

•专家论坛•



选择性动脉灌注化疗在口腔癌治疗中的进展

黄桂林

(遵义医学院附属口腔医院口腔颌面外科-头颈肿瘤治疗组, 贵州 遵义 563000)

[摘要] 选择性动脉灌注化疗作为口腔癌治疗的重要组成部分,可用作口腔癌的新诱导化疗或晚期口腔癌的治疗。本文对选择性动脉灌注化疗在口腔癌治疗中的应用进行综述。

[关键词] 口腔癌; 选择性动脉灌注; 化疗

[中图分类号] R782;R739.8

[文献标志码] A

[文章编号] 1005-4979(2015)05-0317-04

doi: 10.3969/j.issn.1005-4979.2015.05.001

Selective intra-arterial Infusion with Chemotherapy for Oral Cancer

HUANG Gui-lin

(Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Stomatological Hospital,
Zunyi Medical College, Zunyi 563000, Guilin Province, China)

[Abstract] Selective intra-arterial infusion chemotherapy is one of the main treatment for oral cancer. This technique can be used as neo-adjuvant chemotherapy or treatment for advanced oral cancer. In this article, selective intra-arterial infusion chemotherapy in oral cancer has been reviewed.

[Keywords] oral cancer; selective intra-arterial infusing; chemotherapy

根据 2014 年的统计,美国口咽癌新发病患者 42 440 例,死亡 8 390 例^[1]。尽管在手术、放疗、化疗等综合治疗的基础上,采取了生物治疗、分子靶向治疗等新方法。患者的 5 年生存率也一直在 50% 左右徘徊。虽然新辅助化疗对口腔癌术后复发、总体生存率是否有帮助还存在争议^[2-3],新辅助化疗却能使肿瘤降期,提高晚期肿瘤原发灶的 R0 切除率,对复发或晚期的口腔癌,化疗或联合放疗也是很好的治疗选择^[3-5]。本文将对靶向动脉化疗在口腔癌治疗中的应用进行综述。

1 选择性动脉灌注进行原发灶化疗

在我国,最早采用的是经耳屏前颞浅动脉逆行插管,进行口腔癌原发灶的化疗。方法是先将导管口推进到口腔肿瘤主要的滋养动脉附近,然后推注抗癌药物,达到被动靶向治疗的目的。由于设备简陋,没有专门的埋置泵,导管外置在耳屏前而不能

长期保存以进行反复灌注化疗,会出现较多的并发症和副作用,操作非常不便。上世纪 90 年代,温玉明等^[6]在我国开展颞浅动脉逆行插管皮下埋置泵给药,进行选择性的动脉灌注化疗。根据原发灶的部位及血供来源,采用颞浅动脉逆行插管术,将导管口插到相应动脉分支起始点处,进行灌注给药。由于埋置泵是专门制作的,可以较长时间放置在体内,进行反复动脉灌注化疗。大多数抗癌药物的细胞杀伤作用多为浓度依赖性,即局部浓度增加 1 倍,杀灭的肿瘤细胞数量可增加 10 倍。因此,选择性动脉灌注抗癌药物在保持肿瘤原发灶局部高浓度方面有其明显优势,治疗效果好。而且,部分减轻了抗癌药物对肝、肺等器官的损害。选择性动脉灌注化疗还可进行基因治疗,将 p53 直接灌注到口腔癌组织中^[7],可达到提高疗效的目的。临床上逆行插管多采用美兰定位,即根据美兰在肿瘤部位的显色情况确定导管插入的深度。在小部分患者逆行插管染色难以确定导管插入深度的情况下,数字减影血管造影确定插管深度是比较可靠的方法^[8]。另外,超选择性动脉插管能够将导管直接插入靶动脉,大大提高了

收稿日期:2015-10-10 修回日期:2015-10-15

基金项目:贵州省科学技术基金项目(黔科合丁字 LKZ[2013]36 号)

作者简介:黄桂林(1966—),男,贵州人,博士,教授。

通信作者:黄桂林,教授.E-mail: chaojiehuanghl@163.com

抗癌药物灌注的精确度,增加抗癌药物到达肿瘤组织内的浓度,进一步提高疗效^[9-10]。选择性动脉灌注虽然能提高原发灶及周围组织中抗癌药物的浓度,由于血液循环及淋巴引流等原因并不能使抗癌药物长期停留在肿瘤组织内,药物作用于肿瘤的时间有限。延长抗癌药物与肿瘤组织接触的时间,就成为一个需要考虑的临床问题。我们在采用埋置泵对家犬进行舌动脉持续 24 h 灌注抗癌药物 5-Fu 后的研究发现:灌注侧舌组织的 5-Fu 浓度较全身静脉给药组高出 10 倍以上,而血药浓度却较全身静脉给药低^[11]。临床上进行持续 96 h 的抗癌药物灌注进行口腔癌化疗疗效明显^[12],患者全身反应轻。由于长时间、持续性地对肿瘤组织进行选择性动脉灌注,克服了以往由于血液循环原因导致的抗癌药物在原发灶中停留时间有限的问题,使得抗癌药物能在局部长时间维持高浓度,达到了提高口腔癌化疗疗效的目的。

为提高原发灶中抗癌药物的浓度并尽可能维持其长时间的抗癌作用,学者们进行了纳米载体抗癌药物的研究。纳米抗癌药剂具有纳米级物质所特有的超小粒径与性质,即纳米药剂高靶向、高效、低毒、缓释等特点。利用纳米药物的缓释特点,可以提高纳米载体药物在原发灶中持续缓释的时间。纳米控释系统的载体材料主要有无机非金属、生物降解性高分子和生物大分子。我国已经有如紫杉醇脂质体等抗癌药物应用于临床,其他提高原发灶治疗疗效的纳米载体药物也不断涌现^[13-14]。我们在对兔 VX-2 舌癌进行选择性舌动脉灌注游离紫杉醇及紫杉醇脂质体的对比研究中证实,纳米载体药物的化疗效果明显优于常规抗癌药物(数据未发表)^[15]。

2 选择性动脉灌注进行区域性淋巴化疗

区域淋巴转移在口腔癌患者中较为常见,对区域性转移淋巴进行有效化疗或控制进一步的淋巴转移并提高手术清扫淋巴的彻底性,是口腔癌治疗方案内容。根据研究,癌组织及周围有大量的新生毛细血管生成,这些新生血管有极大的通透性,处于“渗漏状态”,它允许 400~600 nm 以下的纳米级微粒通过而到达癌周组织区域。当口腔颊癌、舌癌发生时,癌肿周围毛细淋巴管内皮细胞间间隙由于锚丝的牵引可扩大到 300~5 000 nm。同时,癌肿周围毛细淋巴管的体积密度、面积密度和长度密度均显

著增加^[16]。肿瘤及周围组织的这些解剖特征为淋巴化疗提供了新思路。据此,有学者提出利用药物载体将化疗药物定向导入淋巴系统,即淋巴靶向化疗,从而达到治疗区域淋巴转移癌的目的^[17-19],即利用淋巴组织具有吞噬、转运大分子物质的特点,将纳米载体抗癌药物注射到癌周围组织内,通过肿瘤及周围组织中异常的淋巴管引流至区域淋巴结内,从而达到有针对性地、长时间作用于淋巴转移癌的目的。这样可以大大降低血中的药物浓度,减少化疗药物的全身毒副作用。但是,癌周组织局部注射纳米抗癌药物进行淋巴化疗存在给药剂量有限,在临床实际应用中存在患者局部反应(疼痛)明显等问题。近年来,学者们利用纳米载体抗癌药物进行选择持续动脉灌注化疗,大大提高了口腔癌区域性淋巴结转移的治疗疗效^[20-21]。我们的动物实验也证实:选择性动脉灌注抗癌药物能大大提高化疗药物在区域淋巴结中的药物浓度^[11-12]。这说明选择性动脉持续灌注的抗癌药物能够通过肿瘤及其周围组织结构异常的淋巴管引流到区域性淋巴结,达到淋巴化疗的目的。

3 肿瘤微环境与选择性动脉灌注化疗

选择性动脉灌注化疗,从盲目插管、美兰染色定位插管到数字减影血管造影插管及超选择性动脉插管,插管的精确度不断增加。纳米载体药物的使用及持续灌注方法的改进,使得原发灶内抗癌药物的浓度大大提高,药物持续作用时间不断延长,提高了口腔癌及区域淋巴结转移灶的化疗疗效。然而,我们在临床实践中仍然发现部分患者的化疗效果并不理想。有学者认为,这种失败是因为我们把肿瘤细胞当成了肿瘤靶点而忽略了在肿瘤发展过程中发生了巨大变化的、复杂的肿瘤微环境^[22]。大量研究认为,肿瘤微环境在诱导肿瘤获得性耐药及抵抗细胞凋亡的生理性调节中发挥了重要的作用。肿瘤微环境的特殊生态可能为肿瘤细胞亚群在暴露于化疗药物之后提供了一个“避难所”,即一种生存优势。肿瘤微环境是化疗药物多药耐药的“中心”^[23]。因此,改变肿瘤微环境就成为进一步提高恶性肿瘤化疗疗效的另一种辅助方法。天然产物如中成药白花蛇舌草注射液作为选择性动脉灌注化疗辅助药物,不但能治疗晚期肿瘤^[24],而且可通过中成药物来改变肿瘤微环境,从而增加肿瘤对药物敏感性,提高

化疗药物治疗的有效性^[25]。我们在对兔 VX-2 舌癌模型,进行白花蛇舌草注射液联合紫杉醇及单纯紫杉醇化疗的比较研究中发现,化疗结束后,联合化疗组的 MDR1mRNA 表达明显低于后者(数据未发表)^[26]。在临床实践中我们采用白花蛇舌草注射液辅助抗癌药物的化疗方案,希望在改善肿瘤微循环的同时,提高化疗效果。这一化疗方法正在临床观察中。从已有的文献^[24]及我们实践来看,并未发现患者的不良反应,治疗效果需进一步观察、总结。

总之,选择性动脉灌注化疗对口腔癌的治疗效果是肯定的。伴随插管精度的提高、灌注时间延长及抗癌药物不断改进(如纳米载体),疗效会不断提高。近年来,随着人们逐步认识到天然产物如白花蛇舌草等在改善肿瘤微环境方面的作用,这些物质将可能成为理想的化疗增敏辅助药物,可进一步提高口腔癌化疗疗效。而通过靶动脉直接将这类天然物质灌注到肿瘤组织内,可以明显提高药物浓度。因此,选择性动脉灌注化疗方式无论用在口腔癌新诱导化疗或晚期肿瘤单独或联合放疗,都将在口腔癌的治疗中发挥其应有的作用。

参考文献:

- [1] Siegel R, Jiemin Ma, Zhaohui Zou, et al. Cancer Statistics, 2014[J]. A Cancer J Clin, 2014, 64(1):9-29.
- [2] Sadighi S, Keyhani A, Harirchi I, et al. Neoadjuvant chemotherapy for locally advanced squamous carcinoma of oral cavity: a pilot study [J]. Acta Med Iran, 2015, 53(6): 380-386.
- [3] Kawashiri S, Noguchi N, Tanaka A, et al. Inhibitory effect of neoadjuvant chemotherapy on metastasis of oral squamous cell carcinoma in a mouse model [J]. Oral Oncol, 2009, 45(9):794-797.
- [4] Homma A, Sakashita T, Hatakeyama H, et al. The efficacy of superselective intra-arterial infusion with concomitant radiotherapy for adenoid cystic carcinoma of the head and neck[J]. Acta Otolaryngol, 2015, 135(9):950-954.
- [5] Yang WC, Chen CH, Tang JY, et al. Induction chemotherapy with docetaxel, cisplatin and fluorouracil followed by surgery and concurrent chemoradiotherapy improves outcome of recurrent advanced head and neck squamous cell carcinoma[J]. Anticancer Res, 2014, 34(7): 3765-3773.
- [6] 温玉明, 王昌美, 付风华, 等. 埋植式给药装置在口腔癌化疗中的应用[J]. 华西口腔医学杂志, 1998, 16(4):318-331.
- [7] 李一, 李龙江, 黄元丁, 等. rAd-p53 联合化学药物治疗晚期口腔癌的临床研究 [J]. 北京口腔医学, 2009, 17(2): 94-97.
- [8] 唐岳鹏, 黄桂林, 胡小华, 等. 数字减影血管造影术在头颈部恶性肿瘤区域性动脉灌注化疗中的应用[J]. 实用口腔医学杂志, 2011, 27(6):782-784
- [9] Mathew AA, Sachdev N, Staffieri SE, et al. Superselective intra-arterial chemotherapy for advanced retinoblastoma complicated by metastatic disease[J]. J AAPOS, 2015, 19(1): 72-74.
- [10] Homma A1, Sakashita T, Yoshida D, et al. Superselective intra-arterial cisplatin infusion and concomitant radiotherapy for maxillary sinus cancer [J]. Br J Cancer, 2013, 109 (12):2980-2986.
- [11] 易杰, 黄桂林, 乔薪瑾, 等. 5-Fu 经不同给药途径持续灌注后舌及下颌下淋巴结内浓度比较[J]. 实用口腔医学杂志, 2014, 30(1):34-37.
- [12] 胡小华, 黄桂林, 张霓霓, 等. 口腔癌持续性动脉灌注新辅助化疗的疗效观察 [J]. 中国肿瘤临床, 2012, 39 (18): 1382-1385.
- [13] Lima-Tenório MK, Gómez Pineda EA, Ahmad NM, et al. Magnetic nanoparticles: in vivo cancer diagnosis and therapy[J]. Int J Pharm, 2015, 493(1-2):313-327.
- [14] Baek S1, Singh RK, Khanal D, et al. Smart multifunctional drug delivery towards anticancer therapy harmonized in mesoporous nanoparticles[J]. Nanoscale, 2015, 7(34):14191-14216.
- [15] 刘泽念. 紫杉醇类联合卡铂经不同途径治疗兔 VX-2 舌癌的实验研究[D]. 遵义: 遵义医学院, 2014: 19-24.
- [16] 景纯, 温玉明, 王大章, 等. 人体口腔颊、舌部淋巴管的结构特点及分布与癌转移[J]. 华西口腔医学杂志, 1995, 13(2): 125-129.
- [17] Li X, Dong Q, Yan Z, et al. MPEG-DSPE polymeric micelle for translymphatic chemotherapy of lymph node metastasis[J]. Int J Pharm, 2015, 487(1-2): 8-16.
- [18] 孙明磊, 谢卫红, 王昌美, 等. 平阳霉素-活性炭纳米微粒行口腔癌淋巴化疗的靶向性评价[J]. 华西口腔医学杂志, 2011, 29(3): 253-256.
- [19] Oyama T, Takeuchi H, Matsuda S, et al. Translymphatic chemotherapy targeting sentinel lymph nodes using a novel phospholipid polymer-Paclitaxel conjugate [J]. Anticancer Res, 2014, 34(4):1751-1757.
- [20] Yokoyama J, Ito S, Ohba S, et al. A novel approach to translymphatic chemotherapy targeting sentinel lymph nodes of patients with oral cancer using intra-arterial chemotherapy-preliminary study [J]. Head Neck Oncol, 2011, 3:42.

- [21] Kovács AF, Döbert N, Engels K. The effect of intraarterial high-dose cisplatin on lymph nodes in oral and oropharyngeal cancer[J]. Indian J Cancer, 2012, 49(2):230-235.
- [22] Palumbo A Jr, Da Costa Nde O, Bonamino MH, et al. Genetic instability in the tumor microenvironment: a new look at an old neighbor[J]. Mol Cancer, 2015, 14:145.
- [23] Miao L, Wang Y, Lin CM, et al. Nanoparticle modulation of the tumor microenvironment enhances therapeutic efficacy of cisplatin[J]. J Control Release, 2015, 217:27-41.
- [24] 张庆荃, 茅爱武, 高中度. 动脉灌注白花蛇舌草注射液治疗晚期消化道肿瘤 [J]. 上海中医药杂志, 2005, 39(4): 22-23.
- [25] 胡作为, 杨航. 中药对肿瘤微环境影响的研究现状[J]. 湖北中医杂志, 2013, 35(9):78-82.
- [26] 刘来振. 白花蛇舌草联合紫杉醇在口腔鳞状细胞癌化疗中增敏作用的研究[D]. 遵义: 遵义医学院, 2015: 23-28.

《口腔颌面-头颈部肿瘤生物学》出版

近日,《口腔颌面-头颈部肿瘤生物学》一书由上海交通大学出版社正式出版,面向国内外公开发售。该书共约 90 万字,大 16 开,全彩、精装,每册定价 180 元。

该书是近年来国内出版的最全面系统介绍口腔颌面-头颈部肿瘤生物学研究及进展的专著。该书由上海交通大学医学院附属第九人民医院陈万涛教授担任主编,由来自全国 12 所著名医学院校的专家教授担任编委,专家来自口腔颌面外科、耳鼻咽喉科、头颈外科、放疗科等多个学科。编者都是在口腔颌面-头颈部肿瘤基础和临床研究第一线工作的国内、外知名专家,具有丰富的临床、科研及教学经历。正是众多身处第一线专家的精心编写,保证了本书的高质量。此外,口腔医学专业泰斗邱蔚六院士和王存玉院士为本书作序。

全书分两大部分:一是基础生物学篇,主要对口腔颌面-头颈部肿瘤相关病因、遗传学、表现遗传学变化、发生和发展相关信号通路和分子、miRNA 的作用和机制等进行了详述;同时,对口腔颌面-头颈部肿瘤相关的干细胞、免疫、细胞永生、血管及淋巴生成等现象和机制进行阐述;还对口腔颌面-头颈部肿瘤研究相关的基因敲除和敲入技术、各类动物模型技术、全基因组测序等技术的应用和进展作了介绍。二是临床生物学篇,聚焦于口腔颌面-头颈部肿瘤诊治相关的基础生物学和转化研究,重点介绍了口腔颌面-头颈部肿瘤生物标志物、生物治疗、化疗耐药性和逆转、辐射生物学和放疗抵抗等研究成果;还介绍了口腔颌面-头颈部肿瘤相关的癌前病变和预防、癌转移和防治;最后介绍了口腔黏膜鳞癌、唾液腺良恶性肿瘤、颌骨肿瘤、黑色素瘤、鼻腔鼻窦癌、鼻咽癌、口咽和喉癌、甲状腺癌等肿瘤的诊治相关生物学基础;书后附有关键词索引。

该书具有前沿性、科学性、系统性和实用性的特点,全面反映了我国及国际近年来在口腔颌面-头颈部肿瘤生物学领域的主要研究成果,是对口腔颌面-头颈部肿瘤生物学研究过程的真实再现,是对该领域基础研究的经验总结。

该书适合口腔医学专业的科研和临床工作者、本科生和研究生,也适合耳鼻咽喉科、头颈肿瘤专业的学生、医务工作者和研究人员阅读和参考。

上海交通大学口腔医学院 徐 骏