

致 Cyclin D1 相关联激酶的激活, Cyclin D1 高表达, 肿瘤细胞表现出持续的增生和浸润。p16 与哪些因素有关, 尚待进一步探索。

【参 考 文 献】

- [1] Fu M, Wang C, Li P, et al. Minirew: Cyclin D1: normal and abnormal[J]. *Endocrinology*, 2004, 145(12): 5 439 - 5 447.
- [2] Imanishi Y, Hosokawa Y, Yoshimoto K, et al. Primary hyperparathyroidism caused by parathyroid-targeted overexpression of cyclin D1 in transgenic mice[J]. *J Clin Invest*, 2001, 107(9): 1 093 - 1 102.
- [3] Neumeister P, Pixley FJ, Xiong Y, et al. Cyclin d1 governs adhesion and motility of macrophages [J]. *Mol Biol Cell*, 2003, 14(5): 2 005 - 2 015.
- [4] Schauer IE, Siriwardana S, Langan TA, et al. Cyclin D1 overexpression vs. retinoblastoma inactivation: implications for growth control evasion in non-small cell and small cell lung cancer [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1994, 91(16): 7 827 - 7 831.
- [5] Mesri M, Wall NR, Li J, et al. Cancer gene therapy using a survivin mutant adenovirus[J]. *J Clin Invest*, 2001, 108(7): 981 - 990.
- [6] Bearzatto A, Conte D, Frattini M, et al. P16^{INK4A} hypermethylation detected by fluorescent methylation-specific PCR in plasmas from non-small cell lung cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2002, 8(12): 3 782 - 3 787.
- [7] Belinsky SA, Klinge DM, Liechty KC, et al. Plutonium targets the p16 gene for inactivation by promoter hypermethylation in human lung adenocarcinoma[J]. *Carcinogenesis*, 2004, 25(6): 1 063 - 1 067.
- [8] Jin M, Inoue S, Memura T, et al. Cyclin D1, p16 and retinoblastoma gene product expression as a predictor for prognosis in non-small cell lung cancer at stages I and II4 [J]. *Lung Cancer*, 2001, 34(2): 207 - 218.
- [9] Palmqvist R, Rutegård JN, Bozoky B, et al. Human colorectal cancers with an intact p16/cyclin D1/pRb pathway have up-regulated p16 expression and decreased proliferation in small invasive tumor clusters[J]. *Am J Pathol*, 2000, 157(6): 1 947 - 1 953.

[文章编号] 1000-2200(2008)06-0756-03

· 临床医学 ·

晚期鼻咽癌同步放化疗与单纯放疗疗效比较

张亚军, 段诗苗, 徐全敬, 江 浩, 沈学明

【摘要】目的: 探讨晚期鼻咽癌同步放化疗疗效和毒性反应。方法: 回顾性分析 163 例经病理证实的鼻咽癌患者, 其中单纯放疗组 85 例, 同步放化疗组 78 例。两组均采用加速器 6 MV X 线常规分割放疗, 每周 5 次, 每次 2 Gy, 先面颈联合野加下颈切线野放疗至 36 ~ 38 Gy, 随后改为耳前野加全颈切线野或小面颈联合野加下颈切线野, 鼻咽部总剂量为 68 ~ 70 Gy/7 周, 颈部根治量为 60 ~ 68 Gy, 预防量为 50 ~ 55 Gy, 同步放化疗组于放疗第 1 周及第 5 周配合化疗, 化疗方案为甲酰四氢叶酸钙 200 mg/m², d1-5, 氟脲嘧啶 500 mg/m², d1-5, 顺铂 20 mg/m², d1-3。结果: 同步放化疗组和单纯放疗组完全缓解率分别为 87.2% 和 65.9%, 3 年生生存率、3 年无瘤生存率单纯放疗组和同步放化疗组分别为 62.4%、50.6% 与 78.2%、69.2%, 5 年生生存率、5 年无瘤生存率单纯放疗和同步放化疗组分别为 43.5%、32.9% 与 67.9%、51.3%, 单纯放疗组和同步放化疗组 5 年内局部复发和 5 年内远处转移率分别为 48.2%、30.6% 与 32.1%、16.7%, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05 \sim P < 0.01$)。同步放化疗组黏膜反应、胃肠道反应及白细胞减少均高于单纯放疗组 ($P < 0.05$)。结论: 晚期鼻咽癌同步放化疗可以提高近期局部控制率、无瘤生存率及总生存率, 降低转移率。

【关键词】 鼻咽肿瘤; 肿瘤/放射疗法; 肿瘤/化学疗法

[中国图书资料分类法分类号] R 739.63; R 815 [文献标识码] A

放疗一直是鼻咽癌主要治疗手段, 早期患者治疗的疗效较好, 5 年总生存率高达 80% 以上。但是由于鼻咽癌的临床与生物行为特点导致其不易被早期发现, 患者就诊时多数已经是中晚期, 这类患者单纯放疗疗效不理想, 5 年总生存率仅为 25% ~ 50%, 治疗失败的主要原因为局部、区域复发或远处转移。为提高晚期鼻咽癌局部控制率和总生存率, 我科采用同步放化疗治疗方法, 取得较好效果, 现作报道。

1 资料与方法

1.1 一般资料 取自 1998 年 7 月 ~ 2002 年 7 月, 我科收治的鼻咽癌 163 例, 均符合以下条件: (1) 病理检验确诊的鼻咽癌初治患者; (2) 年龄 < 70 岁; (3) 治疗结束前未发现远处转移; (4) Kamofsky 评分 ≥ 70 分; (5) 临床 III、IVa 期 (按 1992 年福州分期); (6) 治疗前有血常规、生化常规、鼻咽纤维镜检查, 鼻咽部 CT 或 MRI 检查、胸部 X 线片、腹部 B 超、心电图检查及全身骨骼 ECT 扫描; (7) 无明显心、肝、肾功能异常。单纯放疗组 85 例, 同步放化疗组 78

[收稿日期] 2008-03-07

[作者单位] 蚌埠医学院第一附属医院 放疗科, 安徽 蚌埠 233004

[作者简介] 张亚军 (1979 -), 男, 住院医师。

例。两组临床资料比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)(见表 1)。

表 1 两组患者临床资料比较(n)

| 项目 | 同步放化疗组 (n=78) | 放疗组 (n=85) | χ^2 | P |
|-------------|------------------|---------------|-------------------|-------|
| 性别 | | | | |
| 男 | 54 | 63 | 0.48 | >0.05 |
| 女 | 24 | 22 | | |
| 年龄(岁) | 45 ± 6.7 | 45 ± 5.2 | 0.00 ^Δ | >0.05 |
| Kamofsky 评分 | | | | |
| ≥80 | 76 | 82 | 0.01 | >0.05 |
| <80 | 2 | 3 | | |
| 临床分期 | | | | |
| Ⅲ期 | 52 | 62 | 0.76 | >0.05 |
| Ⅳa 期 | 26 | 23 | | |
| 病理诊断 | | | | |
| 分化型非角化癌 | 67 | 78 | 1.43 | >0.05 |
| 未分化型非角化癌 | 11 | 7 | | |

Δ 示 t 值

1.2 治疗方法 两组均采用加速器 6 MV X 线常规分割放疗,每周 5 次,每次 2 Gy,先面颈联合野加下颈切线野放疗至 36~38 Gy,随后改为耳前野加全颈切线野或小面颈联合野加下颈切线野,鼻咽部总剂量为 68~70 Gy/7 周,颈部根治量为 60~68 Gy,预防量为 50~55 Gy,同步放化疗组放疗第 1 周及第 5 周配合化疗,化疗方案为甲酰四氢叶酸钙 200 mg/m²,d1-5,氟脲嘧啶 500 mg/m²,d1-5,顺铂 20 mg/m²,d1-3。

1.3 观察指标 两组在放疗 3 个月观察近期疗效,按 WHO 标准评价,疗效评价为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、稳定(SD)、进展(PD)。生存期从治疗开始至死亡或末次随访。放疗副反应按照美国肿瘤放疗协作组(RTOG)标准评定。

1.4 随访 治疗结束后 2 年内每 3 个月复查 1 次,2 年后则间隔 6 个月复查 1 次,3 年后则每 1 年复查 1 次。随访时间 5 年,末次随访时间为 2007 年 7 月 30 日,12 例失访,随访率 92.7%,其中单纯放疗组 7 例,同步放化疗组 5 例。失访病例以死亡计算,死亡日期为末次随访日期。

1.5 统计学方法 采用 χ^2 检验和秩和检验。

2 结果

2.1 近期疗效 治疗结束后 3 个月局部肿瘤(原发灶和颈部淋巴结)CR 率、PR 率单纯放疗组分别为 65.9%(56/85)、34.1%(29/85),同步放化疗组

为 87.2%(68/78)、12.8%(10/78),两组 CR 率差异有统计学意义($\chi^2 = 10.14, P < 0.005$)。

2.2 生存率 3 年生存率、3 年无瘤生存率单纯放疗组和同步放化疗组分别为 62.4%、50.6% 与 78.2%、69.2%,5 年生存率、5 年无瘤生存率单纯放疗和同步放化疗分别为 43.5%、32.9% 与 67.9%、51.3%,两组差异均有统计学意义($P < 0.05 \sim P < 0.01$)(见表 2)。

表 2 两组 3 年和 5 年生存和无瘤生存比较(n)

| 分组 | n | 3 年 生存 | 5 年 生存 | 3 年 无瘤生存 | 5 年 无瘤生存 |
|----------|-----|-----------|-----------|-------------|-------------|
| 同步放化疗组 | 78 | 61 | 53 | 54 | 40 |
| 放疗组 | 85 | 53 | 37 | 43 | 28 |
| 合计 | 163 | 114 | 90 | 97 | 68 |
| χ^2 | — | 4.86 | 9.81 | 5.87 | 5.63 |
| P | — | <0.05 | <0.01 | <0.05 | <0.05 |

2.3 局部复发及远处转移情况 单纯放疗组和同步放化疗组 5 年内局部复发率和 5 年内远处转移率分别为 48.2%、30.6%(26/85) 与 32.1%、16.7%。两组差异均有统计学意义($P < 0.05$)(见表 3)。

表 3 两组 5 年内局部复发和 5 年内远处转移比较(n)

| 分组 | n | 5 年内局部复发 | 5 年内远处转移 |
|----------|-----|----------|----------|
| 同步放化疗组 | 78 | 25 | 13 |
| 放疗组 | 85 | 41 | 26 |
| 合计 | 163 | 66 | 39 |
| χ^2 | — | 4.42 | 4.33 |
| P | — | <0.05 | <0.05 |

2.4 毒副反应比较 两组毒副反应比较差异均有统计学意义($P < 0.01$)(见表 4)。

3 讨论

中国是世界上鼻咽癌的高发区,而南方五省又是我国的高发区。在初诊的患者中局部晚期和区域晚期病例占 75% 左右,单纯放疗的 5 年生存率一直徘徊在 25%~50%。局部区域复发和远处转移是其治疗失败的主要原因。放射治疗是一种局部治疗手段,对远处可能存在的亚临床转移灶无能为力,故要改善晚期鼻咽癌的预后,仅依靠单纯放疗是不够的,放化疗联合治疗晚期鼻咽癌成为近年来研究的热点之一。

表4 两组患者毒副反应比较(n)

| 分组 | n | 口腔黏膜反应 | | | | 白细胞减少 | | | | | 胃肠道反应 | | | |
|--------|-----|--------|----|----|----|-------|----|----|----|----|-------|----|----|----|
| | | 0级 | 1级 | 2级 | 3级 | 0级 | 1级 | 2级 | 3级 | 4级 | 0级 | 1级 | 2级 | 3级 |
| 同步放化疗组 | 78 | 1 | 10 | 23 | 44 | 6 | 18 | 29 | 21 | 4 | 18 | 30 | 28 | 2 |
| 放疗组 | 85 | 10 | 17 | 38 | 20 | 30 | 31 | 15 | 8 | 1 | 57 | 19 | 8 | 1 |
| 合计 | 163 | 11 | 27 | 61 | 64 | 36 | 49 | 44 | 29 | 5 | 75 | 49 | 36 | 3 |
| u_c | — | 4.36 | | | | 5.49 | | | | | 5.72 | | | |
| P | — | <0.01 | | | | <0.01 | | | | | <0.01 | | | |

迄今为止尚无临床随机研究结果可以肯定诱导化疗和辅助化疗可提高患者总生存率。国际鼻咽癌研究小组^[1]组织的一多中心研究试验,入组的有339例晚期鼻咽癌患者,随机分为2组,诱导化疗3周期(BEC方案)后加放射治疗,结果显示局部控制率和无瘤生存率诱导化疗组高于单纯放疗组,但3年、5年生存率都无显著提高。亚太临床肿瘤学会^[2]组织的一多中心前瞻性研究表明,诱导化疗后加放射治疗和单纯放疗比较未提高总生存率。Kwong等^[3]对局部晚期鼻咽癌于放疗后行6次辅助化疗,结果显示未能提高3年生存率,Rossir等^[4]随机比较116例单用放疗和113例放疗后辅助化疗6个周期(VCA方案),结果显示生存率无明显提高。高云生等^[5]对局部晚期鼻咽癌,放疗前接受1~3个疗程诱导化疗,放疗后接受2~4疗程辅助化疗,方案为PCF,结果未提高总生存率。

目前认为氟脲嘧啶和顺铂是对鼻咽癌化疗有效的药物,而且也证实它们对放疗有增效或协同作用,故近年来以氟脲嘧啶和顺铂为方案的鼻咽癌放化疗同步成为热点。Lin等^[6]报道63例晚期鼻咽癌同步放化疗(FP方案)总反应率100%,完全反应率90.5%,3年总生存率和无瘤生存率都有提高。Bijesh等^[7]在晚期鼻咽癌同步放化疗荟萃分析研究中得出同步放化疗2年、3年、5年生存率显著优于单纯放疗组,获益率分别为9%、10%和13%,同步放化疗5年局部复发率和远处转移率低于单纯放疗,其有显著意义。另外,也有学者的临床研究结果是否定的,如潘建基等^[8]研究发现同步放化疗未能提高生存率和局控率,可能由于其分组包括早期病例,而早期病例不能从同步放化疗中获益。本组结果显示同步放化疗组完全缓解率(87.2%)优于放疗组(65.9%),3年、5年生存率和3年、5年无瘤生存率均优于放疗组,也降低了5年远处转移率和5年局部复发率。

鼻咽癌放射治疗和化疗均不同程度地带来毒副反应和并发症,主要化疗相关性反应为骨髓抑制和

胃肠道反应,主要放疗相关性反应为黏膜急性炎症。本文同步放化疗中重度黏膜反应、胃肠道反应及白细胞减少均高于单纯放疗组。临床通过对症支持治疗基本都能耐受,同步组中无一例中断放疗。放化疗同步治疗是否还增加远期损伤还有待进一步的研究。

【参考文献】

- [1] Preliminary results of a randomized trial comparing neoadjuvant chemotherapy (cisplatin, epirubicin, bleomycin) plus radiotherapy vs. radiotherapy alone in stage IV (> or = N2, M0) undifferentiated nasopharyngeal carcinoma: a positive effect on progression-free survival. International Nasopharynx Cancer Study Group. VUMCA I trial[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1996, 35(3):463-469.
- [2] Chua DT, Sham JS, Choy D, et al. Preliminary report of the Asian-Oceanian Clinical Oncology Association randomized trial comparing cisplatin and epirubicin followed by radiotherapy versus radiotherapy alone in the treatment of patients with locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma. Asian-Oceanian Clinical Oncology Association Nasopharynx Cancer Study Group [J]. *Cancer*, 1998, 83(11):2270-2283.
- [3] Kwong DL, Sham JS, Au GK, et al. Concurrent and adjuvant chemotherapy for nasopharyngeal carcinoma: a factorial study[J]. *J Clin Oncol*, 2004, 22(13):2643-2653.
- [4] Rossi A, Molinari R, Boracchi P, et al. Adjuvant chemotherapy with vincristine, cyclophosphamide, and doxorubicin after radiotherapy in local-regional nasopharyngeal cancer: results of a 4-year multicenter randomized study [J]. *J Clin Oncol*, 1988, 6(9):1401-1410.
- [5] 高云生, 应红梅, 胡超苏, 等. 局部晚期鼻咽癌放疗与化疗综合治疗的生存分析[J]. *中华放射肿瘤学杂志*, 2007, 16(5):241-244.
- [6] Lin JC, Chen KY, Jan JS, et al. Partially hyperfractionated accelerated radiotherapy and concurrent chemotherapy for advanced nasopharyngeal carcinoma[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1996, 36(5):1227-1236.
- [7] Bijesh RC, 林立平, 张力, 等. 同期化放疗在局部晚期鼻咽癌治疗中的作用: 一项关于Ⅲ期随机对照实验的荟萃分析[J]. *循证医学*, 2007, 7:158-166.
- [8] 潘建基, 林少俊, 吴君心, 等. 不同化疗方案加放射治疗鼻咽癌的远期疗效[J]. *中华放射肿瘤学杂志*, 2000, 9(4):221-224.