

[文章编号]1672-3244(2013)03-0192-07

兔舌癌哨位淋巴结微转移模型的建立

刘夏诚¹, 杨雯君², 张陈平², 季彤², 王丽珍³, 李江³, 黄谢山¹, 白真玉¹

(1.中南大学湘雅医学院附属海口医院 口腔中心、海南省口腔医学中心 口腔颌面外科,海南 海口 570802;
2.上海交通大学医学院附属第九人民医院·口腔医学院 口腔颌面-头颈肿瘤科,
3.口腔病理科,上海 200011)

[摘要] 目的:建立兔舌癌哨位淋巴结(sentinel lymph node, SLN)微转移模型,为进一步研究舌癌区域淋巴结转移的发生、发展机制及防治提供实验平台。方法:先正位、多循环移植 V_x-2 癌瘤于兔舌,每次 8 只兔,筛选出高淋巴转移潜力移植瘤;再将其移植到 40 只兔的舌部,分别于移植后第 8、10、12、14 和 16 天各随机处死 8 只,取出兔舌 V_x-2 移植瘤 SLN,经连续切片和免疫组织化学检测其微转移形成情况。应用 SPSS 17.0 软件包对结果进行统计学分析。结果:经 3 次正位循环移植后,所得 V_x-2 移植瘤舌移植后 SLN 转移率达 100%(8/8);该高淋巴转移潜力移植瘤移植兔舌后 10~12 d,所获移植瘤 SLN 微转移发生率为 100%(8/8)。结论:应用本研究筛选的高淋巴转移潜力 V_x-2 瘤移植兔舌后 10~12 d,可获得较稳定的兔舌癌 SLN 微转移模型。

[关键词] 动物模型;舌癌;微转移;哨位淋巴结

[中图分类号] R739.8 [文献标志码] A

A rabbit model of micrometastasis in sentinel lymph node from tongue carcinoma LIU Xia-cheng¹, YANG Wen-jun², ZHANG Chen-ping², JI Tong², WANG Li-zhen³, LI jiang³, HUANG Xie-shan¹, BAI Zhen-yu¹. (1.Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Affiliated Haikou Hospital, Xiangya School of Medicine, Central South University, Haikou 570802, Hainan Province;2.Department of Oromaxillofacial Head and Neck Oncology, 3.Department of Oral Pathology, Ninth People's Hospital, College of Stomatology, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200011, China)

[Abstract] PURPOSE: To establish a rabbit model of micrometastasis in sentinel lymph node (SLN) from tongue carcinoma, so the mechanism of regional lymph node metastasis from tongue carcinoma as well as its management may be studied through this model. **METHODS:** First, lymph node metastatic specimen of rabbit tongue V_x-2 carcinoma was orthotopically and serially transplanted into the tongue of disease-free rabbit at 4-week interval (8 rabbits for each passage) for screening carcinoma specimens with high lymphatic metastasis potential. Then, the selected specimens were orthotopically re-transplanted into tongues of 40 disease-free rabbits; SLNs of the developed V_x-2 tumor were harvested at 8th, 10th, 12th, 14th and 16th day (8 rabbits for each harvest) respectively after the transplantation, and thorough work-up of the SLNs was done by serial sectioning and immunohistochemistry for evidence of micrometastasis. R × C table Chi-square test was used for comparison among multi-ratio using SPSS 17.0 software package. **RESULTS:** Increased SLN metastasis was noted with serial passages of transplanting lymphatic metastasis specimens in the tongue: 3/8 (37.5%) in the first passage, 5/8 (65%) in the second, 8/8 (100%) in both the third and the fourth. After orthotopic transplantation of the harvested nodal carcinoma specimen with high metastatic potential, micrometastasis was detected in SLN in 5/8 rabbits (62.5%) of group 8th day, 8/8 (100%) of both group 10th day and group 12th day, 6/8 (75%) of group 14th day and 3/8 (37.5%) of group 16th day respectively. **CONCLUSION:** Specimens with high lymphatic metastasis potential can be

[收稿日期] 2012-08-27; [修回日期] 2012-10-22

[基金项目] 上海市科学技术委员会资助项目(08XD14024);
上海市重点学科建设项目(S30206)

[作者简介] 刘夏诚(1968-),男,博士,副主任医师,E-mail: liuxiacheng999@163.com

[通信作者] 张陈平,Tel: 021-63138341,E-mail:h9mfs@online.sh.cn

©2013 年版权归《中国口腔颌面外科杂志》编辑部所有

achieved by serial and orthotopic transplantation of lymphatic metastasis specimens from Vx-2 carcinoma in rabbit tongue; and the rabbit of group 10-12 days after orthotopic re-transplantation of them is an ideal model of micrometastasis in SLN from tongue carcinoma. Supported by Research Fund of Science and Technology Commission of Shanghai Municipality (08XD14024) and Shanghai Leading Academic Discipline Project (S30206).

[Key words] Animal model; Tongue carcinoma; Micrometastasis; Sentinel lymph node

China J Oral Maxillofac Surg, 2013, 11(3): 192-198

癌症是人类健康的最大威胁,也是人类第一死因^[1],癌症的防治已是全人类共同面对的课题。尽管现代医学对癌症的认识取得了较大进步,科技发展也为其诊治提供了更多手段,但治疗结果仍不尽人意^[2-3]。究其原因,是对其发生、发展的生物学机制还未能全面了解,而各种诊治手段的充分利用如手术方式的改进,放疗由外照射到粒子植入乃至精确放射,化疗由传统的全身化疗到局部靶向化疗等,也需要一个较长的探索过程^[4-5]。无须质疑,反复试验是达到这些目的的必要途径。

基于遵循 Helsinki 宣言、尊重伦理和人权的原则^[6],这些试验多以建立动物模型的方式进行,而理想的动物模型可以使试验得到与临床近似的结果、加速科研的进程。

舌癌是人类常见的癌症之一,而其发生、发展也有较鲜明的生物学特性:如发展快、早期可发生区域淋巴结转移且转移率较高等^[7]。现代医学对这些特性发生的生物学基础的认识仍极为有限,迫切需要建立动物模型做深入研究^[8]。

目前已建立的顺从性好的唯一大动物肿瘤模型是兔 VX-2 瘤模型,具有建立周期短、成功率高和易出现区域淋巴结转移等优点;且淋巴结有一定的大小,便于实验取出作观察和检测。基于此,本研究利用兔 VX-2 瘤建立舌癌哨位淋巴结 (sentinel lymph node, SLN) 微转移模型,现报道如下。

1 材料与方法

1.1 实验动物及材料

鼠单克隆抗细胞角蛋白抗体(AE1 AE3): (Novus Biologicals Inc., 美国)。健康新西兰大耳兔: 体重 2.5~3.3kg,雌雄不限,上海交通大学医学院附属第九人民医院动物实验中心提供。大腿荷 VX-2 瘤种兔: 上海交通大学附属第一人民医院惠赠。

实验动物在常规条件下饲养,所有实验获得上海交通大学医学院动物研究中心批准。

1.2 实验方法

我们曾对兔舌淋巴引流规律进行过研究^[9-11],结果显示: 双侧兔舌局部淋巴结(临床上称为 SLN)均为同侧颈深淋巴结、且只有 1 个;其位置较恒定,位于喉两侧、颈总动脉旁;呈扁圆形,约 1.2 cm×0.6 cm×0.3 cm 大小。作为实验对象,可重复性好,有一定的大小,便于取出观察和检测(图 1、2)。



图 1. (亚甲蓝定位)兔左舌局部淋巴结
Figure 1. Regional lymph node of rabbit left tongue stained blue



图 2. (亚甲蓝定位)兔右舌局部淋巴结
Figure 2. Regional lymph node of rabbit right tongue stained blue

1.2.1 兔舌 VX-2 癌瘤 SLN 转移灶的建立

(1) VX-2 癌瘤组织悬液的制备

全麻后,将荷 VX-2 瘤种兔侧卧固定于兔架上。

常规消毒,手术取出肿瘤,立即放于生理盐水中。表面清洗后,切取 1.0 cm×1.0 cm×1.0 cm 大小鲜鱼肉样肿瘤实质,继用眼科剪剪成 1 mm×1 mm×1 mm 小块,与 1 mL 生理盐水混合后形成瘤组织悬液。

(2)VX-2 癌瘤组织悬液兔舌移植

用 1 mL 注射针筒抽取上述瘤组织悬液后,装上 22 号穿刺针头。常规麻醉、消毒后,将悬液注射到 4 只无瘤兔舌背黏膜下,每只 0.1 mL(图 3)。继续饲养,观察兔舌成瘤及颈部淋巴结转移情况。



图 3. 兔舌注射 VX-2 癌悬液
Figure 3. Suspension of VX-2 carcinoma was injected into rabbit tongue

(3)获取兔舌 VX-2 癌瘤 SLN 转移瘤

移植 7 d 后,兔舌局部触及肿块;9 d 后增大,达 2 cm×2 cm×1.5 cm 大小(图 4)。随机处死 1 只兔,切取肿物,作组织切片及 HE 染色检查。其余 3 只兔继续饲养,移植后 27 d,1 只兔同侧喉旁可及明显肿大、质硬淋巴结,手术取出(术中证实为兔舌 VX-2 移植瘤 SLN),切取部分送病理学检查,其余制备成瘤组织悬液,供下一步实验用。



图 4. 移植 9 d 后的兔舌 VX-2 移植瘤
Figure 4. Carcinoma grew 9 days after implantation

1.2.2 高淋巴转移潜力移植瘤的获取 将上述获得的 SLN 转移瘤组织悬液注射到健康兔舌后,形成兔舌 VX-2 移植瘤,随后转移到其 SLN。收获后,制备成新的 SLN 转移瘤组织悬液。如此反复循环(图 5),每次循环使用 8 只兔,直到获得高淋巴转移潜力移植瘤为止。

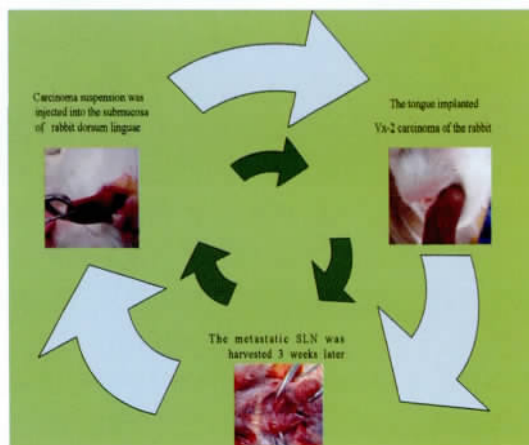


图 5. 多循环、正位移植兔舌 VX-2 瘤
Figure 5. Serial topical transplantation of VX-2 carcinoma in rabbit tongue

1.2.3 获取兔舌 VX-2 癌瘤 SLN 微转移灶模型 将上述获得的高淋巴转移潜力 VX-2 移植瘤制备成组织悬液,注射到 40 只健康兔舌后,常规继续饲养。分别于移植后第 8、10、12、14 和 16 天 5 个时间点,随机各处死 8 只,获取其 SLN,作间隔连续切片。部分切片作 HE 染色,部分作 AE1+AE3 免疫组化染色、部分保留另用。评价各组 SLN 微转移灶形成情况后,确定该高淋巴转移潜力移植瘤兔舌移植后 SLN 形成微转移灶的时间;再次移植后,在相应时间内获取兔舌 VX-2 癌瘤 SLN 微转移灶模型。

间隔连续切片的依据和方法:组织病理学上将微转移灶(micrometastasis lesion)定义为直径在 0.2~2 mm 之间的癌瘤微小转移病灶,根据这一定义,为使所有微转移灶在病理检查时不致遗漏,目前多采用间隔连续切片,方法如下。

取材:清除已固定好的 SLN 表面附着的脂肪组织,沿长径将其剖为两半。如每半厚度仍>2.5 mm,则平行原切面,再将每半剖成均等厚度的 2 片。常规脱水后,按每片切面向下用石蜡包埋。

切片:每个石蜡块先 4 μm 厚度连续切片 4 张,继而切除 150 μm 厚组织。如此重复,直到切完全部淋巴结组织。

染色:每 4 张连续切片的第 1 张用于 HE 染色,

第2张用于免疫组化染色,第3、4张保留作需要时重新染色或进一步研究用。

读片:如所有免疫组化染色均无阳性,则认为该淋巴结没有转移;如发现细胞因子阳性切片,则应与邻近HE染色切片对照,以确定是否有癌细胞存在。

1.3 微转移灶确认标准

根据微转移灶定义,间隔连续切片法中鉴定某个SLN有微转移必须符合2个条件:至少有1张切片发现转移灶,且所有累及的切片病灶均符合 $0.2\text{ mm} < \text{病灶最大直径} < 2\text{ mm}$;同一病灶连续累计分布少于10个间隔。

1.4 统计学分析

采用SPSS 17.0软件包对数据进行统计学分析,多组间率的比较采用行 \times 列表的 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异具有显著性。

2 结果

2.1 兔舌 VX-2 瘤的病理学特征

兔大腿 VX-2 瘤兔舌移植后第9天兔舌局部肿物及第27天SLN肿物实质为大量异型细胞:胞体大、核大而色淡,占瘤细胞的绝大部分。每个视野下见多个核分裂象,显示分裂、增生活跃(图6),证实肿物实质为 VX-2 瘤。移植后3周末,实验兔体重无明显下降,进食可,无恶病质体征。

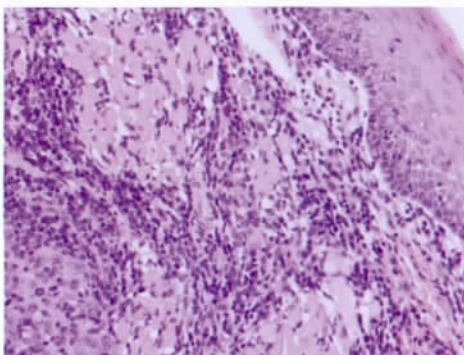


图6. 兔舌 VX-2 移植瘤(HE, $\times 40$)

Figure 6. Implanted VX-2 carcinoma in rabbit tongue with large pale nucleus in large cell(HE, $\times 40$)

2.2 多循环、正位移植 VX-2 癌瘤于兔舌后移植瘤转移潜力的变化

多循环、正位移植兔舌 VX-2 癌瘤,至第3次循环获得的移植瘤向SLN转移率达100%(8/8);第1、2次循环移植瘤SLN转移率分别37.5%(3/8)和62.5%(5/8)。循环后,移植瘤SLN转移能力显著提高($P < 0.05$)(图7,8)。

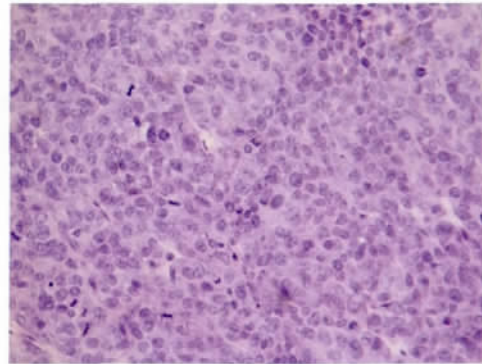


图7. 兔舌移植瘤SLN转移灶(HE, $\times 40$)

Figure 7. Metastasis in SLN from implanted tumor in rabbit tongue(HE, $\times 40$)

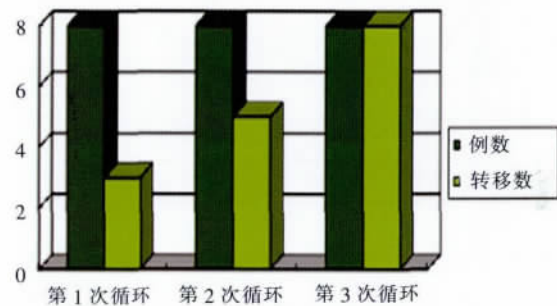


图8. 多循环、正位移植 VX-2 瘤于兔舌细胞株淋巴道转移潜力变化

Figure 8. Increased number of rabbits with cervical nodal metastasis: 3 rabbits after the first implantation, 5 after the second and all after the third

2.3 高淋巴转移潜力移植瘤兔舌移植后SLN形成微转移的时间

移植瘤再次移植兔舌后,第8、10、12、14和16天各组SLN形成微转移率分别为5/8(62.5%)、8/8(100%)、8/8(100%)、6/8(75%)和3/8(37.5%),其中8d组3只SLN未发现转移灶,14d组和16d组分别有2只和5只兔发现巨转移(macro-metastasis);各时间组间SLN微转移形成率具有显著差异($P < 0.05$)(图9~11)。

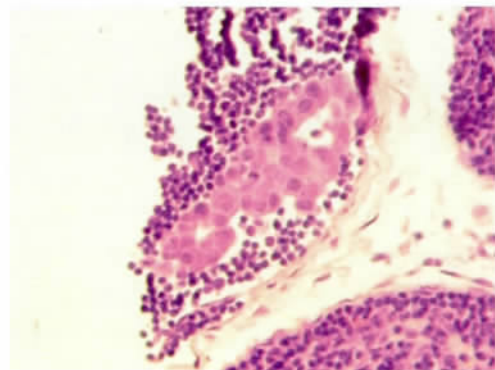


图9. SLN微转移灶(HE, $\times 40$)

Figure 9. Mic-m lesion in SLN (HE, $\times 40$)

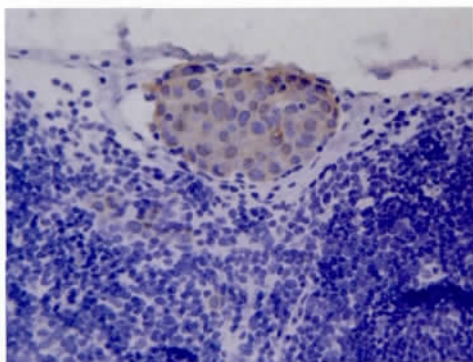


图 10. SLN 微转移灶 (IHC,×40)
Figure 10. Mic-m lesion in SLN (IHC, ×40)

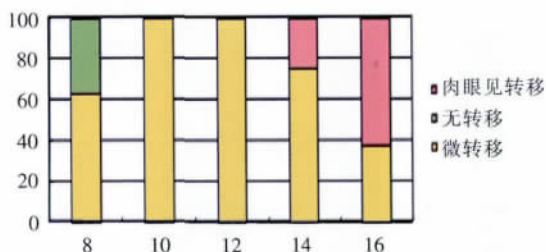


图 11. 高转移潜力细胞株移植兔舌后各时间点 SLN 形成 Mic-m 结果
Figure 11. 5 in 8 rabbits (5/8, 62.5%), 8 in 8 (8/8, 100%), 8 in 8 (8/8, 100%), 6 in 8 (6/8, 75%), 3 in 8 (3/8, 37.5%) were found with Mic-m in SLN respectively in group 8th day, group 10th day, group 12th day, group 14th day and group 16th day. There was significant difference among the Mic-m rates ($P<0.05$)

3 讨论

3.1 建立兔舌 VX-2 瘤 SLN 微转移灶模型的意义

虽然局部复发和远处转移是癌症治疗失败的原因之一,但区域淋巴结转移为其主要表现形式,也是判断癌症患者预后的可靠指标^[12-13]。口腔癌无淋巴结转移患者的 5 年生存率约为 75%,而同侧颈部单个淋巴结转移和双侧颈部转移患者的 5 年生存率则分别低于 50%和 25%^[14]。

基于伦理原因,癌症研究一般用动物建模进行。最初是通过物理化学方法致癌,但其周期长、成功率低,已较少使用^[15-16]。1973 年从 B16 恶性黑色素瘤中筛选移植,获得首例移植瘤淋巴结转移动物模型^[17],此后多种相关模型建立^[18-19]。根据移植方式,可大致分为 3 类:皮下移植型、脉管注射型和正位移植型。虽然第 1 种类型包含从局部侵袭、淋巴管附着、侵入管内、扩散、淋巴结内着床、逃逸宿主免疫、增殖等淋巴转移全过程,但转移率低。第 2 种类型转移率高,但缺乏局部侵袭、淋巴管附着、侵入管内等过程;故两者均不宜作为淋巴结转移研究的模型。第 3 种类

型集前两者的优点,是研究淋巴结转移较为理想的建模方式,现已被广泛采用^[20]。

兔 VX-2 瘤是目前唯一可以通过移植获得的大动物癌瘤模型,其移植成功率高,具有人癌瘤局部浸润性强及区域淋巴结转移率高等生物学特性,是研究癌瘤区域淋巴结转移生物学机制和探索相应诊治手段较为理想的动物模型。

人类数百年的抗癌经验显示,早期癌瘤的治疗效果明显优于晚期^[21-22],且早期癌瘤在区域淋巴结形成的转移灶中蕴藏着癌瘤淋巴转移的更多信息;故如能获得理想的研究模型,应更易揭示癌瘤区域淋巴结转移的生物学机制,更有利于筛选有效的诊治手段。这是建立兔舌 VX-2 瘤 SLN 微转移灶模型的意义所在。

3.2 兔舌 VX-2 癌瘤 SLN 微转移灶模型的顺从性和可行性

兔性情温顺,作为模型动物便于实验操作;同时,兔舌有一定的大小,一侧舌局部淋巴结只有 1 个,位置相对恒定^[9-11],故以兔作为舌癌瘤模型载体,模型能存活一定时间,保证癌瘤生物学特性如淋巴结转移等能充分展现。其次,其 SLN 易于取出观察和检测,有利于淋巴结转移机制研究和新治疗手段的疗效评价。本研究中,VX-2 瘤兔舌移植后 3 周末,实验兔体重无明显下降,进食可,无恶病质征;而移植高淋巴转移潜力 VX-2 移植瘤后 10~12 d,可获得兔舌 VX-2 瘤 SLN 微转移灶模型。可见,该模型建立后,可为后续研究提供更多的操作时间。

为获稳定可靠、重复性好的兔舌 VX-2 瘤 SLN 微转移灶模型,本研究采用多循环、正位移植以获得高转移潜力的细胞株。3 次循环后,细胞株 SLN 转移率达 100%,转移能力显著提高,且在随后实验中表现出可重复性,与文献报道相符^[23-24],再次证实多循环、正位移植能提高癌瘤转移潜力。

癌瘤微转移是直径在 0.2~2 mm 之间的微小转移灶,目前只能通过标本检测,方法有连续切片+免疫组化法、转基因法、原位杂交和 PCR 等^[25-27]。其中,转基因法和原位杂交生物安全性低,PCR 具有较高假阳性;而标本连续切片结合免疫组化不仅有较高的敏感性,且是唯一能明确转移灶淋巴结中位置及量化转移灶大小的方法。基于这些原因,本研究中微转移检测相关结果应该是准确可信的。

癌瘤转移灶是不断生长变化的生物团块,因此,

微转移只存在于其发展的一定时期。本研究结果显示:高淋巴转移潜力移植瘤移植兔舌后 10~12 d,在其 SLN 形成稳定的微转移灶;早于和晚于这一时间点获得微转移的概率分别为 62.5% (5/8)和 75% (6/8),三者间具有显著差异。

综上所述,本研究所得高淋巴转移潜力 VX-2 瘤移植于兔舌后 10~12d,获得了较稳定、实验顺从性较好的兔舌 VX-2 瘤 SLN 微转移模型。

3.3 兔 VX-2 瘤淋巴结转移模型的利弊

兔 VX-2 瘤起源于第二次世界大战前家兔感染 Shope 病毒所致乳头瘤的二次突变^[28-29]。1938 年, Kidd 等^[30]首次将其行同种异体移植获得成功。随后,经 73 代移植筛选,其渐失去种属免疫原性,能够在兔种属所有个体几乎全部器官成功移植^[31]。兔 VX-2 瘤镜下显示为异常大细胞、具少量角化、低分化的鳞状细胞癌^[31]。CK-pan 免疫染色阳性,证实其为上皮源性。

作为高度恶性的鳞癌,兔 VX-2 瘤移植成活后即表现出局部高侵袭性和淋巴道高转移性的生物学特性,有利于癌瘤淋巴道转移机制研究及其防治手段探索。但 VX-2 瘤和人癌瘤具有显著不同,其疗效仅能为初期临床试验提供参考,而不能当做某种量化的指标加以利用。

利益冲突声明:无。

[参考文献]

- [1] Parkin DM, Bray F, Ferlay J, et al. Global Cancer Statistics, 2002[J]. CA Cancer J Clin, 2005, 55(2): 74-108.
- [2] Silverman S. Demographics and occurrence of oral and pharyngeal cancers. The outcomes, the trends, the challenge[J]. J Am Dent Assoc, 2001, 132(Suppl): 7S-11S.
- [3] Ries LAG, Melbert D, Krapcho M, et al. SEER cancer statistics review, 1975-2005[M]. Bethesda, MD: National Cancer Institute, 2008.
- [4] Subramanian S, Chiesa F, Lyubaev V, et al. The evolution of surgery in the management of neck metastases [J]. Acta Otorhinolaryngol Ital, 2007, 27(2): 309-316.
- [5] Krstevska V. Radiotherapy and chemotherapy in locally advanced head and neck squamous cell carcinoma[J]. J BUON, 2009, 14(3): 361-373.
- [6] Salako SE. The declaration of Helsinki 2000: ethical principles and the dignity of difference[J]. Med Law, 2006, 25(2): 341-354.
- [7] Myers EN, Suen JY, Myers JN, et al. Cancer of the head and neck[M]. 4th Ed. New York: Elsevier, 2004: 279-319.
- [8] Sano D, Myers JN. Metastasis of squamous cell carcinoma of the oral tongue[J]. Cancer Metastasis Rev, 2007, 26(3-4): 645-662.
- [9] Liu XC, Xu LQ, Sui LX, et al. Site-specific lymphatic mapping relative to lingual septum in localizing the regional lymph nodes of tongue - an animal study[J]. Surg Oncol, 2011, 20(1): e1-e9.
- [10] Liu XC, Yang WJ, Zhang CP, et al. An exploration of the surgical modality of sentinel lymph node biopsy in patients with cN0 tongue carcinoma: an animal study [J]. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod, 2011, 112(4): 439-445.
- [11] 刘夏诚, 谢文扬, 邓芳成, 等. 舌中隔对染色法定位舌引流淋巴结的影响[J]. 中国口腔颌面外科杂志, 2006, 4(1): 44-48.
- [12] Snow GB, Annyas AA, van Slooten EA, et al. Prognostic factors of neck node metastasis [J]. Clin Otolaryngol Allied Sci, 1982, 7(3): 185-192.
- [13] Grandi C, Alloisio M, Moglia D, et al. Prognostic significance of lymphatic spread in head and neck carcinomas: therapeutic implications[J]. Head Neck Surg, 1985, 8(2): 67-73.
- [14] American Cancer Society. Cancer facts & figures 2000 [M]. Atlanta: American Cancer Society, 2000.
- [15] Steiner PE. Comparative pathology of induced tumor of the salivary gland[J]. Arch Path, 1942, 34(3): 613-624.
- [16] Takeuchi J, Miura K, Usizima H, et al. Histological changes in the submandibular glands of rats after intraductal injection of chemical carcinogens[J]. Acta Pathol Jpn, 1975, 25(1): 1-13.
- [17] Fidler IJ. Selection of successive tumor lines for metastasis[J]. Nat New Biol, 1973, 242(118): 148-149.
- [18] Sun FX, Sasson AR, Jiang P, et al. An ultra-metastatic model of human colon cancer in nude mice [J]. Clin Exp Metastasis, 1999, 17(1): 41-48.
- [19] Gelbard A, Kupferman ME, Jasser SA, et al. An orthotopic murine model of sinonasal malignancy[J]. Clin Cancer Res, 2008, 14(22): 7348-7357.
- [20] Nucera C, Nehs MA, Meikel M, et al. A novel orthotopic mouse model of human anaplastic thyroid carcinoma [J]. Thyroid, 2009, 19(10): 1077-1084.
- [21] Morton. Case of encephaloid tumor springing from the fundus of the eye-ball simulating glaucoma [J]. Trans Am Ophthalmol Soc, 1868, 1(4-5): 39.
- [22] Kuuselo R, Simon R, Karhu R, et al. 19q13 amplification is associated with high grade and stage in pancreatic cancer[J]. Genes Chromosomes Cancer, 2010, 49(6): 569-575.
- [23] Qiu C, Wu H, He H, et al. A cervical lymph node metastatic model of human tongue carcinoma: serial and orthotopic transplantation of histologically intact patient specimens in nude mice[J]. J Oral Maxillofac Surg, 2003, 61(6): 696-700.
- [24] Hashitani S, Urade M, Zushi Y, et al. Establishment of nude mouse transplantable model of a human adenoid cystic carcinoma of the oral floor showing metastasis to the lymph node and lung[J]. Oncol Rep, 2007, 17(1): 67-72.
- [25] Isozaki H, Okajima K, Fujii K. Histological evaluation of lymph node metastasis on serial sectioning in gastric cancer with radical

lymphadenectomy [J]. *Hepatogastroenterology*, 1997, 44 (16): 1133-1136.

[26] Natsugoe S, Mueller J, Stein HJ, et al. Micrometastasis and tumor cell microinvolvement of lymph nodes from esophageal squamous cell carcinoma: frequency, associated tumor characteristics, and impact on prognosis[J]. *Cancer*, 1998, 83(5): 858-866.

[27] Chishima T, Miyagi Y, Wang X, et al. Cancer invasion and micrometastasis visualized in live tissue by green fluorescent protein expression[J]. *Cancer Res*, 1997, 57(10): 2042-2047.

[28] Rous P, Beard JW, Kidd JG. Observations on the relation of the virus causing rabbit papillomas to the cancers deriving there from: . The evidence provided by the tumors: general considerations[J]. *J Exp Med*, 1936, 64(3): 401-424.

[29] Kidd JG, Rous P. Cancers deriving from the virus papillomas of wild rabbits under natural conditions[J]. *J Exp Med*, 1940, 71(4): 469-494.

[30] Kidd JG, Rous P. A transplantable rabbit carcinoma originating in a virus-induced papilloma and containing the virus in masked or altered form[J]. *J Exp Med*, 1940, 71(6): 813-838.

[31] Rous P, Kidd JG, Smith WE. Experiments on the cause of the rabbit carcinomas derived from virus-induced papillomas. . Loss by the Vx2 carcinoma of the power to immunize hosts against the papilloma virus[J]. *J Exp Med*, 1952, 96(2): 159-174.

· 国际文摘 ·
Current Literatures

5 调强放疗作为口咽鳞癌的主要治疗

Intensity-modulated radiation therapy as primary treatment for oropharyngeal squamous cell carcinoma. May JT, Rao N, Sabater RD, et al. *Head Neck*, 2013 Mar 6.

过去十几年间,调强放疗(IMRT)治疗头颈癌已经被广泛接受。该文旨在回顾接受 IMRT 联合化疗或单独治疗后 5 年内的口咽鳞癌患者,对治疗结果及复发率与目前文献报道的结果进行比较分析。在纳入分析的 170 例患者中,3 年局部控制率、无瘤生存率及总生存率分别为 91%、80%和 87%。55% 的患者在治疗过程中曾行鼻饲,治疗后 2 年仍然有 1% 的患者无法经口进食。该研究证实,IMRT 在口咽癌治疗中效果显著。虽然放疗后出现的并发症十分棘手,但与传统放疗相比,后期并发症发生率及胃管放置时间都大大减少。

6 小唾液腺癌治疗新进展

Recent trends in the management of minor salivary gland carcinoma. Vander Poorten V, Hunt J, Bradley PJ, et al. *Head Neck*, 2013 Apr 4.

该文旨在对小唾液腺癌的治疗进行回顾。小唾液腺癌可发生在头颈部很多位置,通常表现为黏膜下肿块。影像学检查是对肿瘤发病部位及病变范围内解剖结构的关系进行评估的基础。切取活检或穿吸活检可以决定肿瘤的病理类型和分级。随着分子生物学技术的不断进步,小唾液腺癌的诊断及可能的靶向治疗在未来会有所改变。肿瘤切除需要彻底,但同时也要兼顾术后功能与外形。明显的区域淋巴结转移或亚临床转移的风险超过 15% 的患者,需行颈淋巴清扫术。单纯手术治疗只适合早期分化较好的肿瘤,中晚期及分化较差的肿瘤需要辅助术后放疗。局部系统治疗出现远处转移仍然

是目前治疗的难题。

7 术中大剂量放疗治疗局部复发头颈癌

Intraoperative high-dose-rate radiotherapy in the management of locoregionally recurrent head and neck cancer. Scala LM, Hu K, Urken ML, et al. *Head Neck*, 2013,35(4):485-492.

该文旨在介绍 Beth Israel 医疗中心采用大剂量术中放疗(HDR-IORT)治疗复发头颈癌的经验。对 2001-2010 年间头颈癌局部复发接受大剂量 HDR-IORT 的患者进行回顾分析。结果,76 例患者的 87 个部位在肿瘤切除后接受了治疗。术后 2 年控制率为 62%。平均总生存期为 19 个月,其中 42% 的患者生存期大于 2 a。治疗组与对照组相比,平均生存时间显著延长 (P=0.01)。HDR-IORT 耐受性好,对疾病的控制作用强,明显提高了患者的生存率。

8 晚期口腔和口咽恶性肿瘤治疗后影响吞咽的因素

Factors affecting swallow outcome following treatment for advanced oral and oropharyngeal malignancies. Kalavrezos N, Cotrufo S, Govender R, et al. *Head Neck*, 2013 Apr 4.

口腔及口咽肿瘤治疗后往往对吞咽功能造成影响,术后口腔进食能力与手术和患者相关因素有关。晚期口腔及口咽癌术后接受或不接受化放疗的 114 例患者,记录临床病理参数和重建方式。采用口腔进食功能评分(FOIS)对治疗前、后的数据进行比较。结果:首次获得吞咽功能的平均时间为 14 d。对 FOIS 术前分数较低和术后接受放疗的患者,1 年内口饲的可能性很小。患者术后首次获得吞咽功能的时间与术前 FOIS 得分呈反比。术前 FOIS 得分高,肿瘤较小及没有接受过放疗的患者,术后吞咽功能恢复更好。