

·临床研究·

新辅助化疗与放疗间断对鼻咽癌总生存的影响*

徐鹭英 潘建基 吴君心 潘才住 林色南 张瑜 林少俊 杨凌
陈传本 张春 郑葳 倪晓雷

摘要 目的:探讨较强烈的新辅助化疗和放疗间断对鼻咽癌患者长期生存的影响。方法:选取1995年1月至1998年12月福建省肿瘤医院1706例鼻咽癌患者接受或不接受新辅助化疗,1081例患者单纯放疗,而625例接受1个疗程较强烈的新辅助化疗。化疗方案以DDP为基础,每14天为1个周期,多为2~3个周期,放疗在最后一次化疗结束后2~5天开始。化疗包括:DDP 80mg/m²分3天(d1~d3)静脉推注;5-FU 750mg/(m²·d),连续5天(d1~d5)静脉滴注。1706例患者中有177例患者由于各种原因造成放疗间断1周以上。分析患者、肿瘤和治疗等因素对长期生存的影响,尤其是新辅助化疗和放疗间断对生存的影响。结果:中位随访时间75个月(6~126个月),失访162例,随访率为90.50%。3年和5年生存率分别为79.2%和67.6%。多因素分析显示性别、年龄、治疗前贫血、肿瘤分期、是否采用新辅助化疗以及放疗是否间断等是影响长期生存的独立预后因素。Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ和Ⅳ期的5年生存率分别为100.0%、75.9%、66.5%和49.3%($P<0.05$)。Ⅲ/Ⅳ期患者中接受与不接受辅助化疗的5年总生存率分别为65.3%(95%CI:0.796~0.869)和60.5%(95%CI:0.755~0.824)($P=0.041$)。放疗间断与放疗不间断的5年总生存率分别为51.69%(95%CI:0.449~0.584)和69.45%(95%CI:0.672~0.717)($P<0.001$)。结论:较强烈的新辅助化疗和放疗过程的不间断是鼻咽癌患者长期生存的有利因素。

关键词 新辅助化疗 放疗间断 鼻咽癌

doi:10.3969/j.issn.1000-8179.2010.21.004

Intensive Neoadjuvant Chemotherapy and a Break in Radiation Treatment May Have a Significant Impact on Overall Survival of Patients with Nasopharyngeal Carcinoma

XU Luying, PAN Jianji, WU Junxin, PAN Caizhu, LIN Senan, ZHANG Yu, LIN Shaojun, YANG Ling, CHEN Chuanben, ZHANG Chun, ZHENG Wei, NI Xiaolei

Corresponding author: PAN Jianji, E-mail: panjianji@126.com

Department of Radiation Oncology, Fujian Medical University, Fujian Provincial Cancer Hospital, Fuzhou 350014, China

Grant support: The Innofund for Talented Youth of Fujian Province (No. 3003J048)

Abstract Objective: To study whether intensive neoadjuvant chemotherapy and a break in radiation treatment have a significant impact on survival in patients with nasopharyngeal carcinoma (NPC) treated with radiotherapy. **Methods:** This study was a retrospective review of 1,706 patients with NPC treated with radiotherapy with or without chemotherapy at a single institution and between January 1995 and December 1998. There were 1,081 patients treated with radiotherapy alone and there were 625 who also received an intensive course of neoadjuvant chemotherapy. Chemotherapy, if given, was cisplatin-based, given every 14 days for 2-3 cycles. The chemotherapy regimen consisted of cisplatin 80 mg/m² by rapid IV infusion given on 3 consecutive days (days 1 to 3) and 5-FU 750 mg/m²/day by IV infusion on days 1 through 5. Radiotherapy normally started within 2-5 days of completion of the last cycle of chemotherapy. A total of 177 out of 1,706 patients had a radiation-free period lasting more than one week. Patient, tumor and treatment factors were analyzed for their significance on long term overall survival (OS). Researchers analyzed whether intensive neoadjuvant chemotherapy and a radiation-free period had a significant impact on survival in patients with nasopharyngeal carcinoma (NPC). **Results:** The median follow-up was 75 months (range 6 to 120 months). The follow-up rate was 90.50% with 162 of the patients not completing follow-up. The 3- and 5-year OS rates were 79.2% and 67.6%, respectively. Multivariate analysis showed that gender, anemia, tumor stage (T stage, N stage, M stage and TNM stage), chemotherapy and radiation-free periods were independent significant factors ($P<0.05$) associated with long-term survival. The 5-year OS rates were 100%, 75.9%, 66.5% and 49.3% for stages I, II, III and IV ($P<0.05$); the 5-year OS rates were 65.3% (95% CI 79.64%-86.94%) and 60.5% (95% CI 75.47%-82.4%) for stage III/IV patients treated with or without neoadjuvant chemotherapy ($P=0.041$); the 5-year OS rates

作者单位:福建医科大学教学医院,福建省肿瘤医院放疗科(福州市350014)

* 本文课题受福建省青年科技人才创新项目资助(编号:2003J048)

通讯作者:潘建基 panjianji@126.com

were 51.7% (95% CI 44.95%-58.43%) and 69.5% (95% CI 67.24%-71.66%) for patients with or without a treatment break ($P<0.001$), respectively. **Conclusion:** Intensive neoadjuvant chemotherapy and continuous radiation treatment seem to be favorable factors associated with long term survival in patients with NPC.

Keywords Neoadjuvant therapy; Radiation break; Nasopharyngeal neoplasms

鼻咽癌相对于其他头颈部鳞癌来说有较明显的地区性、病因和临床过程。鼻咽癌发病率最高的区域是我国华南和南亚地区。在西方国家鼻咽癌不是常见肿瘤,每年低于 $1/10^{5[1]}$ 。而在中国,鼻咽癌的发病率有一个明显的地区差异,中国南方的高发区每年高达 $(11\sim 24)/10^{5[1,2]}$ 。福建省是鼻咽癌的高发区之一,每年有500~700例新诊断的鼻咽癌患者在我们中心接受治疗。鼻咽癌标准的治疗方法是早期采用单纯放疗,晚期采用放化综合治疗^[1,3]。尽管采用了较强的放射治疗(传统治疗),晚期鼻咽癌患者单纯放疗的5年生存率也只有37%~59%^[4,5]。研究表明放化综合治疗与单纯放疗比较,5年生存率可以提高到60.5%~67.0%^[4,6]。

许多因素与鼻咽癌的疗效有关,通常认为性别、年龄、贫血、TNM分期、病理类型、放疗剂量、放射野以及配合化疗等因素影响疗效^[7]。关于放化疗最佳的药物剂量以及顺序安排(如新辅助,同步或辅助化疗)仍然有争议。在本研究的时期中,对晚期鼻咽癌多采用序贯化疗,而我们中心策略是对于晚期患者在较短时间内给予一个较强烈的新辅助化疗,同时在患者治疗反应较大的情况下允许患者适当间断治疗。本研究回顾性探讨该新辅助化疗以及放疗间断对鼻咽癌长期生存的影响。

1 材料与方法

1.1 临床资料

收集1995年1月至1998年12月在福建省肿瘤医院新确诊且经病理证实的接受放疗共1706例鼻咽癌患者,其中男性1267例,女性439例(男:女=2.9:1),中位年龄48岁(10~84岁),患者治疗前均行增强CT扫描。按福州92分期,I期19例,II期403例,III期680例,IVa期548例,IVb期56例。根据2003 WHO鼻咽癌病理分型^[8],1700例患者病理分型均为非角化性癌。

1.2 治疗方案

新辅助化疗+放疗:全组625例接受化疗,其中590例为III/IV期的晚期患者,35例为II期患者。化疗采用以DDP为基础的化疗方案,每14天为1个周期,多为2~3个周期,中位数为2个周期。放疗在最后一次化疗结束后2~5天开始:DDP 80mg/m²分3天(d1~d3)静脉推注,每次15~20min内完成;5-FU 750mg/(m²·d),连续5天(d1~d5),每天12h以上静脉滴注。所有患者均给予预防性止吐治疗,包括5-羟色胺-3受体抑制剂,每周评价化疗不良反应。患者

无严重的不良反应,白细胞 $>3\ 000/\text{mm}^3$ 及血小板 $>100\ 000/\text{mm}^3$ 并可以耐受化疗的,将继续下一个周期化疗,是否进行第3个周期的化疗亦取决于血常规和患者的耐受情况,但不降低化疗剂量。放射治疗同单纯放疗组。

单纯放疗:1081例接受单纯放疗,其中694例III/IV期患者由于各种原因(如经济原因,心肺疾病,患者对化疗拒绝等)未能接受化疗。全部患者均采用二维常规外照射根治性放疗,2Gy/天,5次/周,总剂量为DT 70Gy左右,原发灶在照射70Gy后仍然残留者,追加剂量至80Gy左右,中位剂量为72.5Gy(64~90Gy)。颈部淋巴结转移和未转移的区域照射剂量分别为66Gy和50Gy,转移淋巴结在照射66Gy后仍然有可触及的残留灶时,用9e电子束追量至70~74Gy,以上照射技术见文献[9]。

间断治疗:治疗反应较大的情况下允许患者适当间断治疗。总共有177例患者由于各种治疗反应而造成放疗间断超过1周以上,其中配合新辅助化疗组98/625例,未配合化疗组79/1081例。严重的不良反应包括III度以上的急性放射性口腔黏膜炎和III度以上的急性骨髓抑制。急性放射性口腔黏膜炎的处理包括镇痛、营养支持治疗。

1.3 随访

失访162例,随访率为90.5%。从放疗结束到放疗后5年,每3~6个月随访1次,5年后则每年随访1次。每次随访内容包括:直接纤维鼻咽镜检查、颈部触诊和颅神经检查;放疗后2~6个月将行1次鼻咽及颈部淋巴结的CT增强扫描,将作为1个治疗后的基础影像,以后每年检查1次CT或根据临床需要。

1.4 统计学处理

采用SPSS 11.5统计软件进行Kaplan-Meier法生存率计算和Logrank法检验,以Logrank法行单因素预后分析、Cox比例风险模型行多因素预后分析余用 χ^2 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。生存时间从治疗开始(放疗或化疗)至死亡。

2 结果

2.1 疗效及不良反应

中位随访时间75个月(6~126个月)。治疗结束时仍有局部肿瘤残留者432例,其中单纯鼻咽残留者30例(2.0%),单纯颈部残留者379例(25.0%),鼻咽部和颈部同时残留者23例。

严重的不良反应包括III度以上的急性放射性口

腔黏膜炎 237 例(13.9%),其中口腔严重溃疡 47 例(2.7%);Ⅲ度以上的放射性皮炎 133 例(7.8%),以及Ⅲ度以上的急性骨髓抑制 120 例(7.0%)。根据治疗需要予以适当的治疗间断。共 177 例患者由于各种放射反应(如放射性口腔炎)而造成放疗间断超过 1 周以上,其中配合新辅助化疗组 98/625 例,而未配合化疗组 79/1 081 例($P<0.001$)。

2.2 单因素分析

1、3 和 5 年总生存率分别为 94.0%、79.2% 和 67.6%。而Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ和Ⅳ期的 5 年总生存率分别为 100.0%、75.9%、66.5%和 49.3%。单因素分析患者、肿瘤以及治疗等因素。结果显示:年龄、性别、治疗前贫血、高血压、TNM 临床分期、T 分期、N 分期、M 分期、治疗结束原发灶或颈部淋巴结残留者以及新辅助化疗、放疗间断大于 1 周等因素与总生存显著相关。放射剂量在本组患者中不是一个影响疗效的预后因素。

2.3 多因素分析

Cox 多因素回归分析结果则提示:影响鼻咽癌放射治疗长期生存的独立预后因素包括 T 分期、N 分期、M 分期、TNM 临床分期、放疗是否间断、新辅助化疗与否、性别、年龄和放疗前是否贫血等。配合新辅助化疗与不配合新辅助化疗的 5 年总生存率分别为 68.87% (95% CI: 0.662 ~ 0.715) 和 63.67% (95% CI: 0.615 ~ 0.658) ($P<0.05$)。放疗间断与放疗不间断的 5 年总生存率分别为 51.69% (95% CI: 0.449 ~ 0.584) 和 69.45% (95% CI: 0.672 ~ 0.717) ($P<0.001$), 见图 1。

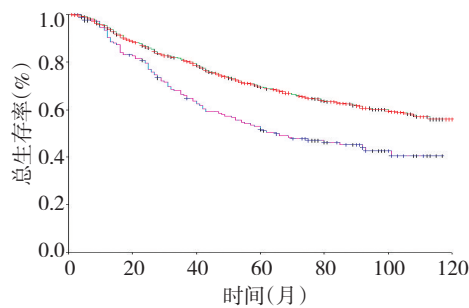


图1 治疗间断对总生存的影响
Figure 1 The impact of treatment break on overall survival

2.4 晚期患者的化疗疗效

1 284 例为Ⅲ/Ⅳ期的晚期患者,其中接受新辅助化疗为 590 例(625 例化疗患者中 35 例为Ⅱ期患者),余 694 例Ⅲ/Ⅳ期患者未接受化疗。表 1 比较了Ⅲ/Ⅳ期晚期患者接受与不接受新辅助化疗两组的一般情况。从表 1 中可以看出,临床分期、治疗前高血压、治疗前贫血两组患者无显著性差异,但在 T、N、M 期以及年龄、性别上两组基线欠均衡。配合新辅助化疗与不配合新辅助化疗的 5 年总生存率分别为 65.3%

(95% CI: 0.800 ~ 0.869) 和 60.5% (95% CI: 0.755 ~ 0.824) ($P=0.041$), 见图 2。

表1 晚期(Ⅲ/Ⅳ期)鼻咽癌患者化疗与不化疗组的一般情况比较

项目		化疗(n=590)	无化疗(n=694)	χ^2/t	P 值
T 分期	T ₁	48	30	122.2	0.000
	T ₂	278	145		
	T ₃	115	208		
	T ₄	149	311		
N 分期	N ₀	30	176	295.5	0.000
	N ₁	61	237		
	N ₂	363	253		
	N ₃	136	26		
M 分期	M ₀	546	684	25.2	0.000
	M ₁	44	12		
临床分期	Ⅲ	321	358	1.019	0.313
	Ⅳ	269	336		
性别	男	464	503	6.52	0.011
	女	126	191		
高血压	无	554	645	0.474	0.491
	有	36	49		
年龄(岁)*		44.23 ± 11.80	47.54 ± 12.50	4.85	0.000
血红蛋白(g/L)*		124.53 ± 18.79	123.82 ± 19.93	1.82	0.069

*为 t 检验,其余为 χ^2 检验

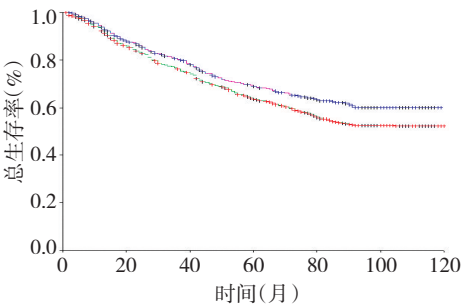


图2 新辅助化疗对Ⅲ/Ⅳ患者总生存率的影响
Figure 2 Effect of neoadjuvant chemotherapy on overall survival of stage Ⅲ/Ⅳ patients

3 讨论

本研究结果显示许多因素影响鼻咽癌患者的长期生存,除了进一步证实肿瘤分期和患者本身的一些因素以外,还表明较强烈的新辅助化疗与放疗间断也是影响鼻咽癌的显著预后因素。

本组患者治疗的长期生存情况和患者分期的分布情况与最近发表的一些文献结果相符。其中Ⅲ~Ⅳ期患者占 75.3%,相似于其他文献报道的 70%~75% 的Ⅲ~Ⅳ期鼻咽癌的占有率^[10]。本组 5 年总生存率为 67.6% 与近期报道的采用 2D 放射治疗技术

64.4%~67.4%的生存结果相似^[11,12],比先前华南地区报道60%的5年生存率有所提高^[13]。这种提高有可能受益于CT/MRI等影像诊断技术的进步以及放疗质量控制水平的提高。

头颈部肿瘤放疗前贫血是影响疗效的预后因素,这一点已经比较明确^[14,15]。正如Vaupel等^[16]报道,这是因为贫血降低了给氧的能力,使得肿瘤细胞处于乏氧状态,从而降低了放射敏感性。贫血将明显影响鼻咽癌的治疗效果,所以要求我们在治疗前尽可能纠正贫血。

鼻咽癌新辅助化疗的价值仍然是有争议的。本文选择了一些重要的前瞻性研究结果总结于表2^[5,6,17]。理论上,新辅助化疗的优势在于化疗药物将通过的是一个尚无破坏的、相对完整的血管床,这使得药物可以达到一个较好的分布,利于更好的减少肿瘤负荷,杀灭微小转移灶^[18,19]。既往研究结果中新辅助化疗不能显示出它长期生存的优势,其多为每3~4周为1个周期的化疗方案。本研究采用了一个较强烈的新辅助化疗方案,Ⅲ/Ⅳ期患者其5年生存率从60.5%上升到65.3%,提高了4.8%,差异有统计学意义,这不同于以前的其他报道^[5,17]。此结果可能由于

我们采用较强烈化疗方案:每14天为1个周期,放疗开始是在最后1个周期化疗结束后2~5天,即第21~24天(或第35天),这时间比其他方案明显缩短^[4,5,17]。目前,Ⅲ/Ⅳ期的鼻咽癌常规配合化疗,许多研究者相信同步放化疗对晚期鼻咽癌的疗效起到一个重要的作用(表2)^[20-23]。然而,如果仅采用同步放化疗,无论是每周1次的低剂量“增敏”化疗,还是每3周1次的系统化疗,对远处转移的作用都是有限的。Brockstein等^[24]报道了一个晚期头颈部肿瘤放化疗的Ⅱ期临床试验结果,采用较强的同步化疗方案及加速超分割放疗,5年局部区域失败率由31%降到17%,但由于未行诱导化疗,其远处转移率由13%上升到22%。或许,在同步放化疗后再进一步采用辅助化疗,同样有利于预防远处转移,但在亚洲人中,辅助化疗的依从性普遍较差^[25,26]。所以,新辅助化疗在预防远处转移这方面所起到的作用是值得进一步研究的。由于本研究是回顾性分析,表1显示的两组患者尽管在临床分期上无明显差异,但在T、N、M期以及年龄、性别上两组基线不均衡,因此我们将进一步进行一个随机的前瞻性研究,以确定这样的新辅助化疗加上放疗是否优于单纯放疗。

表2 鼻咽癌放化综合治疗前瞻性随机研究的结果

Table 2 Results of randomised prospective studies on application of chemotherapy and radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma

试验[参考文献]	类型	治疗方式	例数	OS(%)	P值	DFS(%)	RFS(%)	P值
IG-0099[4]	Conc/Adj	RT	69	37(5年)	0.001	29(5年)	—	<0.001
		C+RT	78	67(5年)		58(5年)	—	
广州[5]	Neo	RT	228	56(5年)	0.11	—	49(5年)	0.05
		C+RT	228	63(5年)		—	59(5年)	
AOCOA+广州[6]	Neo	RT	392	58.1(5年)	0.092	—	42.7(5年)	0.014
		C+RT	392	61.9(5年)		—	50.9(5年)	
AOCOA[17]	Neo	RT	87	67(5年)	0.68	—	42(5年)	0.13
		C+RT	92	70(5年)		—	53(5年)	
台湾[20]	Conc	RT	143	52.4(5年)	0.002	53(5年)	—	0.053
		C+RT	141	72.3(5年)		71.6(5年)	—	
QMH[21]	Factorial	RT	55	83(3年)	—	61(3年)	—	
		Conc	53	84(3年)	NS	69(3年)	—	
	Conc/Adj	Adj	54	71(3年)	NS	54(3年)	—	NS
		Conc/Adj	57	89(3年)	NS	70(3年)	—	
NPC_9901[22]	Conc/Adj	RT	176	78(3年)	0.97	61(3年)	—	0.1
		C+RT	178	78(3年)		70(3年)	—	

OS:总生存率,DFS=无瘤生存,RFS:无复发生存,Neo:新辅助化疗,Conc:同步化疗,Adj:辅助化疗,NS:无显著意义,AOCOA:亚太地区临床肿瘤协作组,QMH:香港玛丽医院

正如我们已经知道的,在非鼻咽癌的头颈部肿瘤中,总治疗时间(OTT)是一个重要的预后因素^[14,27]。在常规分割放疗中,放疗间断1周,将造成局控率下降10%~12%,此外,无论原发灶大小及分割剂量多

少,放疗间断1天都会使局控率降低1.4%^[27]。然而,放疗间断对鼻咽癌疗效的影响却罕见报道。我们的研究结果显示,放疗间断是影响长期生存的独立预后因素,本研究中有177/1706例(10.37%)因各种原

因造成放疗间断大于1周以上,这是迄今为止,报道鼻咽癌放疗间断对生存影响最大的一组患者之一,该组患者的5年生存率比不间断组降低18%,而化疗组的放疗间断患者明显多于不化疗组($P<0.01$),是否诱导化疗也相似于同期化疗,会增加口腔放射性黏膜炎的发病率。Rosenthal^[28]提出在头颈部肿瘤放疗或同期放化疗时,往往合并放射性黏膜炎,因而导致非计划的治疗间断,而任何治疗间断都将造成肿瘤再增殖,最终导致局部控制和生存率的下降,因而高强度治疗方案的潜在优势,也将由于治疗间断而失去其预期的意义。因此,我们应严格要求患者治疗按计划、按时进行,尽量避免放疗间断的发生。由于放射性口腔、口咽黏膜炎是“非计划”性放疗间断的主要原因,我们应在放疗过程中注意加强口腔卫生、口腔口咽正常黏膜的低熔点铅挡或尽量采用调强放射治疗,必要时治疗全程放置鼻饲管。当然,由于本研究放疗间断组和放疗不间断组两组样本量相差较大,我们今后将继续此项研究,相信会有更多的研究进一步证实这一点。

总之,较强烈的新辅助化疗与放疗不间断对鼻咽癌疗效带来的有利影响是与鼻咽癌的肿瘤生物学理论相一致的。自从运用了调强放射治疗以来,鼻咽癌的局部控制率明显提高,如何减少和降低远处转移,成为一个突出的问题。因此,关于如何合理的配合化疗、放化疗最佳的顺序安排以及药物剂量(如新辅助、同步或辅助化疗)的这方面研究将是值得我们共同探讨的。

参考文献

- 1 Wei WI, Sham JS. Nasopharyngeal Carcinoma[J]. Lancet, 2005, 365(9476): 2041–2054.
- 2 刘奕龙,曹卡加,马国胜,等.广州市鼻咽癌发病率和死亡率[J].中国肿瘤,2008,17(7):563–564.
- 3 赵 充,管迅行.鼻咽癌放化综合治疗临床研究现状[J].中华肿瘤防治杂志,2006,13(6):61–64.
- 4 Ensley JF, Youssef E, Kim H, et al. Locally advanced nasopharyngeal cancer[J]. Curr Treat Options Oncol, 2001, 2(1): 15–23.
- 5 Ma J, Mai HQ, Hong MH, et al. Results of a prospective randomized trial comparing neoadjuvant chemotherapy plus radiotherapy with radiotherapy alone in patients with locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma[J]. J Clin Oncol, 2001, 19(5): 1350–1357.
- 6 Chua DT, Ma J, Sham JS, et al. Long-term survival after cisplatin-based induction chemotherapy and radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma: a pooled data analysis of two phase III trials[J]. J Clin Oncol, 2005, 23(6): 1118–1124.
- 7 Chua DT, Sham JS, Choy D. Prognostic impact of hemoglobin levels on treatment outcome in patients with nasopharyngeal carcinoma treated with sequential chemoradiotherapy or radiotherapy alone[J]. Cancer, 2004, 101(2): 307–316.
- 8 殷蔚伯,余子豪,徐国镇,等,主编.肿瘤放射治疗学[M].第4版.北京:北京协和医科大学出版社,2007:448.
- 9 林少俊,潘建基,吴君心,等.鼻咽癌外照射加腔内近距离超分割推量照射的远期疗效分析[J].癌症,2007,26(2):208–211.
- 10 胡超苏,许婷婷.鼻咽癌放化综合治疗进展[J].中国癌症杂志,2008,18(9):667–671.
- 11 高剑铭,曾益新,崔念基,等.915例单纯根治放疗鼻咽癌分期系统比较及建议(一)—对92福州分期的校验[J].癌症,2005,24(10):1165–1172.
- 12 高云生,胡超苏,应红梅,等.1837例鼻咽癌疗效的回顾性分析[J].中华放射肿瘤学杂志,2008,17(5):335–339.
- 13 Ma J, Mai HQ, Hong MH, et al. Is the 1997 AJCC stage system for nasopharyngeal carcinoma prognostically useful for Chinese patient populations[J]? Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2001, 50(5): 1181–1189.
- 14 Rades D, Stoeck M, Kazic N, et al. Locally advanced stage IV squamous cell carcinoma of the head and neck: impact of pre-radiotherapy hemoglobin level and interruptions during radiotherapy[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2008, 70(4): 1108–1114.
- 15 Prosnitz RG, Yao B, Farrell CL, et al. Pretreatment anemia is correlated with the reduced effectiveness of radiation and concurrent chemotherapy in advanced head and neck cancer[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2005, 61(4): 1087–1095.
- 16 Vaupel P, Mayer A, Höckel M. Impact of hemoglobin levels on tumor oxygenation: the higher, the better[J]? Strahlenther Onkol, 2006, 182(2): 63–71.
- 17 Chua DT, Sham JS, Choy D, et al. Patterns of failure after induction chemotherapy and radiotherapy for locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: the Queen Mary Hospital experience[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2001, 49(5): 1219–1228.
- 18 Oh JL, Vokes EE, Kies MS, et al. Induction chemotherapy followed by concomitant chemoradiotherapy in the treatment of locoregionally advanced nasopharyngeal cancer[J]. Ann Oncol, 2003, 14(4): 564–569.
- 19 Garden AS. Is there still a role for induction chemotherapy for head and neck cancer[J]? J Clin Oncol, 2005, 23(6): 1059–1060.
- 20 Lin JC, Jan JS, Hsu CY, et al. Phase III study of concurrent chemoradiotherapy versus radiotherapy alone for advanced nasopharyngeal carcinoma: positive effect on overall and progression-free survival[J]. J Clin Oncol, 2003, 21(4): 631–637.
- 21 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.
- 22 Lee AW, Lau WH, Tung SY, et al. Preliminary results of a randomized study on therapeutic gain by concurrent chemotherapy for regionally-advanced nasopharyngeal carcinoma: NPC-9901 Trial by the Hong Kong Nasopharyngeal Cancer Study Group[J]. J Clin Oncol, 2005, 23(28): 6966–6975.
- 23 Baujat B, Audry H, Bourhis J, et al. Chemotherapy in locally advanced nasopharyngeal carcinoma: an individual patient data meta-analysis of eight randomized trials and 1753 patients[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2006, 64(1): 47–56.
- 24 Brockstein B, Haraf DJ, Rademaker AW, et al. Patterns of failure, prognostic factors and survival in locoregionally advanced head and neck cancer treated with concomitant chemoradiotherapy: a

- 9-year, 337-patient, multi-institutional experience[J]. *Ann Oncol*, 2004, 15(8): 1179-1186.
- 25 Demizu Y, Sasaki R, Soejima T, et al. Efficacy and feasibility of cisplatin-based concurrent chemoradiotherapy for nasopharyngeal carcinoma[J]. *Jpn J Clin Oncol*, 2006, 36(10): 620-625.
- 26 田野,蔡清洪,岑信棠,等.局部晚期鼻咽癌同期放化疗的疗效分析[J]. *中华肿瘤杂志*, 2005, 27(7): 429-431.
- 27 Besic NS, Hendry J, Jeremic B. Effects of prolongation of overall treatment time due to unplanned interruptions during radiotherapy of different tumor sites and practical methods for compensation[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2007, 68(3): 654-661.
- 28 Rosenthal DI. Consequences of mucositis-induced treatment breaks and dose reductions on head and neck cancer treatment outcomes[J]. *J Support Oncol*, 2007, 5(9 Suppl 4): 23-31.
- (2010-03-02收稿)(2010-07-05修回)
(邢颖校对)

·病例报告与分析·

左肺下叶所谓肺硬化性血管瘤癌变1例

段惠佳 赵 杨 邢恩鸿 申兴斌

关键词 所谓肺硬化性血管瘤 癌变 肺

doi:10.3969/j.issn.1000-8179.2010.21.015

患者,女,43岁,间断左胸疼痛4年,活动后加重,伴低热、乏力、盗汗,无明显咳嗽、咳痰、胸闷、憋气症状。曾抗炎治疗1周无明显好转,抗结核治疗2年,症状有所减轻,停药1年后症状复现,影像学检查示左肺下叶近胸膜处团片状占位,内有钙化影,病变区葡萄糖代谢轻度增高。门诊以“左肺下叶肿物”收入院,行肿物楔形切除术。

病理检查肺组织大小6cm×4cm×3cm,内可见直径约2cm实性肿物,边界较清,切面质实软韧不等,灰白到黄褐色。镜检可见病变区主要由立方细胞及圆形或多角形细胞组成,其间透明状、泡沫样细胞亦不少见。立方细胞胞质嗜酸性,核小而圆或卵圆形,染色深。圆形细胞或多角形细胞形态较一致,胞质淡染,透亮或略嗜酸性,核圆或卵圆,可见小核仁。两种细胞均有部分异型性。病变区可看到复杂的乳头,表面被覆立方细胞,乳头间质可见大量圆形肿瘤细胞。也可见圆形细胞排列紧密形成实性团块状,部分瘤细胞胞质透亮。另见瘤细胞间大量血管样腔隙,腔壁被覆立方细胞,腔内可见大量红细胞。部分区域由立方细胞,圆形细胞构成筛网状结构,似腺样囊性癌样改变,且细胞核异型性较明显。也可见异型细胞三五成团排列,形成腺管样结构。筛网状结构及腺样结构伴有间质浸润,弥漫排列。病理诊断:所谓肺硬化性血管瘤伴腺癌癌变。

免疫组化结果为硬化性血管瘤区域乳头、裂隙表面被覆立方上皮样细胞CK(+),间质圆形细胞Syn(+),Vimentin(+),CgA灶性(+),CK(-);腺癌区域CK(+),EMA(+),癌巢边缘圆形细胞Syn(+),Vimentin(+),CgA灶性(+)

小结 所谓肺硬化性血管瘤(S-SHL)是一种少见的肿瘤,近年来一致认为其是一种肺的良性肿瘤,但近期文献报道

有发生淋巴结转移者,也有同一肺叶肺癌合并硬化性血管瘤的报道^[1]。现尽管已有很多S-SHL的形态描述,但迄今为止,它的组织发生起源仍存在争议。目前,越来越多的研究表明其来源于上皮可能性较大。Niho等^[2]用分子生物学微切割技术证明,S-SHL的立方上皮细胞及圆形细胞来自同一克隆,即立方上皮细胞由圆形细胞分化而来。有研究曾应用激光捕获显微切割技术及X染色体连锁的雄激素基因(AR)和磷酸甘油酸酯酶基因(PGK)多态性的克隆性分析技术,证实了S-SHL组织中多角形细胞和表面立方细胞有相同的起源^[3];同时检测了两种主要细胞的p53基因突变及p53蛋白的表达情况,提出了PSH可能具有潜在的恶性生物学行为^[4]。

本例病理具有S-SHL特征性结构,但局部出现筛网样结构,弥漫实性区域,且细胞异型,间质明显浸润,不能仅仅考虑为良性肿瘤,结合免疫组化结果,考虑为所谓肺硬化性血管瘤伴腺癌癌变。目前国内外尚无相关报道,此病例的发现证明所谓肺硬化性血管瘤是一种具有恶性潜能的肿瘤,可发生癌变。但由于临床病例资料罕见,缺少随访资料,尚不能评其预后及生存率,有关S-SHL的性质及预后仍需进一步研究。

参考文献

- 1 马小梅,刘惠敏.同一肺叶肺癌合并硬化性血管瘤1例[J]. *诊断病理学杂志*, 2009, 16(1): 68-69.
- 2 Niho S, Suzuki K, Yokose T, et al. Monoclonality of both pale cells and cuboidal cells of sclerosing hemangioma of the lung[J]. *Am J Pathol*, 1998, 152(4): 1065-1069.
- 3 齐凤杰,张秀伟,张永兴,等.所谓肺硬化性血管瘤组织中两种主要细胞的雄激素受体、磷酸甘油酸酯酶基因多态性分析[J]. *中华病理学杂志*, 2006, 35(5): 267-271.
- 4 齐凤杰,张秀伟,张永兴,等.p53蛋白表达和基因突变在所谓肺硬化性血管瘤组织中的意义[J]. *中国肺癌杂志*, 2006, 9(2): 147-151.

(2010-04-16收稿)(2010-08-20修回)

(王展宏校对)