮炎组 1、3、5 年总生存率分别为 86.9%、70.2%、58.1%,对照组分别为 96.4%、81.1%、62.7%,两组差异无统计学意义 ($\chi^2=1.254, P=0.263$),见图 1。合并皮炎组 1、3、5 年无

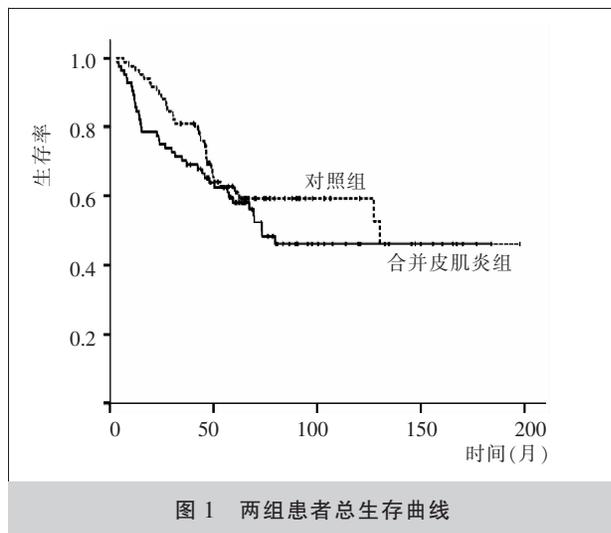


图 1 两组患者总生存曲线

病生存率分别为 72.6%、61.9%、51.1%,对照组分别为 92.9%、67.8%、61.7%,两组差异无统计学意义 ($\chi^2=2.294, P=0.130$)。合并皮炎组 1、3、5 年无局部区域复发生存率分别为 87.8%、83.6%、71.0%,对照组分别为 91.7%、81.8%、75.3%,两组差异无统计学意义 ($\chi^2=0.087, P=0.769$)。合并皮炎组 1、3、5 年无远处转移生存率分别为 83.6%、75.1%、73.6%,对照组分别为 98.8%、83.2%、81.8%,两组差异无统计学意义 ($\chi^2=2.397, P=0.122$)。

2.3 放疗反应

急性放疗反应根据国际常见不良反应标准第 4 版 (CTCAEv4.0) 评价,晚期放疗反应按 RTOG/E-ORTC 标准评价。合并皮炎组患者急性放疗皮肤、黏膜反应和咽痛均较对照组严重,而晚期皮肤改变、皮下组织改变两组差异无明显差异。见表 1。

表 1 两组患者放疗反应比较

| 放疗反应 | 合并皮炎组 | | | | 对照组 | | | | P 值 |
|--------|-------|------|-------|------|-----|------|-------|------|-------|
| | I 级 | II 级 | III 级 | IV 级 | I 级 | II 级 | III 级 | IV 级 | |
| 皮肤反应 | 4 | 57 | 21 | 2 | 17 | 56 | 13 | 0 | 0.001 |
| 黏膜反应 | 0 | 56 | 30 | 0 | 17 | 55 | 14 | 0 | 0.001 |
| 咽痛 | 7 | 55 | 24 | 0 | 15 | 58 | 13 | 0 | 0.034 |
| 口干 | 36 | 50 | 0 | 0 | 42 | 44 | 0 | 0 | 0.643 |
| 晚期皮肤改变 | 24 | 47 | 13 | 2 | 22 | 56 | 8 | 0 | 0.959 |
| 皮下组织改变 | 26 | 50 | 10 | 0 | 22 | 54 | 12 | 0 | 0.627 |

2.4 糖皮质激素治疗效果

鼻咽癌合并皮炎患者中,有 60 例使用激素治疗,使用激素治疗组 1、3、5 年总生存率分别为 82.7%、65.4%、57.4%,未用激素治疗组分别为 93.8%、75.0%、59.5%,两组差异无统计学意义 ($\chi^2=0.011, P=0.917$)。使用激素治疗组 1、3、5 年无病生存率分别为 67.3%、53.8%、49.7%,未用激素治疗组分别为 81.2%、71.7%、53.1%,两组差异无统计学意义 ($\chi^2=0.585, P=0.444$)。使用激素治疗组 1、3、5 年无局部区域复发生存率分别为 82.2%、77.5%、74.5%,未用激素治疗组分别为 96.2%、88.3%、70.1%,两组差异无统计学意义 ($\chi^2=0.001, P=0.989$)。使用激素治疗组 1、3、5 年无远处转移生存率分别为 85.4%、72.8%、67.7%,未用激素治疗组分别为 90.6%、87.5%、81.2%,两组差异无统计学意义 ($\chi^2=1.172, P=0.279$)。

2.5 鼻咽癌合并皮炎患者预后因素分析

单因素分析结果表明影响鼻咽癌合并皮炎组的预后因素为性别、年龄、TNM 分期、T 分期和 N 分期。见表 2。

Cox 多因素回归分析结果则提示影响鼻咽癌合并皮炎组的独立预后因素为性别、TNM 分期、化疗。见表 3。

表 2 影响鼻咽癌合并皮炎预后的单因素分析

| 因素 | 例数 | 5 年生存率 (%) | χ^2 | P 值 |
|----------------|----|------------|----------|-------|
| 性别 | | | 5.24 | 0.022 |
| 男性 | 64 | 50.3 | | |
| 女性 | 22 | 77.1 | | |
| 年龄(岁) | | | 5.87 | 0.015 |
| ≤40 | 25 | 75.6 | | |
| >40 | 61 | 48.2 | | |
| TNM 分期 | | | 5.532 | 0.019 |
| I | 19 | 88.9 | | |
| II | 20 | 54.3 | | |
| III | 31 | 47.9 | | |
| IV | 16 | 33.3 | | |
| T 分期 | | | 5.89 | 0.022 |
| T ₁ | 22 | 86.4 | | |
| T ₂ | 32 | 73.3 | | |
| T ₃ | 18 | 66.7 | | |
| T ₄ | 14 | 42.9 | | |
| N 分期 | | | 7.909 | 0.007 |
| N ₀ | 29 | 78.8 | | |
| N ₁ | 36 | 45.7 | | |
| N ₂ | 14 | 44.4 | | |
| N ₃ | 7 | 33.5 | | |
| 鼻咽剂量(Gy) | | | 3.086 | 0.079 |
| ≤70 | 64 | 58.2 | | |
| >70 | 22 | 41.7 | | |
| 颈部剂量(Gy) | | | 1.842 | 0.175 |
| ≤60 | 46 | 63.7 | | |
| >60 | 40 | 45.7 | | |
| 化疗 | | | 0.389 | 0.533 |
| 是 | 35 | 64.0 | | |
| 否 | 51 | 54.7 | | |
| 激素治疗 | | | 0.011 | 0.917 |
| 是 | 60 | 57.4 | | |
| 否 | 26 | 59.5 | | |
| 鼻咽癌与皮炎时间间隔(月) | | | 1.344 | 0.246 |
| ≤12 | 72 | 63.8 | | |
| >12 | 14 | 28.6 | | |

表 3 影响鼻咽癌合并皮炎预后的多因素分析

| 因素 | B | SE | χ^2 | P 值 |
|--------|--------|-------|----------|--------|
| 性别 | -2.908 | 0.596 | 20.487 | <0.001 |
| TNM 分期 | 1.441 | 0.262 | 30.191 | <0.001 |
| T 分期 | -0.522 | 0.417 | 1.569 | 0.210 |
| N 分期 | -0.246 | 0.276 | 1.572 | 0.210 |
| 化疗 | 1.987 | 0.439 | 8.527 | 0.003 |
| 激素治疗 | -0.381 | 0.472 | 0.654 | 0.419 |

2.6 死亡原因

合并皮炎组死亡 42 例,其中 20 例死于鼻咽部癌复发,12 例死于骨转移,2 例死于肝转移,4 例死于肺转移,2 例死于多发性癌转移,2 例死于重度皮炎合并肺部感染。对照组死亡 34 例,其中 22 例死于鼻咽部癌复发,6 例死于肝转移,4 例死于肺转移,1 例死于多发性癌转移,1 例死于意外。

3 讨论

1916 年 Stertz^[2]首次报道多发性皮炎并发胃癌,Kankeleit 同年报道皮炎合并乳腺癌,皮炎患者合并恶性肿瘤的发病率文献报道不一,国外报道约 15%~50%的皮炎患者合并恶性肿瘤^[3-6],并以胃癌、乳腺癌和肺癌常见。国内报道约 13.6%~60.0%皮炎患者合并恶性肿瘤^[7,8],以鼻咽癌最常见,其次为肺癌^[9-11]。1969 年 Wong^[12]首次报道了鼻咽癌合并皮炎病例。鼻咽癌合并皮炎发病率相对较低,0.086%~1.1%不等^[9,13-15],主要发生于中国以及东南亚国家。恶性肿瘤合并皮炎的发病机理尚不清楚,文献报道^[13]皮炎的发病原因可能为在机体免疫功能异常情况下,肿瘤细胞分泌某种物质与皮肤肌肉抗原发生交叉免疫反应,导致抗自身免疫反应综合征,免疫复合物引起肌肉组织和微血管损伤。

本组合并皮炎组患者出现急性放疗皮肤、黏膜反应和咽痛严重程度均较对照组明显,在放疗中应加以注意并及时治疗。合并皮炎组和对照组各项生存率差异均无统计学意义,鼻咽癌合并皮炎患者疗效与单纯鼻咽癌患者的疗效相近。

单因素分析显示,性别、年龄、TNM 分期、T 分期、N 分期是影响鼻咽癌合并皮炎患者生存的因素;Cox 回归模型分析显示,TNM 分期、性别、化疗

是鼻咽癌合并皮炎患者的独立预后因素,即临床分期早、女性、配合化疗者有长期生存优势。

大部分文献报道皮炎先于鼻咽癌出现,也有鼻咽癌和皮炎同时出现及皮炎在鼻咽癌后出现报道^[16-20]。本研究中皮炎先于鼻咽癌出现46例(53.4%),皮炎和鼻咽癌同时发生14例,皮炎后于鼻咽癌出现26例。鼻咽癌和皮炎两者间隔≤12月有72例(83.7%),与文献报道较一致。

鼻咽癌合并皮炎的治疗主要以放射治疗为主,是否同时使用糖皮质激素治疗,目前尚无一致观点。有学者认为,大剂量糖皮质激素不会增加肿瘤的复发和转移^[9,21],但也有学者认为,在肿瘤治疗前单用糖皮质激素治疗没有效果,只有经过抗肿瘤治疗后,皮炎症状才有不同程度的改善,而不主张常规使用糖皮质激素治疗^[21]。本研究治疗过程中观察到随着鼻咽癌病灶消退,患者的皮炎症状均有不同程度的好转,且未服用糖皮质激素患者皮炎症状无明显加重,本研究中使用糖皮质激素治疗者无生存获益。

综上所述,鼻咽癌合并皮炎患者疗效与单纯鼻咽癌患者相近,但放疗中急性反应较严重;性别、TNM分期、化疗是其预后的独立影响因素;糖皮质激素治疗者无明显获益。

参考文献:

- [1] 崔念基.实用临床放射肿瘤学[M].广州:中山大学出版社,2005.245.
- [2] Stertz G.Polymyositis [J]. Berl Klin Wochenschr, 1916, 53: 489.
- [3] Leow YH, Goh CL. Malignancy in adult dermatomyositis [J]. Int J Dermatol, 1997, 36(12):904-907.
- [4] Chen YJ, Wu CY, Shen JL. Predicting factors of malignancy in dermatomyositis and polymyositis: a case-control study [J]. Br J Dermatol, 2001, 144(4):825-831.
- [5] Mebazaa A, Boussem H, Nouira R, et al. Dermatomyositis and malignancy in Tunisia: a multicenter national retrospective study of 20 cases [J]. J Am Acad Dermatol, 2003, 48(4):530-534.
- [6] Wakata N, Kurihara T, Saito E, et al. Polymyositis and dermatomyositis associated with malignancy: a 30-year retrospective study [J]. Int J Dermatol, 2002, 41(11):729-734.
- [7] 赵辨.临床皮肤病学[M].第3版.南京:江苏科学技术出版社,2002.671.
- [8] 陈小红,杨建,杨荣明,等.皮炎/多发性肌炎伴恶性肿瘤45例分析[J].中华皮肤科杂志,2007,40(1):31-33.
- [9] 胡伟汉,陈德林,闵华庆.鼻咽癌合并皮炎45例的临床研究[J].中华放射肿瘤学杂志,1995,4(2):31-32.
- [10] Zhang W, Jiang SP, Huang L. Dermatomyositis and malignancy: a retrospective study of 115 cases [J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2009, 13(2):77-80.
- [11] Dourmishev LA. Dermatomyositis associated with malignancy. 12 case reports [J]. Adv Exp Med Biol, 1999, 455: 193-199.
- [12] 韩虹,张思毅,蒙翠原,等.鼻咽癌伴发皮炎13例临床分析[J].齐齐哈尔医学院学报,2005,26(11):1289-1290.
- [13] Wong KO. Dermatomyositis: a clinical investigation of 23 cases in Hong Kong [J]. Br J Dermatol, 1969, 81(7):544-547.
- [14] 胡炜.鼻咽癌合并皮炎[J].中华放射肿瘤学杂志,2004,13(3):167-168.
- [15] 白守民,薛卫平,谢德荣,等.16例鼻咽癌合并皮炎患者放疗效果临床分析[J].中华全科医学,2009,(2):123-124.
- [16] Koh ET, Seow A, Ong B, et al. Adult onset polymyositis/dermatomyositis: clinical and laboratory features and treatment response in 75 patients [J]. Ann Rheum Dis, 1993, 52(12):857-861.
- [17] Teo P, Tai TH, Choy D. Nasopharyngeal carcinoma with dermatomyositis [J]. Int J Radiat Oncol Bio Phys, 1989, 16(2):471-474.
- [18] Boussem H, Mebazaa A, Nasr C, et al. Dermatomyositis and nasopharyngeal carcinoma: report of 8 cases [J]. Arch Dermatol, 2006, 142(1):112-113.
- [19] Peng JC, Sheen TS, Hsu MM. Nasopharyngeal carcinoma with dermatomyositis. Analysis of 12 cases [J]. Arch Otolaryngol Head Neck Surg, 1995, 121(11):1298-1301.
- [20] 徐宏,廖遇平.鼻咽癌伴发皮炎(附18例分析)[J].中国现代医学杂志,2001,11(6):165-166.
- [21] 任浙平,李先明,闫茂生,等.鼻咽癌合并皮炎12例临床分析[J].实用癌症杂志,2001,16(4):428-429.