

临床研究 ·

三联化疗在口腔鳞癌综合治疗中的应用及其疗效评价

刘曙光 廖楚航 王大章 赵建江 艾伟健 郑俊发

【摘要】 目的 评价术前三联化疗(PYM+5-Fu+DDP)配合手术治疗口腔鳞癌的临床疗效及与多药耐药性的关系。方法 采用术前三联化疗合并手术综合方案治疗口腔鳞癌患者102例,全部患者均经活检确诊。对所有患者的化疗效果进行评价,并对综合治疗的效果进行随访观察。结果 102例患者化疗有效率为82.4%。有完整随访资料者92例,存活69例,3年生存率为67.6%。结论 本三联化疗方案在口腔鳞癌综合治疗中具有用药剂量小、疗效确切等优点,可作为口腔鳞癌患者术前化疗方案之一。

【关键词】 化疗; 口腔鳞癌; 多药耐药性

The Clinical Application and Evaluation of Combined Chemotherapy in Comprehensive Treatment for Oral Squamous Cell Carcinoma

LIU Shuguang, LIAO Chuhan, WANG Dazhang, et al. (West China College of Stomatology, Sichuan University, Chengdu 610041, China)

【Abstract】 Objective To study and evaluate the clinical effects of combined preoperative chemotherapy and their relations with multi drug resistance (MDR). **Methods** 102 cases with oral squamous cell carcinoma(OSCC) were included in the study (63 males and 39 females, aged 22 to 67 years). Among the subjects there were 57 cases with cancer of tongue and 45 cases with cancer of buccal mucosa. 27 cases in the group were classified as stage ,55 as stage and 20 cases as stage according to TNM standard. All cases accepted PYM+5-Fu+DDP combined chemotherapy pre-operatively. The total given dose was PYM 48 mg, 5-Fu 7.5 g and DDP 300 mg. After the chemotherapy, radical surgery were performed within 2 weeks. The diagnosis of all cases were proved as OSCC by biopsy. **Results** Total effective rate of the combined chemotherapy was 82.4%. All of the cases were followed up and their 3 years' survival rate was 67.6%. **Conclusion** The combined chemotherapy of PYM+5-Fu+DDP is effective in using as one of comprehensive treatment for OSCC.

【Key words】 chemotherapy; oral squamous cell carcinoma; multi drug resistance

鳞癌是口腔颌面部最常见的恶性肿瘤。笔者1996~2000年应用平阳霉素(PYM)+5-氟尿嘧啶(5-Fu)+顺铂(DDP)三联化疗配合根治性肿瘤切除术的综合方案治疗舌和颊粘膜鳞癌患者120例,取得了较满意的治疗效果。本文报告采用该三联化疗配合根治性肿瘤切除术后满3年的102例患者的治疗效果及部分患者的随访观察结果,并对化疗效果差的病例与多药耐药性的关系进行了初步分析。

1 材料和方法

1.1 研究对象

选择1996~2000年在原华西医科大学口腔医院口腔颌面

外科手术治疗的口腔鳞癌患者102例为研究对象。男63例,女39例,年龄22~67岁。发病部位为舌癌57例(其中波及口底8例)、颊癌45例(其中波及牙龈8例)。102例口腔鳞癌患者TNM临床分期为I期27例,II期55例,III期20例。纳入研究的患者要求:均经组织病理检查证实为初发鳞癌,未进行过任何抗癌治疗。笔者对部分病例进行了术前肿瘤组织多药耐药蛋白(MRP)的检测,并对综合治疗满3年的病例进行了随访。

1.2 治疗方法

1.2.1 术前化疗 采用PYM+5-Fu+DDP三联化疗方案。第1~5天为5-Fu 0.75g+0.9%NS 500ml及DDP 30mg+0.9%NS 500ml静脉滴注,滴注前予枢复宁8mg静脉慢推或灭吐灵25mg肌注;第1,3,5天则每天加入PYM 8mg+0.9%NS 40ml静脉慢推。化疗同时辅以营养、支持对症等常规治疗。5d为1个疗程,间隔10~14d后重复治疗1个疗程。总剂量PYM 48mg,5-Fu 7.5g,DDP 300mg。

1.2.2 术前化疗疗效评价及标准 本研究102例患者在化

本课题为广东省卫生厅科研基金资助项目(编号A20001094)

作者单位:610041 四川大学华西口腔医院口腔颌面外科(刘曙光,廖楚航,王大章),广东省口腔医院(赵建江,艾伟健,郑俊发)

疗结束后 2 周,肿瘤切除手术前,按通用的 3 级标准进行了化疗的近期疗效评价。评价标准为完全有效(CR):临床肿瘤消失;部分有效(PR):临床肿瘤缩小 50%以上;无效(NR):临床肿瘤缩小不足 50%。

1.2.3 手术方法 全部患者于化疗后 2 周左右行原发灶联合根治性颈淋巴清扫术。其中 27 例同时施行了带蒂胸大肌肌皮瓣移植;4 例同时施行了前臂皮瓣游离移植修复舌颊部缺损;4 例同时施行了对侧舌骨上淋巴结清扫术。

2 结 果

本研究 102 例鳞癌患者的患病部位及术前三联化疗近期疗效的统计结果见表 1。

表 1 102 例鳞癌患者患病部位及术前三联化疗近期疗效

鳞癌部位	例数	CR	PR	NR	总有效率(%)
舌	57	10	38	9	84.2
颊	45	6	30	9	80.0
合计	102	16	68	18	82.4

由表 1 可见,该化疗方案对颊癌和舌癌均取得了 80.0% 以上的有效率。其总有效率为 82.4%,其中 CR 为 15.69%,PR 为 66.67%,NR 为 17.64%。

102 例鳞癌患者的 TNM 临床分期及各期术前三联化疗近期疗效统计结果见表 2。

表 2 102 例鳞癌患者的临床分期及各期术前三联化疗的近期疗效

TNM 分期	例数	CR	PR	NR	总有效率(%)
Ⅰ期	27	10	14	3	88.9
Ⅱ期	55	6	40	9	83.6
Ⅲ期	20	0	14	6	70.0
合计	102	16	68	18	82.4

由表 2 可见,102 例鳞癌患者均为临床 Ⅰ期以上,且各期都取得了 70.0% 以上的有效率。总有效率为 82.4%。

本研究 18 例 NR 者,其肿瘤组织的多药耐药蛋白(MRP)的检测均为阳性。

102 例患者在接受三联化疗时均出现不同程度的恶心、呕吐,其中 52 例还出现脱发,18 例出现中、低度发热,3 例出现口腔溃疡,9 例白细胞计数降至 $(2.5 \sim 3.0) \times 10^9/L$,3 例尿液查见蛋白,1 例出现轻度尿素氮升高。但无 1 例出现肝功能损害、听力障碍、骨髓抑制及死亡。

笔者对 102 例患者综合治疗后进行随访,取得完整资料者共 92 例,其中治疗 3 年后存活者为 69 例,3 年生存率为 67.6% (图 1)。

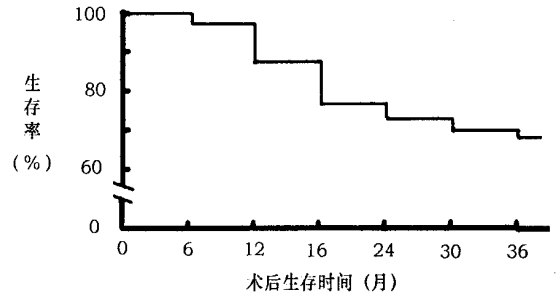


图 1 本组 92 例鳞癌患者综合治疗后 3 年生存率阶梯曲线 (Kaplan-Meier 曲线)

Fig 1 3-year-survival rate curve of 92 cases

3 讨 论

3.1 三联化疗方案的合理性

术前化疗配合手术是当前治疗头颈部癌瘤最常用的综合治疗方案^{1,2}。随着对肿瘤化疗药物作用机制及肿瘤细胞对化疗药物耐药性认识日益深入,化疗药物的选择及合理应用已得到高度重视。应用单一药物化疗肿瘤,临床疗效往往不佳,故联合化疗已成为当前抗癌化疗的主流。但如何合理实施联合化疗,则经验不一。在本研究采用的三联化疗方案中,PYM 及 DDP 均为鳞癌首选化疗药物,5-Fu 亦为鳞癌化疗常用药物³。其中 PYM 及 DDP 为细胞周期非特异性药物,可作用于细胞增殖的各个周期。PYM 主要作用机制是抑制脱氧胸苷掺入 DNA,从而阻止肿瘤细胞 DNA 的复制,其作用于 G₂ 期及 M 期细胞,并对 S/G₂ 边界及 G₂ 期细胞有延缓作用。DDP 既是一种细胞毒类药物,同时也是细胞周期特异性药物,对各增殖周期及 G₀ 期细胞均有作用。DDP 能抑制 DNA 前期蛋白质及 RNA 的合成,阻止癌细胞 DNA 的复制。DDP 尚能增强机体的 NK 细胞活性以及肿瘤细胞对免疫效应细胞的杀伤敏感性来发挥抗肿瘤作用⁴。5-Fu 为细胞增殖周期特异性药物,主要作用于增殖周期的 S 期细胞。它是嘧啶拮抗剂,可在人体内转化为氟尿嘧啶核苷和氟尿嘧啶脱氧核苷。后者可抑制胸腺嘧啶核苷合成酶,从而阻断尿嘧啶脱氧核苷转变为胸腺嘧啶脱氧核苷,干扰 DNA 的蛋白质合成。因此,本研究所用术前两疗程三联化疗,可通过不同环节作用于各增殖周期,抑制肿瘤细胞的增殖,化疗效果明显增强。

3.2 疗效分析

本研究 102 例鳞癌患者术前化疗的总有效率为

82.4%,其中CR为15.69%,PR为66.67%,NR为17.64%,而NR的18例患者的多药耐药蛋白(MRP)的检测结果均为阳性。肿瘤细胞对化疗药物的耐药性已成为当前实体肿瘤化疗中的一大障碍^{5,6},引起了学者们的广泛重视和研究⁷。本研究有完整随访资料者共92例,其中治疗后3年无复发者69例,其3年生存率为67.6%,与上海第二医科大学附属九院1991年统计报道的(64.0%±1.9%)相近³。另有文章报道,鳞癌术前化疗有效者的远期疗效比未化疗者显著提高⁸。

3.3 三联化疗方案的优点

本术前三联化疗包括两个疗程,共计用PYM 48 mg,5Fu 7.5 g,DDP 300 mg,各药剂量均较小。尽管PYM单剂化疗总有效率为70.9%~92.5%,但其有效剂量一般在100 mg以上,治疗剂量多在200~300 mg间,且临床报道有出现肺纤维化致死的病例。本方案中PYM剂量很小,避免了大剂量使用后患者出现肺纤维化的可能性,对肺功能的影响亦较小。DDP虽是治疗鳞癌的首选化疗药物之一,但其具有严重的肾毒性,临床使用常需要围绕水化、利尿、高渗盐水、解毒剂来进行。而大剂量水化对心肾功能不全、胸腹水及糖尿病患者则是不适宜的。该三联化疗方案每天给予DDP 30 mg,剂量较小,而且并未使用水化法,每天补液量在1 000~1 500 ml。102例患者仅1例术前化疗完成后出现轻度尿素氮升高,停药后1周

即恢复正常。

笔者认为,综上该三联化疗方案在口腔鳞癌综合治疗中具有用药剂量小、疗效确切等优点,可以作为口腔鳞癌患者术前及术后化疗方案之一。

参考文献

- 1 Rao Rs, Parikh DM, Parikh Hk, et al. Perioperative chemotherapy in patients with oral cancer. *Am J Surg*, 1994, 168(3): 262-267
- 2 张天泽,徐光炜主编. 肿瘤学. 天津:天津科学技术出版社, 1996:1054-1064
- 3 邱蔚六主编. 口腔颌面外科理论与实践. 北京:人民卫生出版社, 1998:600-601, 1481-1492
- 4 Mizutani Y, Bonavida B, Nio Y, et al. Enhanced susceptibility of cis-diamminedichloro-platinum-treated K562 cells to lysis by peripheral blood lymphocytes and lymphokine activated killer cells. *Cancer*, 1993, 71(4): 1313-1321
- 5 Gmebach F, Griese EU, Schumacher IC. Competitive nested polymerase chain reaction. *J Cancer Res Clin Oncol*, 1994, 120: 539-544
- 6 Trock BJ, Leonessa F, Clarke R. Multidrug resistance in breast cancer: a meta-analysis of MDR1 expression and its possible function significance. *J Natl Cancer Inst*, 1997, 89(13): 917-931
- 7 张萍,王大章,郑光勇,等. P-gp和MRP在头颈部鳞状细胞癌中的表达和临床意义. *华西口腔医学杂志*, 2000, 18(增刊): 110-112
- 8 邱蔚六,薛晓帆,刘爱如. 口腔颌面部鳞癌术前辅助化疗的评价. *华西口腔医学杂志*, 1991, 9(3): 167-173

(2002-01-21 收稿, 2002-12-26 修回)

(本文编辑 邓本姿)

(上接第108页)

低,但不能阻断TIL分泌TNF- α ,说明anti-LFA-1 McAb在TIL细胞毒中起重要作用,而且可能通过干扰抗原非特异性的粘附过程而发挥作用。

参考文献

- 1 Springer TA. Adhesion receptors of the immune system. *Nature*, 1990, 346(2): 425-434
- 2 杨宏宇,李金荣,李原,等. ICAM-1在口腔鳞癌中的表达. *湖北医科大学学报*, 1999, 20(3): 256-258
- 3 杨宏宇,李金荣,罗娟,等. 术前放化疗和未治疗口腔鳞癌患者TIL增殖力的比较. *临床口腔医学杂志*, 2000, 16(4): 220-221
- 4 吴厚生,谢琪,姜小玲,等. 用³H-TdR释放法测量细胞介导的细胞毒功能. *上海免疫学杂志*, 1987, 7(4): 230-232

- 5 Maurer CA, Kretschmann B, Friess H, et al. Over-expression of ICAM-1 and ELAM-1 might influence tumor progression in colorectal cancer. *Int J Cancer*, 1998, 79(1): 76-81
- 6 Gopalan PK, Smith CW, Lu HF, et al. Neutrophil CD18-dependent arrest on intercellular adhesion molecule 1 (ICAM-1) in shear flow can be activated through L-Selectin. *J Immunol*, 1997, 158(1): 367-375
- 7 Yang Hongyu, Li Jinrong, Zhao Yifang, et al. Interaction of tumor-infiltrating lymphocyte from oral squamous cell carcinoma with FN enhances its adhesion and cytotoxicity. *Chin Dent Res*, 1999, 2(3/4): 49-53
- 8 杨宏宇,李金荣,赵怡芳,等. MHC分子在诱导口腔鳞癌CTL中的作用. *中华口腔医学杂志*, 2000, 35(4): 280-282

(2001-03-09 收稿, 2002-06-27 修回)

(本文编辑 王晴)