

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2022.12.027

博来霉素联合电化学疗法治疗颜面部巨大皮肤癌临床观察*

张志东,魏海龙,林振海,陈吉柏,彭文

(海南省儋州市人民医院胸心肿瘤外科,海南 儋州 571700)

摘要:目的 探讨博来霉素联合电化学疗法治疗颜面部巨大皮肤癌的临床效果。方法 选取医院2016年1月至2018年10月医院收治的颜面部巨大皮肤癌(病灶基底宽>3 cm)患者137例,按随机数字表法分为联合组(45例)、电化学组(46例)及博来霉素组(46例)。电化学组患者单用电化学治疗,博来霉素组患者予注射用盐酸博来霉素治疗,联合组患者联用上述2种疗法。3组均治疗1个月,随访2年。结果 治疗后,联合组及电化学组患者瘤体脱落时间、结痂时间均显著短于博来霉素组,结痂直径均显著小于博来霉素组($P < 0.05$);联合组患者疾病的总控制率(100.00%)及总缓解率(86.67%)显著高于电化学组(78.26%, 58.70%)及博来霉素组(71.74%, 45.65%)($P < 0.05$);3组患者不良反应发生率比较无显著差异($P > 0.05$);联合组患者随访期间复发率及再治疗率显著低于电化学组及博来霉素组($\chi^2 = 5.829, 6.604, 7.143, 4.828, P = 0.016, 0.010, 0.008, 0.028$),电化学组与博来霉素组比较无显著差异($\chi^2 = 0.019, 0.006, P = 0.892, 0.936$)。结论 博来霉素联合电化学疗法治疗颜面部巨大皮肤癌近远期疗效均较好,且方法简便易行。
关键词: 颜面部巨大皮肤癌;博来霉素;电化学治疗;联合疗法;近期疗效;远期疗效

中图分类号:R969.4;R979.1;R739.5 文献标志码:A 文章编号:1006-4931(2022)12-0108-05

Clinical Observation of Bleomycin Combined with Electrochemical Therapy in the Treatment of Giant Facial Skin Cancer

ZHANG Zhidong, WEI Hailong, LIN Zhenhai, CHEN Jibo, PENG Wen

(Department of Thoracic and Heart Tumor Surgery, Danzhou People's Hospital, Danzhou, Hainan, China 571700)

Abstract: Objective To investigate the clinical efficacy of bleomycin combined with electrochemical therapy in the treatment of giant facial skin cancer. **Methods** A total of 137 patients with giant facial skin cancer (lesion base width > 3 cm) treated in the hospital from January 2016 to October 2018 were selected and divided into the combined group (45 cases), electrochemical group (46 cases) and bleomycin group (46 cases) according to the random number table method. The patients in the electrochemical

*基金项目:海南省卫生计生行业科研项目[16A200031]。

第一作者:张志东,男,大学本科,副主任医师,研究方向为肿瘤防治,(电子信箱)apollo200107@163.com。

- dence - Based Clinical Practice Guideline[J]. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 2018, 10: 323.
- [10] 刘茹,李红军,顾玉琴,等. 银杏叶提取物联合丁苯酞对帕金森病患者认知功能的影响[J]. *现代中西医结合杂志*, 2017, 26(33): 67 - 69.
- [11] 王文婷,陈鸿旭,李娅,等. 伴快速眼动睡眠行为障碍帕金森病患者临床特点及自主神经功能障碍变化[J]. *中国神经免疫学和神经病学杂志*, 2019, 26(3): 7 - 11.
- [12] 郑筱萸. *中药新药临床研究指导原则(试行)*[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 378 - 383.
- [13] 冯玉龙,夏俊博. 地黄益智方联合脑蛋白水解物治疗帕金森病痴呆的临床研究[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2019, 17(13): 2030 - 2034.
- [14] 卢越,刘丽,刘国华,等. 芪参还五胶囊治疗脑梗死恢复期痰瘀互结证的临床研究[J]. *现代中西医结合杂志*, 2020, 29(23): 2531 - 2535.
- [15] 邓海峰,张红霞,侯献兵,等. 芪参还五胶囊联合银杏叶提取物治疗青年颈性眩晕临床研究[J]. *中国药业*, 2020, 29(24): 84 - 86.
- [16] 夏清岫,苗志凯,王立胜,等. 芪参还五胶囊配合立体定向引流术治疗出血性中风的疗效及对脑血流动力学、氧化-抗氧化失衡的影响[J]. *现代中西医结合杂志*, 2019, 28(7): 29 - 33.
- [17] YOSHIDA B, NGUYEN A, FORMANEK B, et al. Hypoalbuminemia and Elevated CRP are Risk Factors for Deep Infections and Urinary Tract Infections After Lumbar Spine Surgery in a Large Retrospective Patient Population[J]. *Global Spine Journal*, 2021: 2192568221990647. doi: 10.1177 / 2192568221990647.
- [18] HIRAKAWA H, TAKITA A, KATO M, et al. Roles of CytR, an anti - activator of cyclic - AMP receptor protein (CRP) on flagellar expression and virulence in uropathogenic *Escherichia coli* [J]. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2020, 521(3): 555 - 561.
- [19] STEPHENSON SE, DJALDETTI R, RAFEH H, et al. Familial early onset Parkinson's disease caused by a homozygous frameshift variant in PARK7: Clinical features and literature update [J]. *Parkinsonism & Related Disorders*, 2019, 64: 308 - 311.
- [20] 赵丽丽,陈莹,张硕,等. 中西医结合治疗75例帕金森病临床疗效观察[J]. *中医临床研究*, 2020, 12(19): 88 - 91.
- [21] 吴俊. 中西医结合治疗老年帕金森病心脾两虚型失眠患者的疗效[J]. *世界中西医结合杂志*, 2020, 15(4): 694 - 696.

(收稿日期:2021-08-03;修回日期:2021-11-22)

group were treated with electrochemical therapy alone, patients in the bleomycin group were treated with Bleomycin Hydrochloride for Injection, and patients in the combined group were treated with electrochemical therapy combined with Bleomycin Hydrochloride for Injection. The three groups were treated for one month and followed up for two years. **Results** After treatment, the shedding time and scab forming time of tumor in the combined group and electrochemical group were significantly shorter than those in the bleomycin group, and the scab diameter in the combined group and the electrochemical group was significantly shorter than that in the bleomycin group ($P < 0.05$). The total disease control rate and total remission rate in the combined group were 100.00% and 86.67%, which were significantly higher than 78.26% and 58.70% in the electrochemical group, 71.74% and 45.65% in the bleomycin group ($P < 0.05$). There was no significant difference in the incidence of adverse reactions among the three groups ($P > 0.05$). The recurrence rate and retreatment rate in the combined group were significantly lower than those in the electrochemical group and the bleomycin group ($\chi^2 = 5.829, 6.604, 7.143, 4.828, P = 0.016, 0.010, 0.008, 0.028$), but there was no significant difference between the electrochemical group and the bleomycin group ($\chi^2 = 0.019, 0.006, P = 0.892, 0.936$). **Conclusion** Bleomycin combined with electrochemical therapy has good short-term and long-term efficacy in the treatment of giant facial skin cancer, and the method is simple and easy.

Key words: giant facial skin cancer; bleomycin; electrochemical therapy; combination therapy; short-term efficacy; long-term efficacy

皮肤癌是机体表皮及其他皮肤附属器官的恶性肿瘤疾病,紫外线长时间暴露人群发病率显著升高^[1-2]。海南省全年日照时间长,对于从事野外作业人群,其颜面部紫外线暴露时间远长于正常人,故此部位皮肤癌发病率相对较高,加之相应人群对该疾病的认识不足,发现时多已处于中晚期,瘤体直径大,浸润深度深,导致手术治疗及术后整形难度增加,且预后较差^[3-4]。目前,皮肤癌常用的常规手术及放射治疗(简称放疗)、化学药物治疗(简称化疗)方案对巨大皮肤癌(病灶基底宽 > 3 cm)疗效欠佳^[5]。本研究中查阅国内外文献,并在前期临床试验初步验证有效性的基础上进一步增加样本量,探讨博来霉素联合电化学疗法治疗颜面部巨大皮肤癌的临床疗效。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:符合《临床疾病诊断与疗效判断标准》皮肤癌诊断标准并确诊,且病灶基底宽 > 3 cm^[6];年龄 > 18岁;首诊及首次接受相关治疗;病灶数 ≤ 1个,且具有显著的化疗指征。本研究经医院医学伦理委员会批准,患者及其家属签署知情同意书。

排除标准:病理诊断为黑色素瘤;合并其他恶性肿瘤疾病;严重肝肾功能不全;对本研究拟用药物及方法存在绝对禁忌证。

病例选择与分组:选取医院2016年1月至2018年10月收治的颜面部皮肤癌患者137例,按随机数字表法分为联合组(45例)、电化组(46例)及博来霉素组(46例),3组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。详见表1。

1.2 方法

博来霉素组:患者予注射用盐酸博来霉素(瀚晖制药有限公司,国药准字H20055883,规格为每支1.5万博来霉素单位)15~30 mg,溶于5 mL灭菌注射用水,注射器取药,基底部进针,当针头到达瘤体基底部中心位置后将药物注入。首次注射后未痊愈者于7~10 d后予以第2次等剂量注射。

电化组:患者于治疗前10 min肌肉注射盐酸哌替啶注射液(东北制药集团沈阳第一制药有限公司,国药准字H21023058,规格为每支1 mL:50 mg)50 mg,常规消毒铺巾,以盐酸利多卡因注射液(东北制药集团沈阳第一制药有限公司,国药准字H21021164,规格为每支10 mL:0.2 g)对瘤体周围皮肤行局部麻醉,后用尖刀或三棱针切开皮肤及皮下组织,并将套管针按预定方向插至肿瘤表面。将针芯拔出,WL系列电极针顺套管插入肿瘤内,其中阳极置入肿瘤中心部位(1根或2根),阴极置外周肿瘤组织内(数根),各电极针间距约1 cm。预置电压6~8 V,预置电量按肿瘤体积估算(100 C/cm³)。开

表1 3组患者一般资料比较

Tab.1 Comparison of the patients' general data among the three groups

组别	性别 (男/女,例)	年龄 ($\bar{X} \pm s$,岁)	病灶基底宽 ($\bar{X} \pm s$,cm)	基础疾病(例)		肿瘤分期(例)		肿瘤病理分型(例)		
				高血压	糖尿病	I/II期	III/IV期	基底癌	鳞癌	其他
联合组(n=45)	24/21	53.17 ± 9.42	5.94 ± 1.09	14	9	17	28	24	13	8
电化组(n=46)	27/19	55.14 ± 12.47	5.74 ± 0.97	12	6	19	27	27	11	8
博来霉素组(n=46)	23/23	54.04 ± 9.73	5.67 ± 1.13	15	7	15	31	29	11	6
χ^2/F 值	0.713	0.392	0.785	0.511	0.853	0.753		0.892		
P值	0.701	0.676	0.458	0.744	0.653	0.686		0.641		

始时缓慢控制电流和电量增加,电流控制在100 mA内,治疗至预置电量后关闭治疗仪,并拔出电针。

联合组:患者按电化学治疗方案完成局部麻醉后,以博来霉素方案对局部瘤体进行药物注射,10 min后开始电化学疗法剩余步骤。

3组患者均治疗1个月,治疗期间根据患者病情,参照文献[6]中标准评估是否开展局部放疗,并随访2年(截至2020年10月31日)。

1.3 观察指标与疗效判定标准

观察指标:比较3组患者治疗后瘤体情况(治疗后瘤体脱落时间、结痂时间及结痂直径),及接受局部放疗的情况。

疗效判定:1)近期疗效^[7],分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、疾病稳定(SD)及疾病进展(PD),总缓解=CR+PR,总控制=CR+PR+SD;2)远期疗效,随访(主要通过电话或来院检查方式进行)观察再次治疗及复发(即病灶原有瘤体直径<2 cm,于随访期间在原病灶位置出现新发同种类型的肿瘤灶或未脱落瘤体直径较前增长^[8])情况。

安全性:观察患者治疗期间消化道反应、过敏反应、肺纤维化、局部感染等不良反应发生情况。

1.4 统计学处理

采用SPSS 25.0统计学软件分析。计数资料以率(%)表示,行 χ^2 检验;计量资料以 $\bar{X} \pm s$ 表示,3组间比较行方差分析,2组间比较行SNK-q检验;随访期间再次治疗及复发情况曲线采用Kaplan-Meier法绘制,组间比较行Log-rank检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

结果见表2至表4和图1。共127例患者(92.70%)完成随访,其中联合组40例,电化学组43例,博来霉素组44例。联合组患者复发率及再治疗率显著低于电化学组及博来霉素组($\chi^2 = 5.829, 6.604, 7.143, 4.828$; $P = 0.016, 0.010, 0.008, 0.028$),而电化学组与博来霉素组比较无显著差异($\chi^2 = 0.019, 0.006$; $P = 0.892, 0.936$)。

3 讨论

根据目前的国内外指南及相关推荐,对于病灶基底宽>3 cm的巨大皮肤癌,手术切除后还涉及后期植皮、整形等相关修复,故基层医院开展常规手术治疗方案难度大,且患者花费相对较高^[6-8]。电化学治疗基于生物闭合电路学说发展而来,既往研究结果显示,其对肿瘤类疾病的短期疗效较好,临床多用于非黑色素类皮肤癌的研究,但单予该疗法的患者可能存在复发问题^[9-10]。博来霉素与平阳霉素结构相似,可抑制癌细胞DNA复制,故其局部应用于皮肤癌的研究也相对较多,但用药后由于药物扩散并损伤周围正常组织,且药物

表2 3组患者瘤体及放疗开展情况比较

Tab. 2 Comparison of the patients' tumor body and radiotherapy among the three groups

组别	瘤体脱落时间 ($\bar{X} \pm s, d$)	结痂时间 ($\bar{X} \pm s, d$)	结痂直径 ($\bar{X} \pm s, cm$)	放疗 [例(%)]
联合组(n=45)	2.47±0.79*	9.74±3.27*	6.07±1.25*	17(37.78)
电化学组(n=46)	2.68±0.83*	9.86±4.15*	5.98±0.78*	19(41.30)
博来霉素组(n=46)	3.98±1.21	11.97±3.85	6.79±1.41	18(39.13)
F/ χ^2 值	32.987	5.049	6.531	0.121
P值	<0.001	0.008	0.002	0.941

注:与博来霉素组比较,* $P < 0.05$;与电化学组比较,# $P < 0.05$ 。表3同。

Note: Compared with those in the bleomycin group, * $P < 0.05$; Compared with those in the electrochemical group, # $P < 0.05$ (for Tab. 2-3).

表3 3组患者近期疗效比较[例(%)]

Tab. 3 Comparison of short-term efficacy among the three groups [case (%)]

组别	CR	PR	SD	PD	总控制	总缓解
联合组(n=45)	18(40.00)	21(46.67)	6(13.33)	0(0)	45(100.00)*#	39(86.67)*#
电化学组(n=46)	8(17.39)	19(41.30)	9(19.57)	10(21.74)	36(78.26)	27(58.70)
博来霉素组(n=46)	5(10.87)	16(34.78)	12(26.09)	13(28.26)	33(71.74)	21(45.65)

表4 3组患者不良反应发生情况比较[例(%)]

Tab. 4 Comparison of the incidence of adverse reactions among the three groups [case (%)]

组别	消化道反应	过敏反应	肺纤维化	局部感染	合计
联合组(n=45)	1(2.22)	1(2.22)	0(0)	2(4.44)	4(8.89)
电化学组(n=46)	0(0)	1(2.17)	0(0)	1(2.17)	2(4.35)
博来霉素组(n=46)	2(4.35)	2(4.35)	1(2.17)	0(0)	5(10.87)
χ^2 值					1.392
P值					0.499

起效慢,故患者需更长恢复时间,导致局部感染等并发症发生率明显升高^[11]。国外有学者联用电化学治疗及博来霉素治疗非黑色素类皮肤癌,取得了明显效果,且能有效减少博来霉素用量,提升疗效^[12]。本研究中在此基础上将之应用于巨大皮肤癌,可进一步改善基层医疗机构治疗此类疾病的效果。

电化学疗法是局部电流刺激,且通过导电针作用于瘤体局部,故其对于周围组织刺激较小。既往研究证实了其在短期疗效及患者恢复情况方面的优势。本研究结果显示,联合组及电化学组患者的瘤体脱落时间及创面结痂时间均明显短于博来霉素组。既往研究证实,电化学治疗期间两电极周围组织均发生病理改变,阳极区的大血管和毛细血管收缩,微血栓广泛形成,阴极区细胞发生明显的间质水肿现象,大量液体积聚压迫毛细血管,导致阻塞,破坏了肿瘤的血运^[13-14],从而进一步减少由于血运导致局部应用博来霉素扩散至周

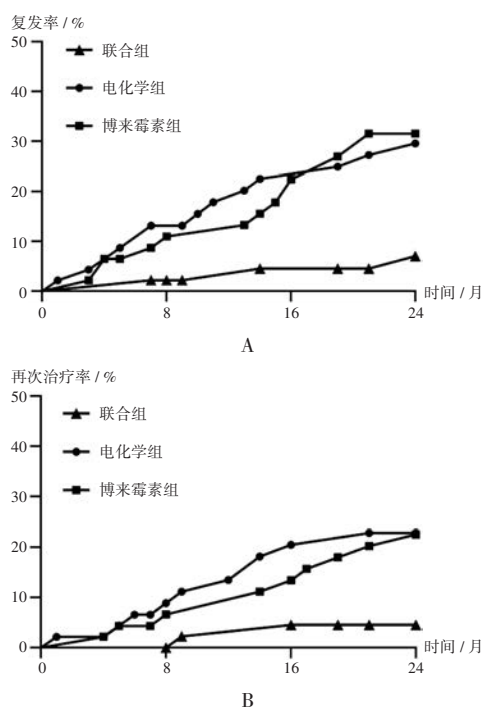


图1 3组患者随访期间复发及再次治疗情况比较
A. Recurrence B. Retreatment

Fig.1 Comparison of patients' recurrence and retreatment among the three groups during the follow-up

围组织的可能性,故周围组织损伤较小,其结痂范围也会明显缩小。减少血运转移的同时会增加局部博来霉素浓度,增强对肿瘤细胞的杀伤效果,且3组患者治疗期间接受放疗比例相当。

细胞内液的水分子及NaCl在电流刺激下会发生电离,产生氢气、氯气,以杀伤癌细胞^[15]。同时,电流促使细胞内环境改变,大量蛋白发生变性,导致促癌细胞增殖扩散的关键酶变性,从而进一步抑制其扩散^[16]。本研究中,联合组疗效明显优于电化学组及博来霉素组,说明联合治疗对癌细胞的杀伤效果更好。ESMAELI等^[17]的研究显示,电流刺激会导致细胞膜电位发生改变,从而影响细胞膜稳定性,增加其通透性。故经电化学治疗后,能促进局部细胞对于博来霉素的吸收情况,进一步提升肿瘤细胞内博来霉素的浓度,增强对癌细胞的杀伤效果,从而提高临床疗效。

3组患者不良反应发生率均较低且相当,主要因为治疗位于皮肤局部,药物扩散相对较少,安全性也相对较好。随访中发现,联合组复发率及再次治疗率明显低于其他两组,根据KIS等^[18]的研究结果,在破坏局部血运的同时,由于癌细胞携带电荷在治疗时被阳电极所吸附,电化学治疗还能进一步避免癌细胞发生扩散。加之博来霉素可局部抑制癌细胞DNA复制,从而进一步降低了转移的可能性,可促使局部癌细胞被彻底杀灭,

降低患者复发及再治疗的风险。

综上所述,电化学治疗联合博来霉素治疗颜面部巨大皮肤癌的近远期疗效较好,且方法简便易行。但本次研究为单中心、小样本量研究,结果可能存在偏倚,加之经费及时间限制,随访时限较短,对于患者5年及更长时间的病情发展情况并未全部掌握,对于联合治疗远期疗效的研究尚不足,有待后续研究进一步验证。

参考文献

- [1] LOPEZ AT, CARVAJAL RD, GESKIN L. Secondary prevention strategies for nonmelanoma skin cancer[J]. *Oncology (Williston Park)*, 2018, 32(4): 195 - 200.
- [2] MARTENS MC, SEEBODE C, LEHMANN J, et al. Photocarcinogenesis and skin cancer prevention strategies: an update[J]. *Anticancer Res*, 2018, 38(2): 1153 - 1158.
- [3] 唐洪波, 梁俊琴. 紫外线致非黑色素瘤皮肤癌的作用机制研究进展[J]. *肿瘤预防与治疗*, 2019, 32(10): 940 - 944.
- [4] MAIMAITI A, MIJITI A, YARBAG A, et al. Giant basal cell carcinoma of the face: surgical management and challenges for reconstruction[J]. *J Laryngol Otol*, 2016, 130(2): 176 - 182.
- [5] PERIS K, FARGNOLI MC, GARBE C, et al. Diagnosis and treatment of basal cell carcinoma: European consensus - based interdisciplinary guidelines[J]. *Eur J Cancer*, 2019, 118: 10 - 34.
- [6] 孙明, 王蔚文. 临床疾病诊断与疗效判断标准[M]. 北京: 科学技术文献出版社, 2010: 1278 - 1280.
- [7] HODI FS, BALLINGER M, LYONS B, et al. Immune - Modified Response Evaluation Criteria In Solid Tumors (imRECIST): Refining Guidelines to Assess the Clinical Benefit of Cancer Immunotherapy[J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(9): 850 - 858.
- [8] WYSONG A, HIGGINS S, BLALOCK TW, et al. Defining skin cancer local recurrence[J]. *J Am Acad Dermatol*, 2019, 81(2): 581 - 599.
- [9] O'DONOGHUE N, MOWATT D, SYKES AJ. Electrochemotherapy and Ablative Therapies in Non - melanoma Skin Cancer[J]. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*, 2019, 31(11): e1 - e9.
- [10] MONTUORI M, SANTURRO L, FELIZIANI A, et al. Electrochemotherapy for basocellular and squamocellular head and neck cancer: preliminary experience in Day Surgery Unit[J]. *G Ital Dermatol Venereol*, 2018, 153(1): 19 - 25.
- [11] 崔雪娇, 李英, 范玖香. 甲氨蝶呤联合平阳霉素双侧子宫动脉灌注治疗剖宫产瘢痕妊娠疗效及安全性研究[J]. *中国药业*, 2021, 30(6): 71 - 73.
- [12] GROSELJ A, BOSNJAK M, STROJAN P, et al. Efficiency of electrochemotherapy with reduced bleomycin dose in the treatment of nonmelanoma head and neck skin cancer: Preliminary results[J]. *Head Neck*, 2018, 40(1): 120 - 125.
- [13] BONADIES A, BERTOZZI E, CRISTIANI R, et al. Electrochemotherapy in skin malignancies of head and neck cancer patients: clinical efficacy and aesthetic benefits[J]. *Acta Derm Venereol*, 2019, 99(13): 1246 - 1252.