

## 复发或转移口腔鳞状细胞癌的时辰化疗

程 珏, 陈 丹, 杨 凯, 唐 洪

(重庆医科大学附属第一医院口腔颌面外科 400016)

**[摘要]** **目的** 分析比较用紫杉醇、卡铂和 5-氟尿嘧啶(5-Fu)联合方案对复发和(或)转移口腔鳞状细胞癌(OSCC)行时辰化疗和传统化疗的疗效和不良反应。**方法** 回顾分析 49 例用紫杉醇、卡铂联合 5-Fu 进行姑息化疗的复发和(或)转移的 OSCC 患者。因给药时间不同,分为时辰化疗组(28 例)和传统化疗组(21 例)。比较两组患者的有效率、中位总体生存时间、中位无进展生存时间和不良反应发生率。**结果** 时辰化疗组的有效率和中位总体生存时间显著高于传统化疗组(有效率分别为 71.43%、42.86%,  $P < 0.05$ ; 中位总体生存时间分别为 15.3 个月、10.6 个月,  $P < 0.05$ )。时辰化疗组不良反应总体发生率、Ⅲ~Ⅳ级不良反应发生率显著低于传统化疗组患者(46.43% vs. 76.19%, 7.14% vs. 33.33%,  $P < 0.05$ )。**结论** 对于复发和(或)转移 OSCC 患者,紫杉醇、卡铂联合 5-Fu 方案时辰化疗较传统化疗可提高治疗有效率、延长生存时间并降低不良反应。

**[关键词]** 时辰疗法; 口腔肿瘤; 紫杉醇; 卡铂; 氟尿嘧啶

**[中图分类号]** R739.85

**[文献标识码]** A

**[文章编号]** 1671-8348(2015)17-2376-03

### The chronochemotherapy of patients with recurrent or metastatic oral squamous cell carcinoma

Cheng Jue, Chen Dan, Yang Kai, Tang Hong

(Department of Orla and Maxillofacial Surgery, the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China)

**[Abstract]** **Objective** To evaluate the effect and toxicities of chronochemotherapy with paclitaxel, carboplatin and 5-fluorouracil in patients with recurrent and/or metastatic oral squamous cell carcinoma(OSCC). **Methods** Retrospective analyses were made on 49 patients with recurrent and/or metastatic OSCC who underwent palliative treatments with paclitaxel, carboplatin and 5-fluorouracil. The patients were divided into 2 groups, a chronochemotherapy group(28 patients) and a conventional chemotherapy group(21 patients), according to their administration times. The effective rate, median overall survival(OS), median progression-free survival(PFS), and the incidence of adverse events were compared between the two groups. **Results** The effective rate and patients' median OS were significantly higher and longer in the chronochemotherapy group than those in the conventional chemotherapy group(effective rate 71.43% vs. 42.86%, respectively,  $P < 0.05$ ; and median OS 15.3 months vs. 10.6 months, respectively,  $P < 0.05$ ). The global incidence of adverse events in the chronomodulatedchemotherapy group was significantly lower than that in the conventional chemotherapy group(46.43% vs. 76.19%,  $P < 0.05$ ), with significantly lower incidence of grade 3 to 4 adverse events (7.14% vs. 33.33%,  $P < 0.05$ ). **Conclusion** Chronochemotherapy with paclitaxel, carboplatin and 5-Fu can improve effective rate, prolong survival time and reduce the occurrence of adverse reaction for patients with recurrent and/or metastatic OSCC, when compared with conventional chemotherapy.

**[Key words]** chronochemotherapy; mouth neoplasms; paclitaxel; carboplatin; fluorouracil

口腔癌约占全身恶性肿瘤的 2%, 其中 90% 为鳞状细胞癌<sup>[1]</sup>。目前口腔鳞状细胞癌(oral squamous cell carcinoma, OSCC)治疗后 5 年生存率约为 50% 左右, 患者主要死于转移和复发<sup>[1]</sup>。目前对于复发和转移的 OSCC 患者治疗十分困难, 部分患者可行救治性手术和再次放射治疗, 但大多数患者因疾病局部或全身原因仅能行姑息性治疗<sup>[2]</sup>。化疗是目前最常用的姑息治疗方法, 先前研究表明紫杉醇类药物、铂类药物和 5-氟尿嘧啶(5-Fu)联合为有效治疗 OSCC 的方法<sup>[3-4]</sup>, 其疗效优于目前其他化疗方案, 但对复发和转移 OSCC 患者姑息治疗后的中位总体生存时间和有效率也仅分别为 9~11 个月和 44%。因此, 探索对复发和转移 OSCC 新型有效的治疗方法, 以延长患者生存时间和提高生存质量具有重大意义。

目前研究表明紫杉醇类(如紫杉醇, 多西他赛)、铂类(如顺铂、卡铂和奥沙利铂)和 5-Fu 的抗癌活性和不良反应随着给药时间不同而具有显著差异<sup>[5-7]</sup>, 即具有时辰治疗作用特点。因此时辰化疗为复发和转移 OSCC 的治疗提供了一个新的思路, 但目前未见用紫杉醇类、卡铂类和 5-Fu 联合方案对复发和转

移 OSCC 进行时辰化疗的相关研究报道。

本研究回顾分析本院 2005 年 1 月至 2008 年 12 月用紫杉醇、卡铂和 5-Fu 联合化疗方案对局部复发或转移 OSCC 患者行时辰化疗和传统化疗的疗效和不良反应, 以期为临床上提供对复发或转移 OSCC 更加有效合理的姑息治疗方法。

### 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 收集本院口腔颌面外科 2005 年 1 月至 2008 年 12 月收治的所有 OSCC 患者资料。对符合以下标准的患者纳入本研究:(1)经病理检查确诊为复发和(或)转移的 OS-CC 患者;(2)只接受了紫杉醇、卡铂和 5-Fu 联合化疗方案的姑息治疗, 遵医嘱完成治疗周期大于或等于 2 个周期。共有 51 例 OSCC 患者符合条件, 2 例患者失访, 可评价病例 49 例。有 28 例患者行时辰化疗(传统化疗组), 21 例患者行传统化疗(时辰化疗组)。两组患者在年龄、性别、原发肿瘤部位、复发和转移情况(远处转移情况中, 两组分别各有 1 例肝转移外, 其余均为肺转移)、先前治疗情况、先前疾病分期各个方面差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。两组患者随访 5~36 个月, 中位随访时间

15 个月,平均 17.3 个月。

1.2 方法

1.2.1 给药方法 入组患者因给药时间不同,分为两组,时辰化疗组:紫杉醇 150 mg/m<sup>2</sup>(第 1 天 3:00~5:00 持续静脉滴注)、卡铂 350 mg/m<sup>2</sup>(第 1 天 16:00~20:00 持续静脉滴注)、5-Fu 800 mg/m<sup>2</sup>(第 1~5 天,每天 22:00 至第 2 天早上 7:00 持续静脉滴注)。传统化疗组:紫杉醇 150 mg/m<sup>2</sup>(第 1 天)、卡铂 350 mg/m<sup>2</sup>(第 1 天)、5-Fu 800 mg/m<sup>2</sup>(第 1~5 天,均安排在正常上班时间给药,即 9:00~11:00 开始静脉滴注给药,17:30 以前滴注完毕。每次紫杉醇输注前均常规使用了地塞米松、苯海拉明和西咪替丁预处理以预防紫杉醇相关过敏反应。每次治疗周期的时间间隔为 3~4 周,最多不超过 6 个周期。两种化疗方案均经重庆医科大学附属第一医院生物医学伦理委员会批准。所有患者均知情同意,由患者自行选择行时辰化疗或传统化疗。

1.2.2 数据收集及记录 所有患者的医疗数据均通过重庆医科大学附属第一医院住院患者电子病历系统和随访记录进行提取,包括患者一般情况、肿瘤特征、治疗方式、治疗疗效、化疗相关不良反应、患者的总体生存时间和无进展生存时间等。治疗疗效按 WHO 标准进行评价,分为完全缓解(complete response,CR)、部分缓解(partial response,PR)、疾病稳定(stable disease,SD)和疾病进展(progressive disease,PD),以 CR+PR 计为有效率,所有患者完成 2 个周期化疗后进行疗效评价,以后每进行 1 个周期后均进行评价。每次治疗 1~2 个月后进行 CT 或 MRI 复查。化疗相关不良反应按 WHO 抗癌药物毒性反应分级标准进行评价。总体生存时间为接受第一周期化疗开始时间至死亡。无进展生存时间为接受第一周期化疗开始时间至疾病进展或死亡,以先到为准。

1.3 统计学处理 采用 SPSS13.0 软件进行数据处理。通过 Kaplan-Meier 方法绘制生存曲线,用 Log-rank test 方法判断组间差异性。计量资料用  $\bar{x} \pm s$  表示,组间比较采用 *t* 检验,率的比较用  $\chi^2$  检验或 Fisher 确切概率法。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 治疗完成情况 时辰化疗组:完成 3~6 个周期治疗,中位周期 5.0 个,平均 5.1 个周期。传统化疗组:完成 2~6 个周期治疗,中位周期 5.0 个,平均 4.8 个周期。两组患者的治疗周期差异无统计学意义( $t = 0.884, P = 0.381$ )。

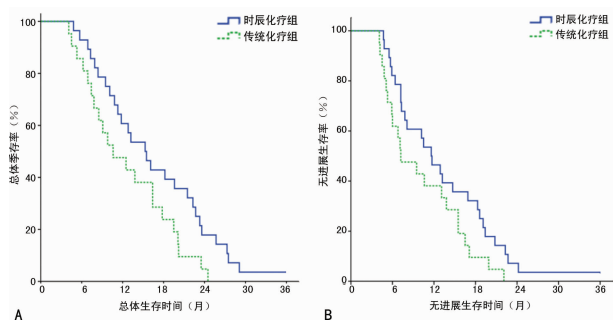
2.2 治疗疗效 时辰化疗组有效率为 71.43%,传统化疗组有效率为 42.86%,时辰化疗组有效率显著高于传统化疗组( $\chi^2 = 4.055, P = 0.044$ ),见表 1。

表 1 两组患者治疗疗效

组别	n	治疗疗效(n)				有效率 (%)
		CR	PR	SD	PD	
时辰化疗组	28	4	16	6	2	71.43
传统化疗组	21	1	8	8	4	42.86
合计	49	5	24	14	6	59.18

2.3 总体生存时间和无进展生存时间 时辰化疗组和传统化疗组的中位总体生存时间分别为 15.3 个月(95%CI:11.0~19.6)、10.6 个月(95%CI:5.5~15.7),时辰化疗组患者的总体生存时间显著长于传统化疗组( $\chi^2 = 4.044, P = 0.044$ ),见图 1A;时辰化疗组和传统化疗组的中位无进展生存时间分别为 11.6 个月(95%CI:8.1~15.1)、7.2 个月(95%CI:3.2~11.2),两

者患者的无进展生存时间差异无统计学意义( $\chi^2 = 3.310, P = 0.069$ ),见图 1B。



A: 总体生存时间 Kaplan-Meier 生存曲线图; B: 无进展生存时间 Kaplan-Meier 生存曲线图。

图 1 两组患者的总体生存时间及无进展生存时间 Kaplan-Meier 生存曲线图

2.4 不良反应 两组患者不良反应情况见表 2。所有患者均无过敏发生。时辰化疗组的总体不良反应显著低于传统化疗组( $P < 0.05$ )。进一步分析结果表明:在血液学毒性和非血液学毒性方面时辰化疗组均显著低于传统化疗组( $P < 0.05$ ),时辰化疗组 III、IV 级不良反应也显著低于传统化疗组( $P < 0.05$ )。对所有不良反应 I、II 级的患者经对症处理后均基本恢复正常,少数 III~IV 级的患者因不良反应推迟了治疗时间。

表 2 两组患者化疗相关不良反应 (%)

不良反应	时辰化疗组 (n=28)	传统化疗组 (n=21)	P
血液学总体不良反应发生率	32.14	66.67	0.017
非血液学总体不良反应发生率	42.86	76.19	0.020
总体 III、IV 级不良反应发生率	7.14	33.33	0.049
总体不良反应发生率	46.43	76.19	0.036

3 讨论

目前研究发现人体正常细胞和肿瘤细胞的生长、增殖、DNA 合成及影响药物分解代谢酶的活性均具有明显以 24 h 为周期的昼夜节律变化特征,肿瘤细胞的增殖和 DNA 合成的时间节律变化与骨髓、消化道黏膜上皮等正常细胞之间存在时差,同时机体的昼夜节律变化也影响药物在体内的生物利用度、血药浓度、转运、代谢和排泄等过程,使得与此相关的药理学、药效学和毒性反应也具有昼夜节律性变化<sup>[6-10]</sup>。目前证实有 30 多种抗癌药物的抗癌活性和不良反应随着给药时间的不同而具有显著差异,相同剂量的抗癌药物在昼夜不同时间用药其疗效和不良反应可相差 2 倍<sup>[7]</sup>。时辰化疗就是根据人体正常细胞和肿瘤细胞的增殖和 DNA 合成等活动的昼夜节律变化差异,选择恰当的用药时间,以获得最大疗效和最小不良反应,延长患者的生存时间和提高生存质量。

目前铂类药物(如顺铂、卡铂和奥沙利铂)、紫杉醇类(如紫杉醇,多西他赛)和 5-Fu 均是治疗包括口腔和头颈部鳞癌及多种恶性肿瘤的一线抗癌药物<sup>[3-4,11]</sup>。铂类药物为细胞周期非特异性药物,药物进入细胞后与 DNA 结合而阻碍 DNA 复制,从而发挥其抗癌效果<sup>[11]</sup>,铂类药物的疗效和不良反应与体内还原型谷胱甘肽(GSH)分泌有关,GSH 为一种重要的生理性抗氧化剂,可以保护细胞免于氧化损伤,参与体内细胞的解毒过程,能逆转铂类药物的细胞毒性。由于 GSH 的分泌具有昼夜节律变化性,1 天不同时间的分泌量约有 1~5 倍的差异,高峰

期常位于下午 4 点,此时给药,可以最大限度地降低铂类药物的毒性反应<sup>[7-8]</sup>。本课题组前期通过动物实验也证明<sup>[10]</sup>:用奥沙利铂对口腔鳞癌小鼠行时辰化疗能达到减毒增效、延长荷瘤鼠的生存时间。

紫杉醇类是有丝分裂抑制剂的代表药物,主要作用于细胞周期 M 期的一种细胞周期特异性药物,它主要作用于分裂细胞中的微管,导致细胞在有丝分裂时不能形成纺锤体和纺锤丝,从而抑制癌细胞分裂和增殖,目前为口腔和头颈部鳞癌的一线抗癌药物之一<sup>[3-4]</sup>。目前研究也证明在休息相中期给药能显著提高小鼠乳腺移植瘤和胰腺移植瘤的耐受性和药物抗癌疗效<sup>[5,12]</sup>。但目前还没有紫杉醇类药物用于口腔癌的时辰化疗的研究报道。

5-Fu 是一种主要作用于 S 期细胞的细胞周期特异性药物,5-Fu 在体内经酶转变为氟尿嘧啶脱氧核苷酸后与胸腺嘧啶核苷酸合成酶的活性位点结合,通过抑制胸腺嘧啶核苷酸合成酶而抑制 DNA 合成,从而发挥抗癌疗效<sup>[4,12]</sup>。5-Fu 的疗效和毒副作用与体内二氢嘧啶脱氢酶(DPD)密切相关,DPD 是 5-Fu 代谢的限速酶,其活性呈现出昼夜节律性,在 22:00 至次日 7:00 其活性较其他时间增强,因此在此时间段给予 5-Fu 人体的耐受性最佳<sup>[7,12]</sup>。本课题组前期研究也证明<sup>[13]</sup>:卡铂联合 5-Fu 对口腔鳞癌患者行时辰化疗能达到减毒增效的目的。

由于铂类药物、紫三醇和 5-Fu 各自的抗癌机制不同,能从多个环节发挥其抗癌疗效,因此 3 种药物的联合运用目前已成为治疗口腔及头颈部鳞癌的一线抗癌方案,其疗效优于目前其他化疗方案<sup>[3-4]</sup>。同时研究也表明:以上 3 种药物均具有时辰作用的特点<sup>[4-7,12]</sup>。

本研究结果首次证明紫杉醇、卡铂和 5-Fu 联合方案对复发和(或)转移口腔鳞癌患者行时辰化疗较传统化疗相比,显著提高了治疗有效率和延长患者总体生存时间,同时也显著降低了不良反应发生率。本研究为复发或转移口腔鳞癌的姑息治疗提供了一个新的思路和方法。

## 参考文献

- [1] Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2012 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2012, 62(1): 10-29.
- [2] Vermorken JB, Specenier P. Optimal treatment for recurrent/metastatic head and neck cancer [J]. *Anticancer Drugs*, 2009, 20(8): 639-645
- [3] Schena M, Barone C, Birocco N, et al. Weekly cisplatin paclitaxel and continuous infusion fluorouracil in patients with recurrent and/or metastatic head and neck squamous cell carcinoma: a phase II study [J]. *Cancer Chemother*

*Pharmacol*, 2005, 55(3): 271-276.

- [4] Janinis J, Papadaku M, Xidakis E, et al. Combination chemotherapy with docetaxel, cisplatin, and 5-fluorouracil in previously treated patients with advanced/recurrent head and neck cancer-A phase II feasibility study [J]. *Am J Clin Oncol*, 2000, 23(2): 128-131.
- [5] Granda TG, Filipinski E, D'attino RM, et al. Experimental chronotherapy of mouse mammary adenocarcinoma Ma13/C with docetaxel and doxorubicin as single agents and in combination [J]. *Cancer Res*, 2001, 61(5): 1996-2001.
- [6] Liao C, Li J, Bin Q, et al. Chronomodulated chemotherapy versus conventional chemotherapy for advanced colorectal cancer: a meta-analysis of five randomized controlled trials [J]. *Int J Colorectal Dis*, 2010, 25(3): 343-350.
- [7] Lévi F, Focan C, Karaboué A, et al. Implications of circadian clocks for the rhythmic delivery of cancer therapeutics [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2007, 59(9/10): 1015-1035.
- [8] Qvortrup C, Yilmaz M, Ogreid D, et al. Chronomodulated capecitabine in combination with short-time oxaliplatin: a Nordic phase II study of second-line therapy in patients with metastatic colorectal cancer after failure to irinotecan and 5-fluorouracil [J]. *Ann Oncol*, 2008, 19(6): 1154-1159.
- [9] Innominato PF, Focan C, Gorlia T, et al. Circadian rhythm in rest and activity: a biological correlate of quality of life and a predictor of survival in patients with metastatic colorectal cancer [J]. *Cancer Res*, 2009, 69(11): 4700-4707.
- [10] 赵宁波, 杨凯, 唐洪, 等. 奥沙利铂对口腔鳞状细胞癌的时辰治疗 [J]. *华西口腔医学杂志*, 2013, 31(2): 131-135.
- [11] 刘一, 杨玉飞, 白玉, 等. 铂类抗癌药物及其作用机理的分析技术进展 [J]. *化学通报: 印刷版*, 2013, 76(10): 867-877.
- [12] Huang XL, Fu CJ, Bu RF. Role of circadian clocks in the development and therapeutics of cancer [J]. *J Int Med Res*, 2011, 39(6): 2061-2066.
- [13] 杨凯, 陈睿, 喻秀丽. 口腔癌时辰化疗 [J]. *实用口腔医学杂志*, 2005, 21(3): 389-391.

(收稿日期: 2014-11-18 修回日期: 2015-03-16)

(上接第 2375 页)

- complete placenta previa [J]. *Int J Gynaecol Obstet*, 2010, 108(3): 247-248.
- [11] 邓黎, 常青, 徐惠成. 宫颈提拉式缝合在前置胎盘剖宫产手术宫颈管出血中应用效果观察 [J]. *实用妇产科杂志*, 2014, 30(4): 281-283.
- [12] Bishop S, Butler K, Monaghan S, et al. Multiple complications following the use of prophylactic internal iliac artery balloon catheterisation in a patient with placenta percreta [J]. *Int J Obstet Anesth*, 2011, 20(1): 70-73.
- [13] 杨厚林, 唐仪, 方主亭, 等. 腹主动脉阻断联合子宫动脉栓

塞在 9 例前置胎盘并胎盘植入剖宫产手术中的应用 [J]. *介入放射学杂志*, 2013, 22(12): 1036-1038.

- [14] 周紫琼, 王晨虹, 郭红霞, 等. 早期结扎双侧子宫动脉上行支在植入型凶险型前置胎盘中的应用 [J]. *实用妇产科杂志*, 2011, 8(27): 630-632.
- [15] Palacios-Jaraquemada JM. Efficacy of surgical techniques to control obstetric hemorrhage: analysis of 539 cases [J]. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2011, 90(9): 1036-1042.

(收稿日期: 2014-11-15 修回日期: 2015-02-26)