

## 动脉灌注化疗对局部晚期鼻咽癌的近期疗效

陈建武<sup>1</sup> 张幸平<sup>2</sup> 刘德鑫<sup>3</sup> 肖丽华<sup>1</sup> 吴敏<sup>1</sup> 苏菁菁<sup>1</sup> 郑建清<sup>1</sup>

**摘要** 将局部晚期鼻咽癌患者分为动脉灌注化疗联合放疗(IAC)组和静脉诱导化疗联合放疗(IVC)组。治疗后4周,IAC组与IVC组的完全缓解(CR)率分别为94.0%、70.0%,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );治疗后12周,IAC组与IVC组的CR率分别为98.0%、72.0%,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。两组治疗有效率均为100%,均未发现远处转移病例。两组之间3、4级急性毒副反应发生率比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。因此动脉灌注诱导化疗联合后期同步放化疗疗效可靠、安全。

**关键词** 动脉灌注; 放化疗; 局部晚期鼻咽癌; 近期疗效

中图分类号 R 737.62

文献标志码 A 文章编号 1000-1492(2015)11-1696-03

鼻咽癌(nasopharyngeal carcinoma, NPC)对放化疗敏感,其治疗失败的主要原因为局部复发及远处转移<sup>[1]</sup>。动脉灌注诱导化疗已经成为头颈部肿瘤治疗的重要手段<sup>[2]</sup>。传统的动脉灌注化疗技术停留在“即插即用”的水平,必须一次性、短时间内将化疗药物灌注完毕,很难做到与放疗同期进行。该研究采用动脉灌注放化疗治疗局部晚期鼻咽癌,观察其近期疗效及安全性。

### 1 材料与方法

**1.1 病例资料** 本研究纳入2009年1月~2013年6月入住福建医科大学附属第二医院和重庆医科大学附属第一医院首次治疗局部晚期[T3T4和(或)N2N3]鼻咽癌患者100例,年龄35~75(55.25±6.79)岁。患者纳入标准:①体力状况评分(KPS)≥80分,可以接受动脉灌注化疗;②心、肝、肾等重要脏器功能无异常;③病理类型为鳞癌。排除标准:①非鳞癌的其它病理类型;②治疗前已经出现远处转移者;③未完成整个研究的患者。随机

将患者分为2组,每组各50例,动脉灌注诱导化疗联合放疗组(intra-arterial neoadjuvant chemotherapy followed by concurrent chemo-radiotherapy, IAC)和经静脉诱导化疗联合放疗组(intravenous neoadjuvant chemotherapy combined with radiotherapy, IVC),两组一般临床资料差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),具有可比性,见表1。所有入选患者均签署知情同意书,本研究经福建医科大学附属第二医院伦理委员会批准。

表1 两组基本资料的比较( $n, \bar{x} \pm s$ )

| 项目          | IAC组( $n=50$ ) | IVC组( $n=50$ ) | $t/\chi^2$ 值 | $P$ 值 |
|-------------|----------------|----------------|--------------|-------|
| 性别(男/女)     | 31/19          | 30/20          | 0.042        | 0.838 |
| 年龄(岁)       | 54.21±6.32     | 56.54±7.65     | 1.660        | 0.100 |
| TNM分期(Ⅲ/Ⅳa) | 31/19          | 28/22          | 0.372        | 0.542 |
| 放疗总剂量(Gy)   | 70.00±3.74     | 70.00±2.74     | 0.000        | 1.000 |
| 放疗时间(d)     | 51.15±6.21     | 51.45±4.55     | 0.000        | 1.000 |

### 1.2 治疗方法

**1.2.1 IAC组治疗方案** 采用动脉灌注诱导化疗联合同步放化疗。通过经皮左锁骨下动脉Seldinger法穿刺插管,导入并留置动脉导管在上颌动脉或鼻咽部供血动脉,埋置药盒于左锁骨下。联合使用多西他赛60~75 mg/m<sup>2</sup>,第1天,以及顺铂75 mg/m<sup>2</sup>,第1天,21 d为1个周期,给药方式是动脉灌注,共进行2个周期的诱导化疗。化疗间歇期后开始放疗,每次分割量2 Gy,每天1次,每周放疗5 d,鼻咽参考点放疗总剂量为66~74 Gy,中位放疗时间51 d(46~59 d),并于放疗第5周即40 Gy/20次/28 d之后开始予以动脉灌注每周1次顺铂40 mg/m<sup>2</sup>的同步放化疗,持续到放疗结束。

**1.2.2 IVC组治疗方案** 主要是经静脉诱导化疗联合同步放化疗。化疗采用经静脉给药方式,化疗方案及放疗均与IAC组一致。

**1.3 疗效评价及评价标准** 于治疗结束后4周及12周分别评价,评价标准参照实体瘤客观疗效评价新标准(RECIST标准),具体为:肿瘤病灶完全消失为完全缓解(complete remission, CR);肿瘤病灶最大径缩小30%以上为部分缓解(part remission, PR);肿瘤病灶最大径增加30%以上或出现新病灶为肿

2015-06-03 接收

基金项目:福建省自然科学基金(编号:2011J01155);福建省医学创新课题(编号:2009cx-10)

作者单位:<sup>1</sup>福建医科大学附属第二医院放疗科,泉州 362000

<sup>2</sup>重庆医科大学附属第一医院肿瘤科,重庆 400016

<sup>3</sup>福建医科大学附属第二医院放射科,泉州 362000

作者简介:陈建武,男,博士,主任医师,副教授,硕士生导师, E-mail: chenjianwu@aliyun.com

瘤进展( progressive disease , PD) ; 肿瘤病灶改变介于 PR 与 PD 之间为病情稳定( stable disease , SD) 。

**1.4 不良反应观察及评价标准** 观察对比治疗期间直至全程治疗后 12 周 IAC 及 IVC 组不良毒副反应的发生情况。按美国 NCI 毒性标准( Version 2.0) 分级方案进行评价。

**1.5 统计学处理** 采用 SPSS 17.0 统计软件进行分析, 计量资料均以  $\bar{x} \pm s$  表示。计数资料用  $\chi^2$  检验。

## 2 结果

**2.1 近期疗效** 所有病例均完成全程治疗。治疗后 4 周及 12 周, IAC 组的 CR 率均优于 IVC 组。治疗后 4 周, IAC 组与 IVC 组的 CR 率分别为 94.0% (47/50)、70.0% (35/50) ( $\chi^2 = 11.327, P = 0.001$ ); 治疗后 12 周, IAC 组与 IVC 组的 CR 率分别为 98.0% (49/50)、72.0% (36/50) ( $\chi^2 = 13.255, P = 0.000$ )。两组治疗结束后 4 周及 12 周的有效率均为 100%, 均未发现远处转移病例。

**2.2 急性毒副反应** IAC 组于灌注化疗期间 3 例 (6.0%) 出现口腔异物感, 可以忍受, 休息 3~5 h 后自行缓解, 未发生其它与插管相关的并发症。急性毒副反应普遍较轻, 大部分患者表现为 1、2 级。分析比较两组的 3、4 级严重急性毒副反应, IAC 组及 IVC 组分别为 32.0%、34.0%, 差异无统计学意义 ( $\chi^2 = 0.396, P = 0.529$ ) , 见表 2。

表 2 3、4 级急性毒副反应比较 [n( % )]

| 项目                | IAC 组    | IVC 组    |
|-------------------|----------|----------|
| 骨髓抑制              |          |          |
| 白细胞计数             | 6(12.0)  | 7(14.0)  |
| 中性粒细胞计数           | 5(10.0)  | 6(12.0)  |
| 血小板计数             | 2(4.0)   | 2(4.0)   |
| 血红蛋白水平            | 3(6.0)   | 2(4.0)   |
| 口腔、口咽黏膜炎          | 16(32.0) | 17(34.0) |
| 皮肤反应              | 8(16.0)  | 9(18.0)  |
| 咽喉疼痛              | 6(12.0)  | 7(14.0)  |
| 恶心呕吐              | 0(0.0)   | 0(0.0)   |
| 腹泻                | 0(0.0)   | 0(0.0)   |
| 肝功能损害             | 1(2.0)   | 1(2.0)   |
| 肾功能损害             | 0(0.0)   | 0(0.0)   |
| 体重下降( $\geq 10$ ) | 2(4.0)   | 1(2.0)   |

## 3 讨论

局部晚期鼻咽癌容易出现远处转移, 复发率高, 因此如何提高其治疗效果一直是困扰医学界的难题之一<sup>[3]</sup>。目前国际上公认的治疗局部晚期鼻咽癌的策略是同期放化疗<sup>[4]</sup>。同期放化疗与诱导化疗联合放疗相比, 可更有效地改善局部晚期鼻咽癌患

者的局部控制率, 提高患者生存率<sup>[5]</sup>。但传统的经静脉给药模式的局部复发率及远处转移率仍然居高不下。

本研究对局部晚期鼻咽癌患者采用动脉灌注诱导化疗联合同步放化疗的治疗方案。由于动脉灌注部位为鼻咽供血动脉—上颌动脉或咽升动脉, 使得化疗药物主要集中在鼻咽部肿瘤组织周围, 大大增加靶器官的化疗效果, 而全身其它部位的化疗药物浓度较低, 从而可以更好地保护心、肝、肾等重要脏器及骨髓的功能, 可望降低急性毒副反应。而传统的经静脉诱导化疗给药方式不能使化疗药物充分作用于鼻咽肿瘤部位, 导致靶器官药物浓度较低<sup>[6]</sup>。本研究结果显示, 经动脉灌注化疗组化疗后鼻咽肿瘤的 CR 率均优于 IVC 组。另一方面, 在治疗时和治疗结束后的不良反应观察结果提示两种治疗方案的急性不良反应相仿, 可见, 动脉灌注放化疗治疗局部晚期鼻咽癌安全可行。

本研究比较分析不同给药化疗模式联合同期放化疗治疗局部晚期鼻咽癌, 结果显示经动脉灌注化疗联合放疗可提高局部晚期的近期疗效, 未增加急性毒副反应, 但其远期疗效如何仍有待于进一步观察, 本研究为局部晚期鼻咽癌提供一种新的治疗方案和理论依据, 值得临床推广应用。

## 参考文献

- [1] Mao Y P, Zhou G Q, Liu L Z, et al. Comparison of radiological and clinical features of temporal lobe necrosis in nasopharyngeal carcinoma patients treated with 2D radiotherapy or intensity-modulated radiotherapy [J]. Br J Cancer, 2014, 110(11): 2633-9.
- [2] Ng R H, Ngan R, Wei W I, et al. Trans-oral brush biopsies and quantitative PCR for EBV DNA detection and screening of nasopharyngeal carcinoma [J]. Otolaryngol Head Neck Surg, 2014, 150(4): 602-9.
- [3] Hou H, Li D, Jiang W, et al. 1,8-dihydroxy-3-acetyl-6-methyl-9,10-anthraquinone exhibits a potent radiosensitizing effect with induced oncogenesis in human nasopharyngeal carcinoma cells [J]. Mol Med Rep, 2014, 10(2): 965-70.
- [4] Lin C C, Chen T T, Lin C Y, et al. Prognostic analysis of adjuvant chemotherapy in patients with nasopharyngeal carcinoma [J]. Future Oncol, 2013, 9(10): 1469-76.
- [5] Li M Y, Liu J Q, Chen D P, et al. Glycididazole sodium combined with radiochemotherapy for locally advanced nasopharyngeal carcinoma [J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2014, 15(6): 2641-6.
- [6] Kong L, Hu C, Niu X, et al. Neoadjuvant chemotherapy followed by concurrent chemoradiation for locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: interim results from 2 prospective phase 2 clinical trials [J]. Cancer, 2013, 119(23): 4111-8.

# 人源性肝癌异种移植动物模型的建立及 CD90、ALDH1 表达鉴定

博庆丽<sup>1</sup>, 阮亮<sup>1</sup>, 胡安拉<sup>1</sup>, 李李<sup>1</sup>, 杨懿<sup>2</sup>, 赵奇红<sup>1</sup>

**摘要** 从新鲜的人肝癌标本上切除肿瘤组织移植于裸鼠皮下, 建立原代移植瘤并连续传代 3 次, 观察移植瘤的成瘤潜伏期、成瘤率、肿瘤体积、肿瘤的侵袭和转移情况。通过 HE 染色, 与临床标本进行组织病理学比较, 利用免疫组化方法比较肿瘤干细胞标志物 CD90 和乙醛脱氢酶 1 (ALDH1) 在临床和动物模型组织中的表达变化。结果显示动物模型肿瘤组织和临床肿瘤组织结构类似; CD90、ALDH1 表达一致。建立人源性肝癌移植动物模型, 其组织结构稳定, 某些特定蛋白表达一致, 可成为肝癌基础研究的重要工具。

**关键词** 肝癌; 人源性组织异种移植; 动物模型

**中图分类号** R 965.1

**文献标志码** A **文章编号** 1000-1492(2015)11-1698-04

2015-06-29 接收

**基金项目:** 安徽医科大学校级科学研究基金 (编号: 2012xkj015); 安徽医科大学博士科研资助项目 (编号: XJ201111); 安徽省高等学校省级优秀青年人才基金 (编号: 2012SQRL072); 高等学校博士学科点专项科研基金资助课题 (新教师类) (编号: 20123420120012)

**作者单位:** 安徽医科大学<sup>1</sup> 公共卫生学院营养与食品卫生系、<sup>2</sup> 基础医学院病理学系, 合肥 230032

**作者简介:** 博庆丽, 女, 讲师;

赵奇红, 男, 讲师, 责任作者, E-mail: qihong@ahmu.edu.cn

cn

目前, 手术切除及肝脏移植是肝癌治疗的首要选择, 然而肝癌发病隐匿, 进展迅速, 大多数患者确诊时已失去手术最佳时机, 病死率居高不下。因此, 有必要建立与人类临床肝癌特征相似的人源性肿瘤动物模型, 以加快抗肝癌药物的研发和治疗方案的制定, 促进肝癌的转化医学研究。该研究利用裸鼠作为人原发性肝癌组织异种移植的宿主, 建立多例能传代和复苏的并能保持肝癌临床组织特征的实验动物模型, 即人源性肿瘤组织异种移植模型 (patient derived tumor xenograft model, PDX 模型), 并对这些模型的组织结构, 某些特定蛋白表达进行评价。

## 1 材料与方法

**1.1 实验动物** BALB/c 雌性裸鼠 225 只, SPF 级, 4 ~ 6 周龄 (20 ± 2) g, 购自北京维通利华实验动物技术有限公司, 饲养于 SPF 级动物房 (25 ± 2) °C, 40% ~ 70% 湿度, 12 h : 12 h 昼夜交替, 自由饮食。开始实验前小鼠适应性饲养 3 d 以上。由于临床标本运达时间不一, 购买小鼠需要有周龄梯度。接种开始于 6 周龄小鼠。

## Early clinical effect of intra-arterial induction chemotherapy on Locally advanced nasopharyngeal carcinoma

Chen Jianwu<sup>1</sup>, Zhang Xingping<sup>2</sup>, Liu Dexin<sup>3</sup>, et al

<sup>1</sup>Dept of Radiation Oncology, The Second Affiliated Hospital of Fujian Medical University, Quanzhou 362000;

<sup>2</sup>Dept of Oncology, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016;

<sup>3</sup>Dept of Radiology, The Second Affiliated Hospital of Fujian Medical University, Quanzhou 362000)

**Abstract** LANC was randomly divided into IAC, intra-arterial neoadjuvant chemotherapy followed by concurrent chemo-radiotherapy and IVC, intravenous neoadjuvant chemotherapy combined with radiotherapy. After 4 weeks, the complete remission rate (CR) in group IAC and IVC was 94.0% vs 70.0%, with statistical significance ( $P < 0.05$ ), and at 12 weeks, 98.0% vs 72.0%, with statistical significance ( $P < 0.05$ ). The effective rate of the two groups was both 100%, and there was no distant metastasis. 3 A grade of acute toxicity incidence in Group IAC and Group IVC was 32.0% and 34.0%, respectively, without statistical significance ( $P > 0.05$ ). Intra-arterial induction chemotherapy followed by concurrent chemo-radiotherapy has obvious effect on LANC and perform safely.

**Key words** intra-arterial chemotherapy; radio-chemotherapy; locally advanced nasopharyngeal carcinoma; early clinical effect