

## • 临床研究 •

# Ki67 增殖抗原表达水平在局部晚期鼻咽癌诱导化疗中的预测作用

刘会, 兰美, 彭新皓, 谭明宇, 魏雪玲, 游冬玲, 郎锦义<sup>△</sup>

646000 四川 泸州, 西南医科大学 临床医学院(刘会、魏雪玲、游冬玲、郎锦义); 610041 成都, 四川省肿瘤医院·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(兰美、彭新皓、谭明宇、郎锦义)

**[摘要]** 目的: 探索瘤体中 Ki67 增殖抗原表达水平在局部晚期鼻咽癌(locally advanced nasopharyngeal carcinoma, LA-NPC)中预测诱导化疗(induction chemotherapy, IC)疗效的作用。方法: 回顾性分析四川省肿瘤医院 2013 年至 2019 年间 390 例 III~IVa 期鼻咽癌患者的资料, 其中 195 例接受 IC 加同步放化疗(concurrent chemoradiotherapy, CCRT), 195 例接受单独 CCRT。通过病历系统收集患者包括原发灶 Ki67 值在内的临床资料, 采用电话随访等方式随访入组患者。使用 MedCalc 统计软件中 ROC 曲线, 针对总的患者分析得出 Ki67 截断值; Rstudio 进行倾向性匹配评分分析挑选出最终纳入本研究的两组患者, 并进行生存分析; 运用 SPSS 23.0 统计软件中 Kaplan-Meier 进行单因素生存分析, Cox 回归进行多因素生存分析, 包括患者的总生存期(overall survival, OS)、无转移生存期(metastasis-free survival, MFS)、局部无复发生存期(local recurrence-free survival, LRFS)、无进展生存期(progression-free survival, PFS)。根据 Ki67 表达水平对患者在接受诱导化疗中的获益情况进行亚组分析。结果: ROC 曲线分析得出 390 例患者的 Ki67 截断值为 50.00%。Rstudio 进行倾向性匹配评分分析挑选出 334 例患者纳入最终统计分析, 其中 167 例接受 IC + CCRT, 167 例接受 CCRT。IC + CCRT 组对比 CCRT 组的 OS 为 93.40% vs 78.60% ( $P=0.038$ ), MFS 为 87.50% vs 77.30% ( $P=0.027$ ), LRFS 为 90.00% vs 95.70% ( $P=0.697$ ), PFS 为 80.80% vs 77.30% ( $P=0.065$ )。Ki67 表达水平 > 50.00% 时 IC + CCRT 组对比 CCRT 组的 OS 为 96.70% vs 75.50% ( $P=0.011$ ), MFS 为 91.90% vs 66.70% ( $P=0.003$ ), LRFS 为 88.90% vs 94.10% ( $P=0.530$ ), PFS 为 81.70% vs 66.70% ( $P=0.007$ )。Ki67 表达水平 ≤ 50.00% 时 IC + CCRT 组对比 CCRT 组的 OS 为 91.10% vs 80.40% ( $P=0.631$ ), MFS 为 84.00% vs 85.20% ( $P=0.913$ ), LRFS 为 91.60% vs 96.70% ( $P=0.312$ ), PFS 为 80.90% vs 85.20% ( $P=0.921$ )。结论: LA-NPC 患者瘤体中 Ki67 水平 > 50.00% 时, 接受 IC + CCRT 治疗组 OS、MFS、PFS 明显优于单纯 CCRT 治疗组, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ ); 瘤体中 Ki67 水平 ≤ 50.00% 时, IC + CCRT 与 CCRT 两组患者的 OS、MFS、PFS 差异无统计学意义( $P > 0.05$ ), 采用单纯 CCRT 方案可能减少 LA-NPC 患者的局部复发。

**[关键词]** 鼻咽癌; 诱导化疗; 同步放化疗; Ki67

**[中图分类号]** R739.63; R730.53 **[文献标志码]** A doi:10.3969/j.issn.1674-0904.2021.08.002

**引文格式:** Liu H, Lan M, Peng XH, et al. Predictive value of Ki67 expression level in locally advanced nasopharyngeal carcinoma treated by induction chemotherapy[J]. J Cancer Control Treat, 2021, 34(8): 696-705. [刘会, 兰美, 彭新皓, 等. Ki67 增殖抗原表达水平在局部晚期鼻咽癌诱导化疗中的预测作用[J]. 肿瘤预防与治疗, 2021, 34(8): 696-705.]

## Predictive Value of Ki67 Expression Level in Locally Advanced Nasopharyngeal Carcinoma Treated by Induction Chemotherapy

Liu Hui, Lan Mei, Peng Xinhao, Tan Mingyu, Wei Xueling, You Dongling, Lang Jinyi

School of Clinical Medicine, Southwest Medical University, Luzhou 646000, Sichuan, China (Liu Hui, Wei Xueling, You Dongling, Lang Jinyi); Radiotherapy Center, Sichuan Cancer Hospital & Institute, Sichuan Cancer Center, School of Medicine, University of Electronic Science and Technology of China, Chengdu 610041, Sichuan, China (Lan Mei, Peng Xinhao, Tan Mingyu, Lang Jinyi)

**Corresponding author:** Lang Jinyi, E-mail:

[收稿日期] 2020-11-24

[修回日期] 2021-03-24

langjy610@163.com

[通讯作者] <sup>△</sup>郎锦义, E-mail: Langjy610@163.com

**[Abstract] Objective:** To explore the role of proliferation antigen Ki67 expression in predicting the efficacy of induction chemotherapy (IC) in locally advanced nasopharyngeal carcinoma (LA-NPC). **Methods:** 390 patients with stage III-IVa nasopharyngeal carcinoma in Sichuan Cancer Hospital from 2013 to 2019 were retrospectively analyzed. 195 received IC plus concurrent chemoradiotherapy (IC + CCRT), and another 195 received CCRT alone. Clinical data of all patients, including the Ki67 value of the primary tumor, were collected from medical records. All grouped patients were followed up by phone-calls. The ROC curves were drawn to analyze the cut-off value of Ki67 by MedCalc statistical software; 334 patients, 167 in the IC + CCRT group and another 167 in the CCRT group, were eventually enrolled after propensity score matching was performed using Rstudio; Kaplan-Meier estimator was then used for univariate survival analysis based on final included clinical data of those patients using SPSS 23.0 statistical software; and Cox regression was used for multivariate survival analysis, including overall survival (OS), metastasis-free survival (MFS), local recurrence-free survival (LRFS) and progression-free survival (PFS). According to the expression level of Ki67, how LA-NPC patients benefited from IC was analyzed. **Results:** The ROC curve showed that the cut-off value of Ki67 was 50.00% for the 390 patients. Of the 334 patients selected from propensity score matching, 167 received IC + CCRT and 167 received CCRT alone. OS of IC + CCRT versus CCRT was 93.40% vs 78.60% ( $P=0.038$ ), MFS was 87.50% vs 77.30% ( $P=0.027$ ), LRFS was 90.00% vs 95.70% ( $P=0.697$ ), and PFS was 80.80% vs 77.30% ( $P=0.065$ ); when more than 50.00% of Ki67 was expressed, the above survival parameters became 96.70% vs 75.50% ( $P=0.011$ ), 91.90% vs 66.70% ( $P=0.003$ ), 88.90% vs 94.10% ( $P=0.530$ ) and 81.70% vs 66.70% ( $P=0.007$ ), respectively; while not more than 50.00% of Ki67 was expressed, those survival parameters became 91.10% vs 80.40% ( $P=0.631$ ), 84.00% vs 85.20% ( $P=0.913$ ), 91.60% vs 96.70% ( $P=0.312$ ) and 80.90% vs 85.20% ( $P=0.921$ ), respectively. **Conclusion:** When more than 50.00% of Ki67 is expressed, OS, MFS and PFS of LA-NPC patients receiving the IC + CCRT regimen are significantly better than those of patients treated by the simple CCRT regimen ( $P<0.05$ ); when not more than 50.00% of Ki67 is expressed, differences in OS, MFS, and PFS between two groups is not statistically significant. In this case, the CCRT regimen may reduce the local recurrence of LA-NPC.

**[Key words]** Nasopharyngeal carcinoma; Induction chemotherapy; Concurrent chemoradiotherapy; Ki67

鼻咽癌是我国常见恶性肿瘤之一,主要发生在广东等中国南方地区,呈人群易感现象,具有明显的地区聚集性、种族易感性、家族高发倾向和发病率相对平稳的特点。鼻咽癌以鳞癌最常见,约占 95.00% 以上,病理分为角化型癌、非角化型癌(分化、未分化)<sup>[1]</sup>。由于其非特异性的临床症状和隐蔽的解剖位置,在诊断时有 70.00%~80.00% 的患者为局部晚期鼻咽癌(locally advanced nasopharyngeal carcinoma, LA-NPC)<sup>[2]</sup>。LA-NPC 存活率低,严重影响鼻咽癌患者预后水平。

目前,治疗鼻咽癌的主要方法是放疗、化疗等综合治疗。对于 LA-NPC 患者,临床上多采用同步放化疗(concurrent chemoradiotherapy, CCRT)或诱导化疗联合同步放化疗(induction chemotherapy and concurrent chemoradiotherapy, IC + CCRT)的治疗方案。但目前 LA-NPC 患者在选择 CCRT 或 IC + CCRT 治疗方案时尚存在争议,Zhou 等<sup>[3,4]</sup>指出对于 LA-NPC, IC + CCRT 比单纯 CCRT 能获得更好的生存结果;Tan 等<sup>[5]</sup>研究发现 IC + CCRT 可被认为是 LA-NPC 的标准治疗方案之一。而苑仁冰等<sup>[6]</sup>认为单纯 CCRT 在 LA-NPC 患者中完全缓解率高,疗效肯定,毒副反应患者可以耐受。Fountzilias 等<sup>[7,8]</sup>指出

在 LA-NPC 中,与单纯 CCRT 相比, IC + CCRT 并不能显著提高缓解率和(或)存活率,且在接受诱导化疗的患者中,局部复发应该引起关注。因此,寻找诱导化疗的最佳获益人群是选择 LA-NPC 治疗方案的重要前提。

Ki67 是在临床被用于评价肿瘤细胞增殖水平的标志物。由于其在恶性细胞中高表达,通常被用来预测癌症的进展<sup>[9-13]</sup>, Ki67 表达水平高低与许多肿瘤的分化程度、浸润、转移及预后密切相关。Ki67 可作为一个独立的预后指标,其增高与预后不良相关<sup>[14]</sup>。目前, Ki67 可否用于筛选鼻咽癌诱导化疗获益人群尚不清楚。因此,本研究回顾性分析了 390 例接受 IC + CCRT 或 CCRT 的 LA-NPC 患者,观察其生存状态与其治疗前原发灶 Ki67 表达水平的关系,探索了 Ki67 表达水平在 LA-NPC 诱导化疗中的预测作用。

## 1 材料与方法

### 1.1 一般资料

回顾性分析 2013 年~2019 年间四川省肿瘤医院收治的 LA-NPC 患者,将治疗方案为 IC + CCRT 或 CCRT 的患者纳入研究。收集患者的年龄、性别、

病理诊断、吸烟史、饮酒史、慢性病史、T 分期、N 分期、临床分期、化疗方案、放射剂量等资料。纳入患者的鼻咽部原发病灶标本经鼠单抗 (MIB1) 试剂进行免疫组织化学检测,并经我院 2 位副高以上病理科医师在显微镜下判读 ki67 值,最后取平均值。纳入标准:1) 经我院病理检查确诊为鼻咽非角化型鳞状细胞癌;2) III ~ IVa 期 LA-NPC 患者;3) 接受 2 ~ 3 周期的 TP (紫杉醇 + 顺铂) 方案诱导化疗联合顺铂单药的同步放化疗 (IC + CCRT), 或单纯接受 TP 方案同步放化疗 (CCRT);4) 接受适形性调强放射治疗 (intensity-modulated radiotherapy, IMRT);5) 入院前均未接受任何抗肿瘤治疗。排除标准:1) 病理诊断有其他肿瘤者;2) 初诊时肿瘤为复发或已远处转移者;3) 重症心脑血管病患者;4) 治疗过程中放弃治疗自动出院者及治疗疗程不连续者。

## 1.2 治疗方案

### 1.2.1 放疗

所有患者均行 IMRT 放疗。患者取仰卧位,采用头颈肩热塑膜和头枕固定头颈部,将鼻咽定位 CT 和鼻咽 MRI 融合后在计划系统上勾画放疗靶区。鼻咽大体肿瘤体积 (gross tumor volume of the nasopharynx, GTVnx) 为定位 CT 及 MRI 影像上可见的鼻咽原发肿瘤及咽后淋巴结;颈部大体肿瘤体积 (gross tumor volume of the neck lymph nodes, GTVnd) 为影像学检查符合诊断标准的肿大淋巴结;临床靶区体积 (clinical target volume, CTV) 1 为 GTVnx 外扩 5.00 ~ 10.00 mm + 整个鼻咽粘膜及粘膜下 5.00 mm;CTV2 为 CTV1 外扩 5.00 mm, 包括鼻咽腔、咽旁间隙、鼻腔后部、上颌窦后部、颅底、部分颈椎和斜坡等可能受侵的区域;淋巴结引流区临床靶区体积 (clinical target volume of lymph nodes, CTVln) 包括 GTVnd 和所在淋巴引流区及需要预防照射的阴性淋巴引流区。计划靶区体积 (planning target volume, PTV) 为上述各靶区对应外扩 3.00 mm。靶区的剂量为:GTVnx 69.96 ~ 76.00 Gy, GTVnd 66.00 ~ 70.00 Gy, CTV1 60.00 ~ 66.00 Gy, CTV2 54.00 ~ 60.00 Gy, CTVln 50.00 ~ 54.00 Gy, 采用常规分割方式,每天 1 次,一周 5 次。根据美国肿瘤放射治疗协作组治疗方案 RTOG 0225 进行危及器官勾画及剂量限制,危及器官主要勾画脑干、脊髓、视神经、视交叉、颞叶、晶体、腮腺、垂体、耳蜗、颞叶、颞颌关节等。计划评价:处方剂量包括至少 95.00% 的 PTV; PTV 以外的任何地方不能出现 > 110.00% 的处方剂量;PTV 接受  $\geq$  110.00% 处方剂量的体积 < 20.00%; PTV 接受 < 93.00% 处方剂量的体积 <

1.00%。危及器官剂量限制:脑干  $\leq$  54.00 Gy, 脊髓  $\leq$  45.00 Gy, 视神经、视交叉 < 54.00 Gy, 颞叶  $\leq$  60.00 Gy, 眼晶状体 < 8.00 Gy, 垂体 < 54.00 Gy, 颞颌关节 < 60.00 Gy, 50.00% 腮腺体积 < 30.00 Gy (单侧)。计划由副高及以上医师审核通过后进行放射治疗。

### 1.2.2 化疗

IC + CCRT 组:在放疗前均接受 2 ~ 3 周期 TP 方案诱导化疗。具体方案为:紫杉醇 175 mg/m<sup>2</sup> d1 + 顺铂 75 mg/m<sup>2</sup>, d1 ~ 3, 3 周方案;诱导化疗后 2 周或 3 周开始行同步放化疗,同步化疗方案采用顺铂 (70 ~ 80 mg/m<sup>2</sup>, d1 ~ 3) 单药化疗 3 周期, 3 周方案。CCRT 组在放疗期间接受 3 周期 TP 方案同步化疗:紫杉醇 175 mg/m<sup>2</sup> d1 + 顺铂 75 mg/m<sup>2</sup>, d1 ~ 3, 3 周方案。使用紫杉醇前予以地塞米松预处理;化疗期间予以保胃、止吐、补液、水化等治疗,每周监测血常规,每 2 周复查生化,必要时行升白细胞、升血小板等对症治疗,当患者出现严重不良反应时则暂停治疗。

## 1.3 疗效评价及随访

患者通过门诊或住院复查、电话随访等方式进行长期随访。治疗结束后 1 月复查,前两年每 3 月复查一次,第 3 ~ 5 年每 6 月复查一次,以后的除开病情变化 2 ~ 3 年复查一次。随访内容包括病史、腹部 B 超、胸部 CT、鼻咽部及颈部 MRI 或其他必要检查。研究的观察终点包括肿瘤转移、肿瘤复发及患者死亡,患者总生存期 (overall survival, OS)、疾病无远处转移生存期 (metastasis-free survival, MFS)、局部无复发生存期 (local recurrence-free survival, LRFS)、疾病无进展生存期 (progression-free survival, PFS)。

## 1.4 统计方法

采用 MedCalc、Rstudio 和 SPSS 23.0 软件。MedCalc 软件中 ROC 曲线分析得出 Ki67 截断值;Rstudio 软件进行倾向性匹配评分分析挑选出最终纳入本研究的患者;Kaplan-Meier 法计算患者 OS、MFS、LRFS、PFS,并分析预后相关因素,使用 Log-rank 检验行单因素生存分析,Cox 回归法行多因素生存分析。定义  $P < 0.05$  为差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 倾向性匹配评分

为避免回顾性分析因为纳入偏倚等各种因素影响,两组间基线水平可能存在统计学差异,采用 Rstudio 软件对 390 例患者进行倾向性匹配分析。

最终得出 390 例患者中 N 分期及慢性病史对两组病例的基线水平产生影响,使两组患者的基线水平不一致(表 1)。经倾向性匹配分析,最终纳入患者

334 例(IC + CCRT 组 167 例,CCRT 组 167 例)的基线水平调整一致(表 2)。

表 1 IC + CCRT 与 CCRT 两组患者原始基线水平对比表

Table 1. Baseline Data of Patients in IC + CCRT and CCRT Groups

Variable	CCRT	IC + CCRT	$\chi^2$	P
N	195	195		
Gender [n (%)]			1.500	0.221
Male	132(67.7)	144(73.8)		
Female	63(32.3)	51(26.2)		
Age [n (%)]			1.478	0.224
<50	94(48.2)	107(54.9)		
≥50	101(51.8)	88(45.1)		
T [n (%)]			4.724	0.193
1	13(6.7)	7(3.6)		
2	50(25.6)	62(31.8)		
3	75(38.5)	62(31.8)		
4	57(29.2)	64(32.8)		
N [n (%)]			7.807	0.050
0	8(4.1)	5(2.6)		
1	27(13.8)	13(6.7)		
2	122(62.6)	125(64.1)		
3	38(19.5)	52(26.7)		
Clinical phased [n (%)]			3.325	0.069
III	102(52.31)	98(50.27)		
IV <sub>A</sub>	93(47.69)	97(49.73)		
Smoking [n (%)]			0.265	0.607
No	118(60.5)	112(57.4)		
Yes	77(39.5)	83(42.6)		
Drinking [n (%)]			0.112	0.738
No	136(69.7)	140(71.8)		
Yes	59(30.3)	55(28.2)		
Combined with chronic diseases [n (%)]			6.858	0.009
No	158(81.0)	177(90.8)		
Yes	37(19.0)	18(9.2)		

IC: Induction chemotherapy; CCRT: Concurrent chemoradiotherapy.

表 2 IC + CCRT 与 CCRT 两组患者倾向性匹配评分后基线水平对比表

Table 2. Baseline Data of Patients in IC + CCRT and CCRT Groups after Propensity Score Matching

Variable	CCRT	IC + CCRT	$\chi^2$	P
N	167	167		
Gender[n (%)]			2.238	0.135
Male	117(70.06)	130(77.84)		
Female	50(29.94)	37(22.16)		
Age[n (%)]			0.300	0.584
<50	84(50.30)	90(53.89)		

(Table 2 continues on next page)

(Continued from previous page)

Variable	CCRT	IC + CCRT	$\chi^2$	P
$\geq 50$	83(49.70)	77(46.11)		
T[n(%)]			0.958	0.398
1	12(7.19)	6(3.59)		
2	42(25.15)	51(30.54)		
3	60(35.93)	60(35.93)		
4	53(31.73)	50(29.94)		
N[n(%)]			0.735	0.192
0	4(2.40)	5(3.00)		
1	19(1.38)	13(7.78)		
2	108(64.66)	97(58.08)		
3	36(21.56)	52(31.14)		
Clinical phased [n(%)]			1.198	0.275
III	87(52.10)	107(64.07)		
IV <sub>A</sub>	80(47.90)	60(35.93)		
Smoking[n(%)]			1.477	0.224
No	101(60.48)	89(53.29)		
Yes	66(39.52)	78(46.71)		
Drinking[n(%)]			0.227	0.634
No	119(71.26)	114(68.26)		
Yes	48(28.74)	53(31.74)		
Combined with chronic diseases [n(%)]			0.000	1.000
No	148(88.62)	149(89.22)		
Yes	19(11.38)	18(10.78)		

Abbreviations as indicated in Table 1.

## 2.2 患者一般情况

共 390 例患者纳入本研究,其中 IC + CCRT 组 195 例,CCRT 组 195 例,中位年龄 50 岁(23 ~ 79 岁)。IC + CCRT 组中 75 例(38.50%)接受 2 周期诱导化疗,120 例(61.50%)接受 3 周期诱导化疗。随访时间截止至 2020 年 10 月,中位随访时间 32.70 个月(8.80 ~ 93.17 个月),4 例患者失访(截止最后一次随访未出现复发或转移)。据 AJCC 第八版分期,III 期 200 例(51.30%),VI<sub>a</sub> 期 190 例(48.70%)。≥50 岁患者 186 例,<50 岁 204 例;男性 278 例,女性 112 例;有吸烟史 155 例,无吸烟史 235 例;有饮酒史 111 例,无饮酒史 279 例;有慢性病史 52 例,无慢性病史 338 例。

经 Rstudio 软件进行倾向性匹配评分分析后共 334 例患者纳入最终研究,其中 IC + CCRT 组 167 例,CCRT 组 167 例,中位年龄 50(23 ~ 72)岁。IC + CCRT 组中,70 例(42.00%)接受 2 周期诱导化疗,97 例(58.00%)接受 3 周期诱导化疗。随访时间截至 2020 年 10 月,中位随访时间 32.94 个月(8.80 ~ 93.17 个月),3 例失访(截止最后一次随访未出现复发或转移)。III 期 194 例(58.10%),VI<sub>a</sub> 期 140 例(41.90%)。年龄 ≥50 岁 160 例,<50 岁 174 例;男性 247 例,女性 87 例;有吸烟史 144 例,无吸烟史

190 例;有饮酒史 101 例,无饮酒史 233 例;有慢性病史 37 例,无慢性病史 297 例。

## 2.3 失败模式分析

390 位患者的总失败率为 22.60%(88 例),其中死亡 33 例(8.50%),局部复发 7 例(1.80%),区域复发 2 例(0.50%),远处转移 46 例(11.80%)。失败病例中位死亡时间为 24.60 个月(2.37 ~ 69.83 个月),中位复发时间为 45.80 个月(11.93 ~ 69.07 个月),中位远处转移时间为 21.57 个月(1.40 ~ 67.8 个月)。最常见的转移部位为骨(21 例,45.70%),其他转移部位包括肺(16 例,34.80%)、肝脏(7 例,15.10%)、腮腺(1 例,2.20%)、腋窝淋巴结(1 例,2.20%)。

经倾向性分析后最终纳入分析的 334 位 LA-NPC 患者总失败率为 23.10%(77 例),其中死亡 29 例(8.70%),局部复发 5 例(1.50%),区域复发 2 例(0.60%),远处转移 41 例(12.30%)。失败病例中位死亡时间为 18.00 个月(2.37 ~ 67.97 个月),中位复发时间为 38.07 个月(26.93 ~ 69.07 个月),中位远处转移时间为 21.57 个月(1.40 ~ 45.80 个月)。最常见的转移部位为骨(19 例,46.33%),其他转移部位包括肺(15 例,36.60%)、肝脏(6 例,14.63%)、腮腺(1 例,2.44%)。

## 2.4 Ki67 截断值

运用 ROC 曲线分析分别得出 390 例患者 OS、PFS、LRFS、MFS 对应的 Cut-off 值;最后得出 Ki67 >

50.00% 为影响 LA-NPC 预后的截断值,且有统计学意义( $P < 0.05$ ) (表 3)。

表 3 ROC 相关参数及截断值

Table 3. ROC Parameters and Cut-off Values

Variable	Youden index	Sensitivity	Specificity	Cut-off value	AUC	P
OS	0.119	24.240	87.680	>70	0.553	0.347
PFS	0.146	53.060	61.580	>50	0.580	0.067
LRFS	0.161	44.440	71.650	≤30	0.586	0.408
MFS	0.156	54.350	61.630	>50	0.590	0.047

ROC: Receiver operating characteristic; AUC: Area under the curve; OS: Overall survival; PFS: Progressionfree survival; LRFS: Local recurrence-free survival; MFS: Metastasis-free survival.

## 2.5 生存预后因素分析

2.5.1 生存分析 IC + CCRT、CCRT 两组的 OS 分别为 93.40%、78.60% ( $P = 0.038$ ), MFS 分别为 87.50%、77.30% ( $P = 0.027$ ), LRFS 分别为 90.00%、95.70% ( $P = 0.697$ ), PFS 分别为 80.80%、77.30% ( $P = 0.065$ )。单因素分析显示 IC + CCRT

组的 OS、MFS 优于 CCRT 组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );CCRT 组的 LRFS 优于 IC + CCRT 组,显示出抑制肿瘤复发的趋势,但差异无统计学意义(图 1)。Cox 回归多因素分析提示是否行诱导化疗并非 LA-NPC 的独立预后因素( $P > 0.05$ ) (表 4)。

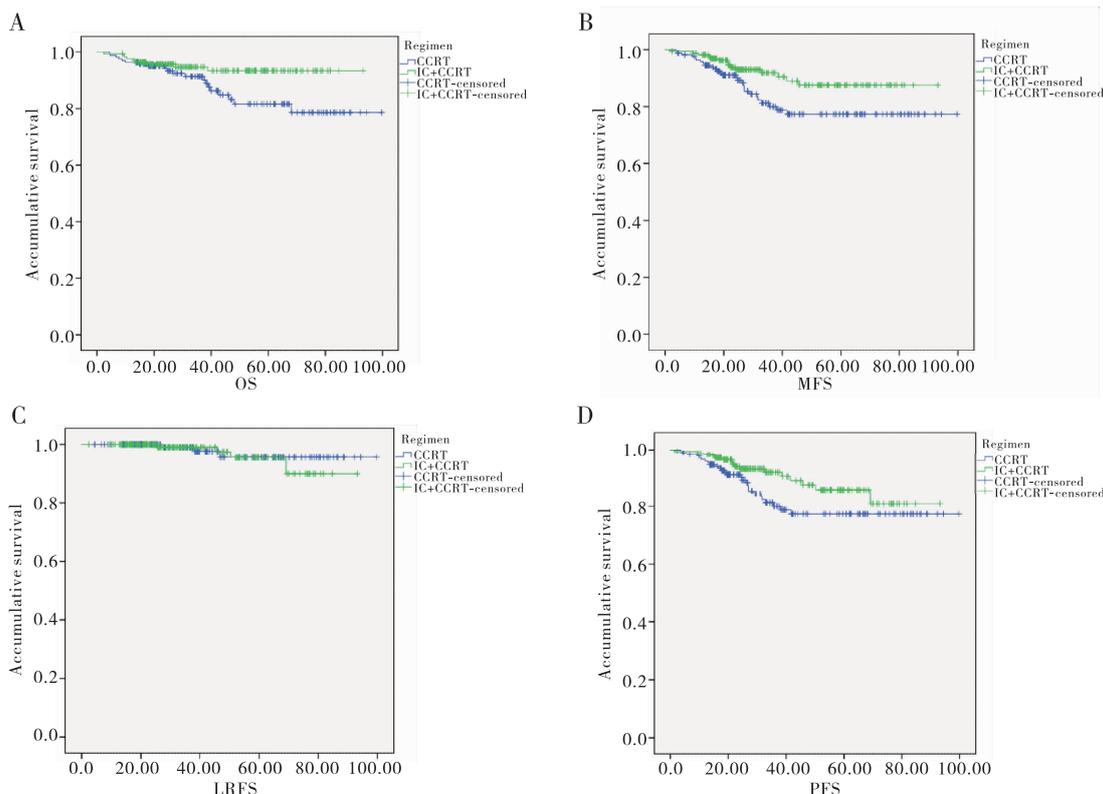


图 1 Kaplan-Meier 法分析对比接受 IC + CCRT、CCRT 患者的 OS、MFS、LRF、SPFS

Figure 1. Kaplan-Meier Estimates of OS, MFS, LRFS and PFS in Patients Receiving IC + CCRT and CCRT

A. OS; B. MFS; C. LRFS; D. PFS

Abbreviations as indicated in Table 1 and Table 2.

表 4 患者总生存率相关预后因素分析

Table 4. Factors Affecting Overall Survival of Patients

Variable	$\beta$	SE	Wald $\chi^2$	P	OR	95.0% CI
IC + CCRT or CCRT	-0.679	0.414	2.696	0.101	0.507	0.225 ~ 1.140
Ki67	0.010	0.010	0.929	0.335	1.010	0.990 ~ 1.029
T	0.444	0.325	1.869	0.172	1.558	0.825 ~ 2.944
N	0.363	0.385	0.889	0.346	1.438	0.676 ~ 3.060
Clinical stage	0.043	0.618	0.005	0.945	1.044	0.311 ~ 3.505
Smoking	0.449	0.534	0.707	0.400	1.567	0.550 ~ 4.462
Drinking	-0.708	0.546	1.679	0.195	0.493	0.169 ~ 1.437
Combined with chronic diseases	0.884	0.453	3.813	0.051	2.420	0.997 ~ 5.876
Age	0.933	0.459	4.134	0.042	2.541	1.034 ~ 6.245
Gender	0.020	0.532	0.001	0.969	1.021	0.360 ~ 2.893

Abbreviations as indicated in Table 2.

2.5.2 Ki67 > 50.00% 患者的生存分析 Ki67 > 50.00% 时 IC + CCRT、CCRT 两组病例的 OS 分别为 96.70%、75.50% ( $P = 0.011$ ), MFS 分别为 91.90%、66.70% ( $P = 0.003$ ), LRFS 分别为 88.90%、94.10% ( $P = 0.530$ ), PFS 分别为 81.70%、66.70% ( $P = 0.007$ ) (图 2)。单因素分析显示 Ki67 > 50.00% 时

IC + CCRT 组的 OS、MFS、PFS 明显优于 CCRT 组 ( $P < 0.05$ ); 两组的 LRFS 差异无统计学意义。COX 回归多因素分析提示 Ki67  $\geq 50.00\%$  的 LA-NPC 患者不同的治疗方案 (IC + CCRT 或 CCRT) 是影响 OS 的独立预后因素 ( $P < 0.05$ ) (表 5)。

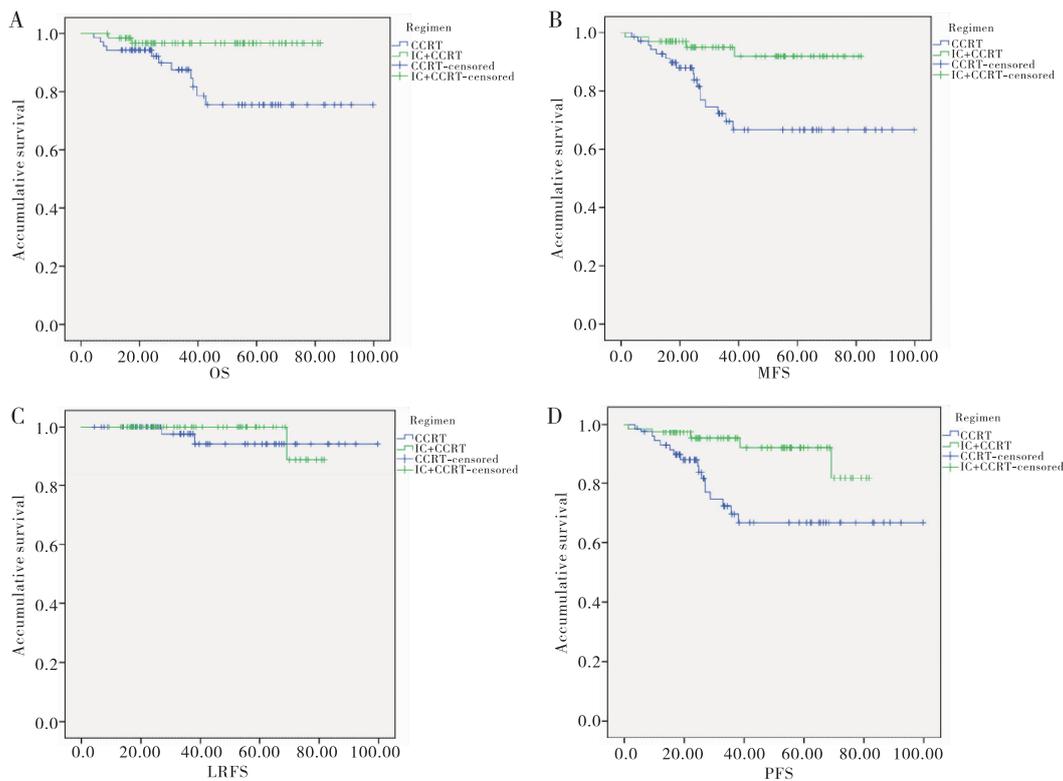


图 2 Kaplan-Meier 法分析对比接受 IC + CCRT、CCRT Ki67 > 50% 患者的 OS、MFS、LRF、SPFS

Figure 2. Kaplan-Meier Estimates of OS, MFS, LRFS and PFS in Patients Receiving IC + CCRT and CCRT (Ki67 > 50.00%)

A. OS; B. MFS; C. LRFS; D. PFS

Abbreviations as indicated in Table 1 and Table 2.

表 5 Ki67 >50.00% 患者总生存率相关预后因素分析

Table 5. Factors Affecting Overall Survival of Patients (Ki67 >50.00%)

Variable	$\beta$	SE	Wald $\chi^2$	P	OR	95.0% CI
IC + CCRT or CCRT	-2.029	0.835	5.911	0.015	0.131	0.026 ~ 0.675
Ki67	0.084	0.038	4.819	0.028	1.088	1.009 ~ 1.172
T	0.814	0.638	1.630	0.202	2.257	0.647 ~ 7.879
N	0.423	0.581	0.531	0.466	1.526	0.489 ~ 4.763
Clinical stage	0.598	1.232	0.235	0.628	1.818	0.162 ~ 20.341
Smoking	0.896	0.851	1.107	0.293	2.449	0.462 ~ 12.984
Drinking	-2.567	1.091	5.531	0.019	0.077	0.009 ~ 0.652
Combined with chronic diseases	1.810	0.963	3.535	0.060	6.109	0.926 ~ 40.294
Age	0.342	0.650	0.277	0.599	1.108	0.394 ~ 5.034
Gender	-0.238	0.885	0.072	0.788	0.788	0.139 ~ 4.462

Abbreviations as indicated in Table 2.

2.5.3 Ki67 ≤ 50.00% 患者的生存分析 Ki67 ≤ 50.00% 时 IC + CCRT、CCRT 两组病例的 OS 分别为 91.10%、80.40% (P = 0.631), MFS 分别为 84.00%、85.20% (P = 0.913), LRFS 分别为 91.60%、96.70% (P = 0.312), PFS 分别为 80.90%、85.20% (P =

0.921)。单因素分析显示,当 LA-NPC 的 Ki67 ≤ 50.00% 时两组的 OS、MFS、LRFS、PFS 差异无统计学意义(图 3)。Cox 回归多因素分析提示 Ki67 ≤ 50.00% 的 LA-NPC 患者选择 IC + CCRT 或者 CCRT 治疗方案的 OS 差异无统计学意义(表 6)。

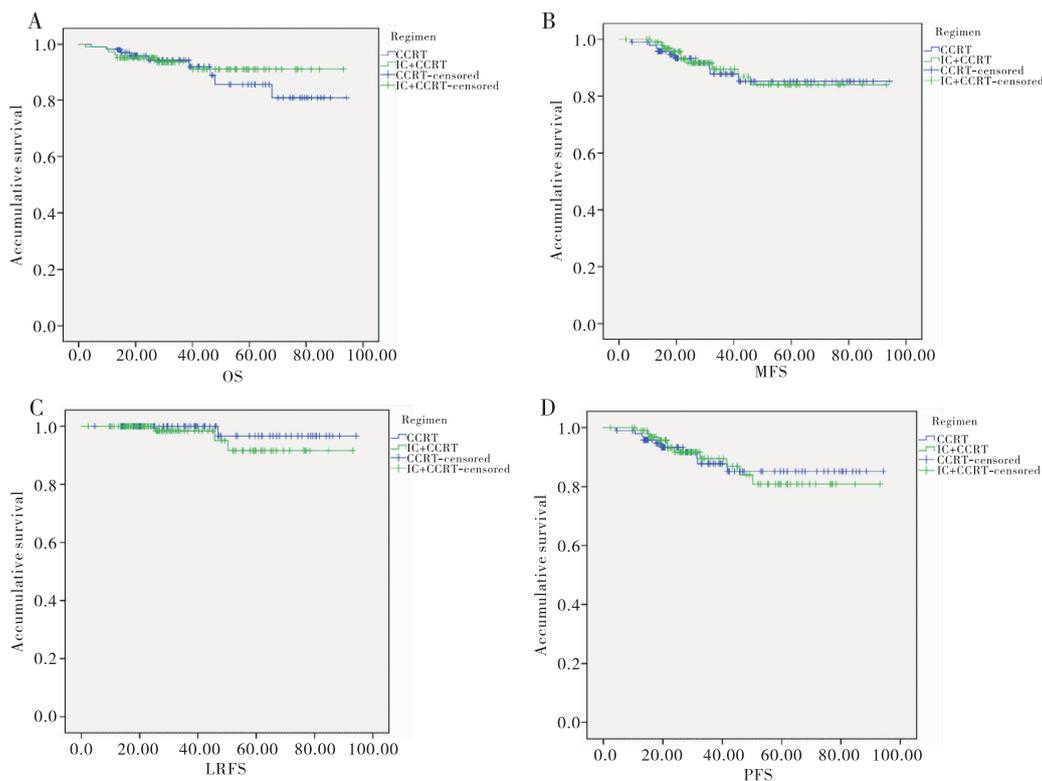


图 3 Kaplan-Meier 法分析对比接受 IC + CCRT、CCRT Ki67 <50% (包含 50%) 患者的 OS、MFS、LRF、SPFS

Figure 3. Kaplan-Meier Estimates of OS, MFS, LRFS and SPF of Patients Receiving IC + CCRT and CCRT (Ki67 ≤ 50.00%)

A. OS; B. MFS; C. LRFS; D. PFS

Abbreviations as indicated in Table 1 and Table 2.

表 6 Ki67 &lt;50.00% (包含 50.00%) 患者总生存率相关预后因素分析

Table 6. Factors Affecting Overall Survival of Patients (Ki67 ≤ 50.00%)

Variable	$\beta$	SE	Wald $X^2$	P	OR	95.0% CI
IC + CCRT or CCRT	0.025	0.517	0.002	0.962	1.025	0.372 ~ 2.826
Ki67	-0.021	0.021	0.985	0.321	0.979	0.939 ~ 1.021
T	0.075	0.473	0.025	0.875	1.077	0.427 ~ 2.720
N	0.629	0.617	1.038	0.308	1.875	0.559 ~ 6.284
Clinical stage	-0.445	0.880	0.255	0.613	0.641	0.114 ~ 3.600
Smoking	0.579	0.726	0.637	0.425	1.785	0.430 ~ 7.403
Drinking	-0.027	0.716	0.001	0.970	0.974	0.239 ~ 3.965
Combined with chronic diseases	1.228	0.601	4.180	0.041	3.414	1.052 ~ 11.081
Age	2.117	0.791	7.170	0.007	8.304	1.764 ~ 39.105
Gender	0.215	0.725	0.088	0.766	1.240	0.300 ~ 5.134

Abbreviations as indicated in Table 2.

### 3 讨论

本研究率先采用瘤体中 Ki67 表达水平评价诱导化疗在 LA-NPC 中的预测作用, LA-NPC 临床上多选用 CCRT 或 IC + CCRT 治疗方案, 多数研究也表明 IC + CCRT、CCRT 可以提高近期和远期疗效且毒副作用可耐受<sup>[15-16]</sup>。NCCN 指南建议 LA-NPC 使用诱导化疗, 但诱导化疗获益人群仍存在争议。Ki67 标记的是处于增殖周期中的细胞, 该标记阳性率越高, 表明肿瘤生长越快, 组织分化越差, 对化疗也越敏感。Ki67 可作为一个独立的预后指标, 其增高与肿瘤预后不良相关<sup>[10]</sup>。已有的研究多是局限于诱导化疗 TP、GP、TPF 等方案对 LA-NPC 的预后影响及毒副作用的观察, 或是 Ki67、P16、LDHA 蛋白、NM23、MMP-1、MMP-2、EZRIN 蛋白、细胞周期素 D1、中性粒细胞/淋巴细胞比率等对鼻咽癌预后的影响<sup>[17-23]</sup>, 为研究 Ki67 表达水平在 LA-NPC 诱导化疗中的预测作用奠定了基础。

本研究通过对 LA-NPC 患者的回顾性分析发现, Ki67 表达 >50.00% 的 LA-NPC 在 IC + CCRT 组的 OS 优于单独 CCRT 组, 且这组患者在 MFS 方面也有显著的获益。说明 Ki67 表达 >50.00% 的 LA-NPC 更可能在 IC + CCRT 的治疗模式中通过降低远处转移而使生存获益。主要的原因可能是, Ki67 表达较高的 LA-NPC 通常对化疗敏感性更高, 这使得在采用 IC 方案的时候, 这部分患者的局部病灶也容易得到控制。另一方面, Ki67 表达 >50.00% 的患者也容易发现远处转移, 首先采用 IC 的治疗模式可以优先清除全身微小转移灶, 有利于提高 MFS。因

此对于 Ki67 表达 >50.00% 的 LA-NPC, 采用 IC + CCRT 的模式可能更有利于患者的长期生存。而在 Ki67 ≤ 50.00% 的患者中, 我们的研究发现 IC + CCRT 和单纯 CCRT 两组生存差异没有统计学意义, 其可能的原因是低 Ki67 对化疗的敏感性并不高, 先采用 IC 的方案可能并不能有效地控制局部病灶, 多因素分析也提示, Ki67 表达 ≤ 50.00% 的患者采用 IC + CCRT 和 CCRT 方案的 OS 差异无统计学意义。

综上, 本研究发现, 对于 Ki67 表达 >50.00% 的 LA-NPC, 优先采用 IC + CCRT 的方案, 有利于降低远处转移率, 提高生存率。而对于 Ki67 表达 ≤ 50.00 的患者, IC + CCRT 和 CCRT 并无明显生存上的差异。然而我们的研究属于回顾性分析, 统计分析不能完全避免鼻咽癌患者的选择偏倚, 有一定的局限性。未来需要进行多中心和大样本的前瞻性研究, 来证实 Ki67 的表达对 LA-NPC 新辅助化疗疗效的预测作用。本研究推荐瘤体 Ki67 表达水平在 LA-NPC 患者对 IC + CCRT 和单纯 CCRT 方案的选择中可作为预测指标。

**作者声明:** 本文全部作者对于研究和撰写的论文出现的不端行为承担相应责任; 并承诺论文中涉及的原始图片、数据资料等已按照有关规定保存, 可接受核查。

**学术不端:** 本文在初审、返修及出版前均通过中国知网 (CNKI) 科技期刊学术不端文献检测系统的学术不端检测。

**同行评议:** 经同行专家双盲外审, 达到刊发要

求。

**利益冲突:**所有作者均声明不存在利益冲突。

**文章版权:**本文出版前已与全体作者签署了论文授权书等协议。

[参考文献]

[1] 朱广迎. 放射肿瘤学[M]. 第三版. 北京:科学技术文献出版社,2015. 8(2016. 3 重印):222-225.

[2] Mao YP, Xie FY, Liu LZ, *et al.* Re-evaluation of 6th edition of AJCC staging system for nasopharyngeal carcinoma and proposed improvement based on magnetic resonance imaging [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2009, 735(5): 1326-1334.

[3] Zhou R, Zhu J, Chen X, *et al.* The efficacy and safety of docetaxel, cisplatin and fluorouracil ( TPF )-based induction chemotherapy followed by concurrent chemoradiotherapy for locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma; A meta-analysis [J]. *Clin Transl Oncol*, 2020, 223(3): 429-439 .

[4] Mané M, Benkhaled S, Dragan T, *et al.* Meta-analysis on induction chemotherapy in locally advanced nasopharyngeal carcinoma[J] . *Oncologist*, 2021, 26(1): e130-e141.

[5] Tan TH, Soon YY, Cheo T, *et al.* Induction chemotherapy for locally advanced nasopharyngeal carcinoma treated with concurrent chemoradiation: A systematic review and meta-analysis [J]. *Radiother Oncol*, 2018, 1291(1): 10-17.

[6] 苑仁冰, 庄永志. 同步放化疗治疗局部晚期鼻咽癌的临床观察 [J]. *现代养生*, 2013, (10): 52-53.

[7] Fountzilias G, Ciuleanu E, Bobos M, *et al.* Induction chemotherapy followed by concomitant radiotherapy and weekly cisplatin versus the same concomitant chemoradiotherapy in patients with nasopharyngeal carcinoma; A randomized phase II study conducted by the Hellenic Cooperative Oncology Group ( HeCOG ) with biomarker evaluation [J]. *Ann Oncol*, 2012, 232(2): 427-435.

[8] Setakornnukul J, Thephamongkhon K. Neoadjuvant chemotherapy followed by concurrent chemoradiotherapy versus concurrent chemoradiotherapy followed by adjuvant chemotherapy in locally advanced nasopharyngeal carcinoma [J]. *BMC Cancer*, 2018, 181(1): 329.

[9] Golusiński W, Golusiński P, Stańczak J, *et al.* Ki67, p53 and cyclin D1 in the squamous cell carcinoma of head and neck [J] . *Otolaryngol Pol*, 2004, 58(4): 777-784.

[10] 石小燕, 胡国清, 曹荣华. Ki67 在鼻咽癌中的表达及意义 [J]. *肿瘤防治研究*, 2004, 31(1): 4-6.

[11] 申玉梅, 齐文娟, 申洪. 鼻咽癌组织中 Ki-67 表达的阳性单位与癌转移、TNM 分期及患者生存时间的关系 [J]. *中国体视学与图像分析*, 2010, 15(2): 213-218.

[12] Wei L, Shi C, Zhang Y, *et al.* Expression of miR-34a and Ki67 in nasopharyngeal carcinoma and the relationship with clinicopathological features and prognosis [J]. *Oncol Lett*, 2020, 192(2): 1273-1280.

[13] Yang C, Zhang J, Ding M, *et al.* Ki67 targeted strategies for cancer therapy [J] . *Clin Transl Oncol*, 2018, 20(5): 570-575.

[14] Zhang J, Liu Y, Deng Y, *et al.* Ki67 and nm23 are potential prognostic markers in patients with nasopharyngeal carcinoma [J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2016, 9(6): 6350 - 6356.

[15] 罗静雯, 李平. 诱导化疗在局部晚期鼻咽癌治疗中的应用进展 [J]. *遵义医科大学学报*, 2019, 42(6): 727-733, 738.

[16] 向东华, 周作枝, 李银枝, 等. 诱导化疗加同步放化疗治疗局部晚期鼻咽癌的临床观察 [J]. *浙江临床医学杂志*, 2017, 19(11): 2096-2097.

[17] 唐洪波, 龚邵新, 刘利军, 等. LDHA Ki67 蛋白在鼻咽癌中的表达及其意义 [J]. *基层医学论坛*, 2020, 24(34): 4887-4890.

[18] 石小燕, 胡国清. 细胞周期素 D1、Ki-67 与鼻咽癌 [J]. *肿瘤学杂志*, 2001, 7(5): 306-308.

[19] Wei L, Shi C, Zhang Y, *et al.* Expression of miR-34a and Ki67 in nasopharyngeal carcinoma and the relationship with clinicopathological features and prognosis [J]. *Oncol Lett*, 2020, 192(2): 1273-1280.

[20] Zhao L, Chen H, Hu B, *et al.* Prognostic significance of Ki67 expression and the derived neutrophil-lymphocyte ratio in nasopharyngeal carcinoma [J] . *Cancer Manag Res*, 2018, 10: 1919-1926.

[21] 张继屏, 范静平, 邓月, 等. Ki67 和 nm23 蛋白在鼻咽癌中的表达及临床意义 [J]. *中国眼耳鼻喉科杂志*, 2015, 15(1): 20-24.

[22] 谢凤梅, 欧阳绍基. Ki67、MMP-1、MMP-2 在鼻咽癌中的表达及意义 [J]. *国际检验医学杂志*, 2018, 39(15): 1857-1859.

[23] 韦祝新, 李萍, 马姗姗, 等. 鼻咽癌中 ki67 与 ezrin 蛋白的表达及意义 [J]. *海南医学院学报*, 2011, 17(9): 1160-1163.