

[文章编号] 1000-1182(2008)01-0004-04

口腔颌面部肿瘤综合治疗设计中的平衡理念

杨 湛

(云南省第三人民医院 口腔颌面外科, 云南 昆明 650011)

[摘要] 本文在重点回顾口腔颌面部肿瘤发病情况、影响治疗的主要生物学和病理学因素、综合治疗现状和进展的基础上,提出在肿瘤的综合治疗设计中,应在客观承认肿瘤生物学治愈缺乏可靠依据、肿瘤生物学转移是必然规律、机体存在着自身平衡调节系统的前提下,确立以最大限度地保证患者生存质量、延长患者生存期和减少患者身心痛苦为目标的妥协性平衡治疗方案,使治疗不致过度损害患者的正常生理功能,使治疗后残存的肿瘤细胞能在免疫监测下与宿瘤机体和平共处,而使肿瘤真正成为一种慢性疾病,使肿瘤治疗成为一种不因医源性原因危及治疗对象安全的平和治疗。

[关键词] 口腔颌面部肿瘤; 平衡治疗; 治疗计划

[中图分类号] R730.5 [文献标识码] A

Balancing therapeutic idea in the treatment plan of oral maxillofacial neoplasm YANG Zhan. (Dept. of Oral and Maxillofacial Surgery, The Third People's Hospital of Yunnan Province, Kunming 650011, China)

[Abstract] According to the reviews of some critical factors, such as incidence rate of oral maxillofacial neoplasm, influence factors of molecular-biology and pathology, and advancement of comprehensive treatments, a new treatment idea-balancing therapeutic idea(BTI) has been put forward to improve the patients' life quality, prolong their survival, and decrease their psychological and physiological pains. The key point of the BTI is that the doctors should pay much attention to the patients' overall benefit and keep away from the risk of over-treatment based on the fact that it is impossible that cancer cells are killed out at the biological level. It is important for doctors to let the residual tumor cells be monitored and restricted with body's immune defense system under the condition of normal physiological function and not being destroyed by improper treatment. This is the most important purpose of BTI that let oral cancer become chronic disease authentically and improve the therapeutic safety and efficiency.

[Key words] oral maxillofacial neoplasm; balancing therapeutic idea; treatment plan

口腔颌面部肿瘤是临床较为常见的肿瘤性疾病,男性发病率为(312~316)/10万,女性发病率为(215~314)/10万^[1]。据20世纪80年代对26个地区36家单位的不完全调查统计,头颈肿瘤约占全身肿瘤的8.2%。我国5所大学口腔医学院对20122例口腔颌面部肿瘤的组织学类型统计表明,上皮源性肿瘤占55.32%,间叶源性肿瘤占34.68%^[2]。随着临床经验的积累、肿瘤外科原则的强化、同期缺损修复技术的完善、肿瘤治疗理念和手段的进步,口腔颌面部肿瘤5年治愈率明显提高^[3]。由于口腔颌面部肿瘤的预后受到许多因素的影响^[4],仍有必要对口腔颌面部肿瘤综合治疗方案的设计从新的角度进行反思和审视。

1 影响治疗设计的一些生物学和病理学因素

1.1 癌变过程的长期性

研究表明,癌症是源于体细胞(somatic cell)的累积性基因突变。根据起源组织的差异,一个具有完全恶性肿瘤特质的突变细胞的形成,一般需要经过3~20次突变的积累。在这个过程中,由于环境和基因的选择作用,肿瘤细胞的基因型在不断发生着变化,并可能导致少数个体在肿瘤演进过程中,细胞恶变进程自动中断;而另一些个体的突变细胞则获得了更为恶性的基因表型^[5-6]。研究提示,从单一细胞突变到形成临床可见的2 mm肿瘤,需要10年左右时间。因此,癌变是一个长期的过程,这种长期性使肿瘤恶变过程的阻断成为可能。

1.2 细胞异质性与肿瘤的生物学转移潜能

癌变过程中细胞亚群的分化形成使肿瘤的生物学转移成为必然。在肿瘤演进过程中,由于肿瘤细

[收稿日期] 2007-10-23; [修回日期] 2007-12-10

[作者简介] 杨 湛(1964-),男,江苏人,教授,博士

[通讯作者] 杨 湛, Tel: 13708738809

细胞的遗传性不稳定和机体环境的选择作用,随着癌细胞的分裂和增殖,其DNA突变将不断发生,从而在一种肿瘤个体中可形成由多种类型细胞构成的、具有不同生物学特性的肿瘤细胞亚群,呈现出肿瘤的异质性(tumor heterogeneity),使部分细胞在肿瘤演进中获得了更高的恶性程度和更强的转移能力。杨湛等^[7]在研究中发现,口腔鳞癌的边缘浸润细胞和癌巢中央细胞在与增殖和转移相关的CD44v6、nm23-H1、Ki67基因的表达方面有着截然不同的表现。所以,以现有技术临床上未能发现肿瘤转移并不代表肿瘤转移不存在。由于高转移细胞亚群的客观存在,肿瘤的生物转移将不可避免;而临床转移灶最终是否出现,则是取决于种子-土壤的选择关系、环境影响和治疗控制。

1.3 浸润方式与肿瘤转移

鳞癌的不同浸润方式与颈淋巴结转移有着内在联系^[8-9]。杨湛等^[9]对200例口腔鳞癌的研究发现,条索状弥漫型浸润、弥散性弥漫型浸润具有比团块状弥漫型浸润高得多的颈淋巴结转移发生率、更高的N2期病例数和更低的转移平面。与此同时,条索状浸润细胞和团块状浸润的边缘细胞有着更高的恶性转移表型。研究结果提示,通过对原发灶的病理检查,可较为清晰地了解和预测口腔鳞癌患者的颈淋巴结转移的可能性。

1.4 肿瘤血管形成与肿瘤转移

血管形成对肿瘤生长和转移有着至关重要的影响^[10]。研究表明,2 mm以内的肿瘤可以依赖周围组织血浆的渗出来维持肿瘤生长的基本营养供应,但2 mm以上肿瘤的营养供应则必须依赖于肿瘤血管的形成。血管内皮生长因子、转化生长因子、肿瘤坏死因子- α 、单核细胞趋化因子-1、Survivin、Angiopoietin等血管生长正调节因子以及血管生成拮抗剂-47、Endostatin、Angiostatin等血管生长负调节因子,共同调节了肿瘤血管形成的速度。

肿瘤血管形成中一个特别重要的发现是,当肿瘤原发灶存在时,原发灶肿瘤细胞在分泌血管生长因子诱导原发灶区域肿瘤血管形成的同时,又分泌出另一种物质抑制转移灶周边的血管形成;一旦原发肿瘤切除,这种自发性的转移灶血管生长抑制作用将消除,转移灶由于血管形成的加速而生长迅速。因此,原发灶手术切除后的转移控制,就成为在考虑肿瘤治疗时必须高度重视的一个因素。

2 口腔颌面部肿瘤主要治疗手段的现状

口腔颌面部肿瘤的治疗手段已由对单一手术切除的关注转向综合治疗模式下对患者生存质量、生

存期的关注,更为贴近人文关怀的理念。

2.1 外科治疗

2.1.1 原发灶的外科手术 原发灶的外科切除术自20世纪50年代引入国内,至今仍为口腔颌面部肿瘤治疗的主要手段^[1]。近年来,随着对肿瘤患者生存质量的关注和对肿瘤生物学特性的新认识,肿瘤治疗目标已由追求无瘤生存向允许荷瘤生存转变;同时,各种非手术综合治疗方法也在不断地改进和发展。外科根治性治疗,特别是扩大的外科根治性治疗,已在临床应用中得到合理的抑制;功能性外科的概念不断深入人心,多数医生已经不再把可能引起严重功能障碍的扩大局部根治作为预防肿瘤复发的唯一手段。在临床实践中,根治性外科和功能性外科相互补充,以个性化治疗为指向,正在各自适应证的范围内得到合理应用。近年来,实时影像导航、光谱定位等技术的应用^[11-12],使外科医生在术中更精确地确定肿瘤切除边界成为可能。由于口腔颌面部解剖的局促性,目前早期患者的手术适应证仍然受到较大限制。重要器官缺损后的功能修复仍是有待解决的技术难题。

2.1.2 下颌骨切除 20世纪80年代后,随着对口腔肿瘤经骨膜转移途径的否定,预防性下颌骨切除的指征受到了严格控制,下颌骨不适当的切除逐渐减少,肿瘤术后因硬组织缺损造成的功能障碍问题得到明显改善。

2.1.3 软组织缺损的修复 研究表明^[1,13],在术后3周,带蒂组织瓣即能很好地耐受局部放疗。这个研究结果使医生解除了因顾虑术后早期放疗影响皮瓣血供而在合理的手术边界设计和软组织缺损修复方面存在的担心,从而可更好地处理手术根治与术后早期局部放疗的关系。

2.1.4 诱导化疗后手术安全边界的确定 常规病理研究表明,在诱导化疗后,残留变性肿瘤细胞的范围最远距化疗后缩小的临床边界9.0 mm,距底界6.0 mm。分子生物学研究提示,在距肿瘤缩小区边缘外10 mm及底界8.5 mm范围内,可检测到有恶性表型或过度增殖的细胞。因此,诱导化疗致肿瘤缩小后,可考虑在肿瘤缩小的临床边界外1.5 cm设定切除的安全边界^[1]。

2.2 化疗

化疗作为口腔颌面部肿瘤的主要治疗手段之一,已在综合治疗中得到广泛应用。由于化疗药物,如靶向治疗、凋亡诱导及多药耐药基因逆转药物的研究和临床应用,以及提高化疗敏感性的方法,如放化疗联合应用、栓塞化疗、载体化疗、靶向化疗、化疗药物敏感性试验、皮下埋置泵超选择

性化疗、毒副作用防治等的持续改进,在一定程度上使口腔颌面部肿瘤的化疗疗效有了长足的改进。资料显示^[14],顺铂加亚胺胍经舌动脉栓塞化疗,18例晚期舌癌原发灶完全消退达100%;配合全身化疗、放疗、生物治疗等综合治疗,随访5年无原发灶复发。As₂O₃动脉导入治疗3例唇癌,肿瘤完全消退2例,部分消退1例。同时,诱导化疗的应用也有效地扩展了原发肿瘤手术切除的适应证,改善了肿瘤患者的器官保存率,提高了肿瘤患者的1、3、5年生存率。

2.3 放疗

近年来,由于适形放疗、内照射、缩野照射技术的发展,放射治疗中肿瘤靶区射线的浓聚和周围正常组织及经过组织的剂量保护均有了较大改善,放疗耐受性和放疗效果有了明显提高^[15-16]。但放疗对涎腺肿瘤的辅助治疗作用仍受到质疑^[2]。

2.4 生物治疗

由于口腔颌面部肿瘤通常位于浅表区域便于瘤内注射,以腺病毒或其他病毒为载体介导的生物治疗,如野生型p53基因转染、调节细胞免疫应答或主要组织相容性抗原递呈的免疫基因导入、导入诱导细胞凋亡的自杀基因等方法^[17-19]都在积极探索之中,并部分进入临床期试验;然而,由于效应细胞与靶细胞数量比的要求、载体降解产物的安全性、生物链式反应的不确定性、特异性攻击的缺乏,特别是肿瘤基因表型的不稳定等因素,以及治疗途径的限制,都使肿瘤生物治疗特别是基因治疗的临床广泛应用面临着较大困难,目前仅能作为原发肿瘤的辅助治疗手段。

2.5 抗血管生成疗法(休克疗法)

由于肿瘤生长需依赖于肿瘤血管的形成,故学者们一直致力于研究针对肿瘤血管,让肿瘤血管退化或闭锁,从而断绝肿瘤营养供应,“饿死”肿瘤的治疗方法。休克疗法具有毒副作用小、保留器官结构和功能的完整、不易产生耐药性、对原发灶和转移灶都有效的特点。目前,新一代血管靶向药物,如Avastin已用于头颈肿瘤的一线治疗。但是,血管靶向药物存在着显效时间长、价格昂贵、治疗可能影响生理性血管生成等一系列问题,不容忽视。

2.6 转移病灶的治疗

转移是口腔颌面部肿瘤治疗失败的重要原因,而肿瘤的颈淋巴结转移灶对化疗及放疗都不敏感。为此,提高淋巴结清扫手术术式的有效性和安全性,改进淋巴化疗的敏感性是改善治疗效果的关键。

2.6.1 颈淋巴清扫术的改进 为减少颈淋巴清扫术后并发症的发生,防止清扫不彻底可能导致的术后

转移灶复发,专家们一直在根治性清扫的基础上探索颈淋巴清扫术式的改良方法^[1]。功能性颈淋巴清扫在一定程度上解决了术后颅内血流回流、提肩功能障碍等问题,但颈内静脉和副神经的保留也会导致颈淋巴清扫不彻底。温玉明^[19]经多年研究,于2005年提出了保留颈外静脉和颈深神经丛以代偿颈内静脉和副神经功能的合理的颈淋巴清扫术,使颈淋巴清扫的彻底性和安全性间的矛盾有了改进。

2.6.2 淋巴化疗 利用丝裂霉素-右旋糖酐偶联剂、卡铂-活性碳、平阳霉素-活性碳纳米微粒、脂质体-阿霉素等大分子物质或微粒可被淋巴系统吞噬的原理而构建的载体淋巴靶向向局部给药系统,提高了转移淋巴结的化疗敏感性,也为转移淋巴结的有效治疗提供了新的途径。

2.6.3 cN0患者的颈淋巴清扫选择 研究表明^[20],口腔鳞癌患者的颈淋巴结总体转移率为36.62%,颈淋巴结隐匿性转移率为20.94%。因此,对于cN0患者是否选择行选择性功能性颈清或合理的根治性颈清等,应根据相关高危因素认真考虑。

2.6.4 骨转移的药物治疗 近年来,二膦酸盐的临床应用^[21]为预防和治疗肿瘤的骨转移提供了新的方法。然而,二碳磷酸盐化合物的使用也可能导致严重的颌骨缺血性坏死,在应用中应给予高度重视。

3 平衡治疗策略的确定

目前现有的任何一种肿瘤治疗方法都不可能从根本上实现肿瘤的生物学治愈,而肿瘤患者的生存质量又受其生理、心理、社会等多种因素的影响^[22]。因此,为克服单一治疗、过度治疗或治疗不足等问题,保证口腔颌面部肿瘤综合治疗的最佳效果,笔者认为应建立肿瘤的平衡治疗概念,以平衡治疗策略指导综合治疗方案的设计。

平衡治疗的基本要点为:1)在客观承认肿瘤生物学治愈缺乏可靠依据、肿瘤生物学转移是必然规律、机体存在着自身平衡调节系统的基础上确立以最大限度地保证患者生存质量、延长患者生存期和减少患者身心痛苦为目标的妥协性治疗方案,治疗目的以实现自身正常机能与可能残留肿瘤的动态平衡为度,肿瘤治疗不过度损害治疗对象的生理功能和心理健康;2)通过不同治疗手段的综合和适度应用,恢复机体正常细胞与肿瘤细胞之间的动态平衡关系,使治疗后可能残存的肿瘤细胞能在免疫监测下与荷瘤机体和平共处,长期并存,从而使肿瘤真正成为一种慢性疾病;3)既要避免过度治疗对正常机体功能和患者心理的严重损伤,又要通过综合手段的合理应用,最大限度消减和遏制肿瘤细胞对正

常机体的危害,使荷瘤机体处于“阴平阳秘”的自身动态平衡之中。

平衡治疗的基本思路是努力寻求肿瘤细胞和正常细胞在生物学上的本质差异,承认心理、社会因素对治疗结局的影响,综合性的有序应用包括功能性外科、诱导或辅助化疗、适时放疗、合理生物治疗、同步支持治疗、不间断心理干预等技术,以达到动态平衡的目标。各种治疗方法的采取均应将毒副作用防治计划列入总体方案之中,注重利用生物治疗手段恢复机体的免疫功能和基因平衡。

平衡治疗要根据不同个体肿瘤细胞的生物学特性,制定多学科个性化的治疗方案,并合理规划治疗序列。例如对生长迅速的肿瘤,可在术前先行给予1~2个疗程的诱导化疗和15~20 Gy的术前放疗,以创造更好的手术机会。对远处转移危险度高的患者,术后应先行辅助化疗;对局部复发危险度高的患者,术后应先行局部放疗。同时,在手术后1~2周、放化疗前和放化疗疗程期间适当进行生物治疗,以促进机体平衡。对有癌前病变等高危因素的患者,可利用流行病学调查和生物标记技术,通过对GSTM1、CYP450A1、p53、Bcl-2、GF等基因的检测^[5,23],预测口腔组织癌变率,并采取积极的化学预防措施,通过诱导逆转阻止癌变的进程。

[参考文献]

[1] QIU Wei-liu, ZHENG Jia-wei. Development of oral and maxillofacial oncology in China[J]. Chin Med J, 2003, 116(10): 1567-1573.

[2] 温玉明. 口腔颌面部肿瘤学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2002: 20.

WEN Yu-ming. Oral and maxillofacial oncology[M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2002: 20.

[3] Kokemueller H, Eckardt A, Brachvogel P, et al. Adenoid cystic carcinoma of the head and neck—a 20 years experience[J]. Int J Oral Maxillofac Surg, 2004, 33(1): 25-31.

[4] Greer RO. Pathology of malignant and premalignant oral epithelial lesions[J]. Otolaryngol Clin North Am, 2006, 39(2): 249-275.

[5] Schwartz JL. Biomarkers and molecular epidemiology and chemoprevention of oral carcinogenesis[J]. Crit Rev Oral Biol Med, 2000, 11(1): 92-122.

[6] Bidchini F, Pollastri G, Figurelli S, et al. Carcinogen metabolism, DNA damage repair and oral head and neck squamocellular carcinoma(HNSCC). A review[J]. Minerva Stomatol, 2005, 54(7/8): 405-414.

[7] 杨湛, 温玉明, 普苹, 等. nm23-H1基因在口腔鳞癌颈淋巴结转移不同阶段的调控作用[J]. 华西口腔医学杂志, 2003, 21(4): 263-266.

YANG Zhan, WEN Yu-ming, PU Ping, et al. The regulation of nm23-H1/NDPK-A in different processes of regional lymph node metastases of oral squamous cell carcinomas[J]. West China J

Stomatol, 2003, 21(4): 263-266.

[8] Yamamoto E. Clinical and experimental studies of mode of invasion in oral cancer[J]. Oral Oncol, 1995, 4(1): 33-36.

[9] 杨湛, 普苹, 温玉明, 等. 口腔鳞癌不同浸润方式与颈淋巴结转移关系的组织学研究[J]. 华西口腔医学杂志, 2005, 23(1): 49-52.

YANG Zhan, PU Ping, WEN Yu-ming, et al. The histological research between the mode of invasion and cervical lymph node in squamous cell carcinoma of the oral cavity[J]. West China J Stomatol, 2005, 23(1): 49-52.

[10] Hannen EJ, Riediger D. The quantification of angiogenesis in relation to metastasis in oral cancer: A review[J]. Int J Oral Maxillofac Surg, 2004, 33(1): 2-7.

[11] Nijmeh AD, Goodger NM, Hawkes D, et al. Image-guided navigation in oral and maxillofacial surgery[J]. Br J Oral Maxillofac Surg, 2005, 43(4): 294-302.

[12] Swinson B, Jerjes W, El-Maaytah M, et al. Optical techniques in diagnosis of head and neck malignancy[J]. Oral Oncol, 2006, 42(3): 221-228.

[13] Closmann JJ, Pogrel MA, Schmidt BL. Reconstruction of perioral defects following resection for oral squamous cell carcinoma[J]. J Oral Maxillofac Surg, 2006, 64(3): 367-374.

[14] Tohni I. Chemotherapy using intra-arterial infusion for oral cancer[J]. Nagoya J Med Sci, 2006, 68(3/4): 101-108.

[15] Vázquez I, Tamara LA, Mintz S. Management of oral mucositis induced by chemotherapy and radiotherapy[J]. Quintessence Int, 2004, 35(2): 129-136.

[16] Stokman MA, Spijkervet FK, Boezen HM, et al. Preventive intervention possibilities in radiotherapy- and chemotherapy-induced oral mucositis: Results of meta-analyses[J]. J Dent Res, 2006, 85(8): 690-700.

[17] Hsu S, Singh B, Schuster G. Induction of apoptosis in oral cancer cells: Agents and mechanisms for potential therapy and prevention[J]. Oral Oncol, 2004, 40(5): 461-473.

[18] Ladeinde AL, Ogunlewe MO, Adeyemo WL, et al. Gene therapy in the management of oral cancer: A review of recent developments[J]. Niger Postgrad Med J, 2005, 12(1): 18-22.

[19] 温玉明. 口腔癌根治性颈淋巴结清扫的合理术式[J]. 华西口腔医学杂志, 2005, 23(1): 5-7.

WEN Yu-ming. The rational radical neck dissection of oral cancer[J]. West China J Stomatol, 2005, 23(1): 5-7.

[20] 康非吾, 吴正华, 黄欣, 等. 口腔鳞癌患者颈淋巴结cN0的处理[J]. 华西口腔医学杂志, 2003, 21(4): 298-300.

KANG Fei-wu, WU Zheng-hua, HUANG Xin, et al. Treatment of cN0 patients with oral squamous cell carcinoma[J]. West China J Stomatol, 2003, 21(4): 298-300.

[21] Eckert AW, Maurer P, Meyer L, et al. Bisphosphonate-related jaw necrosis—severe complication in maxillofacial surgery[J]. Cancer Treat Rev, 2007, 33(1): 58-63.

[22] Chandu A, Smith AC, Rogers SN. Health-related quality of life in oral cancer: A review[J]. J Oral Maxillofac Surg, 2006, 64(3): 495-502.

[23] Németh Z, Velich N, Bogdan S, et al. The prognostic role of clinical, morphological and molecular markers in oral squamous cell tumors[J]. Neoplasma, 2005, 52(2): 95-102.

(本文编辑 李彩)