

鼻咽癌病患接受體外放射治療-局部治療劑量 4500 cGy 以下結果之探討

黃意婷 白冰清 曾振淦 林倩仔 洪志宏 曾雁明

林口長庚紀念醫院 放射腫瘤科

目的：本研究之目的在分析鼻咽癌病患接受體外放射線治療，但局部治療劑量在 4500 cGy 下之情形。

材料與方法：從 1979 年 4 月至 1997 年 12 月，共有 138 位鼻咽癌病患在林口長庚醫院接受體外放射治療劑量 4500 cGy 以下，且之後並未於他院接受放射線治療或化學治療等。其中男性 103 人、女性 35 人，年齡分布於 18 歲至 85 歲之間，鼻咽的治療劑量介於 180 cGy 至 4500 cGy 間；中位劑量 (median dose) 為 2520 cGy。使用 Kaplan-Meier 之方法來決定其生存期。

結果：這 138 位病人的追蹤期間從 3 年至 14.7 年不等，其追蹤之中位數為 7.1 年。直至 2001 年 12 月底止，仍存活者共有 7 人，其中 5 人是無病存活；130 人已死亡，而其中 77 人 (56%) 死於局部腫瘤，38 人 (27.5%) 死於遠處轉移，14 人 (10%) 死於惡病質，1 (0.7%) 人死於腦中風；1 人失去聯絡。一年及五年之整體存活率分別為 52% 及 11%；中位存活期為 1.06 年，而大部分之病人都於中斷治療後 2 年內死亡。

結論：研究結果顯示鼻咽癌病患接受局部放射治療劑量只有 4500 cGy 以下者其預後是很差的，大部分病患於治療中斷後之 2 年內死亡，而造成病患治療中斷主要導因乃是病患無法忍受放射治療所引起急性副作用之故。

[放射治療與腫瘤學 2003; 10(2): 63-68]

關鍵詞：鼻咽癌、放射治療、治療劑量不足

前 言

鼻咽癌 (nasopharyngeal carcinoma, NPC) 是常見的頭頸部癌症，就全世界地域上的分佈來看，鼻咽癌主要發生在東南亞地區，尤其以台灣、香港和廣東為主。在台灣每年大約有一千二百人左右的新病例會被診斷出來，根據民國 87 年衛生署統計，男性每十萬人每年罹患鼻咽癌的人數是 8.68 人，女性為 3.54 人，主要發生年齡在 40 至 50 歲之間。鼻咽癌之治療主要以放射線治療為主，疾病早期 (第一、二期) 單只接受放射線治療即可獲得很好的疾病控制，但若在疾病晚期 (第三、四期) 或於疾病復發之病患則可能需要合併使用化學或手術治療。經接受正規治療之結果顯示，全部病人五年之存活率約有 60%，早期患者的治癒率更可高達 80% 以上，而晚期病人也可有將近 30% 以上的控制率 [2, 5, 9, 11, 12]。雖然已知在適當的治療下鼻咽癌可獲得良好的控制，但仍有少數病患無法順利完成全部的療程。過去研究主要著重於增進腫瘤之控制率，相對於局部接受放射治療其劑

量未達 4500 cGy 時卻已放棄治療之鼻咽癌病患，這類病患終其結果如何卻很少被研究討論。因此本文便針對這群病患去分析其存活情形並對預後因子進行探討。

材料與方法

自 1979 年 4 月至 1997 年 12 月期間，共有 3306 位病患經病理切片後証實為鼻咽癌，而於林口長庚醫院放射腫瘤科接受放射線治療，其中有 187 位病患是於局部體外放射線治療劑量未達 4500 cGy 時中斷了治療，但其中有 13 位病患之病理診斷非 undifferentiated carcinoma 或 squamous cell carcinoma，另有 36 位病患因之後於他院接受放射線治療或化學治療，故不納入本文討論之例。本文主針對其餘之 138 位病患作討論。

一、癌病分期

本文 138 位病患疾病分期乃回溯性採用 AJCC 1997 第五版之癌病分期 [1]。並於治療前執行詳細分期檢查，包括鼻咽鏡檢，頭頸部電腦

2002 年 12 月 12 日受理。2003 年 3 月 28 日接受刊載。

抽印本索取者：曾雁明醫師 桃園林口長庚紀念醫院 放射腫瘤科 桃園縣龜山鄉公西村復興街 5 號



斷層或磁振造影，胸部 X 光，肝臟超音波掃瞄，核醫骨骼掃瞄及各種生化血液檢驗等，以排除任何遠端轉移的可能性。

二、放射治療

林口長庚醫院放射腫瘤科在鼻咽癌的根除放射治療技術上，主要是以體外照射為主。使用能量包括了早期的鈷 60 及現今直線加速器 6 或 10 MV X 光，大範圍治療是採用兩側平行相對照射，照野涵蓋顱底至頸部上方，另一來自前方照野則涵蓋下頸部及鎖骨上隱窩的淋巴結，腫瘤劑量設定在深度 3 公分處。每天照射一次，單次劑量 180 cGy，每週照射 5 次，一般累積劑量至 4680 cGy 時，會縮小範圍以避免脊髓接受過度劑量。有些患者並佐以 2 ~ 3 次鼻咽腔內高劑量率近接治療 (Co-60 或 Ir-192 射源)，每次之間隔為一至二週，每次劑量為在距離中央鋼管 (tandem) 2 公分之處給予 500 cGy 或 550 cGy。但因本文所研究之對象是針對體外照射劑量於 4500 cGy 以下之鼻咽癌病患，皆未接受縮小範圍後的放射治療。

三、追蹤與統計方法

138 位病患自診斷當天開始，經追蹤檢查至 2001 年 12 月為止，資料來源與分析乃根據病歷記載，其中包含醫師及護理人員之記錄與癌病登記。對於返診追蹤之病患定期安排詳細之局部檢查，如復發部位位於鼻咽或鄰近軟組織、合併顱底或顱內侵犯、口咽內、或頸部淋巴結等皆視為局部復發 (locoregional recurrence)。其診斷方法包括鼻咽鏡檢、病理組織切片、頭頸部電腦斷層或磁振造影。若懷疑病患有遠端轉移之可能性，則根據病患之徵兆，安排胸部 X 光、胸部電腦斷層、肝臟超音波掃瞄、核醫骨骼掃瞄、生化檢驗、或切片檢查等，以驗證轉移與否。若病患未回院追蹤，則只能採間接方式如以電話聯繫訪問或發函問候病患或發函至戶政查詢。

所有病人的資料經收集後，存活期之計算是起於確定病理之診斷日直至病患失去追蹤日期或死亡日期，以 Kaplan-Meier 方法來計算全部病患及不同次族群的存活率，可能影響預後的因素，包括放射治療劑量、近接治療與否、化學治療與否、癌病分期、年齡及性別等共六項

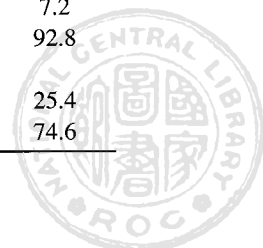
因子，而以 Log-rank test 方法來檢定單一的變數對存活率是否有差別，此外，使用 Cox Regression Model 的多變數分析來分析對存活率有影響的預後因子。

結 果

表一顯示此 138 位病患的治療及基本資料分布的情形，男性有 103 位，女性有 35 位，病人之年齡分佈為 18 歲至 85 歲，(中間值 49 歲)，身體一般狀況良好 (performance status: WHO scale < 2)，病人所接受體外放射治療劑量最低為 180 cGy，最高為 4500 cGy，中位劑量 (median dose) 為 2520 cGy。追蹤時間最短為 3 年，最長為 14.7 年，中值追蹤時間為 7.1 年，本文分析資料至 2001 年 12 月為止，所有 138 位病患中已有 129 位病患因鼻咽癌而死亡，1 位病患死於其他原因 (非鼻咽癌)，1 位病患失去聯絡；其餘 7 位存活病患中有 5 位是無病存活 (no evidence of disease)。經 Kaplan-Meier 方法計算，一年及五年整體存活率 (overall survival) 分別為 52%，

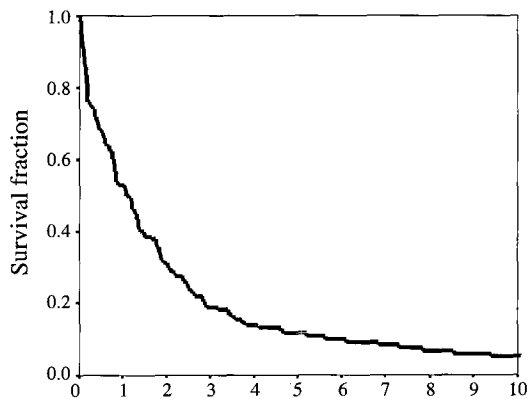
表一 138 位治療不足鼻咽癌病人特性與治療概況

	Number	Percentage (%)
Total	138	100
Sex		
Male	103	74.6
Female	35	25.4
Age (median: 49, 18 ~ 85)		
≤ 40 y/o	33	23.9
> 40 y/o	105	76.1
1997 AJCC stage		
I + II	36	26.1
III + IV	102	73.9
EBRT dose (Gy)		
≤ 900 cGy	25	18.1
>900 ~ 1800 cGy	22	15.9
>1800 ~ 2700 cGy	34	24.6
>2700 ~ 3600 cGy	30	21.7
>3600 ~ 4500 cGy	27	19.7
Brachytherapy		
Yes	10	7.2
No	128	92.8
Chemotherapy		
Yes	35	25.4
No	103	74.6



11% (見圖一), 中值存活期 (median survival) 為 1.06 年 (範圍: 0.03~19.7 年)。有 94 位病患存有局部腫瘤 (locoregional disease) (佔 68%), 有 49 位病患發生遠端轉移 (佔 35.5%)。本文之觀察終點 (end-point) 為病患死亡, 分析其死亡原因: 130 位死亡病例中有 77 人 (佔 56%) 死於局部腫瘤, 38 人 (佔 27.5%) 死於遠端轉移, 15 人 (佔 11%) 死於惡病質, 1 人 (佔 0.7%) 死於腦中風, 絕大部分病患於中斷治療後 2 年內死亡。只有 5 位是確認無病存活 (no evidence of disease), 而這 5 位病患的治療及特徵見表二。

本文分析此 138 位病人之整體存活率, 並針對一些預後因子, 如 AJCC 1997 分期 (I/II vs. III/IV)、體外放射劑量 (小於等於 2520 cGy vs. 大於 2520 cGy)、性別 (男 vs. 女)、年紀 (小於等於 40 歲 vs. 大於 40 歲)、化學治療、近接治療等, 以單一變數與多重變數分析方式來測試不



圖一 138 位放射治療不足量鼻咽癌病人之整體存活率 (overall survival)

同預後因子對存活率的影響 (表三)。

在單一變數分析中, 小於等於 40 歲與大於 40 歲病患之中值存活期分別為 0.84 年和 1.66 年, 幾乎達統計學上的意義 ($p = 0.0571$), 但 AJCC 1997 分期 (I/II vs. III/IV)、體外放射劑量 (小於等於 2520 cGy vs. 大於 2520 cGy)、性別 (男 vs. 女)、年紀 (小於等於 40 歲 vs. 大於 40 歲)、化學治療與否及近接治療與否並不影響病人的存活率 ($p > 0.05$)。經過多重變數分析後, 我們發現以上 6 項因子均不影響病人的存活率 ($p > 0.05$)。

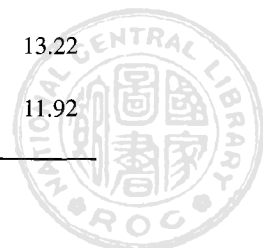
討 論

局部放射治療劑量於 4500 cGy 以下之鼻咽癌病患其預後是不樂觀的, 在本院之癌病登錄系統中, 這 138 位治療劑量不足之鼻咽癌病患只佔同時期鼻咽癌患者 (3306 位) 之 4.17%。在過去文獻中少有資料是針對中斷治療之鼻咽癌病患其結果作探討, 而此類患者也因病例數不夠多故常被排除於其他臨床研究討論之外, 雖然鼻咽癌控制與放射治療之間的劑量效應關係已廣泛地被許多臨床學者分析研究, 但對於局部治療劑量在 4500 cGy 以下時, 腫瘤控制的情形如何便難以得知。

由於鼻咽癌原發位置鄰近顱底及其他重要器官, 沒有足夠的安全範圍可供手術切除, 此外鼻咽癌細胞型態多為未分化的細胞, 極容易發生頸部淋巴腺和遠端轉移, 因此手術難以清除乾淨, 效果亦並不好。鼻咽癌細胞對放射線治療特別敏感, 故放射線治療是鼻咽癌治療之主流。因鼻咽癌接受放射治療的範圍涵蓋自顱

表二 長期無病存活之鼻咽癌患者的疾病特性及放射線治療概況

Case NO.	Age/ Sex	Histology type	TNM stage	EBRT (Gy)	Brachytherapy	Chemotherapy	Survival status	Survival (yr)
1	40 / M	Undifferentiated carcinoma	T1N0M0 stage I	3180 cGy	1650 cGy/3 fx	No	Alive without disease	19.7
2	53 / F	Undifferentiated carcinoma	T2N2M0 stage IIB	2880 cGy	No	No	Alive without disease	18.3
3	31 / M	Non-keratinizing carcinoma	T2N3bM0 stage IVB	1900 cGy	No	No	Alive without disease	15.88
4	35 / M	Undifferentiated carcinoma	T2N2M0 stage IIB	2340 cGy	No	No	Alive without disease	13.22
5	37 / F	Non-keratinizing carcinoma	T1N1M0 stage IIB	1800 cGy	No	No	Alive without disease	11.92



表三 預後因子以單一變數及多重變數分析

Factors	Median survival (yr)	Univariate analysis	Multivariate analysis
Age			
<= 40 y/o	0.84	$P = 0.0571$	$P = 0.294$
> 40 y/o	1.66		
Sex			
Male	0.84	$P = 0.2371$	$P = 0.359$
Female	1.18		
EBRT dose			
<= 2520 cGy	1.07	$P = 0.9996$	$P = 0.353$
> 2520 cGy	1.06		
1997 AJCC stage			
I + II	1.145	$P = 0.8682$	$P = 0.898$
III + IV	1.06		
Brachytherapy			
Yes	1.186	$P = 0.74$	$P = 0.587$
No	1.0602		
Chemotherapy			
Yes	1.06	$P = 0.9818$	$P = 0.470$
No	1.186		

底至下方頸部，因此對於治療期間因放射線劑量累積所引起急性副作用如口腔粘膜發炎、唾液減少、味覺變異、喉嚨疼痛等，常令患者感到疼痛不適，因而影響進食，更甚者必須仰賴鼻胃管進食。另外於治療範圍內的皮膚會有灼傷的現象。Chen 等人[3] 近來報告了一篇有關 276 位鼻咽癌病人中斷治療的研究，研究分析發現放射治療引起的副作用及合併症，是導致病患無法完成全程治療的最大因素，佔 43.5%。本文這 138 位病人之中有 26 位（佔 18.84%）病患是在劑量達 900 cGy 至 2000 cGy 之間放棄放射治療，87 位（佔 63%）病患是在劑量達 2000 cGy 至 4500 cGy 之間放棄放射治療，這段時期是在放射療程之第 2 至第 5 週，此階段也正是大範圍照射開始產生急性副作用且至最大程度的時期。若病人於療程中同時合併化學治療，則副作用的程度會更加劇。因此如何減輕放射線治療引起的副作用，使病人可以順利完成治療便是吾等所需努力的課題。近年來隨著放射治療儀器與技術的進步，如：利用電腦斷層模擬攝影（CT simulation）可精確界定腫瘤與重要器官，採用三度空間順形治療（3-dimensional conformal radiotherapy），強度調控放射治療（intensity-modulated radiotherapy，IMRT）諸如此類在提高腫瘤控制的同時相對也減少正常組織的傷害。最近已有多位學者報告這方面治療的結果

[4,7,15]。

根據許多實驗結果與臨床數據 [6,8] 可以知道，腫瘤控制率（tumor control probability, TCP）及正常組織副作用發生率（normal tissue complication probability，NTCP）與放射線劑量之間的關係是呈 S 形曲線（sigmoid curve）。由腫瘤控制率曲線來看，高劑量之腫瘤控制率比低劑量來得高，但在低劑量時，仍有極少數之腫瘤得以獲得控制。Vikram 等人[13]報告指出，放射劑量於 6700 ~ 7700 cGy 之間對於鼻咽癌之局部控制率（local control）會明顯比低於此劑量之局部控制率高。另外，Qin 等人[10]指出，若將放射治療劑量區分為小於 4900 cGy，7000 ~ 7900 cGy，及大於等於 9000 cGy 三組，病人之 5 年存活率分別為 46%，54.1%，64%。鼻咽癌雖然對放射線治療極為敏感，但由本研究結果顯示，在體外放射治療劑量 4500 cGy 以下，並沒有發現放射線劑量的多寡會影響病人的存活；對於控制鼻咽癌一般給予之放射治療劑量約為 7000 ~ 7400 cGy，但我們觀察到有 5 位病患（表二）在低放射劑量下仍可無病存活。此 5 人的鼻咽劑量最低者為 1800 cGy，最高者 3180 cGy 體外治療與 3 次鼻咽內近接治療，每次 550 cGy。但由於本研究之病人數太少的關係，難以就此 5 人之特徵與預後作進一步分析討論。

放射線劑量為鼻咽癌局部控制率之預後因



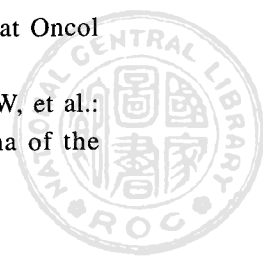
子之一。Perez 等人 [15] 報告指出，當放射線劑量為 6600 cGy 至 7000 cGy 之間時對於 T1 及 T2 之鼻咽癌有不錯之局部控制率，但對於 T3 及 T4 鼻咽癌卻有高達 30% 至 40% 之局部復發率。其他的學者也報告過類似之治療經驗 [14,16]。而本研究之 138 位病患在體外照射劑量 4500 cGy 以下時，理論上局部控制率應更差，但因受限於本研究之鼻咽癌病患大部分是在 1990 年以前被診斷為鼻咽癌，且由於這些中斷治療之病患大部分不願意回診追蹤，加上死亡時間距今甚遠，因此病患之局部腫瘤、遠端轉移之情形與死亡原因等資料大部分是透過間接的方式取得，因而使得這樣的結果與真實數據間可能有若干之誤差 (bias)。

結 論

我們根據過去林口長庚醫院 138 位局部體外放射治療劑量 4500 cGy 以下之鼻咽癌病患治療結果的研究顯示，其預後並不理想。一年及五年整體存活率 (overall survival) 分別為 52%，11%。大部分的病患於中斷治療後 2 年內死亡，且最大的死因為局部腫瘤。而放射治療所引起之急性副作用是病人中斷治療的最大主因。因此尋求積極及有效的治療方式以增加鼻咽癌控制率的同時，如何兼顧減少引發正常組織的傷害與加強營養補充及症狀治療，應是最為優先考量的課題。

參考文獻

1. AJCC Cancer Staging Manual. 5th edition, Philadelphia: Lippincott 1997; 31-36.
2. Chang JT, See LC, Tang SG, Lee SP, Wang CC, Hong JH: The role of brachytherapy in early-stage nasopharyngeal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996; 36: 1019-1024.
3. Chen YP, Tsang NM, Tseng CK, Lin SY: Causes of interruption of radiotherapy in nasopharyngeal carcinoma patients in Taiwan. *Jpn J Clin Oncol* 2000; 30: 230-234.
4. Cheng JC, Chao KS, Low D: Comparison of intensity modulated radiation therapy (IMRT) treatment techniques for nasopharyngeal carcinoma. *Int J Cancer*. 2001; 96: 126-131.
5. Cheng SH, Jian JJ, Tsai SY, et al.: Prognostic features and treatment outcome in locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma following concurrent chemotherapy and radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 41: 755-762.
6. Hendry JH, Moore JV: Is the steepness of the dose-incidence curves for tumor control or complications due to variation before or as a result of irradiation? *Br J Radiol* 1984; 57: 1045-1046.
7. Lee N, Xia P, Quivey JM, et al.: Intensity-modulated radiotherapy in the treatment of nasopharyngeal carcinoma: an update of the UCSF experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 53: 12-22.
8. Munro TR, Gilbert CW: The relation between tumour lethal doses and radiosensitivity of tumour cells. *Br J Radiol* 1961; 34: 246-250.
9. Perez CA, Devineni VR, Marcial-Vega V, et al.: Carcinoma of nasopharynx: factors affecting prognosis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992; 23: 271-280.
10. Qin D, Hu Y, Yan J, et al: Analysis of 1379 patients with nasopharyngeal carcinoma treated with radiation. *Cancer* 1988; 61: 1117-1124.
11. Sultanem K, Shu HK, Xia P, et al.: Three-dimensional intensity-modulated radiotherapy in the treatment of nasopharyngeal carcinoma: the University of California-San Francisco experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 48: 711-722.
12. Teo P, Tsao SY, Shiu W, et al.: A clinical study of 407 cases of nasopharyngeal carcinoma in Hong Kong. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989; 17: 515-530.
13. Vikram B, Mishra UB, Strong EW, et al.: Patterns of failure in carcinoma of the



- nasopharynx. I. Failure at the primary site. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1985; 11: 1455-1459.
14. Wang CC: Improved local control of nasopharyngeal carcinoma after intracavitary brachytherapy boost. *Am J Clin Oncol* 1991; 14: 5-8.
15. Xia P, Fu KK, Wong GW, et al.: Comparison of treatment plans involving intensity-modulated radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 48: 329-337.
16. Yan JH, Qin DX, Hu YH, et al.: Management of local residual primary lesion of nasopharyngeal carcinoma (NPC): are higher doses beneficial? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989; 16: 1465-1469.

THE OUTCOME OF PATIENTS WITH NASOPHARYNGEAL CARCINOMA TREATED WITH SUBOPTIMAL RADIATION DOSE

Yi-Ting Huang, Ping-Ching Pai, Chen-Kan Tseng, Chien-Yu Lin,
Ji-Hong Hong and Ngan-Ming Tsang

Department of Radiation Oncology, Chang Gung Memorial Hospital, Linkou, Taiwan

Purpose : To study the outcome of undertreated nasopharyngeal carcinomas (NPC) in patients who received external beam radiation doses of no more than 4500 cGy.

Materials and Methods : From April 1979 to December 1997, 138 NPC patients receiving radiotherapy with external beam radiation (EBRT) doses of no more than 4500 cGy at the Department of Radiation Oncology, Chang Gung Memorial Hospital, Linkou, were included in this study. Total doses ranged from 180 cGy to 4500 cGy with a median dose of 2520 cGy. The survivals were calculated by Kaplan-Meier method. The median follow-up time was 7 years.

Results : At the time of last follow-up, the 1- and 5-year survival rates for the 138 undertreated NPC patients, derived using the Kaplan-Meier method, were 52% and 11%, respectively. One hundred and twenty-nine patients had died of the disease. One patient had died of intercurrent disease. Five patients were alive without disease. Two patients were alive with disease. One patient was loss of follow-up. The median survival of these patients was 1.06 years (range from 0.03 ~ 19.7 year). At the end of study, local recurrent or persistent tumors were determined for 94 patients (68%). Forty-nine patients (35.5%) subsequently developed distant metastases. The causes of death were: locoregional disease: 56% (n = 77), distant metastasis: 27.5% (n = 38), cachexia: 11% (n = 15), cerebrovascular accident: 0.7% (n = 1). Bone, liver and lung were the most common metastatic sites. Most of the patients died within two years after interruption of treatments. Death was the only outcome evaluated. Less than 5% patients (n = 5) were alive without disease till the time of analysis.

Discussion : The prognosis has been dismal for undertreated NPC patients. Our study confirmed that long-term survival is rare in patients with NPC receiving EBRT doses not more than 4500 cGy. The majority of patients died within 2 years after interruption of radiotherapy (RT). The acute side effects and complications of RT were the primary factors influencing the patient's decisions to drop out of the treatment.

[*Therapeut Radiol Oncol* 2003; 10(2): 63-68]

Key words: Undertreatment, Nasopharyngeal carcinoma, Radiotherapy

