

氮芥术中动脉内给药对口腔癌术后伤口愈合及近期疗效的影响

何悦 郭伟 张陈平 竺涵光 张志勇

摘要 目的:探讨术中动脉内化疗的临床应用。方法:对实验组 11 例口腔癌(9 例舌癌,2 例口底癌)患者行联合根治术及皮瓣修复术,氮芥术中舌动脉内给药(浓度为 1 mg/ml,剂量为 5 mg),对照组 16 例口腔癌(13 例舌癌,3 例口底癌)患者仅行手术,并同期行皮瓣修复。术后观察患者全身和局部反应并作近期随访。结果:实验组无明显全身及局部反应,11 例皮瓣全部存活,近期随访(3~12 月),实验组局部复发率为 9.1%(1/11),对照组为 18.8%(3/16)。结论:术中一次性动脉内化疗不影响皮瓣存活,临床不良反应小,可望减少局部复发,是一种治疗口腔鳞癌的有效辅助手段。

关键词 氮芥 一次性动脉内化疗 口腔鳞癌 皮瓣修复

Clinical Effects of Intra-arterial Nitrogen Mustard (NH₂) Chemotherapy During Operation for Oral Cancer

He Yue, Guo Wei, Zhang Chenping, et al

School of Stomatology, Shanghai Second Medical University

Abstract

Objective: To discuss the general and local side-effects and clinic appliance of the intra-arterial chemotherapy, and evaluate the short-time clinic effects of the intra-arterial chemotherapy. **Methods:** From February, 1997 to December, 1997 11 patients with oral cancer (9 cases with lingual carcinoma, 2 cases with mouth carcinoma) were received one-shot chemotherapy during operation by NH₂ catheterizing of lingual arteries (concentration of 1 mg/ml, dosage of 5 mg), and the other 16 oral cancer patients (13 cases with lingual carcinoma, 3 cases with mouth carcinoma) were only received operation as the control. At the same time, all patients were treated with Chinese flaps or Major pectoris myocutaneous flaps homochronously. Then the general and local side effects including the flap complexion were observed 1 week postoperatively and the follow-up was done in a shot time of 3~12 months. **Results:** No obvious general and local side-effects (including blood, mal function of liver and kidney, flap complexion, vomit and hemiplegia) happened and all the 11 flaps (6 Chinese flaps, 5 major pectoris myocutaneous flaps) were alive in the experimental group. The local recurrent rate of the experimental group was 9.1%, while the rate was 18.8% in the control group (following up of 3~12 months). There was no significant difference between the experiment and the control groups by Student *t* test. **Conclusion:** The one-shot chemotherapy intraoperationally is a method with few side-effects, and it doesn't injure the homochronously reconstructed flaps. It might be an effective means of reducing the local recurrence of oral cancer.

Key words: NH₂ intra-arterial chemotherapy oral carcinoma flap reconstruction

与静脉化疗相比,动脉化疗具有可提高瘤区的药物浓度,降低全身毒性反应的优点¹,但随着局

部药物浓度的增高,是否会引起局部反应,如红斑、脱发²和颅内并发症³,以及在同期行皮瓣修复时,化疗药物是否影响皮瓣的存活和愈合限制着其临床应用。本文对 11 例口腔癌患者术中一次性动脉化疗,通过对患者的临床不良反应的观察及短期随访,探讨其临床应用的可能性。

本课题部分由国家自然科学基金资助(编号 39670786)

作者单位:200011 上海第二医科大学附属第九人民医院口腔颌面外科

1 材料和方法

1.1 研究对象

实验组:1997年2~12月在上九人民医院口腔科颌面外科住院的口腔癌患者11例(舌癌9例,口底癌2例)。其中男7例,女4例,年龄40~76岁,中位年龄45岁。TNM分类依1987年UICC分类, T_1 - T_2 6例, T_3 - T_4 5例。病理分期:

期1例,期4例,期3例,期3例。纳入标准:术前均经病理证实为原发性口腔鳞状细胞癌。术前未接受放疗、化疗。血常规检查属正常范围,肝肾功能无严重损害,无严重并发症。对照组:同期随机抽取的16例口腔鳞癌患者(舌癌13例,口底癌3例)。纳入标准同实验组,其中男10例,女6例,年龄28~72岁,中位年龄51岁。病理分期:期2例,期5例,期5例,期4例。

1.2 主要药物和器材

2%利多卡因2ml,防止动脉痉挛。亚甲蓝:静脉注射用(江苏泰兴制药厂),20mg/支,每支2ml,苏卫药准字(89)2161-2。注射用盐酸氮芥:5mg/支,每支1ml(上海海普药业有限公司),沪卫药准字(1995)013026号,注射用量为每日0.1mg/kg。插管针头:7号不锈钢注射针头,石英砂头自制磨光。

1.3 治疗方法

实验组:全麻下行舌颌颈联合根治术或口底颌颈联合根治术,采用游离前臂皮瓣或胸大肌带蒂皮瓣修复,术中行动脉内化疗。方法如下:颈清术后分离及暴露颈外动脉及其分支舌动脉。结扎舌动脉近颈外动脉端,在结扎处上方作一长约0.5~1mm的切口,置入导管,以1号丝线围绕动脉结扎固定导管,将亚甲蓝液2ml注入舌动脉内见半侧舌完全染色后,缓慢推注1mg/ml氮芥5ml,其后再注入生理盐水5ml使药物完全进入组织。对照组:全麻下行舌颌颈联合根治术或口底颌颈联合根治术,采用游离前臂皮瓣或胸大肌带蒂皮瓣修复,术中不动脉内化疗。

1.4 临床不良反应观察

化疗前后检查患者血象及肝肾功能指标,化疗后观察患者胃肠道反应,脱发、皮炎、颅内症状等全身反应,伤口愈合、皮瓣成活、口腔溃疡等局部反应。

1.5 近期随访

随访期为3~12月,平均随访期为8.5月。确定患者生存、死亡、局部复发、转移等情况。

2 结果

2.1 临床不良反应

2.1.1 常规化验检查 术后1周两组患者白细胞计数(WBC)、血小板计数(BPC)、谷丙转氨酶(GPT)、血清尿素氮(BUN)、血清肌酐(Cr)均在正常

范围。实验组中血红蛋白(Hb)以及红细胞计数(RBC)下降3例占27.3%(3/11),对照组中Hb及RBC下降5例占31.3%(5/16)。Fisher *P*检验, $P>0.05$ 。实验组中谷草转氨酶(GOT)升高者2例,占18.2%(2/11),对照组中GOT升高者1例,占6.3%(1/16),Fisher *P*检验, $P>0.05$ 。3周后复查GOT均恢复正常。

2.1.2 局部反应 实验组中11例皮瓣(游离前臂皮瓣6例,胸大肌带蒂皮瓣5例)全部成活。2例患者术后3~5d出现皮瓣组织与残余组织缝合处裂开,经局部搔刮,重新缝合后均愈合良好。与对照组(0/16)行Fisher *P*检验, $P>0.05$,差异无显著性,排除了由单一动脉内化疗引起伤口延期愈合的可能。

2.1.3 全身反应 两组患者均无腹泻、呕吐、脱发、皮炎。实验组2例患者分别于术后1d、5d出现发热,均为38.2,持续2~4h后自行缓解,与对照组(3/16)进行Fisher *P*检验, $P>0.05$,差异无显著性。发热可能为手术和炎症反应。

2.1.4 严重并发症 两组患者无偏瘫、言语不清、喉水肿以及化疗药物引起的死亡。

2.2 近期随访结果

实验组:术后随访3~12月,2例患者分别于术后7、11月死亡(1例局部复发,1例颈淋巴转移),局部复发率为9.1%。对照组:行同期随访,16例患者中局部复发3例,颈淋巴转移1例,复发率为18.8%。Fisher *P*检验, $P>0.05$ 。

3 讨论

3.1 舌动脉作为插管动脉的解剖学基础

舌动脉为颈外动脉的第2分支,约平舌骨大角处起于颈外动脉前内侧壁,主要血供半侧舌与口底⁴,并与对侧吻合⁵。分为起始段、舌骨舌肌段、舌深动脉升段、舌深动脉水平段,并有腭升动脉和扁桃体动脉、舌根动脉、舌下动脉及舌体动脉等分支,其血供范围较广。在提倡功能性重建的今日,口腔颌面部恶性肿瘤,特别是舌癌往往需要在不违反肿瘤治疗原则的前提下保留舌尖、舌根或口底,加以皮瓣修复恢复一定的形态与功能,加之舌动脉血液循环旺盛适合于术中一次性动脉内化疗并结合根治性外科与功能重建,保障了手术切缘的安全性。本研究发现舌动脉解剖变异主要是与甲状腺

上动脉共干,11例中有2例,占18.2%,而何尚宽等⁵报道为1.8%。值得注意的是当舌动脉与甲状腺上动脉共干时,应在动脉近心端结扎后注射化疗药物,以防止药液经甲状腺上动脉的分支进入喉内并发喉水肿。此外有时舌动脉与甲状腺上动脉共干,而且此甲-舌动脉干又在颈总动脉分叉部发出,药物可误入颈内动脉,导致严重的颅内并发症。本研究中2例舌-甲状腺动脉共干患者均采用结扎下端动脉后注射化疗药物,故无喉水肿及颅内并发症。

3.2 氮芥术中一次性动脉内化疗对皮瓣的影响

由于功能性外科即术中同期行皮瓣修复的崛起,许多学者害怕动脉内化疗影响皮瓣的存活和愈合而较少应用动脉内化疗。本研究采用的术中舌动脉内一次性化疗,11例皮瓣全部存活且愈合,提示术中舌动脉化疗并不影响皮瓣的存活和愈合。

3.3 氮芥术中一次性动脉内化疗临床不良反应

动脉内化疗的临床不良反应有局部反应、胃肠道反应以及严重的颅内并发症。张锡泽等⁶总结20例动脉内化疗患者临床副作用时指出,动脉内化疗其局部反应如动脉分布区出现红斑、溃疡多见,而全身反应如胃肠道及造血系统反应远比静脉注射时轻。本研究术后临床不良反应观察及常规化验发现氮芥术中一次性舌动脉内化疗未能引起明显的局部及全身反应,虽然术后11例患者中有2例出现皮瓣与正常组织吻合口裂开,但经局部处理后仍愈合良好,与单纯手术组比较,无显著性差异,考虑为非单一氮芥引起的伤口延期愈合。此外实验组11例患者中有3例出现Hb、RBC下降,2例出现GOT升高,与对照组比较 $P > 0.05$,均不可认为是单一氮芥引起。可能存在如手术创伤、其它药物作用的影响。分析原因可能是本研究在术中暴露舌动脉的情况下一次性地注射氮芥5mg,而绝大多数文献报道的动脉内化疗引起的临床副作用是一疗程内的连续用药,势必会有药物毒性的积累。此外,术中暴露舌动脉具有术野清晰、操作完全的优点。在亚甲蓝定位舌动脉后在舌动脉近心端结扎的情况下行动脉内注射氮芥,可避免化疗药物经颈内动脉进入颅内产生脑血管痉挛等严重颅内并发症,因此可认为术中动脉内化疗是一安全、简便的

方法。

3.4 氮芥术中一次性动脉内化疗近期随访

术后复发是舌癌以及其它口腔癌死亡率高的主要原因。据杨宏宇等⁷对152例舌癌患者0.5~14年的随访观察,其局部复发率达到33.6%(51/152),颈部复发率为6.6%(10/152),并且局部复发患者中72.5%(37/51)在3年内死亡。因此预防和减少舌癌以及其它口腔癌复发一直是临床医师所关注的问题。确保手术切缘即安全缘的阴性是预防术后局部复发的一个重要手段。邱蔚六⁸认为手术时冰冻切缘阴性者其局部控制率明显高于手术时切缘阳性的患者。笔者采用术中舌动脉内一次性注射化疗药物氮芥,正是基于该目的,希望通过化疗药物的冲击,杀伤或抑制隐匿的或逃脱手术切缘的残存癌细胞和亚临床灶。通过对11例实验组患者的3~12月近期随访发现局部复发率为9.1%,虽与对照组局部复发率18.8%比较无显著性差异,但笔者认为术中动脉内化疗可能是一种减少局部复发的有效辅助手段,且已有文献⁹报道应用术中一次性动脉内化疗治疗胃癌或术前一次性动脉内化疗可以减少局部复发。

参考文献

- 1 宁守城,张锡泽,邱蔚六,等.口腔颌面部上皮癌辅助性化疗近期疗效评价.中华口腔科杂志,1986,21(5):312~313
- 2 铃木浩之,桥本贤二,北川善政,等.头颈部动注化疗的临床及组织学评价.J Jpn Soc Cancer Ther, 1993,28(6):920~928
- 3 Ensminger WD. Regional Chemotherapy. Seminars Oncol, 1993, 20(1):3~11
- 4 皮昕主编.口腔解剖生理学.第2版,北京:人民卫生出版社,1992:122~123
- 5 何尚宽,王兴海,王增星,等.舌脉诊和舌瓣外科有关的动脉形态学研究.中国解剖临床杂志,1996,14(1):4~8
- 6 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告.中华医学杂志,1963,49(12):782~785
- 7 杨宏宇,李金龙,胡传真,等.舌癌复发有关因素的探讨.口腔颌面外科杂志,1997,7(2):92~94
- 8 邱蔚六.舌癌诊治近况.实用口腔医学杂志,1989,5(1):43~44
- 9 李金有,穆国珍.应用“管状胃”及术中动脉化疗治疗胃癌贲门癌.佳木斯医学院学报,1996,19(2):73~74