

· 论 著 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2014.32.004

## 鼻咽癌新辅助化疗疗效预测模型的建立\*

全 晋<sup>1</sup>, 王 阁<sup>1△</sup>, 向德兵<sup>2</sup>, 肖 何<sup>1</sup>

(1. 第三军医大学大坪医院野战外科研究所肿瘤中心, 重庆 400010; 2. 重庆市江津区中心医院肿瘤科 402260)

**摘要:**目的 建立鼻咽癌新辅助化疗近期疗效的模型,为个体化治疗提供依据。方法 对鼻咽癌新辅助化疗的 63 例患者的临床资料进行回顾性分析,在综合分析影响疗效主要因素的基础上,采用 Logistic 回归分析构建预测模型。结果 新辅助化疗鼻咽部病灶有效率为 39.7%,颈部淋巴结转移灶有效率为 50.8%。单因素分析显示,无远处转移、颅神经未受侵犯、血浆 EBV 阴性、Ki67 高表达的患者对治疗更敏感。逐步 Logistic 回归分析显示,远处转移、颅神经受侵、血浆 EBV 情况影响新辅助化疗疗效。由此建立的预测模型为:  $\text{Logit} = -0.470 - 2.863 \times \text{远处转移} + 1.328 \times \text{颅神经受侵} + 3.639 \times \text{EBV}$ ,其预测的灵敏度为 79.4%,特异性为 82.8%,阳性预测值为 84.4%,阴性预测值为 77.4%。结论 远处转移、颅神经受侵情况和 EBV 感染是影响晚期鼻咽癌患者新辅助化疗疗效的重要指标,由此建立的预测模型为鼻咽癌患者个体化治疗提供初步的依据。

**关键词:**鼻咽肿瘤;新辅助化疗;预测模型

中图分类号:R730.5;R739.63

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2014)32-4283-05

## Establishment of a assessment model for the clinical efficacy of neoadjuvant chemotherapy in nasopharyngeal carcinoma\*

Quan Jin<sup>1</sup>, Wang Ge<sup>1△</sup>, Xiang Debing<sup>2</sup>, Xiao He<sup>1</sup>

(1. Cancer Center, the Third Affiliated Hospital of Third Military Medical University, Chongqing 400010, China;

2. Department of Oncology, Jiangjin District Central Hospital, Chongqing 402260, China)

**Abstract: Objective** To establish a model to predict the clinical response of neoadjuvant chemotherapy for nasopharyngeal carcinoma, and provide basis for the individual treatment. **Methods** The clinical data of 63 cases of advanced nasopharyngeal carcinoma patients who have received neoadjuvant chemotherapy in the past 2 years were analyzed retrospectively. Univariate and multivariate analyses were performed using the Logistic analyses to identify efficacy factors. **Results** The response rate in nasopharyngeal tumor and lymph node metastasis were 39.7% and 50.8%, respectively. Single factor analysis showed that patients with no distant metastasis, cranial nerve inviolated, EBV negative and high expression of Ki67 were more sensitive to therapy. Logistic analysis showed that the influencing factors for the effect of the new chemotherapy include: distant metastasis, cranial nerve inviolated and EBV. Thus, the prediction model would be:  $\text{Logit} = -0.470 - 2.863 \times \text{distant metastasis} + 1.328 \times \text{cranial nerve invasion} + 3.639 \times \text{EBV}$ , its sensitivity, specificity, positive predictive value and negative predictive value were 79.4%, 82.8%, 84.4% and 77.4%.

**Conclusion** The distant metastasis, cranial nerve invasion and EBV infection were important predictive factors for neoadjuvant chemotherapy of nasopharyngeal carcinoma. This model could be used to predict the response of patients with nasopharyngeal carcinoma.

**Key words:** nasopharyngeal neoplasms; neoadjuvant chemotherapy; predicting model

鼻咽癌是我国常见的恶性肿瘤,尤以南方地区发病率高,有明显的种族、地域分布特征。该病在流行病学、生物学特性及临床表现、治疗方式和预后等方面与其他头颈部鳞癌存在明显差异。目前已有大量资料表明,采用化疗联合放疗治疗晚期鼻咽癌可以提高局部控制率,提高总生存率<sup>[1]</sup>。

对鼻咽癌计划性的放化疗有 3 种不同的综合方式。在晚期鼻咽癌中新辅助化疗的作用越来越受到临床医务人员的重视,在既往的临床实践中,新辅助化疗的疗效表现出了较大的个体差异,具体的治疗方案受多种因素影响,这包括肿瘤的定位、定性、定量、定期;患者全身情况;医疗单位的条件及医务人员的专业能力;医疗安全;社会经济价值等因素。个体化治疗是根据患者上述各方面的情况而设计的治疗方案,同时融入在循证依据的规范化治疗之中,是肿瘤治疗的最高境界,需要更多的理论观点和实践经验的支撑,是未来肿瘤发展的主要方向。本研究对临床常用的检测指标与鼻咽癌新辅助化疗的近

期疗效的相关性进行了分析,并建立了近期疗效的预测模型,希望能够提供一种临床上简便、易行的预测新辅助化疗疗效的方法,指导鼻咽癌的个体化治疗。

**1 资料与方法**

**1.1 一般资料** 选取 2012 年 1 月至 2013 年 12 月在第三军医大学大坪医院野战外科研究所肿瘤中心就诊的 63 例完成了新辅助化疗的晚期鼻咽癌患者,其中男 47 例,女 16 例,年龄 15~71 岁,中位年龄 47 岁。所有患者均病理证实为鼻咽癌,分期Ⅲ~Ⅳb 期。所有病例无化疗禁忌证, KPS 评分 > 60 分,化疗前签署知情同意书。

**1.2 方法**

**1.2.1 TNM 分期的确定** 鼻咽癌分期采用中国鼻咽癌 2008 分期标准,应用鼻咽部+颈部 MRI 检查确定鼻咽癌 T 分期和 N 分期,以淋巴结短径大于 0.6 cm 和 1.0 cm 分别作为判断咽后和颈部淋巴结转移阳性的标准,综合应用胸片、CT、腹部彩

\* 基金项目:国家自然科学基金资助项目(81272498)。 作者简介:全晋(1982-),主治医师,本科,主要从事头颈部肿瘤的放化疗。

△ 通讯作者, Tel: 13908379951; E-mail: wangge70@hotmail.com。

超及 ECT 骨扫描的结果确定 M 分期。

**1.2.2 EBV 阳性的确定** 采集血液标本的时间为新辅助化疗前。EBV 核酸扩增荧光检测试剂盒购自中山大学达安基因股份有限公司(国食药监械准字 2009 第 3400253 号)。ABI7500 型实时荧光定量 PCR(RT-PCR)仪和 TaqMan 探针法进行 RT-PCR 扩增和分析。以荧光扩增曲线对应于高于检测限 100 copy/mL 血浆作为阳性病例。

**1.2.3 p53 阳性的确定** 采用免疫组织化学染色方法检测 p53 的蛋白表达,阳性染色为棕黄色颗粒,均为核表达,p53 阳性细胞以 40 倍高倍镜下计数共 1 000 个细胞的阳性细胞所占比例为标准, $<10\%$ 为阴性, $\geq 10\%$ 为阳性。

**1.2.4 治疗方法** 所有患者均结合实际病情采用美国国立综合癌症网络(NCCN)指南推荐的含铂化疗方案进行新辅助化疗 2 周期,其后根据患者病情于 2~4 周后行放疗或同步放疗。

**1.2.5 评价标准** 客观疗效按照 RECIST1.1(2009)标准评价,为避免放疗对新辅助化疗疗效的影响,将疗效评价时间确定为 2 周期新辅助化疗结束后 2 周。采用 1.5T MRI 对原发灶及淋巴结分别进行了测量及疗效评估。分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、稳定(SD)、进展(PD),以(CR+PR)/总例数计算缓解率(RR)。

**1.3 统计学处理** 采用 SPSS13.0 统计软件进行分析,所有统计利用  $\chi^2$  检验或 Fisher 确切概率法检验不同临床基线特征与缓解的相关性。单变量 Logistic 回归分析各种基线特征与总缓解的相关性;逐步 Logistic 回归分析构建预测缓解的初步主效应模型,引入或删除变量采用似然比检验, $P < 0.05$  为入选变量标准, $P > 0.10$  为排除变量标准。所有检验为双边检验,以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结 果

**2.1 新辅助化疗的有效性** 入组可评价缓解病例共 63 例,本组病例经治后,CR 1 例,PR 33 例,RR 为 54.0%。Ⅲ期患者的 RR 为 100.0%,Ⅳa 期患者的 RR 为 56.4%,Ⅳb 期患者的 RR 为 26.7%。

**2.2 各预测因子与新辅助化疗 RR 的关系** 没有远处转移和颅内神经未受侵犯的患者 RR 均分别显著高于有远处转移者(63.8% vs. 20.0%, $P = 0.003$ )和有颅内神经受侵犯患者(71.0% vs. 37.5%, $P = 0.008$ )。RR 强烈地随 Ki67 表达水平的增加而增加( $\chi^2 = 10.010$ , $P = 0.016$ )。而基线 EBV 阴性者几乎全部到达缓解,显著高于阳性患者(93.3% vs. 41.7%, $P < 0.05$ ),见表 1。单变量 Logistic 回归分析同样表明,无远处转移、颅神经未受侵犯、血浆 EBV 阴性、Ki67 高表达与近期缓解显著相关,见表 2。

**2.3 新辅助化疗疗效预测模型的建立** 以所有临床基线、病理及血清指标作为候选变量,以  $P < 0.05$  作为入选变量标准, $P > 0.10$  作为排除变量标准,似然比逐步向前 Logistic 回归表明:无远处转移、颅神经未受侵犯和血浆 EBV 阴性是缓解预测因子,见表 3。而鼻咽病灶和转移淋巴结的最大径、Ki67 指数均未被纳入方程( $P = 0.996$ , $P = 0.094$ , $P = 0.160$ )。

构建的初步主效应模型为:Logistic =  $-0.470 - 2.863 \times$  远处转移 +  $1.328 \times$  颅神经受侵犯 +  $3.639 \times$  EBV。

由该模型计算得到的总缓解概率值对实际观察到的总缓解情况绘制 ROC 曲线,曲线下面积为 0.868。95% CI: 0.777-0.958, $P < 0.01$ ,见图 1。以预测的缓解概率值 0.480 34 为截断值,该缓解模型对缓解预测的诊断灵敏度和特

异性、阳性预测值和阴性预测值分别为 79.4%、82.8%、84.4%、77.4%。

表 1 总缓解与基线和病理特征的相关性[n(%)]

项目	非缓解	缓解	$\chi^2$	P
性别			0.628	0.428
男	23(48.9)	24(51.1)		
女	6(37.5)	10(62.5)		
年龄(岁)			0.492	0.782
<40	10(52.6)	9(47.4)		
40~60	14(43.8)	18(56.3)		
>60	5(41.7)	7(58.3)		
吸烟			1.905	0.167
吸烟	17(54.8)	14(45.2)		
不吸烟	12(37.5)	20(62.5)		
饮酒			0.430	0.678*
饮酒	2(33.3)	4(66.7)		
不/偶饮酒	27(47.4)	30(52.6)		
T 分期			0.000	0.992
T <sub>0</sub> ~T <sub>2</sub>	6(46.2)	7(53.8)		
T <sub>3</sub> ~T <sub>4</sub>	23(46.0)	27(54.0)		
N 分期			1.546	0.214
N <sub>0</sub> ~N <sub>1</sub>	9(60.0)	6(40.0)		
N <sub>2</sub> ~N <sub>3</sub>	20(41.7)	28(58.3)		
M 分期			9.144	0.002
M <sub>0</sub>	17(35.4)	31(64.6)		
M <sub>1</sub>	12(80.0)	3(20.0)		
颅神经受侵			7.100	0.008
受侵	20(62.5)	12(37.5)		
未受侵	9(29.0)	22(71.0)		
治疗情况			2.541	0.111
初次治疗	21(41.2)	30(58.8)		
再次治疗	8(66.7)	4(33.3)		
病理类型			0.540	0.59
低分化癌	27(45.0)	33(55.0)		
小细胞癌/中分化癌	2(66.7)	1(33.3)		
P53			0.895	0.344
阳性	21(42.9)	28(57.1)		
阴性	8(57.1)	6(42.9)		
Ki67			10.010*	0.016*
<5%	6(85.7)	1(14.3)		
5%~<10%	14(56.0)	11(44.0)		
10%~30%	7(36.8)	12(63.2)		
>30%	2(16.7)	10(83.3)		
EBV			12.281	<0.01
阳性	28(58.3)	20(41.7)		
阴性	1(6.7)	14(93.3)		

\*:采用 Fisher 确切概率法。

表 2 对总缓解的单变量 Logistic 回归分析结果

因素	$\beta$	S. E.	Wald	P	OR	95%CI
性别						
女 vs. 男	0.468	0.593	0.623	0.430	1.597	0.499~5.108
年龄*	0.015	0.021	0.502	0.478	1.015	0.974~1.059
吸烟						
不吸烟 vs. 吸烟	0.705	0.513	1.886	0.170	2.024	0.740~5.536
饮酒						
不/偶饮酒 vs. 饮酒	-0.588	0.906	0.421	0.516	0.556	0.094~3.279
T 分期						
T <sub>3</sub> ~T <sub>4</sub> vs. T <sub>0</sub> ~T <sub>2</sub>	0.006	0.625	0.000	0.992	1.006	0.296~3.422
N 分期						
N <sub>2</sub> ~N <sub>3</sub> vs. N <sub>0</sub> ~N <sub>1</sub>	0.742	0.603	1.514	0.218	2.100	0.644~6.846
M 分期						
M <sub>1</sub> vs. M <sub>0</sub>	-1.987	0.713	7.776	0.005	0.137	0.034~0.554
颅神经						
未受侵 vs. 受侵	1.405	0.538	6.806	0.009	4.074	1.418~11.704
治疗情况						
再次治疗 vs. 初次治疗	-1.050	0.675	2.417	0.120	0.350	0.093~1.315
病理类型						
小细胞癌/中分化癌 vs. 低分化癌	-0.894	1.252	0.510	0.475	0.409	0.035~4.758
P53						
阴性 vs. 阳性	-0.575	0.612	0.883	0.347	0.563	0.169~1.868
Ki67*	0.998	0.336	8.815	0.003	2.713	1.404~5.244
EBV						
阴性 vs. 阳性	2.976	1.076	7.651	0.006	19.600	2.380~161.398
原发灶治疗前长径	-0.055	0.186	0.087	0.767	0.946	0.657~1.363
淋巴结治疗前长径	-0.011	0.151	0.005	0.944	0.989	0.735~1.331

\* :Ki67 表达水平评分为连续变量。

表 3 逐步 Logistic 回归分析结果

因素	$\beta$	S. E.	Wald	P	OR	95%CI
M 分期						
M <sub>1</sub> vs. M <sub>0</sub>	-2.863	1.126	6.461	0.011	0.057	0.006~0.519
颅神经受侵						
未受侵 vs. 受侵	1.328	0.655	4.114	0.043	3.774	1.046~13.617
EBV						
阴性 vs. 阳性	3.639	1.375	7.003	0.008	38.052	2.570~563.517
常数	-0.470	0.454	1.072	0.301	0.625	

-2 Log likelihood=56.801

**2.4 鼻咽部病灶与颈部淋巴结病灶缓解率的相关因素** 针对不同病灶进行分析,鼻咽原发病灶与颈部淋巴结病灶的疗效并不完全一致,本研究中鼻咽部病灶有效率为 39.7%,颈部淋巴结转移灶有效率为 50.8%。在 62 例可明确评估 T 分期的患者中,鼻咽部病灶的缓解率随肿瘤细胞 Ki67 表达水平的增加而增加,呈明显的递增趋势( $\chi^2 = 11.690, P < 0.01$ )。EBV 阴性的患者全部到达缓解,显著高于 EBV 阳性患者(100.0% vs. 21.3%,  $\chi^2 = 29.285, P < 0.01$ )。颅神经未受侵者缓解率

明显高于受侵者(60.0% vs. 21.9%,  $\chi^2 = 9.353, P < 0.05$ )。在 60 例可明确评估 N 分期的患者中,颈部淋巴结转移病灶的缓解率随肿瘤细胞 Ki67 表达水平的增加而增加,呈递增趋势( $\chi^2 = 8.570, P < 0.05$ )。EBV 阴性患者几乎达到全部缓解,显著高于阳性患者(92.9% vs. 41.3%,  $\chi^2 = 11.461, P < 0.01$ )。颅神经未受侵者缓解率高于受侵者(67.7% vs. 21.9%,  $\chi^2 = 5.35, P < 0.05$ )。无远处转移的缓解率高于有远处转移者(63.0% vs. 21.4%,  $\chi^2 = 7.468, P < 0.01$ )。鼻咽部病灶和颈

部淋巴结病灶的缓解均与 Ki67 表达水平、EBV 感染及颅神经受侵情况有关,而远处转移情况则主要与颈部淋巴结病灶的缓解有关。

**2.5 鼻咽部病灶缓解率与 T 分期的关系** 鼻咽部病灶的缓解率与 T 分期具有相关性 ( $\chi^2 = 7.547, P < 0.05$ ), T<sub>3</sub> 期鼻咽部病灶缓解率最高,达 68.8%,见表 4。

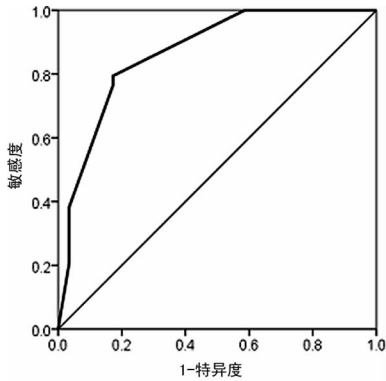


图 1 ROC 曲线

表 4 鼻咽部病灶缓解与 T 分期的相关性[n(%)]

T 分期	未缓解	缓解	$\chi^2$	P
T <sub>1</sub>	1(50.0)	1(50.0)	7.547	0.037
T <sub>2</sub>	7(70.0)	3(30.0)		
T <sub>3</sub>	5(31.3)	11(68.8)		
T <sub>4</sub>	24(70.6)	10(29.4)		

**2.6 颈部淋巴结病灶缓解率与 N 分期的关系** 颈部淋巴结转移病灶的缓解率与 N 分期无相关性 ( $\chi^2 = 3.757, P > 0.05$ ),不论其 N 分期情况,新辅助化疗的近期疗效均较好,其中以 N<sub>2</sub> 期病灶缓解率最高,达 64.3%,见表 5。

表 5 颈部淋巴结转移病灶缓解与 N 分期的相关性[n(%)]

N 分期	未缓解	缓解	$\chi^2$	P
N <sub>0</sub>	1(100.0)*	0(0.0)	3.757	0.263
N <sub>1</sub>	7(63.6)	4(36.4)		
N <sub>2</sub>	10(35.7)	18(64.3)		
N <sub>3</sub>	10(50.0)	10(50.0)		

\*:影像学可测量病灶。

### 3 讨论

鼻咽癌是我国南方地区常见恶性肿瘤。近年来随着放疗技术的发展,其局部控制率得到了明显提高,远处转移成为了治疗失败的主要原因<sup>[2]</sup>,具体而言,Ⅰ~Ⅳ期单纯放疗的患者面临着 2 年 14.7% 的远处转移率和 2.9% 的局部复发率<sup>[3]</sup>,为降低远处转移率放疗联合化疗成为一种较理想的治疗方式。

新辅助化疗是指放疗前使用化疗,理论上具有诸多优势<sup>[1]</sup>,但其远期疗效的报道却不一致。在国外多中心Ⅱ~Ⅲ期随机研究得出了不一致的结果<sup>[4-6]</sup>。在国内即便是同一家单位的相关研究也未能得出一致的结论,均来至于中山大学的马俊<sup>[7-9]</sup>和孙瑞<sup>[10]</sup>在新辅助化疗能否改善局部晚期鼻咽癌患者的无远处转移生存率及总生存率上却得出了相反的结果。

**3.1 鼻咽癌新辅助化疗近期疗效的研究现状** 目前针对鼻咽

癌新辅助化疗近期疗效的研究国内外均少有报道。部分学者针对部分肿瘤蛋白的表达、血清肿瘤标志物、鼻咽癌血供的变化、鼻咽部 EBV 的感染、鼻咽肿瘤影像学征象的变化规律,甚至治疗前外周血液成分的变化情况做了大量的研究,提出了新的观点,获得了更多的循证医学证据。但这部分研究成果主要停留在基础研究水平,个体化治疗实施困难。本研究建立近期疗效的预测模型,其主要预测因子紧密联系临床,力求探索与近期疗效的内在联系,更好的指导放疗靶区的勾画及同步放疗的实施。本研究为回顾性研究,其疗效观察指标不同于远期疗效观察治疗,显示出鼻咽癌固有的部分特点。

**3.2 新辅助化疗近期总疗效的相关因素** 通过本研究发现新辅助化疗前无远处转移、颅神经未受侵犯、血浆 EBV 阴性、Ki67 高表达与总的治疗后缓解相关,其中无远处转移、颅神经未受侵犯和血浆 EBV 阴性是治疗后缓解的预测因子。性别、吸烟、年龄、初次/再次治疗、P53、TN 分期与总的治疗后缓解不存在相关性。已有大量的文献报道远处转移<sup>[11-13]</sup>、EBV 阳性<sup>[14]</sup>、颅神经受侵<sup>[15]</sup>是晚期鼻咽癌远期治疗失败的主要原因。通过本研究表明上述因素不仅能作为鼻咽癌的远期的无进展生存时间(PFS)及总生存期(OS)的预测指标,同样也可以作为新辅助化疗近期疗效的预测指标。目前仅有国外学者的研究表明 Ki67 抗原与放疗敏感性呈正相关<sup>[16]</sup>,而本研究发现 Ki67 的高表达与鼻咽部病灶的近期疗效呈正相关( $\chi^2 = 11.690, P < 0.01$ )。

**3.3 鼻咽原发病灶与颈部淋巴结病灶近期疗效的差异** 本研究中鼻咽部病灶的缓解率与 T 分期具有相关性 ( $P < 0.05$ ),其中 T<sub>3</sub> 期鼻咽部病灶缓解率最高,T<sub>4</sub> 期鼻咽部病灶缓解率反而降低。笔者认为:(1)T<sub>4</sub> 期肿瘤病灶大,瘤体内部缺乏血供、常伴坏死,化疗药物难以发挥最佳疗效。(2)与 RECIST 评价标准有关。T<sub>4</sub> 期肿瘤治疗前瘤体长径绝对值大,虽然治疗后瘤体长径绝对值消退较好,但比例不足以超过 30% 达 PR。颈部淋巴结转移病灶的缓解率与 N 分期无相关性 ( $P > 0.05$ ),主要表现为各 N 分期化疗后近期疗效均较好,差异小,缓解率为 36.4~64.3%,平均缓解率为 54.2%,其中 N<sub>2-3</sub> 患者的近期疗效相近,无显著差异。本研究认为颈部淋巴结转移病灶新辅助化疗近期疗效均较好,理论上具有降低后续放疗的颈部皮肤受量,普通放疗时可避免在颈部大淋巴结上分野等优势,值得进一步研究和分析。

综上所述,对于晚期鼻咽癌的新辅助化疗疗效的预测,仍然需要综合分析,加大病例数量和更长期的探索,以进一步验证鼻咽癌患者的某些临床特征与近期疗效的相关性,从而为临床提供正确的判断,指导患者个体化治疗方案的选择,使患者更大的受益。

### 参考文献:

- [1] 殷蔚伯,余子豪,徐国镇,等.肿瘤放射治疗学[M].4版.北京:中国协和医科大学出版社,2008:475-476.
- [2] Ekenel M, Keskin S, Basaran M, et al. Induction chemotherapy with docetaxel and cisplatin is highly effective for locally advanced nasopharyngeal carcinoma[J]. Oral Oncol, 2011, 47(7): 660-664.
- [3] Lee N, Harris J, Garden AS, et al. Intensity-modulated ra-

- diation 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.
- [4] Hareyama M, Sakasa K, Shirato H, et al. A prospective, randomized trial comparing neoadjuvant chemotherapy with radiotherapy alone in patients with advanced nasopharyngeal carcinoma[J]. *Cancer*, 2002, 94: 2217-2223.
- [5] Hui EP, Ma BB, Leung SF, et al. Randomized phase II trial of concurrent cisplatin-radiotherapy with or without neoadjuvant docetaxel and cisplatin in advanced nasopharyngeal carcinoma[J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(2): 242-249.
- [6] Komatsu M, Tsukuda M, Matsuda H, et al. Comparison of concurrent chemoradiotherapy versus induction chemotherapy followed by radiation in patients with nasopharyngeal carcinoma[J]. *Anticancer Res*, 2012, 32(2): 681-686.
- [7] Ma J, Mai HQ, Hong MH, et al. Results of a prospective randomized trial comparing neoadjuvant chemotherapy plus radiotherapy with radiotherapy alone in patient with locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma[J]. *J Clin Oncol*, 2001, 19(5): 1350-1357.
- [8] 马骏. 鼻咽癌治疗的研究进展[J]. *中山大学学报: 医学科学版*, 2010, 31(2): 179-185.
- [9] 马骏, 麦海超, 洪明晃, 等. 中晚期鼻咽癌新辅助化疗联合放疗前瞻性临床试验的长期结果[J]. *癌症*, 2001, 20(5): 505-510.
- [10] 孙瑞, 吴少雄, 赵充, 等. 评估新辅助化疗在局部晚期鼻咽癌放射治疗中的作用[J]. *肿瘤学杂志*, 2007, 13(5): 372-376.
- [11] Spivak L, Auerbach C, Vambutas A, et al. Electrical compound action potentials recorded with automated neural response telemetry: Threshold changes as a function of time and electrode position[J]. *Ear Hear*, 2011, 32(1): 104-113.
- [12] Van Diji B, Botros AM, Battmer RD, et al. Clinical results of AutoNRT, a completely automatic ECAP recording system for cochlear implants[J]. *Ear Hear*, 2007, 28(4): 558-570.
- [13] 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.
- [14] Caponigro F, Longo F, Ionna F, et al. Treatment approaches to nasopharyngeal carcinoma: a review [J]. *Anti Cancer Drugs*, 2010, 21(5): 471-477.
- [15] 王荣光, 郭宝煌. 鼻咽癌[M]. 北京: 中国协和医科大学出版社, 2002: 175-198.
- [16] Gene E, Hosal AS, Gedikoglu G, et al. Prognostic value of 53, proliferating cell nuclear antigen, and Ki-67 expression, in undifferentiated nasopharyngeal carcinomas[J]. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2000, 122: 868-873.

(收稿日期: 2014-07-30 修回日期: 2014-09-15)

(上接第 4282 页)

- focal cerebral ischemia[J]. *Autophagy*, 2010, 6(6): 738-753.
- [8] Levine B, Kroemer G. Autophagy in the pathogenesis of disease[J]. *Cell*, 2008, 132(1): 27-42.
- [9] Nakahira K, Choi AM. Autophagy: a potential therapeutic target in lung diseases [J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2013, 305(2): L93-107.
- [10] 王云, 沈健, 许永华, 等. 血红素加氧酶 1 诱导自噬减轻小鼠肝脏缺血再灌注损伤[J]. *中华消化外科杂志*, 2013, 12(7): 538-543.
- [11] Pak O, Aldashev A, Welsh D, et al. The effects of hypoxia on the cells of the pulmonary vasculature[J]. *Eur Respir J*, 2007, 30(2): 364-372.
- [12] Klionsky DJ, Abeliovich H, Agostinis P, et al. Guidelines for the use and interpretation of assays for monitoring autophagy in higher eukaryotes[J]. *Autophagy*, 2008, 8(4): 151-175.
- [13] Chen ZH, Kim HP, Sciarba FC, et al. Egr-1 regulates autophagy in cigarette smoke-induced chronic obstructive pulmonary disease[J]. *PLoS One*, 2008, 3(10): e3316.
- [14] Kim HP, Wang X, Chen ZH, et al. Autophagic proteins regulate cigarette smoke-induced apoptosis: Protective role of heme oxygenase-1 [J]. *Autophagy*, 2008, 4(7): 887-895.

(收稿日期: 2014-02-20 修回日期: 2014-05-18)

### 更正说明

《重庆医学》2014 年第 43 卷第 29 期第 3864 页《不同亚型食管癌反流病患者胃组织白细胞介素-1 $\beta$  表达差异及临床意义》一文, 因题目和内容不符, 现将题目更改为《不同亚型非糜烂性反流病患者胃组织白介素-1 $\beta$  的表达差异及临床意义》。特此更正说明。

《重庆医学》编辑部

2014 年 11 月