

· 论 著 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2015.03.004

## 即刻行颞浅动脉逆行置管化疗技术对口腔鳞癌患者术后化疗的疗效观察

倪鑫<sup>1,2</sup>, 赵洪伟<sup>1,2</sup>, 冯驰<sup>1</sup>, 季平<sup>1</sup>, 邱丽华<sup>1</sup>, 李勇<sup>1</sup>, 高翔<sup>1</sup>, 刘平<sup>1</sup>, 王涛<sup>1,2△</sup>

(1. 重庆医科大学附属口腔医院颌面外科 401147; 2. 口腔疾病与生物医学重庆市重点实验室 401147)

**摘要:**目的 对口腔鳞癌患者采用不同化疗给药途径并观察奈达铂(nedaplatin, NDP)和 5-氟尿嘧啶(5-fluorouracil, 5-Fu)的疗效和不良反应。方法 将 64 例口腔鳞癌患者分为术后普通静脉化疗组(IV 组, 32 例)和术中即刻行颞浅动脉逆行置管化疗组(IA 组, 32 例), 两组化疗方案都为 DNP 和 5-Fu, 其中 IA 组剂量为 IV 组的 1/3, 观察疗效和不良反应。结果 IA 组疗效优于 IV 组( $P < 0.05$ ), 同时 IA 组在骨髓抑制、胃肠道反应及口腔黏膜炎等化疗后并发症较 IV 组轻, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。结论 术中 IA 疗效明显, 不良反应轻且安全, 适合临床推广。

**关键词:**癌, 鳞状细胞; 口腔肿瘤; 抗肿瘤联合化疗方案; 不良反应

中图分类号: R473.7

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2015)03-0299-04

Observation of the curative effect immediate technique of the catheterization of the superficial temporal artery for retrograde intra-artery chemotherapy on postoperative chemotherapy administration in patients with oral squamous cell carcinomas

Ni Xin<sup>1,2</sup>, Zhao Hongwei<sup>1,2</sup>, Feng Chi<sup>1</sup>, Ji Ping<sup>1</sup>, Qiu Lihua<sup>1</sup>, Li Yong<sup>1</sup>, Gao Xiang<sup>1</sup>, Liu Ping<sup>1</sup>, Wang Tao<sup>1,2△</sup>

(1. Department of Oral and Maxillofacial Surgery, the Affiliated Stomatology Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 401147, China; 2. Chongqing Key Laboratory of Oral Diseases and Biomedical Science, Chongqing 401147, China)

**Abstract:** Objective Treat patients with oral squamous cell carcinomas with different chemotherapy administration route, and observe the effects and adverse reaction of Nedaplatin (NDP) and 5-Fluorouracil (5-Fu). **Methods** Sixty four patients with oral squamous cell carcinomas were randomly divided into two groups which included intravenous chemotherapy group (IV) (with 32 cases) and intra-artery infusion via the superficial temporal artery group (IA) (with 32 cases). Each group was treated with NDP and 5-Fu. The dose of the IA group was one third of that of the IV group. Efficacy and side effect had been observed. **Results** Efficacy of the IA group was better than that of the IV group ( $P < 0.05$ ). Complications including bone marrow suppression, gastrointestinal reactions and oral mucositis of the IA group was lighter than that of the IV group, which was significantly different ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** The retrograde intra-arterial chemotherapy via the superficial temporal artery during the surgery is safe, effective and useful, and it is worth of further clinical application.

**Key words:** carcinoma, squamous cell; mouth neoplasms; antineoplastic; adverse reaction

口腔鳞癌是好发于颌面部的恶性肿瘤, 约占口腔癌的 90%, 我国每年口腔癌新发病例约 4.56 万人, 国内外文献报道其 5 年生存率为 32%~65%<sup>[1-2]</sup>。主要治疗手段包括手术治疗、术后放射治疗以及术后化学治疗。如何提高患者的术后生存率和术后治疗的生存质量, 是该领域研究的重点。目前针对常规静脉化疗药物的疗效不佳以及并发症较重等问题进行了广泛深入的研究。其中动脉置管化疗作为一种新型的化疗方式, 已在肝癌等术后化疗得到广泛的应用<sup>[3]</sup>, 但用于口腔鳞癌术后化疗尚未见报道。本研究回顾重庆医科大学附属口腔医院 2005 年 3 月至 2008 年 3 月的 64 例口腔鳞癌患者, 给以术中即刻行颞浅动脉逆行置管化疗或术后普通静脉化疗, 评价两种不同化疗方式的临床效果、不良反应及并发症。现报道如下。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 本研究选取在重庆医科大学附属口腔医院治疗的口腔癌患者 64 例。纳入标准为: (1) 年龄 50~70 岁, 平均 (61.1 ± 5.6) 岁; (2) 均为原发性口腔鳞癌; (3) 患者术前血压在 160/90 mm Hg 以下, 术前空腹血糖在 8.3 mmol/L 以下, 无心脏病或患有心脏病但心功能分级为 I~II 级, 胸片示肺部无明显暗影; (4) 均无远处转移。排除标准: (1) 患者未诊断为口腔

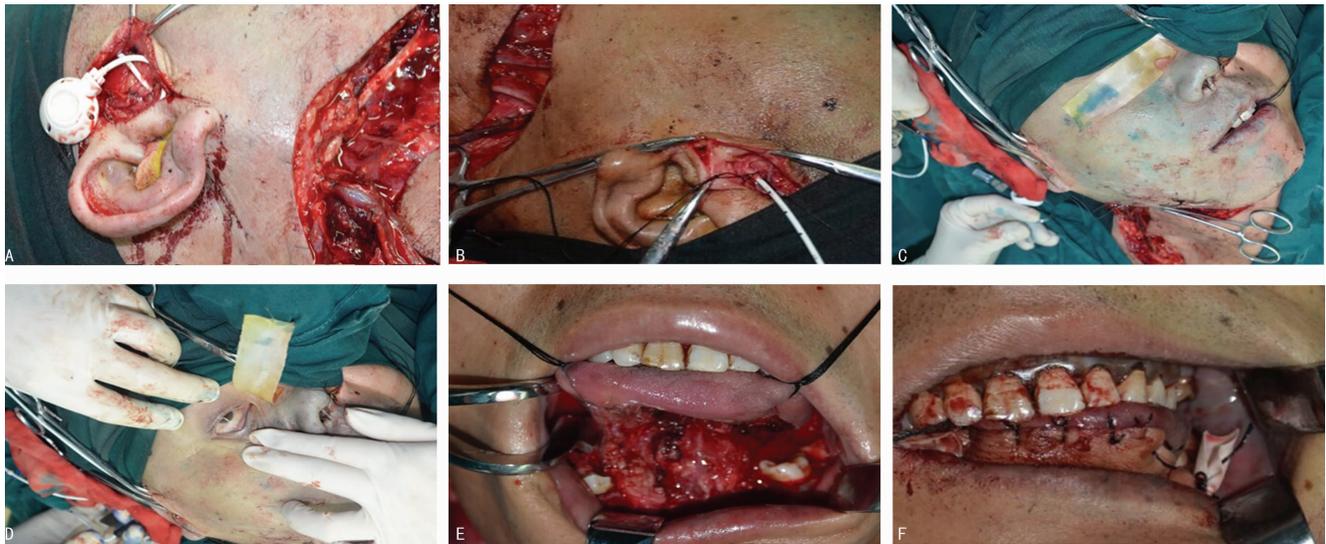
鳞癌; (2) 患者术前血压高于 160/90 mm Hg, 术前空腹血糖高于 8.3 mmol/L, 心功能分级为 III~IV 级, 胸片示肺部可见暗影; (3) 出现远处转移。所有患者分为术后全身静脉化疗组 (intravenous chemotherapy, IV) 和术中即刻行颞浅动脉逆行置管化疗组 (intra-arterial chemotherapy via the superficial temporal artery, IA)。

## 1.2 方法

**1.2.1 手术标准** 所有患者均由同一治疗组的高年资主治医师及以上医生完成手术, 术中均由病理检查证实边界无肿瘤组织。其中 IA 组于联合根治术同期行 IA 术 (图 1A、B)。ZS 系列体内埋置化疗泵购自北京兆仕医疗器械有限责任公司。

**1.2.2 置管方法** 通过术前 CT 和 MRI 评估从颈外动脉分为颌内动脉及颞浅动脉的交角, 结合髁状突横径 (横嵴的长度) 和内斜面的斜度, 综合考虑导管植入过程中的难易程度。在置管过程中, 管头到达髁状突平面, 调节患者张口闭口程度, 让管头顺利通过髁状突平面, 进入颈动脉三角区, 在颈淋巴清扫术区的颈外动脉外壁触及导管尖端, 判断其是否进入理想平面。置管后用 1% 亚甲蓝溶液再定位, 目标动脉支配区域蓝染 (图 1C); 结膜未见变蓝, 表明导管未进入颈内动脉 (图 1D); 原发灶术区及肿瘤边界正常组织变蓝 (图 1E、F), 表明原发灶切除后肿瘤边界解

剖结构无明显破坏,血供良好,术后化疗药物可作用于该区域。



A:术中左侧颞浅动脉置管;B:术中右侧颞浅动脉置管;C:1%亚甲蓝溶液定位后面动脉支配区域变蓝;D:1%亚甲蓝溶液定位后,下结膜未变蓝,提示导管未进入颈内动脉;E:置管后未行1%亚甲蓝溶液定位,可见左侧舌体及颊部颜色正常;F:1%亚甲蓝溶液定位后,可见左侧舌缘左上牙龈及左颊部变蓝。

图1 IA技术重要步骤图

**1.2.3 化疗方案** 本研究采用奈达铂(nedaplatin, NDP)和5-氟尿嘧啶(5-fluorouracil, 5-Fu)二联用药化疗。IV组患者术后1个月行静脉化疗,化疗第1天静脉滴注 NDP( $100 \text{ mg/m}^2$ ),同时于化疗周期第1、3、5天分别行 5-Fu( $500 \text{ mg/m}^2$ )静脉滴注;IA组患者术后伤口痊愈(约1周)后给药化疗,IA组 NDP和5-Fu的剂量均为IA组的1/3,并按IV组给药方式于动脉泵缓慢注入。所有患者化疗术后每隔3周化疗1次,共行6次化疗。

**1.2.4 疗效评价** 术后2周观察两组患者伤口愈合情况,伤口内有无感染或裂开。患者定期在医院门诊进行复查,检查患者有无复发、淋巴结有无转移及远处转移。未来院复查患者,采用电话随访,了解患者一般情况。

**1.2.5 不良反应评价** 化疗不良反应根据世界卫生组织(WHO)抗癌药物不良反应标准判定,分为0~IV级<sup>[4]</sup>。主要记录患者化疗期间有无口腔黏膜炎、恶心呕吐、贫血、白细胞减少、血小板减少、肝功能异常及肾功能异常等常见不良反应。

**1.3 统计学处理** 采用SPSS19.0统计学软件分析数据,使用Kaplan-Meier统计方法分析患者的生存率情况,组间比较采用 $\chi^2$ 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 临床疗效** 患者术后2周伤口愈合良好(表1),IA组29例患者伤口无裂开,而IV组31例患者伤口无裂开,两组患者伤口愈合情况差异无统计学意义( $P = 0.302$ );IA组出现4例患者伤口感染,而IV组2例,两组患者伤口感染情况差异无统计学意义( $P = 0.391$ );感染或裂开的伤口经过换药后均愈合良好。所有患者的总随访率为92.19%(59/64),其中IV组失访3例,随访率为90.63%(29/32);IA组失访2例,随访率为93.75%(30/32)。两组患者的生存率情况,IA组和IV组的1、3、5年生存率分别为96.90%、75.00%、65.10%和87.50%、58.50%、32.90%( $P = 0.020$ ),IA组高于IV组,见图2。5年随访中,IA组和IV组出现复发例数分别为3例(9.38%)和9例(28.13%),IA组明显低于IV组( $P = 0.045$ )。两组远处转

移例数则分别为7例(21.88%)和5例(15.63%),差异无统计学意义( $P = 0.561$ )。

表1 两组患者术后2周伤口愈合情况(n)

项目	IA组(n=32)	IV组(n=32)	$\chi^2$	P
伤口有无裂开				
无裂开	29	31	1.067	0.302
裂开	3	1		
伤口有无感染				
无感染	28	30	0.736	0.391
感染	4	2		

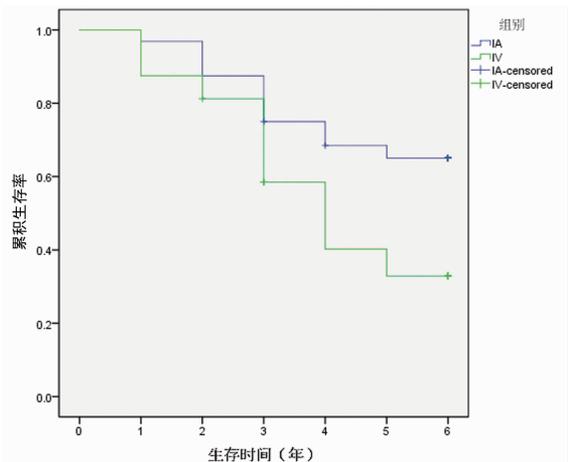


图2 两组患者生存率情况

**2.2 不良反应** IA组和IV组均出现白细胞减少、血小板减少、贫血、口腔黏膜炎、恶心呕吐、肝功能损伤患者,IA组未出现肾功能损伤患者。两组患者术后不良反应例数比较,IA组不易发生白细胞减少( $P = 0.006$ ),血小板减少( $P = 0.009$ ),贫血( $P = 0.005$ ),但易发生口腔黏膜炎( $P = 0.035$ )。两组肝功

表 2 两组患者化疗后不良反应分级

项目	n	0 级(n)	I 级(n)	II 级(n)	III 级(n)	IV 级(n)	I~IV 级发生率(%)	$\chi^2$	P
白细胞减少									
IA 组	30	23	5	2	0	0	23.33	7.609	0.006
IV 组	29	12	10	6	1	0	58.62		
血小板减少									
IA 组	30	25	4	1	0	0	16.67	6.748	0.009
IV 组	29	15	9	4	1	0	48.28		
贫血									
IA 组	30	24	5	1	0	0	20.00	7.801	0.005
IV 组	29	13	11	5	0	0	55.17		
口腔黏膜炎									
IA 组	30	16	9	5	0	0	46.67	4.441	0.035
IV 组	29	23	4	2	0	0	20.69		
恶心呕吐									
IA 组	30	23	5	2	0	0	23.33	5.083	0.024
IV 组	29	14	9	4	2	0	51.72		
肝功能损伤									
IA 组	30	29	1	0	0	0	3.33	3.122	0.077
IV 组	29	24	5	0	0	0	17.24		
肾功能损伤									
IA 组	30	30	0	0	0	0	0	2.142	0.143
IV 组	29	27	2	0	0	0	6.90		

能损害( $P=0.077$ )和肾功能损害( $P=0.143$ )差异无统计学意义,见表 2。以上结果表明 IA 组能有效减少 NDP 和 5-Fu 的骨髓抑制反应和胃肠道反应,提高患者对化疗的耐受能力,有利于患者的预后。本研究均无化疗相关死亡病例发生。32 例行 IA 的患者均未出现心血管疾病症状,如血栓、脑梗死、出血等,均顺利完成治疗,见表 2。

### 3 讨 论

手术治疗是口腔鳞癌的主要手段,但手术存在局限性,术中不能保证肿瘤组织完全切除,且术中无法判断有无肿瘤细胞定植<sup>[5]</sup>。手术切除肿瘤组织后,残余的 G<sub>0</sub> 期肿瘤细胞恢复进入分裂增殖周期;肿瘤细胞也可通过淋巴管邻近和跳跃式淋巴结转移;术中肿瘤细胞定植等因素常引起肿瘤的复发及远处转移。如何能有有效的杀灭剩余肿瘤细胞和防止肿瘤细胞播散是术后治疗的难题。化疗和放疗是口腔恶性肿瘤术后的两大手段<sup>[6-7]</sup>,其中化疗主要通过抗癌药物或细胞毒素药物的作用杀死或抑制残余癌细胞。化疗合并手术或放疗治疗口咽癌能提高约 8%~22% 的患者总生存率<sup>[7]</sup>。

目前化疗主要有全身静脉化疗和动脉置管化疗。二者的区别是:(1)临床上有效化疗药物的相关剂量不同;(2)化疗药物第一次到达全身器官时的动态分布情况不同。动脉置管化疗可进行相对选择性肿瘤药物输送,有利于在肿瘤区形成较高的药物浓度。通过动脉置管化疗,可以延长抗癌药物的作用时间,减少化疗药物的全身毒性。动脉置管化疗主要包括 Seldinger 法行股动脉置管化疗和 IA<sup>[8-11]</sup>。通过股动脉置管,导管可植入多条动脉,但多用于短效抗癌药物,且操作过程中可能导致血栓的脑转移,约 2%~5% 的患者可能出现脑神经

障碍症状。而 IA 因其操作简单,易于推广,术后并发症少等优点,广泛用于头颈部肿瘤化疗,且具有较高的临床疗效<sup>[12-13]</sup>。

传统手术后置管容易失败,其原因是由于手术导致术区原解剖结构改变,大量瘢痕组织常导致术后置管困难,并且患者术后再行局部麻醉下置管,患者易出现紧张、焦虑等心理负担,定位不明确。Fuwa 等<sup>[14]</sup>在局部麻醉下经数字化血管造影 DSA 诱导行颞浅动脉超选择性动脉置管化疗治疗原发性舌鳞癌和术后复发的舌鳞癌患者,其置管成功率为 83%。本研究在置管过程中均可通过颈淋巴清扫术区在直视下进行,并可准确定位导管尖端位置,便于导管进入目标动脉,所有置管患者无一例失败。与超选择性动脉置管比较,术中即刻置管操作简单;置管全过程均在直视下进行,导管定位准确,无需另行数字化血管造影或 CT 血管造影检查定位,可以降低患者治疗费用;患者处于全身麻醉状态下,不易受外在因素影响,操作时间短,对患者损伤小;导管更易进入目标动脉,能更好地达到治疗效果;动脉置管成功率高。

目前动脉置管化疗常作为手术或放疗的辅助治疗手段,但其临床效果尚存争议。Rasch 等<sup>[15]</sup>对临床 IV 期头颈部鳞癌患者行放疗并同期经股动脉置管化疗或静脉化疗,其疗效无明显差异,而 Robbins 等<sup>[16-17]</sup>则认为经股动脉置管化疗联合同期放疗在治疗晚期头颈部鳞癌时局部能有效抑制肿瘤。Mitsudo 等<sup>[10]</sup>也报道 IA 联合同期放疗治疗临床 III~IV 期口腔鳞癌患者,放化疗后能局部抑制肿瘤生长,延长患者生存时间。Wu 等<sup>[18]</sup>仅使用经颞浅动脉置管后持续动脉灌注化疗治疗晚期口角区鳞癌患者,化疗后肿瘤局部治疗效果明显。本研究结果表

明 IA 组生存时间明显优于 IV 组 ( $P < 0.05$ ), IA 组术后复发明显低于 IV 组 ( $P < 0.05$ ), 且 IA 组术后不良反应明显降低, 更利于患者完成化疗, 延长生存时间。本研究与 Mitsudo 等<sup>[10]</sup> 研究报道结果相似。

动脉置管化疗使化疗药物直接到达肿瘤, 避免其通血液循环损伤肝、肾等, 降低全身不良反应。Qin 等<sup>[19]</sup> 对使用顺铂和 5-Fu 方案静脉诱导化疗治疗头颈部鳞癌的文献进行回顾分析, 结果显示患者化疗后易出现 III ~ IV 级中性粒细胞下降 (33.5%), 口腔黏膜炎 (25.7%), 血小板减少 (8.7%) 等不良反应。青松等<sup>[20]</sup> 使用顺铂、5-Fu 和甲氨蝶呤方案行 IA 治疗晚期口腔癌患者, 患者化疗后均未出现 III ~ IV 级不良化疗反应。本研究选用 DNP 和 5-Fu 治疗方案抗癌作用强, 且无明显胃肠道反应, IA 组均无 III ~ IV 级不良反应, 骨髓抑制反应减低, 胃肠道反应不明显, 肝、肾功能异常患者仅 1 例。但 IA 组发生口腔黏膜炎患者较多, 经过水化治疗、局部表面涂布镇痛剂、贴溃疡膜、漱口水漱口等方式, 均能有效控制。

即刻 IA 可用于口腔鳞癌术后辅助化疗, 减少患者化疗术后不良反应, 减少患者痛苦, 能有效提高患者生存率。但本研究患者例数相对较少, 需进一步增加患者数量。同期置管是否影响血管化或非血管化修复以及术区愈合情况; 术后是否影响受区血管流体动力学情况等仍需深入研究。

#### 参考文献:

[1] 郑家伟, 李金忠, 钟来平, 等. 口腔鳞状细胞癌临床流行病学研究现状[J]. 中国口腔颌面外科杂志, 2007, 5(2): 83-90.

[2] Siegel R, Ma J, Zou Z, et al. Cancer statistics[J]. JAMA, 2013, 310(9): 982.

[3] Yan Q, Ni J, Zhang GL, et al. Efficacy of postoperative antiviral combined transcatheter arterial chemoembolization therapy in prevention of hepatitis B-related hepatocellular carcinoma recurrence [J]. Chin Med J (Engl), 2013, 126(5): 855-859.

[4] 刘新春. 实用抗肿瘤药物治疗学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2002: 1099-1102.

[5] Bessell A, Glenny AM, Furness S, et al. Interventions for the treatment of oral and oropharyngeal cancers; surgical treatment[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2011, 7(9): CD006205.

[6] Glenny AM, Furness S, Worthington HV, et al. Interventions for the treatment of oral cavity and oropharyngeal cancer; radiotherapy [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2010, 8(12): CD006387.

[7] Furness S, Glenny AM, Worthington HV, et al. Interventions for the treatment of oral cavity and oropharyngeal cancer; chemotherapy [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2010, 13(9): CD006386.

[8] Uehara M, Shiraiishi T, Tobita TA, et al. Antitumor effects on primary tumor and metastatic lymph nodes by superselective intra-arterial concurrent chemoradiotherapy for oral cancer [J]. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod, 2010, 110(2): 172-177.

[9] Mitsudo K, Koizumi T, Iida M, et al. Thermochemoradiation therapy using superselective intra-arterial infusion via superficial temporal and occipital arteries for oral cancer with N3 cervical lymph node metastases [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2012, 83(5): e639-645.

[10] Mitsudo K, Koizumi T, Iida M, et al. Retrograde superselective intra-arterial chemotherapy and daily concurrent radiotherapy for stage III and IV oral cancer; analysis of therapeutic results in 112 cases [J]. Radiother Oncol, 2014, 111(2): 306-310.

[11] 陈睿, 张劲松, 杨凯, 等. 超选择性动脉灌注化疗在口腔鳞状细胞癌新辅助化疗中的应用 [J]. 重庆医科大学学报, 2011, 36(9): 1110-1112.

[12] Mitsudo K, Shigetomi T, Fujimoto Y, et al. Organ preservation with daily concurrent chemoradiotherapy using superselective intra-arterial infusion via a superficial temporal artery for T3 and T4 head and neck cancer [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2011, 79(5): 1428-1435.

[13] 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.

[14] Fuwa N, Kodaira T, Furutani KA, et al. A new method of selective intra-arterial infusion therapy via the superficial temporal artery for head and neck cancer [J]. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod, 2008, 105(6): 783-789.

[15] Rasch CR, Hauptmann M, Schornagel J, et al. Intra-arterial versus intravenous chemoradiation for advanced head and neck cancer; results of a randomized phase 3 trial [J]. Cancer, 2010, 116(9): 2159-2165.

[16] Robbins KT, Kumar P, Harris J, et al. Supradose intra-arterial cisplatin and concurrent radiation therapy for the treatment of stage IV head and neck squamous cell carcinoma is feasible and efficacious in a multi-institutional setting; results of Radiation Therapy Oncology Group Trial 9615 [J]. J Clin Oncol, 2005, 23(7): 1447-1454.

[17] Robbins KT, Howell SB. Reply to Intra-Arterial chemotherapy for head and neck cancer is there a verdict? [J]. Cancer, 2011, 117(4): 874-875.

[18] Wu CF, Chang KP, Huang CJ, et al. Continuous intra-arterial chemotherapy for down staging locally advanced oral commissure carcinoma [J]. Head Neck, 2014, 36(7): 1027-1033.

[19] Qin H, Luo J, Zhu YP, et al. Combination of taxanes, cisplatin and fluorouracil as induction chemotherapy for locally advanced head and neck cancer; a meta-analysis [J]. PLoS One, 2012, 7(12): e51526.

[20] 青松, 杨晶, 刘震, 等. 埋植式药物泵在晚期口腔癌化疗中的临床应用 [J]. 四川医学, 2013, 34(1): 49-50.