

- 15(14):1655-1666.
- [17] Kim YS, Choi SC, Park JM, et al. The effect of tegaserod on symptoms and quality of life in Korean women with irritable bowel syndrome with constipation[J]. *J Neurogastroenterol Motil*, 2010, 16(1):61-70.
- [18] Chey WD, Viegas A, Ligozio G, et al. Tegaserod for female patients suffering from IBS with mixed bowel habits or constipation: a randomized controlled trial[J]. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol*, 2008, 12(5):664-665.
- [19] 替加色罗多中心研究协作组. 替加色罗治疗便秘型肠易激综合征患者有效性、安全性和耐受性的多中心、开放性临床研究[J]. *中华消化杂志*, 2006, 26(3):187-190.
- [20] Chang L, Ameen VZ, Duker GE, et al. A dose-ranging, phase II study of the efficacy and safety of alosetron in men with diarrhea-predominant IBS[J]. *Am J Gastroenterol*, 2005, 100(1):115-123.
- [21] 陆达海, 刘新光. 微生态制剂对肠易激综合征的治疗作用[J]. *内科*, 2007, 2(2):276-277.
- [22] Darren MB, Matthew JM, William DC, et al. The utility of probiotics in the treatment of irritable bowel syndrome: a systematic review[J]. *Am J Gastroenterol*, 2009, 104(9):1033-1049.
- [23] Moayyedi P, Ford AC, Talley NJ, et al. The efficacy of probiotics in the treatment of irritable bowel syndrome: a systematic review[J]. *Gut*, 2010, 59(3):325-332.
- [24] 林泳, 李瑜元, 聂玉强, 等. 微生态制剂治疗肠易激综合征的临床循证[J]. *广州医学院学报*, 2008, 36(5):52-57.
- [25] Quartero AO, Meineche-Schmidt V, Muris J, et al. Bulking agents, antispasmodic and antidepressant medication for the treatment of irritable bowel syndrome[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2005, 89(23):3460-3462.
- [26] Jackson JL, O'Malley PG, Tomkins G, et al. Treatment of functional gastrointestinal disorders with antidepressant medications: a meta-analysis[J]. *Am J Med*, 2000, 108(1):65-72.
- [27] Clouse RE. Antidepressants for irritable bowel syndrome[J]. *Gut*, 2003, 52(4):598-599.
- [28] Prakash SM, Chi-Unpae, Stan K, et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of paroxetine controlled-release in irritable bowel syndrome[J]. *Psychosomatics*, 2009, 50(1):78-86.
- [29] Tack J, Broekaert D, Fischler B, et al. A controlled crossover study of the selective serotonin reuptake inhibitor citalopram in irritable bowel syndrome[J]. *Gut*, 2006, 55(8):1095-1103.
- [30] 易平, 马梁红, 赵芳萍, 等. 综合性治疗对抑郁焦虑状态的肠易激综合征的疗效观察[J]. *重庆医学*, 2008, 37(9):973-974.
- [31] Schmulson M, Ortiz O, Santiago-Lomeli M, et al. Frequency of functional bowel disorders among healthy volunteers in Mexico city[J]. *Dig Dis*, 2006, 24(3):342-347.
- [32] Chang FY, Lu CL. Irritable bowel syndrome in the 21st century: perspectives from Asia or South-east Asia[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2007, 22(1):4-12.
- [33] Andvik PO, Lydersen S, Farup PG. Prevalence, comorbidity and impact of irritable bowel syndrome in Norway[J]. *Scand J Gastroenterol*, 2006, 41(6):650-665.
- [34] 王少峰. 肠易激综合征的诊治规范[J]. *苏州医学*, 2008, 31(2):64-67.

(收稿日期:2010-11-07 修回日期:2011-01-23)

· 综 述 ·

口腔颌面部恶性肿瘤化疗途径的研究进展

郑海¹综述, 汤炜²审校

(1. 重庆市大足县人民医院口腔科 402360; 2. 四川大学华西口腔医院口腔颌面外科, 四川成都 610041)

关键词: 口腔; 恶性肿瘤; 化疗; 给药途径

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2011.12.041

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2011)12-1233-03

口腔颌面部恶性肿瘤是一种严重威胁人类健康的常见病, 其发病率和死亡率有逐年上升的趋势^[1]。化疗是治疗口腔颌面部恶性肿瘤的主要手段之一。肿瘤所在部位、肿瘤细胞的类型、细胞动力学特征、药物在体内的分布、药物代谢方式及药物的敏感性是影响化疗效果的重要因素。而给药途径是药物为机体摄取并发挥药效非常重要的一个环节, 可以直接影响临床疗效。给药途径不同, 临床疗效亦不相同。本文对近年来口腔颌面部恶性肿瘤化疗途径及进展作一综述。

1 静脉给药化疗

静脉给药化疗在临床上应用最为广泛, 静脉给药又分静脉推注给药和静脉点滴给药。如甲氨蝶呤(MTX)静脉推注后胃肠道不良反应较轻, 而静脉点滴则胃肠道不良反应较重。有些

药物应用时若渗漏至皮下组织, 容易引起局部坏死, 如长春新碱、阿霉素类采用静脉注射给药更安全一些。静脉给药后对原发灶、区域淋巴结、远处转移均有控制作用, 且在肺组织中药物浓度相对较高, 肺部有转移的患者选用静脉给药效果较好。Grecula等^[2]术前8h同时给予顺铂80 mg/m²连续输注及放射线超分割外照射治疗头颈部鳞癌, 瘤体的控制率达97%, 淋巴结局部控制率达95%。但全身静脉给药化疗进入肿瘤局部的药量与局部供血量成正比, 如颈外动脉血流量占总动脉血流量的4%, 理论上讲全身给药后, 仅4%进入颈外动脉分支区, 若加上全身给药后经肝脏水解破坏及非肿瘤区颈外动脉分支区分流, 则实际到达肿瘤区药物浓度低、剂量小, 往往需多周期化疗才能使病变有效缩小, 大部分药物在机体产生不良反应,

如肝肾毒性、骨髓抑制及胃肠反应^[3]。所以,在静脉给药化疗过程中,应注意预防和及时处理化疗不良反应。但由于抗癌药物是一级动力学杀伤癌细胞,加大剂量也不能杀伤全部瘤细胞。必须通过长期计划用药,才能达到逐渐消灭残存瘤细胞的目的。

2 动脉灌注化疗

动脉灌注化疗是另一个重要的给药途径,可直接进入肿瘤的供血动脉,减少了药物与血浆蛋白结合,避免化疗药物在未杀伤瘤细胞前被肝肾降解、去活化或排出,既增加肿瘤局部药物浓度,又降低了不良反应^[4]。1950年由Klopp等首先提出,其后Sullivan有治疗口腔癌的报道^[5-6]。中国口腔癌原发灶区域灌注化疗始于20世纪60年代张锡泽、温玉明等^[3,7],但由于设备条件的限制,操作繁琐且有严重的并发症而未广泛应用。近年来,数字减影血管造影技术大大推动了区域化疗的发展。Tohnai^[8]报道其具有局部药物浓度高、灌注区病灶退缩率高、全身不良反应少的优点。有研究表明,顺铂动脉灌注时局部药物浓度为静脉途径的6~10倍^[4]。动脉给药可分为动脉插管灌注化疗、皮下埋植药物泵动脉化疗及动脉栓塞化疗等。

2.1 动脉插管灌注化疗 口腔颌面部肿瘤的供血动脉主要来自颌内动脉、面动脉与舌动脉等,一般可根据原发灶的部位及血供来源,选择相应的供血动脉进行插管给药。动脉插管灌注化疗均为体外留置导管,如护理不当极易发生局部感染、血栓形成等,导管留置时间不能过长,仅能完成1~2个周期给药。

2.2 皮下埋植泵动脉化疗 皮下埋植泵动脉化疗为长期、多疗程给药创造了简便、可靠途径,患者可自由活动,推注药物无痛苦。可选择颞浅动脉或甲状腺上动脉插管,颞部或颈部埋置动脉泵。皮下埋植式给药装置于20世纪60年代由美国首先提出,经70年代中期导向局部应用。中国自行研制的MT埋植式给药泵,对其工艺进行了改进,利用导管前端的单向阀门装置控制血液回流,导管远心端与泵体连接,全封闭埋入皮下,经皮刺入泵体给药,避免导管移位、空气进入、血栓形成,降低了感染发生率。王昌美等^[9]率先将MT埋植式给药泵应用于治疗晚期口腔癌,总有效率达90.7%。Smith等^[10]报道皮下埋植泵动脉化疗可显著控制难以忍受的癌痛、减小化疗相关毒性和取得较高的生存率。

2.3 动脉栓塞化疗 动脉栓塞化疗是将栓塞剂与化疗药物结合,通过栓塞肿瘤供血动脉达到使肿瘤缺血坏死,同时抗肿瘤药物在肿瘤局部缓慢释放起化疗作用,又称靶向栓塞治疗^[11]。随着数字减影血管造影技术的开展,超选择性颈外动脉造影很容易发现肿瘤供血动脉,为晚期恶性肿瘤的诊治开辟了新途径。口腔癌患者给予动脉插管介入栓塞化疗可致肿瘤组织变性坏死,使肿瘤与周围组织界限清楚,有利于术中区别组织界限,减少术中出血及术后复发,提高手术成功率;最大限度地保留正常组织,为颌骨修复与重建创造有利条件;也可通过动脉造影观察肿瘤的大小及供血情况;对于无法手术的患者,可抑制肿瘤的生长,延缓生命。其缺点为插管不能长期保留,并且必须具有相关设备及技术的医院才能开展。Okamoto等^[12]报道应用顺铂-乙基纤维素栓塞治疗8例口腔癌取得良好疗效。丁爱萍等^[13]采用超选择性动脉介入灌注化疗和栓塞治疗头颈部恶性肿瘤,可提高手术切除率,改善症状和延长生存时间。动脉栓塞化疗的不足之处:(1)栓塞综合征,即栓塞2~3d内因组织缺血等引起的炎症反应,表现为局部疼痛、发热、恶心、呕吐等。(2)大多数肿瘤坏死不完全,需多次治疗。文献报道与血供栓塞不完全及术后侧支循环形成等因素有关。(3)股动

脉血栓形成,是动脉插管较严重的并发症,一旦发现穿刺侧下肢水肿,动脉搏动明显减弱或消失,应迅速采取溶栓或动脉切开取栓术。

3 淋巴化疗

恶性肿瘤患者死亡的主要原因之一是淋巴转移。颌面部淋巴管道丰富,当发生恶性肿瘤时,其癌周毛细淋巴管进一步显著增生,且管壁不完整,加之谈话、咀嚼和做表情等功能性频繁运动,故口腔癌极易发生淋巴结转移。据报道,在常规病理检查下,口腔癌颈淋巴结转移率高达39.9%^[14]。淋巴化疗起源于20世纪60年代,早期学者试图从淋巴管灌注抗癌药物治疗淋巴瘤,尔后又用于治疗其他肿瘤,但效果不甚理想。主要原因是抗癌药物系水溶剂型,经淋巴管注射难以到达淋巴转移灶,且淋巴管壁薄而细小常导致注射失败。20世纪80年代,随着不同种类药物剂型及载体的问世给直接淋巴化疗带来了希望。20世纪90年代有学者对淋巴化疗的有效途径进行了探索,将化疗药物、载体与免疫制剂合用开展了淋巴免疫化疗的研究。淋巴化疗可采用肿瘤内和瘤周组织注射、肌注、肠道给药、皮下注射以及直接淋巴管内注射等方式。瘤内和瘤周组织注射淋巴化疗制剂,具有创伤小、高效低毒、易推广应用的特点,是极有发展前景的治疗模式。由于淋巴化疗避免了肝脏的首过效应,提高了局部淋巴结的药物浓度,能有效杀伤淋巴系统内的肿瘤细胞;进入血循环的药物少,减轻了全身不良反应;还可重新调整局部淋巴结内的免疫活性,恢复淋巴细胞功能,消灭残存的肿瘤细胞^[15]。术前淋巴化疗的临床对照研究结果显示了淋巴化疗的可行性和有效性,对局部淋巴结转移灶、预防术后复发均有良好作用,可提高患者生存率。

4 局部化疗

化学药物在肿瘤部位的较高浓度和较长维持时间是影响化疗效果的关键。肿瘤局部化疗的目的是增加抗肿瘤药物与肿瘤组织接触时间,同时减少全身不良反应。临床采用的局部化疗包括瘤内、瘤周注射化疗药物和抗肿瘤缓释剂间质内化疗等。

为使肿瘤患者更合理用药,最初采用瘤内直接注射化疗药物以增加局部疗效。Miller等^[16]将氟尿嘧啶多次注射于口腔癌局部,肿瘤完全消退,未见明显不良反应。虽然从理论上讲瘤内注射化疗药物是局部给药,但在药物代谢上与肌肉内注射相似,是吸收后再分布,不会在局部持久发挥作用。此外,瘤内注射需避开大血管,还要掌握好深度,避免造成更大的损伤及肿瘤的播散。采用局部植入缓释技术保证肿瘤部位较高的药物浓度和较长的维持时间,是局部化疗的新研究方向。抗肿瘤药物制成的植入剂,颗粒直径小,可以通过18G的穿刺针直接植入到肿瘤组织内,能在恒定时间内定量释放药物,杀灭肿瘤细胞。虽然在瘤体内药物浓度高,但在周围静脉浓度仅为0.2 μg/mL^[17]。口腔癌发生部位大多较表浅,便于植入剂间质化疗的实施和疗效的评判,且患者痛苦小,不良反应少,对于高龄患者尤其适用。植入给药系统是极具有广阔发展前景的给药系统。玄云泽^[18]采用植入缓释氟尿嘧啶联合手术治疗口腔鳞癌56例,近期疗效好,不良反应少。目前,国内已研发出顺铂、氟尿嘧啶、MTX等植入缓释剂型。

5 多途径化疗

为了提高口腔颌面部恶性肿瘤的治愈率,使抗癌药的应用更趋合理化和个体化,国内外学者积极探索尝试多种途径联合化疗。由于化疗药物不良反应大,Advani等^[19]提出“双路化疗”,即一路予大剂量灌注化疗药物至肿瘤供血动脉,另一路静

脉给予该化疗药物的解救药进行中和,这样既保证肿瘤局部较高的血药浓度,又减轻全身不良反应。范新东等^[20]采用股动脉插管灌注顺铂,同时静脉给予硫代硫酸钠治疗晚期头颈鳞癌,近期有效率达 100%,不良反应较轻。还有学者尝试了静脉加局部化疗方案^[21-22]。采用此联合方案,由于给药途径及药物作用机制不同,既提高了肿瘤局部的疗效、控制转移灶,又减少了其他组织器官所接受的药量,从而大大降低了全身不良反应的发生率^[23-25]。

参考文献:

- [1] 郑家伟,李金忠,钟来平,等. 口腔鳞状细胞癌流行病学研究现状[J]. 中国口腔颌面外科杂志,2007,5(1):83-88.
- [2] Grecula JC, Schuller DE, Smith R, et al. A new intensified therapeutic regimen for advanced head and neck squamous cell carcinomas: where does it fit among available treatment options? [J]. Cancer Inves, 2001, 19(2): 217-218.
- [3] 温玉明,王昌美,付风华,等. 颈淋巴清扫术后综合征的防治[J]. 华西口腔医学杂志,1998,16(4):318-320.
- [4] Mortimer JE, Taylor ME, Schulman S, et al. Feasibility and efficacy of weekly intraarterial cisplatin in locally advanced(stage III and IV)head and neck cancers[J]. Journal of Clinical Oncology, 1988, 6(6): 969-975.
- [5] Klopp CT, Alford TC, Bateman J, et al. Fractionated intra-arterial cancer chemotherapy with methyl bis amine hydrochloride; a preliminary report[J]. Annals of Surgery, 1950, 132(8): 811-832.
- [6] Sullivan RD. Antimetabolite-metabolite combination cancer chemotherapy. Effects of intraarterial methotrexate-intramuscular citrovorum factor therapy in human cancer [J]. Cancer, 1959, 12(6): 1248-1262.
- [7] 张锡泽,邱蔚六,刘善学,等. 动脉注射抗癌药物治疗晚期口腔颌面部恶性肿瘤初步报道[J]. 中华医学杂志,1963, 49(6): 782-785.
- [8] Tohnai I. Chemotherapy using intra-arterial infusion for oral cancer[J]. Nagoya Journal of Medical Science, 2006, 68(1): 101-108.
- [9] 王昌美,付风华,王晓毅,等. 埋植式动脉泵化疗与口腔癌综合治疗[J]. 四川医学, 2000, 21(7): 570-571.
- [10] Smith TJ, Coyne PJ, Staats PS, et al. An implantable drug delivery system(IDDS)for refractory cancer pain provides sustained pain control, less drug-related toxicity, and possibly better survival compared with comprehensive medical management(CMM)[J]. Annals of Oncology, 2005, 16(7): 825-833.
- [11] 俞光岩. 口腔颌面部肿瘤[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2002: 471-479.
- [12] Okamoto Y, Konno A, Togawa K, et al. Arterial chemoembolization with cisplatin microcapsules [J]. British Journal of Cancer, 1986, 39(3): 369-375.
- [13] 丁爱萍,李子祥,王松,等. 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(11): 743-745.
- [14] Jayson S, Adel K, Vivian M, et al. Extent of extracapsular spread: a critical prognosticator in oral tongue cancer [J]. Cancer, 2003, 98(3): 508-515.
- [15] 邱存平,王昌美,温玉明,等. 活性碳吸附卡铂在口腔癌及其颈淋巴结转移中的初步临床应用[J]. 实用口腔医学杂志, 2001, 17(1): 9-11.
- [16] Miller CL, Templeton RS, Karpinski L. Successful treatment of oral squamous cell carcinoma with intralesional fluorouracil in a malayan tapir(tapirus indicus)[J]. Journal of Zoo and Wildlife Medicine, 2000, 31(2): 262-264.
- [17] Ruel-Gariepy E, Shive M, Bichara A, et al. A thermosensitive chitosan-based hydrogel for the local delivery of paclitaxel [J]. Euro J Phar and Biophar, 2004, 57(1): 53-63.
- [18] 玄云泽. 间质化疗联合手术治疗口腔鳞癌的近期观察[J]. 口腔颌面外科杂志, 2009, 19(4): 267-269.
- [19] Advani SH, Saikia TK, Swaroop S, et al. Anterior chemotherapy in esophageal cancer [J]. Cancer, 1985, 38(7): 1502-1506.
- [20] 范新东,朱凌,董敏俊,等. 双路动脉化疗治疗头颈部鳞状细胞癌[J]. 介入放射学杂志, 2006, 15(6): 339-341.
- [21] Kobayashi W, Teh BG, Sakaki H, et al. Superselective intra-arterial chemoradiotherapy with docetaxel-nedaplatin for advanced oral cancer [J]. Oral Oncol, 2010, 46(12): 860-863.
- [22] Olsaz L, Orsi E, Markó T, et al. Induction chemotherapy response and recurrence rates in correlation with N0 or N + stage in oral squamous cell cancer(OSCC)[J]. Cancer and Metastasis Reviews, 2010, 29(4): 607-611.
- [23] Harada K, Itashiki Y, Takenawa T, et al. Effects of lentinan alone and in combination with fluoropyrimidine anticancer agent on growth of human oral squamous cell carcinoma in vitro and in vivo [J]. International J Oncol, 2010, 37(3): 623-631.
- [24] Mücke T, Mitchell DA, Tannapfel A, et al. Outcome in adult patients with head and neck sarcomas—a 10-year analysis [J]. J Surg Oncol, 2010, 102(2): 170-174.
- [25] Wang Y, Bi Q, Dong L, et al. Quinacrine enhances cisplatin-induced cytotoxicity in four cancer cell lines [J]. Chemotherapy, 2010, 56(2): 127-134.

(收稿日期:2010-11-09 修回日期:2011-01-22)

《重庆医学》——中国科技论文核心期刊, 欢迎投稿, 欢迎订阅!