



表 1 ALU分级及相应处理策略

Tab 1 Grade and corresponding management for ALU

ALU分级	评价标准	治疗方案
1级	无或轻微; 仅为临床或诊断所见; 无需治疗。	支持治疗: 保持口腔卫生。
2级	中度; 需要局部治疗或非侵入性治疗。	对症处理及支持治疗: 局部激素治疗, 合理膳食。 靶向药物治疗方案的调整: 1) 可耐受, 无需调整; 2) 不耐受, 中断靶向治疗, 若通过局部对症治疗后不良反应等级≤1级, 可重新使用相同靶向治疗方案。
3级	严重或医学上有重要意义但不危及生命; 导致住院或者延长住院时间; 致残。	全身及局部激素治疗配合其他支持治疗。 靶向药物治疗方案的调整: 中断靶向治疗, 若通过局部对症治疗后不良反应等级≤1级, 可重新使用最低治疗剂量的靶向药物, 若不良反应等级仍≥3级, 考虑停用该靶向药物并更换治疗方案。
4级	危及生命; 需要紧急治疗。	全身及局部激素治疗配合其他支持治疗。 靶向药物治疗方案的调整: 立即停用靶向药物并更换治疗方案。
5级	死亡。	—

ALU是哺乳动物mTOR受体抑制剂引起的最常见也是描述最明确的一种口腔不良反应, 其中以依维莫司最为常见, 其发生率在24%~64%<sup>[4]</sup>, 西罗莫司引起的ALU发生率在14%~40%<sup>[5]</sup>。总体来说, mTOR抑制剂引起的ALU发生率在33.5%~52.9%不等, 其中重度ALU (≥3级) 发病率在4.5%~5.4%<sup>[3]</sup>, 在接受mTOR抑制剂治疗的患者中, 有5%的患者因口内严重多发溃疡而调整靶向药物的剂量<sup>[4-5]</sup>, 2%的患者因此更换靶向药物治疗方案<sup>[2,4-5]</sup>。其产生的机制可能与mTOR抑制剂阻断了磷脂酰肌醇-3-激酶/丝氨酸-苏氨酸蛋白激酶 (phosphatidylinositol 3-kinase/serine-threonine kinase, PI3K/AKT) 信号通路的传导, 干扰了部分正常细胞的增殖、代谢相关<sup>[5]</sup>。

表皮生长因子受体抑制剂包括单克隆抗体 (如西妥昔单抗和帕尼单抗) 以及酪氨酸激酶抑制剂 (如厄洛替尼和吉非替尼), 在临床中广泛应用于胃肠道肿瘤、头颈部肿瘤及乳腺癌等多种肿瘤的治疗。ALU在使用厄洛替尼的患者中的发生率约为8%~20%, 在使用吉非替尼的患者中的发生率约为17%~24%, 其中重度ALU的比例不超过1%<sup>[6-9]</sup>。单独应用西妥昔单抗的患者发生溃疡的概率约为7%<sup>[9]</sup>。目前认为, 表皮生长因子受体抑制剂在不同程度上干扰了正常上皮细胞的代谢及组织修复, 这可能是其引起ALU的一个重要原因<sup>[2]</sup>。

肿瘤血管生成抑制剂包括: 抑制血管内皮生长因子受体的单克隆抗体 (贝伐单抗)、酪氨酸激酶抑制剂以及其他信号通路传导抑制剂 (索拉

非尼、舒尼替尼等)。与mTOR抑制剂相比, 该类物质引起ALU的概率较小, 甚至在研究文献中归于口腔黏膜炎进行描述。肿瘤血管生成抑制剂引起的口腔黏膜炎发生率从7%~29%不等, 其中以舒尼替尼和索拉非尼最为常见<sup>[2,10]</sup>。肿瘤血管生成抑制剂引起口腔溃疡/口腔黏膜炎的机制, 可能与其干扰了部分正常上皮的血管生成有关。

ALU及口腔黏膜炎是抗肿瘤靶向药物引起的口腔不良反应中最常见的类型, 严重影响患者的生活质量。因此, 临床医生对其应该有足够的认识, 以便进行有效的干预。

预防ALU的策略包括: 保持良好的口腔卫生, 注意饮食均衡, 戒烟酒, 杜绝不良的生活习惯。患者应定期常规进行口腔检查, 消除潜在的刺激因素包括不良修复体、牙体及牙周疾病以及其他口腔黏膜疾病。在1项前瞻性研究中, Rugo等<sup>[6]</sup>证实, 预防性使用地塞米松含漱液 (0.1 g·L<sup>-1</sup>) 可显著降低ALU的发生率, 特别是≥2级的mTOR相关ALU。

ALU治疗方案的选择与病损严重程度有关, 轻症无需治疗, 症状较重的需局部或全身用药治疗, 必要时需调整靶向药物的剂量或终止治疗。

## 2 多形性红斑

多形性红斑是一种自限性过敏反应, 可累及皮肤和黏膜, 表现为口腔内弥漫性不规则糜烂, 表面常覆盖厚血痂及假膜, 皮肤可出现典型的靶

形红斑。目前与多形性红斑发生相关的靶向药物有伊马替尼以及西妥单抗。一般用药后1~2周开始出现,首先可能出现发热、头晕等全身症状,可伴发皮肤多处红斑、丘疹病损,进而出现口腔或其他体腔部位糜烂<sup>[11-14]</sup>。

服用靶向药物后出现多形性红斑,常需立即停用可疑靶向药物。有研究<sup>[14]</sup>发现,停药后即使不予以药物干预,病损也可在数周后自行缓解。口腔病损的治疗首选糖皮质激素局部治疗,可同时配合使用抗组胺药物。严重时需停用靶向药物并同时采用甲泼尼龙冲击疗法(100 mg·d<sup>-1</sup>),待症状控制后逐渐减量<sup>[12-14]</sup>。一旦出现靶向药物相关的多形性红斑,应避免再次使用相同的靶向药物治疗方案,可酌情调整靶向药物剂量或更换治疗方案。

### 3 苔藓样反应

靶向药物可引起口腔黏膜苔藓样反应(oral lichenoid reaction, OLR),主要表现为口腔黏膜上白色树枝状条纹或白色斑块,与口腔扁平苔藓类似,可单发于口腔,也可伴发皮肤病损,在口腔中好发于颊、舌及唇部。最常见的引起OLR的靶向药物是伊马替尼<sup>[15-16]</sup>,其次是西妥昔单抗以及免疫检查点抑制剂<sup>[17]</sup>,通常在患者使用靶向药物后的1月至1年后出现。OLR的症状一般较轻微,患者可有烧灼感或无自觉症状,少数病例可出现糜烂、疼痛,通过药物治疗多可缓解,一般无需调整靶向药物剂量或停药。

靶向药物引起的苔藓样反应主要采用糖皮质激素局部治疗。若患者使用靶向药物期间出现口内广泛的糜烂及明显疼痛,可同时配合短疗程、小剂量口服强的松(30 mg·d<sup>-1</sup>),通过上述治疗,糜烂病损可逐渐消退,但白纹病损一般不能完全消退。

### 4 色素沉着

除伊马替尼外<sup>[18-20]</sup>,目前尚无其他类型靶向药物引起色素沉着的相关报道。口内主要表现为黏膜色素过度沉着,常见于腭部,唇部少见。患者通常无自觉症状,自检或接受口腔检查时偶然发现。Bloom等<sup>[19]</sup>提出,靶向药物引起口内色素沉着可能是与药物代谢沉积、刺激黑色素或血黄素

的合成相关。色素沉着对患者的生活质量无显著影响,一般无需调整靶向药物剂量或停药。

### 5 口干症

多种靶向药物均可引起口干症,表现为口腔干燥,但唾液腺功能无明显异常,常见药物包括mTOR抑制剂、肿瘤血管生成抑制剂、免疫检查点抑制剂、表皮生长因子受体抑制剂、Bcr-Abl融合蛋白和c-Kit激酶抑制剂,其发生率分别为6%、4%~12%、4%~7.2%、8%~14%和6%<sup>[21-23]</sup>。目前认为,靶向药物引起的口干与唾液腺破坏无关,组织病理学检查有时可查见唾液腺周围有T淋巴细胞浸润,但抗SSA、抗SSB抗体无明显异常。口干症的发生可能与个体差异相关,一般症状轻微,无需调整靶向药物。若口干严重,引起食欲低下和营养不良,可给予患者促进涎腺分泌的药物,并及时补液。

### 6 口腔感觉异常

靶向药物引起的感觉异常可能为烧灼感、麻木感和其他感觉的改变,口腔检查无阳性体征。该类不良反应常见于使用肿瘤血管生成抑制剂的患者,其次可见于mTOR抑制剂、表皮生长因子受体抑制剂、免疫检查点抑制剂的使用者。口腔异感症是多靶点肿瘤血管生成抑制剂最常见的口腔不良反应,以舒尼替尼和卡博替尼最为常见,发生率分别为20%~49%和24%~34%,其他类型靶向药物引起口腔感觉异常的概率不超过30%<sup>[24-26]</sup>。

部分患者口腔感觉异常是由口干引起的<sup>[25]</sup>,针对口干和感觉异常目前尚缺乏有效治疗手段,可通过增加饮水量和咀嚼口香糖刺激唾液腺的分泌,从而改善症状。

### 7 地图舌

表现为舌背局限性丝状乳头萎缩,周缘丝状乳头增生,形成白色条带状边缘。地图舌可见于使用肿瘤血管生成抑制剂(包括贝伐单抗、索拉非尼和舒尼替尼)的患者<sup>[27-30]</sup>。目前尚未见其他类型靶向药物引起地图舌的相关报道。这些病损在治疗中止后可逐渐消退,患者一般无自觉症状,无需药物治疗。

## 8 结论

靶向药物相关的不良反应在口腔的表现多种多样,大多数较轻微,采取局部对症治疗可迅速控制和缓解症状。少数症状较重的患者,需配合全身用药,或调整和更换靶向药物治疗方案。口腔黏膜病医生在遇到类似患者时,应仔细询问全身病史和用药史,避免误诊,必要时应与肿瘤科医生联合诊治,以期能够优化肿瘤的治疗方案,减轻相应的不良反应,提高肿瘤患者的生活质量。

## 9 参考文献

- [1] Common terminology criteria for adverse events (CTCAE) version 4.0[S]. Bethesda: National Institutes of Health, National Cancer Institute, 2009.
- [2] Vigarios E, Epstein JB, Sibaud V. Oral mucosal changes induced by anticancer targeted therapies and immune checkpoint inhibitors[J]. Support Care Cancer, 2017, 25(5):1713-1739.
- [3] Yuan A, Woo SB. Adverse drug events in the oral cavity [J]. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol, 2015, 119(1):35-47.
- [4] Shameem R, Lacouture M, Wu S. Incidence and risk of high-grade stomatitis with mTOR inhibitors in cancer patients[J]. Cancer Invest, 2015, 33(3):70-77.
- [5] Vargo CA, Berger MJ, Phillips G, et al. Occurrence and characterization of everolimus adverse events during first and subsequent cycles in the treatment of metastatic breast cancer[J]. Support Care Cancer, 2016, 24(7):2913-2918.
- [6] Rugo HS, Hortobagyi GN, Yao J, et al. Meta-analysis of stomatitis in clinical studies of everolimus: incidence and relationship with efficacy[J]. Ann Oncol, 2016, 27(3):519-525.
- [7] Kaplan B, Qazi Y, Wellen JR. Strategies for the management of adverse events associated with mTOR inhibitors[J]. Transplant Rev (Orlando), 2014, 28(3): 126-133.
- [8] Soria JC, Felip E, Cobo M, et al. Afatinib versus erlotinib as second-line treatment of patients with advanced squamous cell carcinoma of the lung (LUX-Lung 8): an open-label randomised controlled phase 3 trial[J]. Lancet Oncol, 2015, 16(8):897-907.
- [9] Park K, Tan EH, O'Byrne K, et al. Afatinib versus gefitinib as first-line treatment of patients with EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (LUX-Lung 7): a phase 2B, open-label, randomised controlled trial[J]. Lancet Oncol, 2016, 17(5):577-589.
- [10] Burotto M, Manasanch EE, Wilkerson J, et al. Gefitinib and erlotinib in metastatic non-small cell lung cancer: a meta-analysis of toxicity and efficacy of randomized clinical trials[J]. Oncologist, 2015, 20(4):400-410.
- [11] Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF, et al. Nivolumab versus everolimus in advanced renal-cell carcinoma [J]. N Engl J Med, 2015, 373(19):1803-1813.
- [12] Yamany T, Levender M, Silvers DN, et al. Erythema multiforme-like reaction with mucosal involvement following administration of idelalisib for relapse of chronic lymphocytic leukemia[J]. Leuk Lymphoma, 2015, 56(6):1872-1873.
- [13] Edwards D, Boritz E, Cowen EW, et al. Erythema multiforme major following treatment with infliximab [J]. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol, 2013, 115(2):e36-e40.
- [14] Lowndes S, Darby A, Mead G, et al. Stevens-Johnson syndrome after treatment with rituximab[J]. Ann Oncol, 2002, 13(12):1948-1950.
- [15] Peterson DE, O'Shaughnessy JA, Rugo HS, et al. Oral mucosal injury caused by mammalian target of rapamycin inhibitors: emerging perspectives on pathobiology and impact on clinical practice[J]. Cancer Med, 2016, 5(8):1897-1907.
- [16] Kuten-Shorrer M, Hochberg EP, Woo SB. Lichenoid mucosal reaction to rituximab[J]. Oncologist, 2014, 19(10):e12-e13.
- [17] Zhang JA, Yu JB, Li XH, et al. Oral and cutaneous lichenoid eruption with nail changes due to imatinib treatment in a chinese patient with chronic myeloid leukemia[J]. Ann Dermatol, 2015, 27(2):228-229.
- [18] Luo JR, Xiang XJ, Xiong JP. Lichenoid drug eruption caused by imatinib mesylate in a Chinese patient with gastrointestinal stromal tumor[J]. Int J Clin Pharmacol Ther, 2016, 54(9):719-722.
- [19] Bloom MD, Gibney JM, Heldermon CD. Pigmentation of the tongue with lapatinib treatment in a patient with

- advanced breast cancer: a case report[J]. *Cancer Treat Commun*, 2016, 7:1-3.
- [20] Khoo TL, Catalano A, Supple S, et al. Hyperpigmentation of the hard palate associated with imatinib therapy for chronic myeloid leukemia with a genetic variation in the proto-oncogene c-KIT[J]. *Leuk Lymphoma*, 2013, 54(1):186-188.
- [21] Li CC, Malik SM, Blaeser BF, et al. Mucosal pigmentation caused by imatinib: report of three cases[J]. *Head Neck Pathol*, 2012, 6(2):290-295.
- [22] Ellis PM, Shepherd FA, Millward M, et al. Dacomitinib compared with placebo in pretreated patients with advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (NCIC CTG BR.26): a double-blind, randomised, phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2014, 15(12):1379-1388.
- [23] Rizvi NA, Mazières J, Planchard D, et al. Activity and safety of nivolumab, an anti-PD-1 immune checkpoint inhibitor, for patients with advanced, refractory squamous non-small-cell lung cancer (CheckMate 063): a phase 2, single-arm trial[J]. *Lancet Oncol*, 2015, 16(3):257-265.
- [24] Robert C, Schachter J, Long GV, et al. Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma[J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(26):2521-2532.
- [25] Boer CC, Correa ME, Miranda EC, et al. Taste disorders and oral evaluation in patients undergoing allogeneic hematopoietic SCT[J]. *Bone Marrow Transplant*, 2010, 45(4):705-711.
- [26] Robert C, Long GV, Brady B, et al. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation[J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(4):320-330.
- [27] Tang N, Ratner D. Managing cutaneous side effects from targeted molecular inhibitors for melanoma and nonmelanoma skin cancer[J]. *Dermatol Surg*, 2016, 42(Suppl 1):S40-S48.
- [28] Gavrilovic IT, Balagula Y, Rosen AC, et al. Characteristics of oral mucosal events related to bevacizumab treatment[J]. *Oncologist*, 2012, 17(2):274-278.
- [29] Hubiche T, Valenza B, Chevreau C, et al. Geographic tongue induced by angiogenesis inhibitors[J]. *Oncologist*, 2013, 18(4):e16-e17.
- [30] Rosen AC, Gavrilovic IT, Balagula Y, et al. In reply [J]. *Oncologist*, 2013, 18(4):e18.

(本文编辑 张玉楠)

## *International Journal of Oral Science* 入选首届“四川品牌报刊”

2017年11月23日，四川省新闻出版广电局公布6种报纸、14种期刊入选首届“四川品牌报刊”。*International Journal of Oral Science*榜上有名。

四川省新闻出版广电局开展“四川品牌报刊”推荐评选活动的初衷是为了着力打造四川品牌报刊，重点培育和推出一批具有较强舆论引导力、传播力和市场竞争力的优秀品牌报刊。希望“四川品牌报刊”进一步加强和巩固品牌建设成果，大力聚集优势资源，不断增强报刊整体实力和竞争力，力争更多的四川报刊跻身国际国内一流知名报刊行列。

*International Journal of Oral Science*获得了第四届中国出版政府奖期刊奖、3次获得“百强科技期刊”、连续5次获得“中国最具国际影响力学术期刊”、中国高校科技期刊优秀团队等荣誉。作为中国科技期刊国际公认影响力排名前20的期刊，*International Journal of Oral Science*是四川省科技期刊的优秀代表，经报刊主管单位组织推荐、出版单位积极申报和专家评审后最终确定入选首届“四川品牌报刊”。

*International Journal of Oral Science*编辑部