

• 研究报告 •

手术联合同步放化疗治疗早期鼻咽癌的前瞻性研究*

司勇锋¹ 陶仲强¹ 张政¹ 覃扬达¹ 周富玲¹ 黄波¹ 陆锦龙¹ 李冰¹ 兰桂萍¹ 翁敬锦¹

[摘要] 目的:探讨手术联合同步放、化疗治疗早期鼻咽癌的疗效。方法:将早期鼻咽癌患者按患者意愿分为手术组(31例)和常规组(73例)。手术组采用手术加同步放、化疗方案治疗,常规组采用同步放、化疗方案治疗。观察指标为:①5年生存率、无瘤生存率;②鼻咽部放射剂量;③口干症的发生率。结果:①总的5年随访率为97.12%,其中手术组失访1例,5年随访率为96.77%;常规组失访2例,5年随访率为97.26%;②104例患者的5年生存率为83.65%(87/104),局部复发率及远处转移率均为9.62%(10/104);③5年生存率和无瘤生存率手术组分别为96.77%(30/31)、93.55%(29/31),常规组分别为78.08%(57/73)、73.97%(54/73),2组比较均差异有统计学意义(均 $P<0.05$);④手术组、常规组鼻咽部放射剂量分别为 (63.90 ± 5.56) Gy、 (71.48 ± 4.18) Gy,2组比较差异有统计学意义($P<0.05$);⑤口干症的发生率手术组为22.58%(7/31),明显低于常规组的65.75%(48/73),2组比较差异有统计学意义($P<0.05$)。结论:手术联合放、化疗治疗早期鼻咽癌,既可提高患者远期生存率,又可减少鼻咽部的放射剂量,降低放射并发症的发生,是早期鼻咽癌有效的综合治疗方案,值得进一步研究。

[关键词] 鼻咽肿瘤;外科手术;口干症;放射治疗;化学治疗

[中图分类号] R739.6 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1001-1781(2012)09-0422-04

A prospective study of surgery combined with concurrent radiochemotherapy in the treatment of patients with early stage nasopharyngeal carcinoma

SI Yongfeng TAO Zhongqiang ZHANG Zheng QIN Yangda ZHOU Fuling
HUANG Bo LU Jinlong LI Bing LAN Guiping WENG Jingjin

(Department of Otorhinolaryngology-Head and Neck Neoplasm, Institute of Nasopharyngeal Carcinoma, the People's Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region, Nanning, 530021, China)

Corresponding author: SI Yongfeng, E-mail: syfklxf@yahoo.com.cn

Abstract Objective: To investigate the clinical value that surgical treatment with comprehensive treatment in treating early stage nasopharyngeal carcinoma. **Method:** Based on the case selection criteria, patients with early nasopharyngeal carcinoma were divided into surgery group and the conventional group according to patients' wishes. Surgery group were treated with surgery plus Radiochemotherapy as a comprehensive treatment while conventional group were treated with Radiochemotherapy. Outcome indices: ①5-year survival rate and 5-year disease-free survival rate; ②Radiation dose to the nasopharynx; ③Incidence of xerostomia. **Result:** ①The overall 5-year follow-up rate was 97.12%; 1 patient was lost to follow-up in surgical group, the 5-year follow-up rate was 96.77%; 2 patients were lost in conventional Group with 5-year rate of 97.26%. ②The 5-year survival rate of 104 patients was 83.65% (87/104). ③The 5-year survival rate and 5-year tumor-free survival rate were 96.77% (30/31) and 93.55% (29/31) in surgical group, 78.08% (57/73) and 73.97% (54/73) in conventional group. There were significant differences between the two groups ($P<0.05$). ④The radiation dose to the nasopharynx in surgery group and conventional group were (63.90 ± 5.56) Gy and (71.48 ± 4.18) Gy, respectively; the dose in surgical group was significantly less than the conventional group, there were statistical significance between the two groups. ⑤The incidence of xerostomia was significantly less in surgical group (22.58%) than conventional group (65.75%), the difference was statistically significant. **Conclusion:** The surgery combined with concurrent chemoradiotherapy is a effective comprehensive therapeutic interchange program for early stage nasopharyngeal carcinoma. These program can increase the long-term survival rate, but also reduce the radiation dose to the nasopharynx and the occurrence of radiation complications. A further aspect is worth consideration.

Key words nasopharyngeal neoplasms; surgery; xerostomia; radiation therapy; chemotherapy

* 基金项目:广西壮族自治区医药卫生科研项目(No:88-17)

¹ 广西壮族自治区人民医院耳鼻咽喉头颈肿瘤科鼻咽癌研究所(南宁,530021)

通信作者:司勇锋, E-mail: syfklxf@yahoo.com.cn

1987年我科开始采用抽签分组法进行手术联合放疗治疗早期鼻咽癌(nasopharyngeal carcinoma, NPC)的前瞻性研究,发现手术组的5年、10年生存率均优于放疗组^[1]。研究过程中我们还发现,手术组1年内的远处转移率高于放疗组。从1998年开始,我们改进治疗方案,采用手术联合同步放、化疗方案治疗早期NPC(I、II期),获得满意的远期疗效(5年生存率),现报告如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料

1998-09—2004-11期间我科共收治NPC患者656例(均经我院病理科确诊)。按UICC(1997)分期方案,I、II期患者144例(21.95%);按病例选择条件,144例I、II期患者中有104例入组。再按患者意愿将104例患者分为手术组(手术加同步放、化疗)和常规组(同步放、化疗)。其中,手术组31例,男23例,女8例;年龄20~60岁,平均(42.23±9.38)岁。低分化鳞状细胞癌29例,中分化鳞状细胞癌1例,低分化腺癌1例;I期7例,II期24例;T₁N₀7例,T₁N₁2例,T₂N₀22例。常规组73例,男53例,女20例;年龄20~60岁,平均(43.90±9.46)岁。低分化鳞状细胞癌72例,中分化鳞状细胞癌1例;I期6例,II期57例;T₁N₀6例,T₁N₁14例,T₂N₀20例,T₂N₁33例。

1.2 病例选择条件

纳入条件:①早期(I、II期)NPC患者;②年龄18~60岁;③K氏评分>80分;④患者同意并在知情同意书上签字。排除条件:①口咽部受侵的T₂期患者;②有严重的肝、肾功能损害和严重的心、脑血管及呼吸系统疾病者;③有出血性疾病、糖尿病等影响治疗的全身性疾病者;④估计依从性差者。剔除条件:①因各种原因不能按计划完成治疗者;②要求退出研究者。

1.3 分组方法

由主管医师向患者介绍2种治疗方案的优缺点,患者及其家属自行选择治疗方案。

1.4 治疗方法

手术组:①采用浅“U”形硬腭入路用电刀切除原发灶^[2],同期行颈淋巴结转移灶(N₁)择区域性颈清扫术;②术后1周内按CF方案给予化疗,剂量按体表面积计算,具体为:卡铂300 mg/m²、d₁、静脉滴注,5-FU 1 000 mg/m²、d₁~d₅、静脉滴注,21 d后重复一次;③术后2周内采用直线加速器进行放疗,设计鼻咽部肿瘤剂量为60~64 Gy/30~32次,颈部剂量为50~60 Gy/25~30次。常规组:①化疗方案和剂量同手术组;②采用直线加速器进行放疗,设计鼻咽部肿瘤剂量为70~74 Gy/35~37次,颈部剂量为50~68 Gy/25~34次。

1.5 随访及观察指标

采用信件、电话、门诊、住院等方法进行随访。具体观察指标为:①5年生存率、无瘤生存率、复发率和远处转移率;②鼻咽部放射剂量;③治疗后5年口干症的发生率和程度^[3],0级:无口干症状;1级:仅夜间睡眠或醒来时有轻度口干;2级:轻度口干但不影响进食及讲话(进食或讲话时不需饮水);3级:经常性口干,进食或讲话时需饮水;4级:严重口干,口腔内烧灼感,吞咽咀嚼困难,需随身带水壶。≥3级诊断为口干症。

1.6 统计方法

应用SPSS 13.0软件包进行统计处理。治疗后的5年生存率、复发率、远处转移率、口干症发生率和程度采用 χ^2 检验进行比较;鼻咽部放射剂量采用 t 检验进行比较。失访按死亡计算。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

104例患者均按计划完成治疗。手术组患者的硬腭切口均一期愈合,语言清晰,无食物反流。总的5年随访率为97.12%,其中手术组失访1例,5年随访率为96.77%;常规组失访2例,5年随访率为97.26%。

2.1 患者术后5年生存、局部复发及远处转移情况的比较

104例患者的5年生存率为83.65%(87/104),局部复发率为9.62%(10/104),远处转移率为9.62%(10/104)。2组患者5年生存、局部复发及远处转移情况的比较见表1。2组T₁N₀₋₁和T₂N₀患者5年生存、局部复发及远处转移情况的比较见表2。常规组的T₁N₀₋₁、T₂N₀和T₂N₁患者5年生存、局部复发及远处转移情况见表3。

2.2 患者死亡情况

手术组5年内除1例失访外,无死亡;常规组5年内除2例失访外,有14例死亡,即原发灶复发死亡1例,颈转移灶复发3例,原发灶加颈转移灶复发1例,原发灶加远处转移1例,颈部加远处转移2例,远处转移5例,其他1例。

2.3 手术组和常规组鼻咽部放射剂量的比较

鼻咽部放射剂量手术组为(63.90±5.56)Gy,常规组为(71.48±4.18)Gy;手术组明显小于常规组($P<0.05$)。

2.4 手术组和常规组患者口干症发生情况的比较

2组5年生存的患者均有不同程度的口干发生。手术组1、2、3、4级口干的发生例数分别为1、22、7、0例,常规组分别为0、9、42、6例。口干症的发生率手术组为22.58%(7/31),明显低于常规组的65.75%(48/73),两者比较差异有统计学意义($P<0.01$)。

表 1 2 组患者 5 年生存、局部复发及远处转移情况的比较

例(%)

组别	例数	生存	无瘤生存	局部复发	远处转移	局部复发并远处转移
手术组	31	30(96.77) ¹⁾	29(93.55) ¹⁾	0 ¹⁾	1(3.23)	0
常规组	73	57(78.08)	54(73.97)	10(13.70)	9(12.33)	3(4.11)

与常规组比较,¹⁾ $P<0.05$ 。表 2 2 组 T₁N₀₋₁、T₂N₀ 患者 5 年生存、局部复发及远处转移情况的比较

例(%)

组别	例数	生存	无瘤生存	局部复发	远处转移	局部复发并远处转移
手术组	31	30(96.77) ¹⁾	29(93.55) ¹⁾	0 ¹⁾	1(3.23)	0
常规组	40	29(72.50)	27(67.50)	6(15.00)	5(12.50)	3(7.50)

与常规组比较,¹⁾ $P<0.05$ 。表 3 常规组 T₁N₀₋₁、T₂N₀ 和 T₂N₁ 患者 5 年生存、局部复发及远处转移情况的比较

例(%)

分期	例数	生存	无瘤生存	局部复发	远处转移	局部复发并远处转移
T ₁ N ₀₋₁ 、T ₂ N ₀	40	29(72.50)	27(67.50)	6(15.00)	5(12.50)	3(7.50)
T ₂ N ₁	33	28(84.85)	27(81.82)	4(12.12)	4(12.12)	1(3.03)

3 讨论

NPC 以低分化鳞状细胞癌多见,对放疗较为敏感。从放射生物学理论看,放疗存在着自身局限性,如放疗后残留、复发、肿瘤远处转移及放射损伤等,严重影响了远期疗效^[4]。研究发现,放、化疗杀灭的是组成大部分肿瘤的分化肿瘤细胞,不能伤害极少量的肿瘤干细胞^[5]。肿瘤干细胞是肿瘤复发的根源,所以临床上应采用与放疗杀癌机制不同的疗法相配合,才有可能提高 NPC 患者的远期疗效。手术作为肿瘤治疗的一大模式,是最直接、最快捷消除肿瘤干细胞的手段。由于 NPC 原发灶位置深在,解剖复杂,加之癌细胞为浸润性生长,边界不清,早期易出现转移,外科治疗难度极大。因此,在目前的条件下,手术不作为首诊 NPC 的常规治疗方案,但这并不是说手术不能参与首诊 NPC 的治疗,只要严格选择病例,在有条件的情况下,手术参与 NPC 综合治疗是可行的。从 1998 年开始,笔者在原有研究^[1]的基础上,采用手术联合放、化疗治疗早期 NPC(I、II 期),获得比同步放、化疗要好的远期疗效。

手术组的 5 年生存率、无瘤生存率明显高于常规组($P<0.05$)。手术与放疗同为肿瘤局部治疗,但两者的杀癌机制不同,联合使用可互补。由于本研究是根据患者意愿进行分组,N₁ 患者除了原发灶切除外,还需进行颈清扫,绝大多数 N₁ 患者不接受手术治疗。因此,笔者进行了分层分析,结果显示:①手术组 T₁N₀₋₁ 和 T₂N₀ 患者的 5 年生存率、无瘤生存率明显高于常规组($P<0.05$);②常规组 T₁N₀₋₁、T₂N₀ 和 T₂N₁ 患者的 5 年生存率、无瘤生存率比较差异无统计学意义。笔者的经验是:

①NPC 手术治疗的难点在于原发灶切除,颈清扫相对简单。T₁、T₂ 病变局限,采用硬腭入路基本可切除之。特别是笔者改进了手术切口^[2],使术野变宽,既可保证切口一期愈合,又可扩大切除范围。②预防性气管切开和原发灶切除同步进行,术中减少了出血,做到术中、术后不输血,缩短了手术时间。③肿瘤边缘的确认主要靠术前 CT 检查和术中组织性状辨认,术中鼻咽腔的肿瘤边缘易辨,深面组织难以辨认;顶后壁以蝶骨底壁和斜坡骨质为界;侧壁以翼内肌为界。肿瘤切除后,电刀碳化术腔。④由于 NPC 为浸润性生长,边界不清,难以确保手术的彻底性,术后放疗必不可少,放疗能杀灭可能残留的肿瘤细胞,但放射剂量可以减小,且术后 2 周内开始放疗。⑤术后化疗有助于预防肿瘤复发和转移,但必须注意使用化疗药物的安全性,在此基础上尽早、足量使用化疗药物。由于化疗对切口愈合有一定的影响,因此术后 5~7 d 开始化疗比较适宜。

手术组鼻咽部放射剂量明显小于常规组($P<0.05$)。有研究表明,放射性脑病的发生率与放射剂量成正比^[6-7]。目前,临床上减少放射性损伤的主要手段是在不影响远期生存率的前提下,尽可能减少正常组织的放疗量,如改进放疗设备和技术^[8-9]、联合其他治疗手段等。恶性肿瘤治疗的远期疗效评价标准是远期生存率和远期生存质量。也就是说,即便远期生存率无明显提高,只要远期生存质量提高就是进步。从本研究结果看,手术联合同步放、化疗治疗早期 NPC,不仅提高了患者的 5 年生存率,而且还可减少治疗后口干症的发生。这或许可以说明,手术参与 NPC 综合治疗是有意

义的,值得进一步研究。

参考文献

- [1] 司勇锋,王培中,陈世强,等. 手术在早期鼻咽癌综合治疗中的作用研究[J]. 中国肿瘤临床,2005,32(3): 158—161.
- [2] 司勇锋,张政,陈世强,等. 改良硬腭进路在中、晚期鼻咽癌综合治疗中的应用[J]. 临床耳鼻咽喉科杂志, 2002,16(3):120—122.
- [3] 王中和,郭高. 三维放疗计划优化技术减少头颈部癌放射性口干症[J]. 实用腔医学杂志,2002,18(7): 488—490.
- [4] 沈瑜,于洪. 乏氧细胞及其在放射治疗中的重要性 [M]//沈瑜,糜福顺. 肿瘤放射生物学. 北京:中国医

药科技出版社,2002:155—174.

- [5] 陈惠,周梁. 肿瘤干细胞的研究概况及在喉癌实体瘤中的应用[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志,2009,44 (1):78—80.
- [6] 秦德兴. 307 例放射脑脊髓病分析[J]. 中华放射学杂志,1983,17(4):289—290.
- [7] 毛志达,黄燕坤. 鼻咽癌放射后放射性脑病 43 例[J]. 癌症,1994,13(1):75—76.
- [8] 霍文艳,颜兴,韩培彦. 涎腺放射损伤的发病机制与治疗[J]. 中华老年口腔医学杂志,2009,7(2):106—109.
- [9] 刘鹤凌,孙爱民,苏宁,等. 鼻咽癌放射治疗后脑损伤 49 例临床分析[J]. 中国肿瘤临床,2009,6(14):781—783.

(收稿日期:2011-01-11)

MCM2 和 Ki-67 及 Rb 蛋白在喉鳞状细胞癌中的表达及意义

蔡开贵¹ 罗英² 李里香² 刘月辉²

[摘要] 目的:探讨微染色体维持蛋白 2(MCM2)、增殖细胞核抗原(Ki-67)和视网膜母细胞瘤易感基因(Rb)与人喉鳞状细胞癌(LSCC)发生、发展和预后的关系。方法:应用免疫组织化学 Elivision™ plus 二步法检测 60 例 LSCC、10 例癌前病变、10 例声带息肉及 10 例癌周正常喉组织中 MCM2 与 Rb 蛋白的表达,同时检测 Ki-67 蛋白在 LSCC 及癌周正常喉组织中的表达并结合临床资料进行分析。结果:①LSCC 中 MCM2 蛋白的表达水平明显高于癌前病变及癌周正常喉组织(均 $P < 0.05$),且与喉癌病理分级、临床分期及淋巴结转移有关(均 $P < 0.05$);LSCC 中 Rb 蛋白表达水平明显低于癌前病变及癌周正常喉组织(均 $P < 0.05$);LSCC 组织中 MCM2 与 Rb 蛋白的表达呈负相关($r = -0.542, P < 0.05$);②LSCC 组织中 Ki-67 蛋白的阳性表达率(76.67%)明显高于癌周正常喉组织(30.00%),差异有统计学意义($P < 0.01$),MCM2、Ki-67 蛋白在 LSCC 中的表达呈正相关($r = 0.596, P < 0.01$),MCM2 与 Ki-67 蛋白的标记指数在生存时间 ≥ 3 年组和 < 3 年组差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论: MCM2 蛋白的表达升高和 Rb 蛋白的表达下降与 LSCC 的发生、发展有关,检测 MCM2 有助于判定 LSCC 的恶性程度及预后。

[关键词] 喉肿瘤;癌,鳞状细胞;微染色体维持蛋白 2;增殖细胞核抗原;视网膜母细胞瘤易感基因

[中图分类号] R739.65 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1001-1781(2012)09-0425-04

Expression and significance of MCM2, Ki-67 and Rb protein in laryngeal squamous cell carcinomas

CAI Kaigui¹ LUO Ying² LI Lixiang² LIU Yuehui²

(¹Department of Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery, the People's Hospital of Guangzhou Huadu District, Guangzhou, 510800, China; ²Department of Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery, the Second Affiliated Hospital of Nanchang University)

Corresponding author: LUO Ying, E-mail: ndly08@tom.com

Abstract Objective: To investigate the expression of MCM2, Ki-67 and Rb and its biological characteristic in human laryngeal squamous cell carcinomas(LSCC). **Method:** The expression of MCM2 protein and Rb protein were detected in 60 cases of LSCC, 10 cases of precarcinoma, 10 cases of vocal cord polyps and 10 cases of normal laryngeal tissues, and Ki-67 protein were detected in 60 cases of LSCC and 10 cases of normal laryngeal tissues by Elivision™ plus immunohistochemical staining, and analyze their relations with clinicopathological characteristics. **Result:** The positive expression rate of MCM2 in LSCC was significantly higher than that in precarcinoma and nor-

¹ 广州市花都区人民医院耳鼻咽喉头颈外科(广州,510800)

² 南昌大学第二附属医院耳鼻咽喉头颈外科

通信作者:罗英, E-mail: ndly08@tom.com