

# 倾向性评分匹配分析淋巴结外侵犯在接受调强放疗鼻咽癌患者中的预后价值\*

黄娜 罗杨坤 冯玺 李勇 彭新皓 王宇 梁黎 秦远

(四川省肿瘤医院·四川省肿瘤研究所·四川省癌症防治中心·电子科技大学医学院放疗中心, 四川 成都 610041)

**【摘要】** 目的 探讨淋巴结外侵犯(ENE)在鼻咽癌(NPC)患者中的预后价值。方法 纳入 2004 年 1 月~2011 年 1 月在我院初治的,并经病理学证实为非转移性鼻咽癌并接受调强放疗(IMRT)的 294 例 NPC 患者,搜集所有患者的临床资料。根据是否有 ENE 分为有 ENE 组( $n=153$ )和无 ENE 组( $n=141$ ),采用倾向性评分匹配方法对两组患者进行匹配。生存分析采用 Kaplan-Meier 法,log-rank 以及 Cox 回归分析。**结果** ENE 的发生率为 52.0%。ENE 常伴有的特征是淋巴结坏死的发生率更高,淋巴结直径更大以及 N 分期更晚。在初始队列中,ENE 与较差的 5 年远处无转移生存率(DMFS),无进展生存率(PFS),总生存率(OS)相关(65.4% vs 76.9%,  $P=0.020$ ; 57.5% vs 72.3%,  $P=0.006$ ; 71.3% vs 83.9%,  $P=0.028$ )。倾向匹配后的队列中,两组生存比较无差异[局部无复发生存率(LRFS):92.0% vs 92.4%,  $P=0.656$ ; 区域无复发生存率(RRFS):97.3% vs 95.5%,  $P=0.474$ ; DMFS:71.0% vs 70.6%,  $P=0.801$ ; PFS:65.9% vs 62.8%,  $P=0.907$ ; OS:75.7% vs 80.0%,  $P=0.558$ ]。多因素 COX 回归分析确认 ENE 不是鼻咽癌患者生存的独立预后因素。**结论** ENE 不是接受 IMRT 治疗 NPC 患者的独立预后因素。

**【关键词】** 鼻咽癌; 结外侵犯; 倾向性评分匹配; 调强放疗

**【中图分类号】** R739.6 **【文献标志码】** A **doi:**10.3969/j.issn.1672-3511.2020.11.014

## Propensity score matched analysis of prognostic value of extranodal extension in patients with nasopharyngeal carcinoma treated with intensity-modulated radiotherapy

HUANG Na, LUO Yangkun, FENG Xi, LI Yong, PENG Xinhao, WANG Yu, LIANG Li, QIN Yuan

(Sichuan Cancer Hospital & Institute, Sichuan Cancer Center, School of Medicine, University of Electronic Science and Technology of China, Chengdu 610041, China)

**【Abstract】** **Objective** Extranodal extension (ENE) is commonly seen in cervical node metastasis of nasopharyngeal carcinoma(NPC), however, the prognostic value of ENE is contradictory. In the present study, we evaluated the prognostic value of ENE in patients with NPC using a propensity score-matched analysis(PSM). **Methods** 294 patients with NPC and receiving intensity-modulated radiotherapy(IMRT) were retrospectively analyzed. Patients with ENE and without ENE were matched using PSM method. Survival analysis was analyzed with Kaplan-Meier method, log-rank test and Cox regression. **Results** The incidence of ENE was 52.0%. ENE was characterized by a higher incidence of cervical nodal necrosis, a larger node diameter size and higher N stage. In the original cohort, ENE was significantly associated with poorer 5-year distant metastasis-free survival(DMFS) (65.4 vs. 76.9%,  $P=0.020$ ), progression-free survival(PFS) (57.5 vs. 72.3%,  $P=0.006$ ) and overall survival(OS) (71.3 vs. 83.9%,  $P=0.028$ ). In the propensity-matched cohort, no significant survival differences were observed between the two groups (local recurrence-free survival(LRFS): 92.0% vs. 92.4%,  $P=0.656$ ; regional recurrence-free survival(RRFS): 97.3% vs. 95.5%,  $P=0.474$ ; DMFS: 71.0% vs. 70.6%,  $P=0.801$ ; PFS: 65.9% vs. 62.8%,  $P=0.907$ ; OS: 75.7% vs. 80.0%,  $P=0.558$ ). Multivariate COX regression analysis confirmed that ENE is not an independent prognostic factor for the survival of NPC. **Conclusion** ENE is not an independent prognostic factor for patients with NPC treated with IMRT.

**【Key words】** Nasopharyngeal carcinoma; Extranodal extension; Propensity score matching; Intensity-modulated radiotherapy

基金项目:四川省科技计划项目(2020YFS0396)

通信作者:秦远, E-mail:26779123@qq.com

鼻咽癌(Nasopharyngeal carcinoma, NPC)是我国南方地区常见的恶性肿瘤,放疗是其主要治疗手段<sup>[1]</sup>。由于鼻咽癌的非特异性症状和解剖结构的复杂性,大多数患者就诊时表现为局部晚期病变<sup>[2]</sup>。鼻咽部具有丰富的淋巴网络,颈部淋巴结转移的发生率高达 85%<sup>[3]</sup>,N 分期是鼻咽癌患者的一个负性预后因素<sup>[4-6]</sup>。结外侵犯(Extranodal extension, ENE)是指肿瘤向淋巴结包膜外的扩展。在头颈部鳞状细胞癌中,ENE 是复发、转移和总生存率的重要预后因素,并提示术后放疗应联合化疗<sup>[7]</sup>。ENE 在鼻咽癌影像学上的发生率为 33.6%~75.6%,但其预后价值尚未确定,既往相关研究结果存在不一致<sup>[8-14]</sup>。本研究回顾性分析接受调强放疗(intensity modulated radiation therapy, IMRT)的鼻咽癌患者的临床资料,采用倾向性评分匹配(PSM)分析比较有无 ENE 患者的治疗结果,以进一步明确 ENE 的预后价值。

## 1 资料与方法

1.1 一般资料 纳入 2004 年 1 月~2011 年 1 月在我院初治的,并经病理学证实的非转移性鼻咽癌患者 294 例。所有患者治疗前完成辅助检查,包括完整的病史和体格检查、血液学和生物化学检查、鼻咽镜、鼻咽部和颈部计算机断层扫描(CT)和磁共振成像(MRI)、胸部 CT 或 X 线摄影、腹部超声和骨扫描。回顾性分析病历及 MRI 影像。本研究在赫尔辛基宣言的指导原则进行,并得到了四川省肿瘤医院伦理委员会的批准。所有患者均按照第 8 版鼻咽癌 AJCC 分期系统的建议进行再分期<sup>[15-16]</sup>。

1.2 治疗方法 所有患者均接受调强放疗。鼻咽部肿瘤总剂量 66~76 Gy,颈部阳性淋巴结 60~70 Gy,高危亚临床靶区 60~66 Gy,低危亚临床靶区 54~60 Gy,淋巴结预防区 50~54 Gy。下颈淋巴结引流区以 IMRT 计划 70%等剂量曲线接野,采用 60Co 或者 6 MV X 线分野照射,剂量 46~50 Gy,放疗前临床及影像学的阳性淋巴结采用电子线加量照射至 60~70 Gy。放疗采用每天 1 次,每周 5 次的照射方法,疗程 6~7 周。化疗方案采用以铂类为基础的化疗方案,策略包括诱导化疗、同步化疗和辅助化疗。患者接受西妥昔单抗或尼妥珠单抗等靶向治疗。西妥昔单抗初始剂量为 400 mg/m<sup>2</sup>,随后每周剂量为 250 mg/m<sup>2</sup>,与放疗或诱导化疗同时进行。在放疗期间给予尼莫妥珠单抗为 200 mg/周。

1.3 影像学检查及评估 所有患者使用 1.5T MRI 系统。扫描从鞍上池到锁骨头下缘下 2 cm,使用头颈联合线圈进行扫描。轴向平面 T1 加权 turbo 自旋回波图像(重复时间 500~750 ms,回波时间 10~20

ms,25 cm 的视野),轴向和冠状平面 T2 加权 turbo 自旋回波图像(压脂,重复时间 4000~6000 ms,回波时间 70~110 ms,25 cm 的视野)在注射对比剂之前获得。按体重 0.1 mmol/kg 静脉注射钆喷葡胺依次获得轴向和矢状位 T1 加权序列和 T1 加权脂肪抑制冠状位序列,参数与注射对比剂前相同。轴向层厚为 3.0 mm,层间距为 1 mm,冠状面和矢状面层厚为 4 mm,层间距为 1 mm。两名头颈部肿瘤专业医师独立审查所有的影像资料,任何异议都通过一致意见解决。颈部淋巴结转移的 MRI 诊断标准<sup>[17-18]</sup>:①最小直径≥10 mm 的淋巴结(二腹肌区 11 mm)。②有中央坏死或环状强化的任何大小淋巴结。③3 个或 3 个以上的分组淋巴结,最小轴向直径≥8 mm。④任何大小的 ENE 淋巴结:淋巴结边界不清,不规则的淋巴结包膜强化或浸润邻近的脂肪或肌肉<sup>[17]</sup>(图 1)。⑤咽后的淋巴结(RLN):(A)外侧组,最小轴向直径≥5 mm,(B)内侧组的任何大小,以及(C)中央有坏死的任何大小咽后淋巴结。

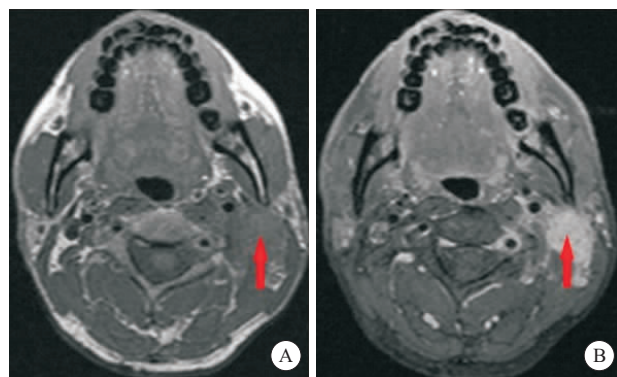


图 1 同一患者的磁共振成像(MRI)图像显示

Figure 1 Magnetic resonance imaging(MRI) of the same patient

注:A.轴向 T1 加权自旋回波对比增强 MRI 图像,B.轴向 T1 加权抑脂 MRI 图像;ENE 淋巴结边界不规则并浸润到相邻的脂肪和肌肉(红箭头)

1.4 随访 患者治疗结束后 1 个月接受随访检查,前 2 年每 3 个月检查一次,3~5 年每 6 个月检查一次,之后每年检查一次。随访包括完整的体格检查、鼻咽镜检查、血液和生物化学检查、胸片、ECT 和腹部超声检查。在调强放疗完成后,每 6 个月对头部和颈部进行 CT 或 MRI 检查。为减少与回顾性数据相关的偏倚,ENE 患者和无 ENE 患者采用 PSM 方法进行匹配。生存指标从治疗日期第一天开始计算。局部无复发生存(LRFS)、区域无复发生存(RRFS)或无远处转移生存(DMFS)定义为治疗第一天到首次观察到局部和局部复发或远处转移的时间。无进展生存(PFS)定义为从治疗日期到首次观察到局部或局部复

发或远处转移的时间。总生存期(OS)定义为从治疗的第一天起至因任何原因死亡之日或最后一次随访时患者接受检查之日为止的时间。

1.5 统计学分析 统计软件为 SPSS 22.0。PSM 是使用 R 程序(版本为 2.15.1)的 MatchIt 包执行。倾向评分采用 logistic 回归模型进行估计,该模型基于假定的协变量,包括年龄、性别、T 期、N 期、临床期、淋巴结特征(最大轴径:MAD、RLN 和 CNN)和治疗模式(化疗和靶向治疗)。使用 0.2 卡尺宽度进行 1:1 匹配而不进行替换。采用 Kaplan-Meier 法估计生存率,log-rank 检验进行比较;组间差异使用  $\chi^2$  检验或 Fisher 确切检验,Cox 回归进行多变量分析。 $P < 0.05$  为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 患者特征 患者的临床特点及治疗方案,见表 1。ENE 患者 153 例(52.0%),无 ENE 患者 141 例(48.0%)。ENE 患者淋巴结坏死发生率明显增高,淋巴结直径较大,N 分期和临床分期均有增高趋势( $P < 0.001$ );两组患者基线及治疗特征比较差异( $P > 0.05$ ),见表 2。

表 1 鼻咽癌患者的临床特征和治疗细节 [ $n(\times 10^{-2})$ ]

Table 1 Characteristics and treatment details of patients with nasopharyngeal carcinoma

指标	P	指标	P
年龄	46(12~79)	最大淋巴结直径(cm)	
性别		≤ 3	161(54.8)
男	230(78.2)	>3~≤6	112(38.1)
女	64(21.8)	>6	21(7.1)
T 分期		ENE	
T1	14(4.8)	无	141(48.0)
T2	99(33.7)	有	153(52.0)
T3	86(29.3)	CNN	
T4	95(32.3)	无	175(59.5)
N 分期		有	119(40.5)
N1	124(42.2)	化疗	
N2	131(44.6)	同步放化疗	146(49.7)
N3	39(13.3)	诱导化疗	97(33.0)
临床分期		辅助化疗	41(13.9)
II	47(16.0)	无	10(3.4)
III	122(41.5)	靶向治疗	
IV	125(42.5)	无	244(83.0)
咽后淋巴结		有	50(17.0)
阴性	104(35.4)		
阳性	190(64.6)		

2.2 治疗结果 所有患者中位随访时间为 70 个月(5~134 个月)。68 名(23.1%)患者死于肿瘤,6 名(2.0%)患者死于其他原因。共有 103 例治疗失败,包括远处转移 79 例,局部复 10 例,局部复发 3 例,局

部复发 4 例,局部复发和远处转移 4 例,局部复发和远处转移 2 例,局部复发和远处转移 1 例。5 年局部 LRFS、RRFS、DMFS、PFS 和 OS 分别为 93.3%、97.2%、71.0%、64.7%和 77.5%。

2.3 ENE 的预后价值 初始队列中,ENE 组的 5 年 LRFS、RRFS、DMFS、PFS 和 OS 分别为 90.9%、97.0%、65.4%、57.5%和 71.3%,非 ENE 组分别为 95.8%、97.4%、76.9%、72.3%和 83.9%( $P = 0.250, P = 0.811, P = 0.020, P = 0.006, P = 0.028$ ),见图 2。倾向性评分匹配后,两组均达到了平衡,ENE 组和非 ENE 组各有 81 例患者纳入分析。ENE 组平均随访 70 个月(6~134 个月),非 ENE 组平均随访 72 个月(5~119 个月),然后进行 5 年的 LRFS、RRFS、DMFS、PFS 和 OS ENE 组分别为 92.0%、97.3%、71.0%、65.9%和 75.7%,非 ENE 组分别为 92.4%、95.5%、70.6%、62.8%和 80.0%,见表 2。两组所有终点生存指标均未观察到显著差异(图 3)。将可能影响患者预后的参数(年龄、性别、T/N 分期、MAD、RLN、CNN、化疗和靶向治疗)纳入多因素 COX 回归分析结果显示,年龄、N 分期和化疗是 DMFS 的独立影响因素;年龄、化疗是 PFS 的独立影响因素;年龄、T 分期、N 分期和化疗是 OS 的独立预后因素。ENE 不是 LRFS、RRFS、DMFS、PFS 和 OS 的独立预后因素(表 3)。

3 讨论

UICC/AJCC 第 8 版 TNM 分期系统已将淋巴结外侵犯(ENE)作为 N 分期的新参数,用于非 HPV 病毒相关性头颈部鳞癌中<sup>[19]</sup>。ENE 分为病理和临床 ENE。相对于病理 ENE,临床 ENE 的定义主要基于严格的临床明确证据,其特异性较低。近年来研究结果显示基于 CT/MRI 图像可以对 ENE 进行评估,特异性与病理 ENE 相当<sup>[20]</sup>。影像 ENE 已被证明是非病毒相关的头颈部鳞癌和 HPV 阳性口咽癌的负性预后因素<sup>[21]</sup>。考虑到初治鼻咽癌患者不可能取得淋巴结外侵犯的病理学证据,因此应用影像学评估 ENE 状态以探讨其预后价值是可行的,但研究结果有限且存在争议。Mao 等<sup>[8]</sup>研究显示 ENE 是鼻咽癌患者治疗失败/远处转移的独立危险因素,建议在 N 分期系统中应被考虑。Zheng 等<sup>[9]</sup>提示 ENE 是局部晚期 NPC 转移的独立预后因素,且远处转移率与 ENE 呈正相关。但另有研究<sup>[10-11]</sup>显示 ENE 未能具有任何独立的预后价值,因此被排除在提议的 N 分期之外。值得注意的是,使用常规放疗进行的研究<sup>[8-9]</sup>提示 ENE 具有预后价值,而在使用 IMRT 的研究中并未出现这种现象<sup>[10-11]</sup>。当前 IMRT 取代了传统的常规放疗,其

表 2 倾向评分匹配前后的基线临床特征和治疗细节 [ $n(\times 10^{-2})$ ]

Table 2 Baseline characteristics and treatment details before and after propensity score matching

指标	初始队列			倾向匹配队列		
	ENE 组 ( $n=153$ )	非 ENE 组 ( $n=141$ )	<i>P</i>	ENE 组 ( $n=81$ )	非 ENE 组 ( $n=81$ )	<i>P</i>
年龄			0.264			0.636
$\leq 46$	87(56.9)	71(50.4)		43(53.1)	46(56.8)	
$> 46$	66(43.1)	70(49.6)		38(46.9)	35(43.2)	
性别			0.632			0.854
男	118(77.1)	112(79.4)		62(76.5)	61(75.3)	
女	35(22.9)	29(20.6)		19(23.5)	20(24.7)	
T 分期			0.903			0.984
T1	6(3.9)	8(5.7)		3(3.7)	4(4.9)	
T2	53(34.6)	46(32.6)		25(30.9)	25(30.9)	
T3	45(29.4)	41(29.1)		27(33.3)	26(32.1)	
T4	49(32.0)	46(32.6)		26(32.1)	26(32.1)	
N 分期			$< 0.05$			0.884
N1	41(26.8)	83(58.9)		33(40.7)	36(44.4)	
N2	82(53.6)	49(34.8)		40(49.4)	37(45.7)	
N3	30(19.6)	9(6.3)		8(9.9)	8(9.9)	
临床分期			$< 0.05$			0.627
II	11(7.2)	36(25.5)		9(11.1)	13(16.0)	
III	68(44.4)	54(38.3)		41(50.6)	37(45.7)	
IV	74(48.4)	51(36.2)		31(38.3)	31(38.3)	
最大淋巴结直径(cm)			$< 0.05$			0.755
$\leq 3$	60(39.2)	101(71.6)		46(57.8)	47(58.0)	
$> 3 \sim \leq 6$	79(51.6)	33(23.4)		31(38.3)	28(34.6)	
$> 6$	14(9.2)	7(5.0)		4(4.9)	6(7.4)	
咽后淋巴结			0.314			1.000
阴	50(32.7)	54(38.3)		29(35.8)	29(35.8)	
阳	103(67.3)	87(61.7)		52(64.2)	52(64.2)	
淋巴结坏死			$< 0.05$			0.518
无	69(45.1)	106(75.2)		48(59.3)	52(64.2)	
有	84(54.9)	35(24.8)		33(40.7)	29(35.8)	
化疗			0.810			0.972
同步化疗	73(47.7)	73(51.8)		43(53.1)	46(56.8)	
诱导化疗	51(33.3)	46(32.6)		25(30.9)	23(28.4)	
辅助化疗	24(15.7)	17(12.1)		11(13.6)	10(12.3)	
无	5(3.3)	5(3.5)		2(2.5)	2(2.5)	
靶向治疗			0.216			0.686
无	123(80.4)	121(85.8)		67(82.7)	65(80.2)	
有	30(19.6)	20(14.2)		14(17.3)	16(19.8)	

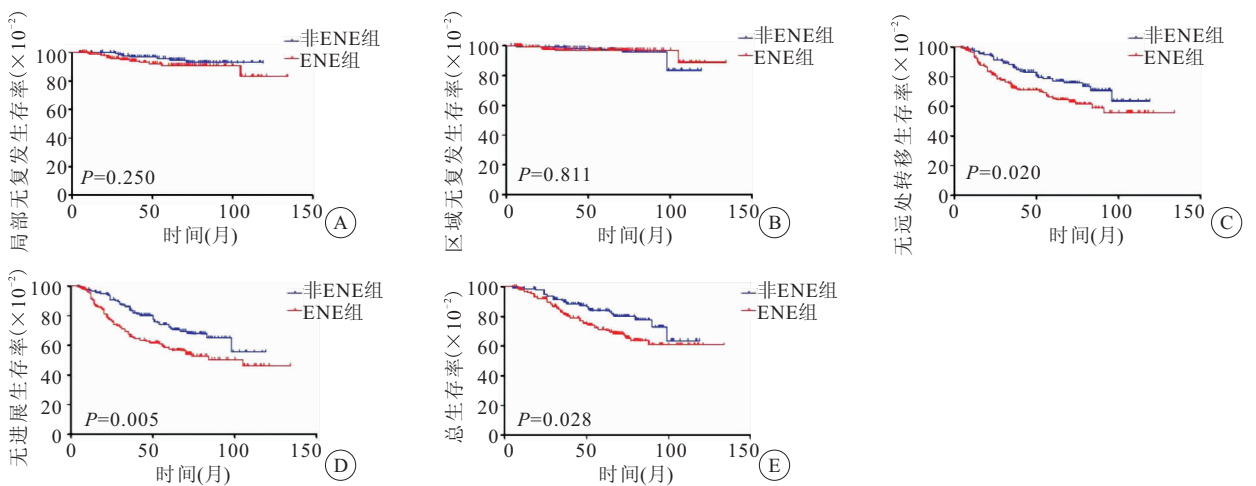


图 2 初始队列中两组患者的 Kaplan-Meier 生存曲线

Figure 2 Kaplan-Meier survival curves for patients of ENE-group versus non-ENE group in the original cohort

注: A. 局部无复发生存率, B. 区域无复发生存率, C. 无远处转移生存率, D. 无进展生存率, E. 总生存率

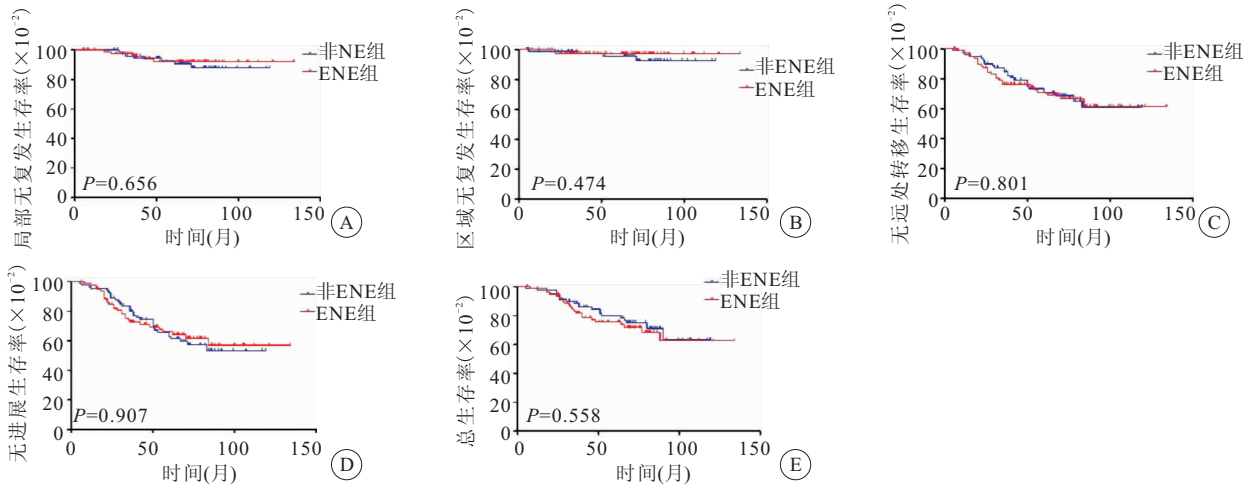


图 3 倾向性评分匹配队列中 ENE 组和非 ENE 组患者的 Kaplan-Meier 生存曲线

Figure 3 Kaplan-Meier survival curves for patients of ENE-group versus non-ENE group in the propensity-matched cohort(A) .local recurrence-free survival(B) , regional recurrence-free survival(C) , distant metastasis-free survival(d) , progression-free survival(e) overall survival

注:A. 局部无复发生存率, B. 区域无复发生存率, C. 无远处转移生存率, D. 无进展生存率, E. 总体生存率

表 3 倾向评分匹配队列的多因素 COX 分析

Table 3 Multivariate analyses of prognostic factors in propensity score-matched cohort

指标	LRFS		RRFS		DMFS		PFS		OS	
	HR(95% CI)	P	HR(95% CI)	P	HR(95% CI)	P	HR(95% CI)	P	HR(95% CI)	P
ENE	0.822(0.259~2.609)	0.739	0.518(0.094~2.844)	0.449	1.120(0.628~1.995)	0.701	0.965(0.575~1.620)	0.893	1.203(0.640~2.261)	0.566
年龄	1.037(0.305~3.529)	0.953	0.770(0.135~4.380)	0.768	2.332(1.309~4.157)	0.004	1.838(1.101~3.066)	0.020	2.503(1.314~4.768)	0.005
性别	2.390(0.755~7.564)	0.138	0.562(0.064~4.892)	0.601	0.895(0.452~1.775)	0.752	0.960(0.521~1.768)	0.896	0.743(0.337~1.638)	0.461
T 分期	0.976(0.515~1.847)	0.940	0.610(0.252~1.479)	0.274	1.060(0.748~1.501)	0.743	1.057(0.787~1.418)	0.714	1.570(1.059~2.327)	0.025
N 分期	1.150(0.399~3.317)	0.796	1.685(0.478~5.942)	0.417	1.608(1.057~2.448)	0.027	1.460(0.998~2.136)	0.051	1.870(1.110~3.150)	0.019
最大淋巴结直径	0.585(0.201~1.706)	0.326	1.250(0.281~5.558)	0.770	0.776(0.468~1.287)	0.327	0.798(0.504~1.266)	0.338	0.610(0.352~1.059)	0.079
咽后淋巴结	0.690(0.216~2.208)	0.532	3.038(0.352~26.239)	0.313	1.469(0.789~2.735)	0.225	1.361(0.781~2.371)	0.277	1.169(0.601~2.273)	0.645
淋巴结坏死	1.148(0.430~4.673)	0.566	0.964(0.161~5.781)	0.968	0.685(0.379~1.239)	0.211	0.774(0.454~1.319)	0.346	0.730(0.385~1.384)	0.335
化疗	0.721(0.304~1.708)	0.457	0.592(0.147~2.378)	0.460	1.698(1.239~2.327)	0.001	1.477(1.101~1.982)	0.009	1.812(1.305~2.515)	0.001
靶向治疗	0.830(0.172~4.000)	0.816	0.852(0.096~7.578)	0.886	0.807(0.354~1.838)	0.610	1.068(0.542~2.104)	0.849	0.998(0.412~2.371)	0.979

可提供更有效的疾病控制,从而进一步改善生存<sup>[22]</sup>。因此,疾病控制的改善可能抵消 ENE 的负面预后价值,并且可能是既往研究相互矛盾的原因。

目前尚无评估 ENE 在 NPC 中的预后价值的临床数据,且既往研究均为回顾性研究,分析结果可能会受到基线特征引起的选择偏倚的影响。因此,ENE 预后价值需要通过更有效的统计学方法来研究证实。在本研究中,ENE 在原始队列中与较差的 DMFS, PFS 和 OS 显著相关。但原始队列中的 ENE 组包含有更多不利特征的患者,难以对 ENE 本身的预后价值做出准确评估。PSM 能构建均衡分配的基线特征,并将回顾性分析中出现的可能偏差降至最低<sup>[23]</sup>。本研究通过匹配以及多因素回归分析结果,表明 ENE 与 NPC 患者生存结局不相关,与其他研究者<sup>[10-11]</sup>结果一致。本研究中 ENE 的发生率为 52.0%。既往研究显示 NPC 患者的 ENE 发生率为 33.6%~75.6%<sup>[13]</sup>,表明每个中心所观察到的 ENE 发生率都

不同。除了关注 ENE 的发生与否的预后价值外,最近有研究应用 MRI 对 ENE 的程度进行分级,探讨不同外侵程度的 ENE 的预后价值,发现外侵程度越大如侵犯邻近结构/侵犯肌肉皮肤的 ENE 具有预后价值,而低程度的外侵如仅侵犯脂肪组织则无预后价值<sup>[12-14]</sup>。但无论是否发生 ENE,或是确定其外侵程度,都具有较大的主观差异性。而且,NPC 患者无法对影像学观察结果进行病理学证实。另外,当前的成像方式仍缺乏敏感性和特异性,具有一定的局限性<sup>[24-26]</sup>。这些因素可能影响 ENE 评估的准确性,导致其预后价值结果的不一致。在本研究中,在较晚的 N、临床分期及淋巴结直径较大的患者中观察到较多 ENE。该结果与既往研究结果一致,即随着淋巴结直径增加,N 分期晚期和对侧颈部转移,ENE 发生率增加<sup>[8,27-28]</sup>。此外,本研究中淋巴结坏死阳性患者中 70.6%(84/119) 出现 ENE,而阴性患者中只有 39.4%(69/175) 中出现 ENE,有研究显示淋巴结中央

坏死是 ENE 的唯一独立预测因子<sup>[29]</sup>。考虑到淋巴结坏死影像诊断的高精度<sup>[19]</sup>,本研究提示结合淋巴结坏死可能会进一步提高 ENE 诊断的准确性。

本研究有以下局限性:①这是一项回顾性研究,样本量相对较小。②尽管我们使用 PSM 来减少偏差,但是由于研究的回顾性设计本质,两组之间仍然存在差异;此外,PSM 仅能控制已包含变量中的差异。③本研究未使用体格检查(皮肤浸润,肌肉组织渗入/密集束侵犯邻近结构,或颅神经,臂丛,交感神经干或膈神经功能障碍)来评估 ENE。这些局限性均可能会影响观察到的结果。

#### 4 结论

本文研究结果显示,ENE 不是接受 IMRT 治疗的 NPC 患者生存结局的独立预后因素。

#### 【参考文献】

[1] SUN X S, LI X Y, CHEN Q Y, *et al.* Future of radiotherapy in nasopharyngeal carcinoma [J]. *BrJ Radiol*, 2019, 92(1102):20190209.

[2] CHUA MLK, WEE JTS, HUI E P, *et al.* Nasopharyngeal carcinoma [J]. *Lancet*, 2016, 387(10022):1012-1024.

[3] GUO R, MAO Y P, TANG L L, *et al.* The evolution of nasopharyngeal carcinomastaging [J]. *BrJ Radiol*, 2019, 92(1102):20190244.

[4] 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.

[5] 蒋朝阳,王娟,陈治明,等.局部 T 晚期与 N 晚期鼻咽癌患者的预后比较[J]. *中国肿瘤临床*, 2020, 47(15):780-783.

[6] LEE AW, MA B B, NG W T, *et al.* Management of nasopharyngeal carcinoma: current practice and future perspective [J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33(29):3356-3364.

[7] BELTZ A, ZIMMER S, MICHAELIDES I, *et al.* Significance of Extranodal Extension in Surgically Treated HPV-Positive Oropharyngeal Carcinomas [J]. *Front Oncol*, 2020, 10:1394.

[8] MAO Y P, LIANG S B, LIU L Z, *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.

[9] ZHENG W, XU Y J, QIU S F, *et al.* Analysis on clinical characteristics and influencing factors of patients with locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma [J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2015, 16(10):4393-4399.

[10] LI W F, SUN Y, MAO Y P, *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.

[11] GUO Q, PAN J, ZONG J, *et al.* Suggestions for lymph node

classification of UICC/AJCC staging system: a retrospective study based on 1197 nasopharyngeal carcinoma patients treated with intensity-modulated radiation therapy [J]. *Medicine*, 2015, 94(20):e808.

[12] LU T, HU Y, XIAO Y, *et al.* Prognostic value of radiologic extranodal extension and its potential role in future N classification for nasopharyngeal carcinoma [J]. *Oral Oncol*, 2019, 99:104438.

[13] HU Y, LU T, HUANG S H, *et al.* High-grade radiologic extra-nodal extension predicts distant metastasis in stage II nasopharyngeal carcinoma [J]. *Head Neck*, 2019, 41(9):3317-3327.

[14] AI Q Y, KING A D, POON DMC, *et al.* Extranodal extension is a criterion for poor outcome in patients with metastatic nodes from cancer of the nasopharynx [J]. *Oral Oncol*, 2019, 88:124-130.

[15] YANG X L, WANG Y, LIANG S B, *et al.* Comparison of the seventh and eighth editions of the UICC/AJCC staging system for nasopharyngeal carcinoma: analysis of 1317 patients treated with intensity-modulated radiotherapy at two centers [J]. *BMC Cancer*, 2018, 18(1):606.

[16] LYDIATT W M, PATEL S G, O'SULLIVAN B, *et al.* Head and Neck cancers-major changes in the American Joint Committee on cancer eighth edition cancer staging manual [J]. *CA Cancer J Clin*, 2017, 67(2):122-137.

[17] CHUNG M S, CHOI Y J, KIM S O, *et al.* A Scoring System for Prediction of Cervical Lymph Node Metastasis in Patients with Head and Neck Squamous Cell Carcinoma [J]. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2019, 40(6):1049-1054.

[18] KING A D, AHUJA A T, LEUNG S F, *et al.* Neck node metastases from nasopharyngeal carcinoma: MR imaging of patterns of disease [J]. *Head Neck*, 2000, 22(3):275-281.

[19] COMPTON C, HESS K, HALABI S, *et al.* Risk models for individualized prognosis in the practice of precision oncology [M]. *AJCC Cancer Staging Manual 8ed.* Springer International Publishing, 2017:47-52.

[20] ALMULLA A, NOEL CW, LU L, *et al.* Radiologic-Pathologic Correlation of Extranodal Extension in Patients With Squamous Cell Carcinoma of the Oral Cavity: Implications for Future Editions of the TNM Classification [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2018, 102(4):698-708.

[21] BILLFALK-KELLY A, YU E, SU J, *et al.* Radiologic Extranodal Extension Portends Worse Outcome in cN+ TNM-8 Stage I Human Papillomavirus-Mediated Oropharyngeal Cancer [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2019, 104(5):1017-1027.

[22] WANG B C, XIAO B Y, LIN G H, *et al.* The efficacy and safety of induction chemotherapy combined with concurrent chemoradiotherapy versus concurrent chemoradiotherapy alone in nasopharyngeal carcinoma patients: a systematic review and meta-analysis [J]. *BMC Cancer*, 2020, 20(1):393.

[23] AUSTIN P C. The use of propensity score methods with survival or time-to-event outcomes: reporting measures of effect similar to those used in randomized experiments [J]. *Stat Med*, 2014, 33(7):1242. doi: 10.1002/sim.5984.

较单药治疗能有效改善患者的临床症状,提高平均心率和降低室早次数,未增加不良反应,具有一定的临床应用价值。

### 【参考文献】

- [1] 葛均波,徐永健,王辰.内科学[M].9版.北京:人民卫生出版社,2018:182-183.
- [2] 曹克将,陈明龙,江洪,等.室性心律失常中国专家共识[J].中国心脏起搏与心电生理杂志,2016,30(4):283-325.
- [3] 赵云泉,刘丽,于全珍.辛伐他丁与美托洛尔联合应用治疗室性早搏的临床观察[J].西部医学,2010,22(12):2216-2217.
- [4] 牟丽娜,袁兰所,张俊岭,等.芪松调律方治疗室性早搏伴窦缓的临床观察[J].中药药理与临床,2017,33(1):167-170.
- [5] SHUO L, GUIHUA T, JING C, *et al.* Traditional Chinese Medicine for Bradyarrhythmia: Evidence and Potential Mechanisms [J]. *Frontiers in pharmacology*, 2018,9:324
- [6] 王新冰,刘换霞.中西医结合治疗窦性心动过缓的研究进展[J].实用临床医学,2017,18(4):106-107.
- [7] 张军芳,魏聪,王宏涛,等.参松养心胶囊整合调节心律失常的研究进展[J].中国中医基础医学杂志,2016,22(1):144-146.
- [8] ZHANG F, ZOU J, YU H, *et al.* Acute Efficacy of a Traditional Chinese Medicine for Treatment of Frequent Premature Ventricular Contractions in Patients with Concomitant Sinus Bradycardia: Results from a Double-Blind, Placebo-Controlled, Multi-centre, Randomized Clinical Trial [J]. *Evidence-based complementary and alternative medicine: eCAM*, 2019,3:8.
- [9] 仲伟智.宁心宝胶囊联合曲美他嗪治疗老年缓慢型心律失常的临床效果分析[J].中国医药指南,2016,14(4):182-183.
- [10] WANG X, HU D, DANG S, *et al.* Effects of Traditional Chinese Medicine Shensong Yangxin Capsules on Heart Rhythm

and Function in Congestive Heart Failure Patients with Frequent Ventricular Premature Complexes: A Randomized, Double-blind, Multicenter Clinical Trial [J]. *Chinese medical journal*, 2017,130(14):1639-1647.

- [11] 中华人民共和国卫生部.中药新药临床研究指导原则(第2辑)[M].北京:人民卫生出版社,1995:91-98.
- [12] 郑筱萸.中药新药临床研究指导原则(试行)[M].北京:中国医药科技出版社,2002:68-72.
- [13] 唐力,唐成钢.小剂量胺碘酮治疗充血性心力衰竭并室性心律失常疗效观察[J].西部医学,2012,24(3):512-513.
- [14] 张淑丽,刘娜,王鸿章,等.慢-快综合征中西医结合诊治现状[J].内蒙古中医药,2017,36(3):144-145.
- [15] 张临宁,刘春玲.中西医结合治疗室性早搏研究进展[J].中西医结合心血管病电子杂志,2019,7(15):6-8.
- [16] ZHAO Y, GAO F, ZHANG Y, *et al.* Shensong Yangxin capsules prevent ischemic arrhythmias by prolonging action potentials and alleviating Ca<sup>2+</sup> overload [J]. *Molecular medicine reports*, 2016,13(6):5185-5192.
- [17] 马柳一,尹玉洁,刘焕,等.参松养心胶囊治疗心律失常药理学机制研究概况[J].中医杂志,2016,57(9):794-797.
- [18] LIU Z, HUANG J, HUO Y, *et al.* Identification of Proteins Implicated in the Increased Heart Rate in ShenSongYangXin-Treated Bradycardia Rabbits by iTRAQ-Based Quantitative Proteomics [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2015, 2015:385953.
- [19] 王晓,张萍,魏锋,等.发酵虫草菌粉及制剂质量控制方法研究进展[J].亚太传统医药,2016,12(10):63-66.
- [20] 陈桐,张娟.宁心宝胶囊联合普罗帕酮治疗室性心律失常的临床研究[J].现代药物与临床,2019,34(3):636-639.

(收稿日期:2019-11-28;修回日期:2020-08-13;编辑:黎仕娟)

(上接第 1625 页)

- [24] KING A D, TSE G M, YUEN E H, *et al.* Comparison of CT and MR imaging for the detection of extranodal neoplastic spread in metastatic neck nodes [J]. *Eur J Radiol*, 2004, 52 (3): 264-270.
- [25] BELTZ A, GÖSSWEIN D, ZIMMER S, *et al.* Staging von Oropharynxkarzinomen: Neue TNM-Klassifikation als Herausforderung für Kopf-Hals-Tumorzentren [Staging of oropharyngeal carcinomas: New TNM classification as a challenge for head and neck cancer centers] [J]. *HNO*, 2018, 66 (5): 375-382.
- [26] ARIJI Y, SUGITA Y, NAGAO T, *et al.* CT evaluation of extranodal extension of cervical lymph node metastases in patients with oral squamous cell carcinoma using deep learning classifica-

tion [J]. *Oral Radiol*, 2020,36(2):148-155.

- [27] GONG Y, JU H, REN G, *et al.* Cisplatin based induction chemotherapy modified by ERCC1 improved the outcome of young adults with locally advanced oral squamous cell carcinoma [J]. *J Cancer*, 2019,10(9):2083-2090.
- [28] SANABRIA A, SHAH J P, MEDINA J E, *et al.* Incidence of Occult Lymph Node Metastasis in Primary Larynx Squamous Cell Carcinoma, by Subsite, T Classification and Neck Level: A Systematic Review [J]. *Cancers (Basel)*, 2020,12(4):1059.
- [29] RANDALL D R, LYSACK J T, HUDON M E, *et al.* Diagnostic utility of central node necrosis in predicting extracapsular spread among oral cavity squamous cell carcinoma [J]. *Head Neck*, 2015,37(1):92-96.

(收稿日期:2020-09-07;修回日期:2020-09-22;编辑:黎仕娟)