

## • 临床研究 Clinical research •

## 热疗联合动脉灌注化疗栓塞对局部复发鼻咽癌的临床应用价值

邢 辉, 徐 舒

**【摘要】 目的** 评价热疗联合区域性动脉灌注化疗栓塞对局部复发鼻咽癌的临床应用价值。**方法** 回顾性分析 60 例局部复发鼻咽癌患者行热疗联合区域性动脉灌注化疗或配合栓塞治疗的临床资料。观察疾病缓解率(ORR)、生活质量状况(KPS 评分)和疾病无进展生存期(PFS)。**结果** 治疗后临床症状改善或肿瘤溃缩开始时间为 24~96 h, 平均 48 h。总 ORR 为 83.3%, 平均 PFS 为 7 个月。生活质量评分提升 10 分 35 例, 20 分 7 例, 无变化 18 例。**结论** 热疗联合选择性区域性动脉灌注化疗及栓塞对局部复发鼻咽癌具有较高的局部控制率, 对生活质量提升作用明确, 延长了疾病无进展生存期。

**【关键词】** 热疗; 区域性动脉灌注化疗、栓塞; 局部复发鼻咽癌

中图分类号: R739.63 文献标志码: B 文章编号: 1008-794X(2022)-09-0898-04

**The clinical application value of hyperthermia combined with arterial infusion chemoembolization in treating local recurrence of nasopharyngeal carcinoma** XING Hui, XU Shu. Department of Oncology, Jinshazhou Hospital, Guangzhou University of Traditional Chinese Medicine, Guangzhou, Guangdong Province 510168, China

Corresponding author: XING Hui, E-mail: 594620653@qq.com

**【Abstract】 Objective** To evaluate the clinical value of hyperthermia combined with regional arterial infusion chemoembolization in treating local recurrence of nasopharyngeal carcinoma. **Methods** The clinical data of 60 patients with local recurrence of nasopharyngeal carcinoma, who received hyperthermia combined with regional arterial infusion chemotherapy or embolization treatment, were retrospectively analyzed. The objective remission rate(ORR) of tumor, quality of life status(KPS score), and progression-free survival(PFS) were recorded. **Results** Within 24-96 hours(mean of 48 hours) after treatment, the clinical symptoms began to improve and/or the tumor began to shrink. The total ORR was 83.3%, the mean PFS was 7 months. The KPS score was increased by 10 points in 35 patients and by 20 points in 7 patients; and in 18 patients the KPS score was unchanged. **Conclusion** For local recurrence of nasopharyngeal carcinoma, hyperthermia combined with selective regional arterial infusion chemotherapy and embolization has higher local control rate of tumors, and it can remarkably improve the quality of life and prolong PFS. (J Intervent Radiol, 2022, 31: 898-901)

**【Key words】** hyperthermia; regional arterial perfusion chemotherapy; embolization; local recurrence of nasopharyngeal cancer

局部晚期鼻咽癌预后较差,特别是接受根治性放化疗复发的患者随着肿瘤负荷的增大,严重影响患者的生活质量,且传统治疗方法难以改善如破溃出血、器官功能受损、疼痛、感染等。局部复发患者因解剖部位特殊、多有接受过标准放化疗史、营养

状况差、病情复杂,采用热疗联合动脉灌注栓塞治疗的主要目的是降低肿瘤负荷、缓解症状、改善生存质量,但对于这类患者临床上尚无统一的治疗方案。本研究在对症治疗的同时,利用全身热疗联合区域性低剂量动脉灌注(动脉给药装置)治疗局部晚期

鼻咽癌患者,取得了满意的临床疗效,现报道如下。

## 1 材料与方法

### 1.1 病例选择

2018 年 12 月至 2020 年 12 月在广州中医药大学金沙洲医院收治的经病理学确诊为未分化型非角化性鼻咽癌患者 60 例,其中男性 34 例,女性 26 例,年龄( $55\pm6$ )岁。所有患者既往均接受过标准放化疗,但病情复发或者未得到控制,依照 AJCC 7th 临床 TNM 分期为Ⅲ、Ⅳa 期,无远处器官转移临床证据,靶病灶大小为( $8.5\pm3.7$ ) cm。术前评估 KPS $\leq$ 70 分、无骨髓抑制及严重肝肾功能损伤、无严重心肺疾患,可配合平卧 6 h 以上、对造影剂无过敏。排除 3 个月内接受手术、放化疗、免疫治疗、妊娠及哺乳期女性、现患精神性疾病,不能配合治疗者。本研究经医院伦理委员会审查通过,治疗前均取得患者及家属同意,并签署热疗、介入手术及化疗知情同意书。

### 1.2 治疗方法

化疗方案:以鼻咽癌临床诊疗规范及 NCCN 指南为参考,按照推荐原则上规避 3 个月内无效方案,采用单药或两药联合,药物剂量为常规静脉化疗剂量的 50%~70%。其中采用多西紫杉醇+顺铂 23 例、顺铂单药 17 例、甲氨蝶呤单药 5 例、吉西他滨+顺铂 15 例。

给药模式:每种化疗药物稀释至 60 mL,经动脉给药装置或留置导管以动脉泵持续灌注 1~4 h,平均 2.5 h,动脉灌注化疗周期为间隔 3~4 周,人均 4 个疗程。

栓塞方法:经颈外动脉造影,存在出血及富血供表现以碘化油乳剂和凝胶海绵或微粒球栓塞。双侧均参与供血者先栓塞一侧颈外动脉靶血管,另一侧植入动脉给药导管装置或留置导管灌注化疗。栓塞步骤:根据术前影像学资料初步分析可能的目标供血动脉,局麻下采用 Seldinger 方法行桡动脉或股动脉穿刺,再以 SIM 导管或单弯、HHI 造影导管在黑泥鳅导丝配合下插管至双侧颈总动脉。预先肝素盐水 5 mL 注入后造影明确颈内颈外动脉走行,进一步引入导丝超选择插管至颈外动脉造影确定靶血管分布情况,如存在栓塞指征引入微导管进一步超选插管以碘油化疗栓塞剂及凝胶海绵颗粒或微粒球栓塞,另一侧留置导管灌注化疗;无明确靶血管的弥漫血供病变多采用埋置动脉给药装置(化疗泵)或留置导管给药后拔出的方式。60 例患者中,

37 例行局部栓塞治疗,10 例单侧颈外动脉供血者先灌注化疗再栓塞,27 例双侧颈外动脉供血者先栓塞一侧,另一侧灌注化疗。

全身热疗:采用上海华源热疗机进行全身热疗,选择时间为每次灌注化疗同期,人均动脉灌注化疗 4 个疗程,热疗温度设置 40~41℃,每次持续 45 min,每疗程人均进行热疗 6 次,两次热疗间隔时间大于 24 h<sup>[1]</sup>。

### 1.3 疗效评价

以末次治疗后 3 个月检查的结果为参照,根据 RECIST1.1 疗效评价标准,分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、稳定(SD)和进展(PD)。客观缓解率(ORR)=(CR+PR)/总例数 $\times$ 100%。将治疗前和治疗后 3 个月的 KPS 评分进行自身对照比较,评价生活质量变化。不良反应的记录时间为开始治疗至治疗后 30 d,参照 NCI-CTC 3.0 标准进行分级。总治疗完全结束后 1 年内每 3 个月随访 1 次,观察患者的疾病无进展生存期(progression-free survival, PFS)。PFS 定义为从患者纳入本研究开始到最早发现疾病进展或者死亡的时间。对于截止分析时尚未进展或死亡的患者及研究中失访的患者,将 PFS 日期计算到最后一次疗效评价。

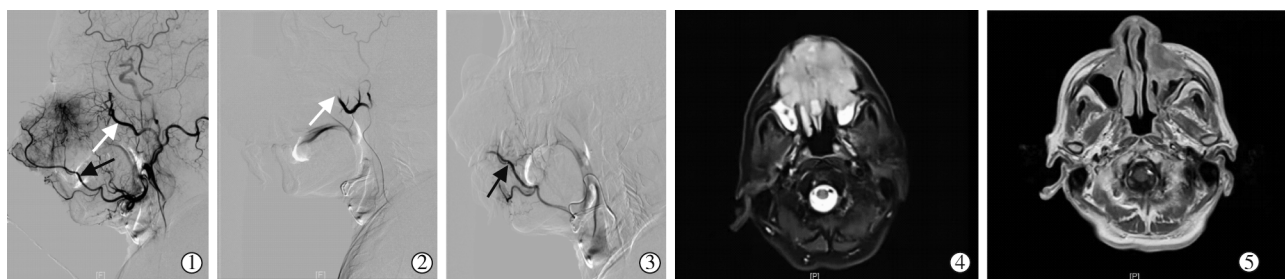
## 2 结果

全部患者均完成相应治疗,无治疗中断或死亡病例。治疗后临床症状改善或肿瘤溃缩开始时间为 24~96 h,平均 48 h,首先表现为临床症状减轻,疼痛评分降低。栓塞的患者显效时间略迟,但肿瘤溃缩幅度明显大于单纯灌注患者。随访时间为 3~24 个月,平均 9 个月,随访期间死亡 3 例。治疗结束 3 个月后进行 ORR 评价,患者中 CR 6 例,PR 44 例,总 ORR 为 83.3%,肿瘤平均缩小 63%;平均 PFS 为 7 个月。生活质量评分提升 10 分 35 例,20 分 7 例,无变化 18 例,提升占比达 70%。图 1 为 1 例患者灌注化疗栓塞手术过程及术前术后肿瘤比较。

手术并发症情况:动脉给药装置区域皮肤破溃 2 例,导管堵塞 5 例(占有动脉给药的 8%)。治疗期间出现的毒副作用均以血液学毒性、急性黏膜反应为主,多数为 1~2 级,无 4 级不良反应,经对症处理或治疗结束后症状均可改善。不良反应发生情况见表 1。

## 3 讨论

目前国际肿瘤界公认同期放化疗是局部晚期



①术中造影可见病变由上颌动脉(白箭头)及面动脉(黑箭头)双重供血,血供丰富;②上颌动脉(白箭头)灌注化疗栓塞手术后,造影显示靶血管闭塞;③面动脉(黑箭头)灌注化疗栓塞手术后,造影显示靶血管闭塞;④治疗前肿瘤大小为 10 cm×8 cm;⑤4 个疗程后肿瘤大小为 2 cm×3 cm

图 1 患者灌注化疗栓塞手术过程及术前术后肿瘤比较

表 1 60 例患者不良反应发生情况 (例)

不良反应	骨髓抑制	口腔溃疡	腹泻	发热	皮肤破溃
I 级	19	5	0	11	2
II 级	6	3	0	2	0
III 级	1	0	0	0	0

鼻咽癌的标准治疗方案,经过标准治疗后仍有 20%~30% 的患者出现局部复发或远处转移<sup>[2-3]</sup>。

本研究利用全身深部热疗结合动脉导管区域性灌注化疗栓塞肿瘤 ORR 达 83.3%、PFS 达 7 个月,特别是提升了生存质量评分,有效缓解了晚期头颈部肿瘤患者的痛苦,提高了生存质量。全身热疗联合区域性动脉灌注化疗的优势有:①头颈部恶性肿瘤多以动脉性供血为主,血供丰富,区域性灌注化疗药物局部药物浓度高,可以适当减少化疗药物剂量,全身不良反应小;②颈外动脉供应区域相对安全,配合栓塞富血供病变可以更好地控制局部肿瘤,促进肿瘤坏死,临床上安全可行<sup>[4-5]</sup>;③全身热疗利用热效应,结合动脉栓塞及药物细胞毒性作用增加了杀死肿瘤细胞概率,肿瘤在坏死过程中可释放相关抗原,同时还可启动机体抗肿瘤免疫应答<sup>[6-9]</sup>;④单纯区域性动脉灌注化疗栓塞富血供病变局部控制情况较显著的优于乏血供病变,结合全身热疗可提高乏血供病变局部控制率,这与全身热疗可增加肿瘤细胞对药物的敏感性相关,同时热疗可改善乏血供病变的微环境增加药物的暴露机会,另一方面热疗可抑制抗药相关蛋白的表达,起到协同增敏作用<sup>[10-14]</sup>;⑤区域性动脉灌注化疗扩大了传统化疗的适应范围<sup>[15]</sup>,患者一般状况不再制约抗肿瘤治疗,KPS 评分 60 分患者仍能较好耐受,较传统的全身化疗有独到的优势,而相关的基础研究从理论上证实了区域性灌注化疗的有效性,不良反应并未增加。

技术的局限性有以下几点:①属于微创手术,临床开展需要有较好的肿瘤内科及介入医学功底;

②既往的病史需要详细梳理,特别是多次化疗失败患者,对灌注方案的制订更需谨慎;③巨大肿大淋巴结栓塞需要慎重,主要以大颗粒凝胶海绵行靶血管主干栓塞为主,以减少溶瘤导致的毒性反应或皮肤坏死,避免较高粘度的碘油栓塞,如必要也是以 2 倍法稀释后栓塞;④术后的激素应用可列入常规,必要时增加脱水,以减轻水肿对气道及其他重要部位的压迫风险;⑤未观察到化疗药的剂量差异对疗效的影响,分析与方案设计时更多的考虑患者 KPS 评分;⑥理论上热疗可以杀死恶性肿瘤细胞,但肿瘤组织内的温度监控及恒定仍然是目前的难点,本研究采用亚高温热疗在治疗中的作用可能更多的是增敏和免疫调节,但缺少更细致的基础数据;⑦动脉给药装置理论上更方便后续灌注化疗,本研究出现植入区皮肤破溃,可能与患者消瘦、皮下组织少以及操作时化疗药物渗漏有关;导管堵塞主要因超选择插管到过细血管,结合化学药物刺激血管痉挛及内膜增生可能性较大。

总之,热疗联合选择性区域性动脉灌注化疗、栓塞对局部复发鼻咽癌具有较高的局部控制率,对生活质量提升作用明确,疾病无进展生存期得到适当延长,可重复性高、微创、安全、可行。

#### [参考文献]

- [1] 中国临床肿瘤学会肿瘤热疗专家委员会,中日医学科技交流协会热疗专家委员会,中华医学会放疗分会热疗学组. 肿瘤热疗中国专家共识[J]. 实用肿瘤杂志, 2020, 35: 1-10.
- [2] Blanchard P, Lee A, Marguet S, et al. Chemotherapy and radiotherapy in nasopharyngeal carcinoma: an update of the MAC-NPC meta-analysis[J]. Lancet Oncol, 2015, 16: 645-655.
- [3] Wee CW, Keam B, Heo DS, et al. Locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma treated with intensity - modulated radiotherapy plus concurrent weekly cisplatin with or without neoadjuvant chemotherapy[J]. Radiat Oncol J, 2015, 33: 98-108.
- [4] 辛勇通,魏鼎泰,林施峰,等. 超选择性颈外动脉分支栓塞术在头



- 颈部疾病中的应用[J]. 介入放射学杂志, 2006, 15:330-332.
- [5] 朱 军,倪才方,刘一之,等. 鼻咽癌放疗后大出血的急诊栓塞治疗[J]. 介入放射学杂志, 2009, 18:26-28.
- [6] 丁爱萍,李子祥,王 松. 动脉化疗治疗头颈部恶性肿瘤的临床研究[J]. 介入放射学杂志, 2007, 16:743-745.
- [7] 吕俊宏,王远东. 全身热疗对机体抗肿瘤免疫的影响[J]. 国际肿瘤学杂志, 2006, 33:270-273.
- [8] 胡润磊,刘 轩,唐劲天,等. 肿瘤局部热疗与抗肿瘤免疫[J]. 中国免疫学杂志, 2006, 22:684-687.
- [9] Nam J, Son S, Ochyl LJ, et al. Chemo - photothermal therapy combination elicits anti - tumor immunity against advanced metastatic cancer[J]. Nat Commun, 2018, 9: 1074.
- [10] 丁震宇. 肿瘤热疗的机制及其临床应用[J]. 国际肿瘤学杂志, 2010, 37:128-131.
- [11] 宋凯强,王文波,李雪松. 肿瘤热疗机制的研究进展[J]. 中国肿瘤, 2009, 18:50-53.
- [12] 蔡 莺,马瑞卿,夏 奥,等. 深部热疗联合 5-Fu 及顺铂腹腔化疗辅助治疗腹膜假粘液瘤的安全性及初步有效性研究[J]. 中国肿瘤临床, 2021, 48:556-557.
- [13] Yamamoto C, Yamamoto D, Tsubota Y, et al. The synergistic effect of local microwave hyperthermia and chemotherapy for advanced or recurrent breast cancer[J]. Gan To Kagaku Ryoho, 2014, 41:1921-1923.
- [14] 黄 燕,谢益敏,王 皓,等. 深部热疗联合腹腔灌注贝伐珠单抗治疗恶性腹水的疗效及对患者免疫功能的影响[J]. 吉林医学, 2021, 42:69-72.
- [15] 中国抗癌协会肿瘤介入专家委员会. 经导管动脉灌注化疗药物应用原则——中国肿瘤介入专家共识[J]. 介入放射学杂志, 2017, 26:963-970.

(收稿日期:2021-07-13)

(本文编辑:新 宇)

## ·临床研究 Clinical research·

### 经颈静脉肝脏穿刺活检术临床应用 112 例

向 童, 王小泽, 晏玉玲, 王 毅, 罗薛峰, 杨 丽

**【摘要】 目的** 评价经颈静脉肝脏穿刺活检术(TJLB)临床应用的效果和安全性。**方法** 收集 2019 年 3 月至 2020 年 12 月于四川大学华西医院接受 TJLB 的 112 例患者临床资料,分析患者基本信息、TJLB 适应证、并发症以及肝脏组织标本质量。**结果** 112 例接受 TJLB 患者中男 43 例,女 69 例,年龄 14~75 岁。凝血功能障碍 70 例(62.5%),肝周积液或中量以上腹腔积液 37 例(33.0%),体质量指数 $\geq 30.0 \text{ kg/m}^2$  4 例(3.6%)。111 例(99.1%)成功获取组织标本,其中 109 例(97.3%)患者肝脏组织标本可用于病理诊断,术后 8 例(7.1%)出现轻微并发症,无严重并发症发生。**结论** TJLB 是一种安全有效的介入技术,尤其适用于有经皮肝脏穿刺活检术禁忌患者。

**【关键词】** 肝脏活检; 经颈静脉; 经皮穿刺; 介入放射学

中图分类号:R575 文献标志码:B 文章编号:1008-794X(2022)-09-0901-04

**Clinical application of transjugular liver puncture biopsy: preliminary results in 112 patients** XIANG Tong, WANG Xiaozhe, YAN Yuling, WANG Yi, LUO Xuefeng, YANG Li. Department of Gastroenterology, Sichuan University-University of Oxford Huaxi Joint Center for Gastrointestinal Cancer, West China Hospital of Sichuan University, Chengdu, Sichuan Province 610041, China

Corresponding author: YANG Li, E-mail: yangli\_hx@scu.edu.cn

**【Abstract】 Objective** To evaluate the clinical efficacy and safety of transjugular liver biopsy(TJLB). **Methods** The clinical data of 112 patients, who received TJLB at West China Hospital of Sichuan University between March 2019 and December 2020, were retrospectively analyzed. The patients' basic information, TJLB indications, complications, and the quality of liver tissue specimens were analyzed. **Results** Of the 112 patients receiving TJLB, 43 were males and 69 were females, aged 14-75 years. Coagulation disorders was detected in 70 patients (62.5%), perihepatic effusion or moderate ascites was observed in

DOI:10.3969/j.issn.1008-794X.2022.09.013

基金项目: 四川省科技厅国际合作项目(2020YFH0089), 四川大学华西医院临床研究孵化项目(2019HXFH055)

作者单位: 610041 成都 四川大学华西医院消化内科, 四川大学-牛津大学华西消化道肿瘤联合研究中心

通信作者: 杨 丽 E-mail: yangli\_hx@scu.edu.cn