

- 14 Fang Y, Gu X, Li Z, *et al.* Mir - 449b Inhibits the proliferation of sw1116 colon cancer stem cells through downregulation of Cend1 and E2f3 expression[J]. *Oncol Rep*, 2013, 30(1): 399 - 406
- 15 Ye W, Xue J, Zhang Q, *et al.* Mir - 449a functions as a tumor suppressor in endometrial cancer by targeting Cdc25a[J]. *Oncol Rep*, 2014, 32(3): 1193 - 1199
- 16 King J, Moskowitz PG, Burgon PG, *et al.* E2f3 plays an essential role in cardiac development and function[J]. *Cell Cycle*, 2008, 7(23): 3775 - 3780
- 17 Giangrande PH, Zhu WC, Nevins JR. E2fs link the control of G1/S and G2/M transcription[J]. *EMBO J*, 2004, 23:4615 - 4626
- 18 Miles WO, Tschop K, Herr A, *et al.* Pumilio facilitates mirna regulation of the E2f3 oncogene[J]. *Genes Dev*, 2012, 26(4): 356 - 368
- (收稿日期:2014 - 12 - 03)
- (修回日期:2015 - 01 - 02)

调强放疗模式下青年鼻咽癌患者的预后分析

陈荔莎 张恩环 吴君心 许雨虹 陈传本

摘要 目的 探讨调强放疗(intensity - modulated radiotherapy, IMRT)模式下青年鼻咽癌患者的生存分析与预后因素。**方法** 回顾性分析 2004 年 1 月 ~ 2007 年 12 月在笔者医院接受 IMRT 的青年鼻咽癌患者(年龄 ≤ 35 岁)的临床资料,进行相关预后分析。**结果** 101 例患者 5 年无局部区域复发生存率、总生存率(OS)、无远处转移生存率(DFFS)及无瘤生存率(DFS)分别为 93.8%、85.0%、79.9% 和 76.6%。多因素分析表明 N 分期是 OS($P = 0.018$)、DFFS($P = 0.001$)及 DFS($P = 0.003$)的独立预后因素。性别在本研究中是 DFFS($P = 0.050$)的独立预后因素。**结论** IMRT 治疗青年鼻咽癌可获得较好的局部区域控制率及总生存率, N 分期是影响青年鼻咽癌调强放疗远期疗效的相关预后因素, 远处转移是治疗失败的主要原因。

关键词 青年鼻咽肿瘤 放射疗法 调强适行 预后

中图分类号 R4 **文献标识码** A **DOI** 10.11969/j.issn.1673-548X.2015.08.014

Prognostic Analysis of Intensity - modulated Radiotherapy (IMRT) for Nasopharyngeal Carcinoma in Young Adult Patients. Chen Lisha, Zhang Enhuan, Wu Junxin, *et al.* Department of Radiation Oncology, Cancer Hospital of Fujian Medical University, Fujian 350014, China

Abstract Objective To evaluate the treatment outcome and prognostic factors of young adults with nasopharyngeal carcinoma under intensity - modulated radiotherapy(IMRT). **Methods** One hundred and one nasopharyngeal carcinoma patients of young adults (35 years old or below) who were treated by IMRT at our institution from January 2004 to December 2007 were reviewed and analyzed. **Results** The median follow - up for all 101 patients was 70.3 months (range, 7.5 - 110.5 months). The 5 - year local - regional recurrence - free survival (LRRFS), overall survival (OS), distant metastasis free survival (DMFS), and disease - free survival (DFS) were 93.8%, 85.0%, 79.9% and 76.6%, respectively. Multivariate factors analyses revealed that N classification was the significant prognosticator for OS ($P = 0.018$), DMFS ($P = 0.001$), DFS ($P = 0.003$) and gender was an independent prognostic factor for DMFS ($P = 0.050$). Chemotherapy failed to benefit treatment outcome ($P > 0.05$). **Conclusion** Intensity - modulated radiotherapy seems to lengthen 5 - year OS and to achieve a reasonable local - regional control in young adults nasopharyngeal carcinoma patients. N classification was the related prognostic factor influencing the long - term curative effect of IMRT of the youth with nasopharyngeal carcinoma, and distant metastasis remained the dominant failure pattern of our series.

Key words Youth with nasopharyngeal neoplasm; Radiotherapy; Intensity - modulation plan; Prognosis

鼻咽癌是我国常见的头颈部恶性肿瘤之一,放射治疗是其主要的治疗手段^[1]。调强放疗(intensity - modulated radiotherapy, IMRT)技术的应用,明显提高鼻咽癌患者的局控率,并降低放疗的不良反应^[2,3]。

Xiao 等^[4]、肖光莉等^[5]研究提示年龄 < 45 岁的男性鼻咽癌患者疾病无进展生存率、无远处转移生存率低于 > 45 岁的患者。青年鼻咽癌发生率不高,目前相关报道极少。本研究回顾性分析笔者医院近年来收治的年龄 18 ~ 35 岁的 101 例鼻咽癌经调强放疗后的生存情况及分析相关预后因素。

材料与方法

1. 一般临床资料:2004 年 1 月 ~ 2007 年 12 月笔者医院

基金项目:福建省自然科学基金资助项目(2010J01137)

作者单位:350014 福州,福建医科大学教学医院、福建省肿瘤医院头颈放疗科

通讯作者:陈传本,电子信箱:chchben@sina.cn

收治初诊经病理证实为鼻咽癌,年龄 ≤ 35 岁的患者 101 例,年龄 18~35 岁,中位年龄 30 岁,均接受调强放疗。根据患者的临床资料及影像报告,采用国际抗癌联盟 2010 年分期(AJCC 第 7 版)进行分期。详细资料见表 1。

表 1 101 例儿童及青年人鼻咽癌的临床资料分布

内容	n (%)
性别	
男性	67 (66.3)
女性	34 (33.7)
T 分期	
1~2	33 (32.7)
3~4	68 (67.3)
N 分期	
0~1	68 (67.3)
2~3	33 (32.7)
AJCC 分期(第 7 版)	
I~II 期	24 (23.8)
III~IVa 期	77 (76.2)
化疗周期	
<4	79 (77.2)
≥ 4	22 (22.8)
放疗中断天数(天)	
<5	91 (90.1)
≥ 5	10 (9.9)

2. 治疗方法:101 例患者均采用调强放疗,根据治疗需要联合化学治疗。(1)调强放疗:所有患者术前均行增强 CT 扫描,取仰卧位热塑面罩固定头颈肩部,范围从头顶至锁骨头下 2cm,层距、层厚均为 3mm。扫描图像资料输入三维治疗计划系统逐层进行肿瘤体积轮廓勾画,勾画完成后三维治疗计划系统自动进行三维重建。GTV-T 定义为鼻咽部原发灶,GTV-N 定义为颈部淋巴结转移灶。高危临床靶体积 CTV1 定义为 GTV-T 外扩 5~10mm,包括整个鼻咽黏膜(黏膜下 5mm),低危临床靶体积 CTV2(预防照射区)包括鼻咽腔、咽旁间隙、鼻腔的后 1/3、上颌窦后部、翼腭窝、颅底、部分后组筛窦、部分颈椎或斜坡以及。CTV-N 定义为双上颈部淋巴结引流区。蝶窦下半部分 CTV 在接近脑干、脊髓方向勾画时均相应缩小至 GTV-T 外 3mm。计划靶体积 PTV 中 PTV-T、PTV-N、PTV1、PTV2 分别为 GTV-T、GTV-N、CTV1、CTV2 外扩 3mm 构成。周边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、下颌骨等。PTV-T、PTV1、PTV-N、PTV2 处方剂量分别为 66.0~68.2、60.0~62.0、54.0~55.8、54.0~55.8Gy^[1]。如果放疗中复查原发肿瘤消退不满意或因各种原因出现治疗中断,予原发肿瘤适当追量。(2)化疗:根据肿瘤分期 95 例 T₃~T₄ 或 N₁~N₃ 患者接受诱导化疗,32 例予同步化疗;23 例接受辅助化疗。诱导化疗及辅助化疗方案主要为紫杉醇+顺铂;同步化疗方案为单药顺铂。

3. 统计学方法:采用 SPSS 17.0 统计软件进行数据处理,采用 Kaplan-Meier 法计算生存率并应用 Log-rank 法检验,COX 回归模型行多因素预后分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 随访:截至 2013 年 3 月,随访率 100%。共有 15 例患者死亡,20 例患者出现远处转移,肺转移 8 例、肝转移 6 例、骨转移 8 例;仅 5 例出现局部复发,其中 1 例同时出现区域复发;仅 2 例患者同时存在复发(其中 1 例为局部与区域复发并存)及远处转移。

2. 生存率:全组 1、3、5 年总生存率(OS)分别为 98.0%、89.1%、85.0%,中位生存时间 70 个月。1、3、5 年无局部区域复发生存率分别为 99.1%、97.2%、93.8%。1、3、5 年无远处转移生存率(DFS)分别为 90.6%、81.9%、79.9%。1、3、5 年无瘤生存率(DFS)分别为 90.6%、80.8%、76.6%。

3. 预后影响因素:101 例青年鼻咽癌患者采用 COX 模型行多因素预后分析,N 分期是总生存时间($P = 0.018$,图 1)、无瘤生存时间($P = 0.003$,图 2)及

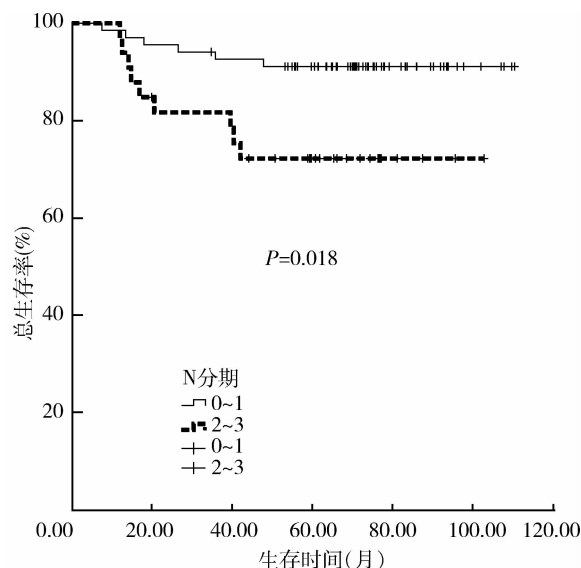


图 1 N 分期相关的总生存累积生存曲线图

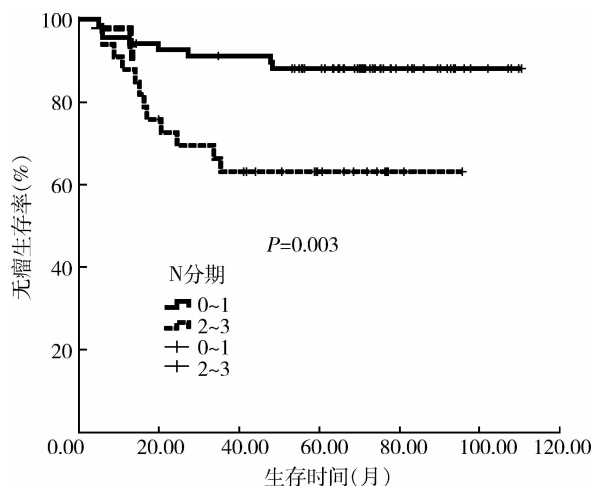


图 2 N 分期相关的无瘤生存累积生存曲线图

无远处转移生存时间($P=0.003$,图 3)的预后影响因素。性别是无远处转移生存时间($P=0.050$,图 4)的独立预后影响因素。详细资料见表 2。

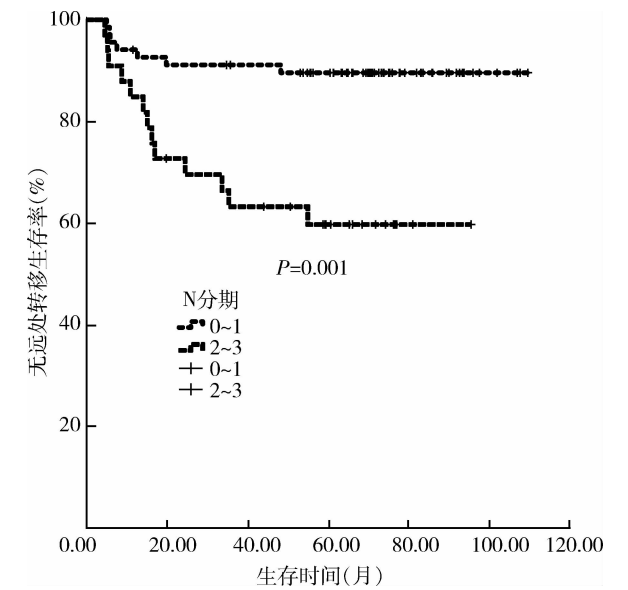


图 3 N 分期相关的无远处转移生存累积生存曲线图

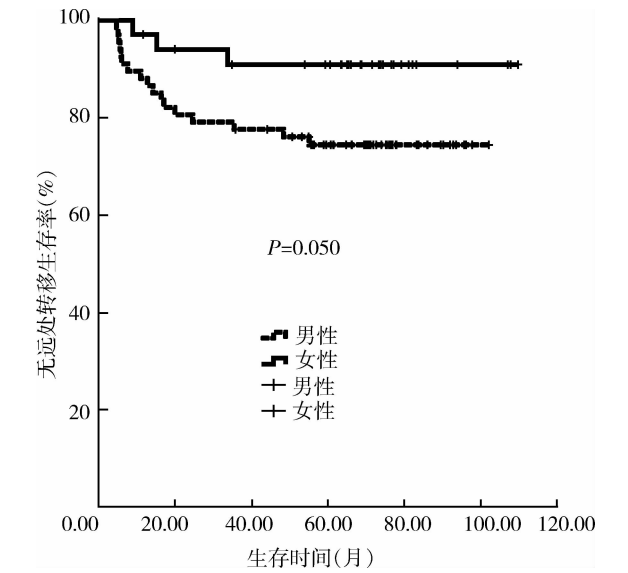


图 4 性别相关的无远处转移生存累积生存曲线图

表 2 101 例青年鼻咽癌患者 COX 模型多因素预后分析结果

因素		β	SE	χ^2	P
总生存时间	N 分期	1.270	0.528	5.585	0.018
无瘤生存时间	N 分期	1.445	0.460	9.866	0.003
	性别	-1.286	0.628	4.197	0.059
无远处转移生存时间	N 分期	1.445	0.460	9.866	0.001
	性别	-1.286	0.628	4.197	0.050
	化疗周期	1.402	0.749	3.507	0.073

N 分期($N_1/N_2 \sim N_3$), 化疗周期($<4/\geq 4$)

讨 论

青年患者年龄的定义目前国内外尚无统一论,国外多采用 40 岁为年龄上限,而国内多数研究者则采用 30 岁或 35 岁作为上限。本研究将青年人年龄定义为 18~35 岁。叶乃瑶等将 16~35 岁定义为青年。鼻咽癌年龄发病高峰为 40~59 岁。与成年人相比较,青年鼻咽癌具有不同的临床特点及疗效预后,但因其发生率较低,目前相关报道极少,缺乏针对性的治疗方案,治疗上大多参照成年人的治疗方案。放射治疗是其首选的治疗方法,局部晚期患者可配合化疗。

IMRT 自 20 世纪 90 年代发展起来,已被运用于治疗鼻咽癌,较多研究表明,与二维的常规放疗及三维适形放疗相比 IMRT 可以更好的保护正常组织并改善局部控制^[2,3]。IMRT 治疗局部晚期鼻咽癌患者 3 年局控制率可达 90% 以上,3 年 DFS 超过 80%^[6,7]。Ng^[3]报道 IMRT 治疗鼻咽癌 2 年局控率、区域无进展生存率、无远处转移生存率和总生存率分别为 95%、96%、90% 和 92%。高颖川等^[8]报道的 339 例鼻咽癌 IMRT 结果中 3 年局控率、区域控制率、总生存率、无瘤生存率和无远处转移生存率分别为 95.7%、97.8%、90.7%、86.4% 和 88.1%。本研究 101 例患者均行调强放疗,3 年局部区域控制率、OS、DFFS、DFS 分别为 97.2%、89.1%、81.9% 和 80.8%。由此可见,IMRT 治疗青年鼻咽癌患者可获得较好的疗效。

本研究的 5 年局部区域控制率、OS、DFFS、DFS 分别为 93.8%、85.0%、79.9% 和 76.6%。至随访结束共有 15 例患者死亡,其中 13 例死于远处转移,远处转移是治疗失败的主要原因。青年鼻咽癌常规放疗中化疗对于控制远处转移的作用已被肯定^[9]。本研究 101 例患者均行调强放疗,COX 多因素分析显示化疗对 DFFS 可能有一定的作用($P=0.073$)。但 Lee^[10]认为鼻咽癌 IMRT 治疗模式下,化疗与否对结果影响不大。如何降低远处转移率,提高患者生存率,化疗模式及化疗方案在治疗青年鼻咽癌仍有待于进一步研究。

在本研究中 TNM 分期的 N 分期是 OS、DFS 及 DFFS 重要的独立预后因素,N 分期高者其生存率较 N 分期低者减低[(OS($P=0.018$)、DFS($P=0.003$)及 DFFS($P=0.001$)]。Orlandi^[7]亦证实 N 分期越高预后越差,其 OS、DFS 及 DFFS P 值分别为 0.030、0.000 及 0.070。

本研究显示,性别是 DFFS($P=0.050$) 重要的独立预后因素。有研究表明,男性鼻咽癌患者预后较女性差,两者 5 年的 OS 和 DSS 比较,女性都明显高于男性(OS: 79% vs 69%, $P=0.000$; DSS: 81% vs 70%, $P=0.000$)^[10]。Xiao^[4] 将男女两组的 5 年 OS、DPFS (disease progression – free survival) 和 DMFS 进行比较,发现男性均明显低于女性(OS: 70.7% vs 94.1%, $P=0.000$; DPFS: 71.5% vs 87.3%, $P=0.029$; DMFS: 77.2% vs 89.7%, $P=0.036$)。

本研究证实,治疗失败以远处转移为主,而男性患者更容易出现远处转移。N 分期大是放疗的独立预后因素。如何降低远处转移率有待于进一步探讨。

参考文献

- 1 Chen C. Significance of primary tumor volume and T – stage on prognosis in nasopharyngeal carcinoma treated with intensity – modulated radiation therapy[J]. Jpn J Clin Oncol, 2011, 41(4): 537 – 542
- 2 Lai SZ. How does intensity – modulated radiotherapy versus conventional two – dimensional radiotherapy influence the treatment results in nasopharyngeal carcinoma patients? [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2011, 80(3): 661 – 668
- 3 Ng WT. Clinical outcomes and patterns of failure after intensity –

- modulated radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2011, 79(2): 420 – 428
- 4 Xiao G. Influence of gender and age on the survival of patients with nasopharyngeal carcinoma[J]. BMC Cancer, 2013, 13(1): 226
- 5 肖光莉, 丘熹彬, 王卫华, 等. 鼻咽癌调强放疗长期疗效及预后分析[J]. 中华放射肿瘤杂志学, 2012, 21(6): 488 – 491
- 6 Kuang WL, Zhou Q, Shen LF. Outcomes and prognostic factors of conformal radiotherapy versus intensity – modulated radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma[J]. Clin Transl Oncol, 2012, 14(10): 783 – 790
- 7 Orlandi E. Critical analysis of locoregional failures following intensity – modulated radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma[J]. Future Oncol, 2013. 9(1): 103 – 114
- 8 高颖川. 339 例鼻咽癌调强放疗临床疗效分析[J]. 中国肿瘤临床, 2012, 24: 2029 – 2035
- 9 Lu X. Favorable prognosis of female patients with nasopharyngeal carcinoma[J]. Chin J Cancer, 2013, 32(5): 283 – 288
- 10 Lee N. Intensity – modulated radiation therapy with or without chemotherapy for nasopharyngeal carcinoma: radiation therapy oncology group phase II trial 0225[J]. J Clin Oncol, 2009, 27(22): 3684 – 3690

(收稿日期: 2014 – 12 – 18)

(修回日期: 2015 – 01 – 09)

HBeAg 对小鼠骨髓源性树突状细胞表型及功能的影响

蓝松松 吴乐灿 吴金明 王秀燕 林贤凡 吴文治 黄智铭 吴建胜

摘要 目的 研究 HBeAg 对小鼠骨髓源性树突状细胞(dendritic cell, DC)表型及功能的影响。方法 以 rmGM – CSF 和 rmIL – 4 定向体外诱导 C57BL/6 小鼠骨髓细胞分化成未成熟 DC, 随机分为空白对照组、HBeAg 刺激组、脂多糖(LPS)刺激组和 HBeAg + LPS 刺激组。以流式细胞术检测 DC 表型变化, 混合淋巴反应(MLR)检测 DC 促 T 淋巴细胞增殖能力, 酶联免疫法(ELISA)检测细胞上清液中 IL – 12 的分泌水平, CCK – 8 法检测 HBeAg 对骨髓源性树突状细胞活力影响。结果 HBeAg 刺激后, CD11c 阳性细胞百分数下降。HBeAg 可抑制 DC 表面 MHC – II、CD86 的表达和 DC 促淋巴细胞增殖的能力, 且 HBeAg 可抑制 LPS 诱导的树突状细胞 IL – 12 的分泌, 细胞活力检测显示 HBeAg 对细胞没有明显毒性作用。结论 HBeAg 对树突状细胞的成熟有一定的负性调节作用, 这可能是 HBV 的持续感染的机制之一。

关键词 乙型肝炎 e 抗原 树突状细胞 脂多糖 表面分子 白细胞介素 12

中图分类号 R5 文献标识码 A DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2015.08.015

Effects of HBeAg on the Phenotype and Function of Murine Bone Marrow – derived Dendritic Cells. Lan Songsong, Wu Lecan, Wu Jin-ming, et al. Department of Gastroenterology, The First Affiliated Hospital of Wenzhou Medical University, Zhejiang 325000, China

Abstract Objective To investigate the effect of HBeAg on dendritic cell phenotype and function of murine bone marrow – derived DCs. **Methods** The murine bone marrow cells were cultured and induced in vitro into immature DCs. These cells were divided into the control group, HBeAg – stimulated group, LPS – stimulated group, LPS plus HBeAg – treated group. Then, immunophenotyping, T – cell

基金项目: 浙江省自然科学基金资助项目(LY12H03003; Y2110768); 温州市科技计划项目(2014Y0136)

作者单位: 325000 温州医科大学附属第一医院消化内科

通讯作者: 吴金明, 博士, 教授, 主任医师, 电子信箱: wzfydw@163.com