

[文章编号] 1672-3244(2010)02-0098-09

· 临床指南 ·
Clinical Guideline

口腔颌面部恶性肿瘤治疗指南

中华口腔医学会口腔颌面外科专业委员会肿瘤学组

[提要] 口腔颌面部恶性肿瘤约占全身恶性肿瘤的3%~5%,其组织病理学类型多样,以鳞状细胞癌最多见,约占90%以上。由于解剖部位特殊,口腔颌面部恶性肿瘤不仅影响外观,而且造成咀嚼、吞咽、呼吸和语音等功能障碍,严重降低患者的生存质量,并危及生命。手术、放疗和化疗是治疗口腔颌面部恶性肿瘤的3大治疗手段,免疫治疗、生物治疗对某些类型的肿瘤和晚期患者是必要的补充和辅助措施。早期患者以手术治疗为主,晚期患者则提倡综合序贯治疗,并鼓励患者参加临床试验。口腔颌面部恶性肿瘤患者的5年总生存率在65%左右,晚期患者的5年生存率不足30%。为了规范口腔颌面部恶性肿瘤的治疗,进一步提高患者的远期生存率,中华口腔医学会口腔颌面外科专业委员会肿瘤学组牵头,组织国内从事口腔颌面部恶性肿瘤治疗的知名专家,参考国内外文献,尤其是2009年美国NCCN指南中的相关内容,撰写了《口腔颌面部恶性肿瘤治疗指南》,希望对口腔颌面部恶性肿瘤的规范治疗起到指导作用。随着医学科学技术的发展,新的技术、方法、药物会不断出现,本指南将及时予以更新,以反映和纳入最新的研究成果,为广大患者提供最新的治疗方案。

[关键词] 口腔颌面部;恶性肿瘤;治疗指南

[中图分类号] R739.8 [文献标志码] A

The protocol of treatment guideline of oral and maxillofacial malignant neoplasms *Division of Oral and Maxillofacial Oncology, Chinese Society of Oral and Maxillofacial Surgery*

[Summary] Oral and maxillofacial malignant neoplasms account for 3%–5% of all malignant tumors, over 90% of them are squamous cell carcinoma, although the histopathological types are various. Because of the specific anatomical locations, oral and maxillofacial malignancies not only destroy the figures, but also result in severe impairment of mastication, swallowing, respiration and speech, decrease the quality of life, or even lead to death. Surgery, radiotherapy and chemotherapy are the mainstay of treatment of oral and maxillofacial malignancies. Immunotherapy and biotherapy are necessary adjunction in some selected cases and advanced patients. Surgery is the preferred treatment modality for patients at early stage, while combined sequential therapy should be applied to advanced patients, and clinical trials should be encouraged for advanced patients. The overall 5-year survival rate of oral and maxillofacial malignancies is around 65%, but less than 30% for advanced patients. A protocol of treatment guideline of oral and maxillofacial malignant neoplasms was established by experts engaging in diagnosis and treatment of oral and maxillofacial malignancies under the guidance of Division of Oral and Maxillofacial Oncology, Chinese Society of Oral and Maxillofacial Surgery. This protocol is based on the Chinese experiences with reference of 2009 NCCN clinical practice guidelines in oncology, the purpose is to provide a criteria for the management of oral and maxillofacial malignancies and improve the long-term survival of the patients. With the rapid progress of science and technology, new methods, new drugs and new techniques are emerging. This protocol will be renewed and updated to include and reflect the cutting edge knowledge, and provide newest treatment modalities to benefit our patients. Supported by Research Project of Science and Technology Commission of Shanghai Municipality (Grant No. 06dz22026).

[Key words] Oral and maxillofacial region; Malignant neoplasms; Treatment guideline

China J Oral Maxillofac Surg, 2010, 8(2): 98-106

[收稿日期] 2009-12-20; [修回日期] 2010-02-18

[基金项目] 上海市科学技术委员会科研计划项目(06dz22026)

[通信作者] 张陈平, E-mail: h9mfs1@online.sh.cn; 郑家伟, E-mail:

zhjw@omschina.org.cn

©2010年版权归《中国口腔颌面外科杂志》编辑部所有

口腔颌面部恶性肿瘤包括源自唇、口腔、鼻窦、唾液腺以及原发灶隐匿的肿瘤。全世界每年新发口腔颌面部恶性肿瘤约 644000 例, 其中 2/3 来自发展中国家。饮酒和吸烟是口腔颌面部恶性肿瘤最常见的发病因素。另外, 由于整个上消化-呼吸道上皮可能都暴露在致癌原作用下, 在口腔颌面部恶性肿瘤患者中发生第二原发性癌、肺癌或食管癌的危险性较高。

口腔颌面部恶性肿瘤的治疗比较复杂。病灶的发生部位、累及范围及病理分级对于选择合适的手术方案、放射野、剂量及分割方法以及化疗方案均有指导作用。对于早期(I 期或 II 期)患者(约占 40%), 一般推荐手术或放射治疗, 2 种方法的治疗效果相似, 各有优缺点, 但早期口腔癌首选手术治疗。对其他约 60% 的晚期患者, 则主张采用综合序列治疗。对局部晚期患者, 建议参加临床试验, 可作为一种优先或推荐治疗方法。

应该强调的是, 多学科、多手段治疗方案已经确定为恶性肿瘤的治疗准则。口腔颌面部恶性肿瘤与所有恶性肿瘤一样, 不再是单一学科的治疗对象。手术、放射治疗、化学治疗等所有治疗手段, 所有遵照循证医学原则形成的治疗方案, 应该被用于肿瘤临床, 为提高患者的生存率和生存质量发挥作用。

通过参考 2009 年版 NCCN 头颈癌治疗指南及国内外文献, 制定《口腔颌面部恶性肿瘤治疗指南》, 希望对口腔颌面部恶性肿瘤的规范治疗起到指导作用。随着医学科学技术的发展, 新的技术、方法、药物会不断出现, 本指南将及时予以更新, 以反映和纳入最新的研究成果, 为广大患者提供最新的治疗方案。

文中不良特征(adverse features/characteristics)包括切缘阳性及神经周浸润。主要危险特征(major risk features)包括切缘阳性和(或)淋巴结包膜外扩散, 次要危险特征(minor risk features)包括原发灶 pT3 或 pT4、淋巴结 N2 或 N3、T 区或 N 区出现淋巴结转移、神经周浸润、血管栓塞等。

文中化疗放疗(chemoradiation, chemo/RT)即同期化疗放疗(concomitant chemoradiotherapy), 指同期使用化疗及放疗的方法。根治性放疗(definitive radiotherapy)指在所有治疗方法中, 放疗为最佳方案, 放疗所给的剂量需要达到根治剂量。

本指南未包括恶性淋巴瘤, 因其已经有比较成熟的治疗方案^[1], 可参考国内已经公布的治疗指南。

1 上颌窦肿瘤

上颌窦肿瘤在鼻窦肿瘤中较常见, 早期常无症状。该部位肿瘤病理类型很多, 包括肉瘤(横纹肌肉瘤除外)、恶性淋巴瘤、腺癌、唾液腺肿瘤、鼻腔神经胶质瘤及未分化癌等, 但以鳞状细胞癌最常见。局部控制率及远处转移率取决于肿瘤的 T 分期及病理类型, 其中 T 分期是预测局部控制率和生存率的最可靠指标。

上颌窦肿瘤的治疗原则是对所有 T 分期肿瘤彻底切除^[2], 术后辅助放疗。

对于 T1-2N0 非腺样囊性癌患者, 彻底切除后, 如切缘阴性, 可密切随访; 如有神经浸润, 术后可考虑放疗或化疗; 切缘阳性者, 如有可能, 须继续手术, 直至切缘阴性, 术后辅助放疗, 否则术后辅助化疗。而对 T1-2 N0 腺样囊性癌患者, 初次治疗应手术彻底切除, 术后辅助放疗。

T3N0 及可切除的 T4a 所有组织学类型肿瘤, 初次治疗应彻底切除; 如有不良特征, 术后辅助原发灶及颈部的化疗放疗^[3]; 无不良特征者, 对鳞癌和未分化癌, 应对原发灶及颈部行辅助放疗。对 T4b、任何 N 的所有组织学类型肿瘤, 推荐参加临床试验, 或行根治性放疗及化疗^[4], 并密切随访。对任何 T、N+ 可切除肿瘤, 初次治疗策略为手术切除及颈淋巴清扫术。如无不良特征, 对原发灶及颈部行辅助放疗; 有不良特征者, 术后应辅助原发灶及颈部的化疗放疗。

2 唾液腺肿瘤

唾液腺肿瘤来自 3 对大唾液腺(腮腺、下颌下腺或舌下腺)或小唾液腺, 后者广泛分布于上消化-呼吸道。许多小唾液腺肿瘤发生于硬腭。唾液腺肿瘤多为良性, 约 20% 的腮腺肿瘤为恶性, 下颌下腺及小唾液腺肿瘤恶性比例则较高, 分别约为 50% 和 80%。恶性肿瘤组织学类型多样, 包括黏液表皮样癌、腺泡癌、腺癌、腺样囊性癌、恶性肌上皮瘤及鳞癌等。腮腺原发性鳞癌罕见, 大多由颞区皮肤癌转移而来。各种组织学类型肿瘤, 其预后及转移倾向各不相同, 影响预后的主要因素包括组织学分级、肿瘤大小及局部侵犯等^[5]。

唾液腺肿瘤的诊治指南参见文献^[6]。

3 唇癌

唇癌的治疗策略已达成共识, 一般而言, 应根治

肿瘤,兼顾功能和美观需要。唇癌尤其是早期下唇癌的颈淋巴结转移率很低,平均低于10%。淋巴结转移风险与原发灶部位、大小和病理分级有关。早期患者及临床颈淋巴结阴性患者可不进行选择性颈淋巴清扫术或颈部放疗。治疗方案的选择取决于临床分期、病理学类型和患者的一般状况。

唇鳞癌患者的检查包括体格检查、活组织检查及胸片。如怀疑有骨侵犯,可做曲面体层片、CT或MRI。UICC TNM分期系统反映了肿瘤大小、扩散及淋巴结状况,可用于预测局部复发的危险性。一般上唇及口角区肿瘤,就诊时淋巴结转移率较高。远处转移罕见,发生率约10%~15%,多见于局部病灶未控制者。

唇癌的治疗方案取决于临床分期^[7]。早期患者,手术和放疗局部控制效果相同,但以手术治疗为首选。一些非常小或表浅的癌灶选择手术切除,无功能缺失,美观影响也不大,且治疗时间也较短^[8]。广泛侵犯下唇的表浅肿瘤,则最好先行放疗或微波热化疗,待病变缩小后,再行手术切除。一些晚期唇癌可导致大量组织破坏和继发畸形,此时手术更为合适。对于晚期侵犯骨质的患者,手术也是局部治疗的选择。对于可切除的T3N0、T4N0或任何T的N1-3患者,具有手术风险者,可用根治性放疗或化疗进行处理。

颈部的处理方法取决于临床分期,也应考虑肿瘤部位^[7,9],后者有助于预测淋巴结转移模式。上唇淋巴引流非常广泛,因此更容易转移至颈深上淋巴结。中线肿瘤双侧颈部转移危险较大。对于N0晚期唇癌,推荐行单侧或双侧择区颈淋巴清扫术^[10]。如颈部触及肿大淋巴结,应保证清扫所有受累颈部分区。

放疗作为根治性手段时,应根据肿瘤大小选择单纯外照射放疗、近距离放疗或两者联合。放疗剂量取决于肿瘤大小,通常66Gy或更大剂量足以控制疾病。当放疗作为辅助手段时,根据病理特征,要求50~60Gy或更大剂量的放疗。不论根治性还是辅助性放疗,颈部放疗剂量应根据主要和次要危险特征决定。切缘阳性患者或侵犯神经周、血管和(或)淋巴系统及T1-2N0患者,也可采用化疗。

具体治疗方案如下:T1-2、N0患者,首选手术切除。切缘阳性者,继续切除或考虑放疗或化疗;有神经、血管及淋巴结浸润者,建议辅助放疗或化疗;如无不良病理学特征,密切随访即可。放疗包括外照射放疗($\geq 50\text{Gy}$)联合近距离放疗,或单纯近距离放疗及单纯外照射放疗($\geq 66\text{Gy}$);如放疗后残留病灶或

复发,应行手术切除并重建唇部缺损,密切随访。

对于可切除的T3、T4a、N0及任何T、N1-3患者,如无手术禁忌证,cN0患者行原发灶切除联合单侧或双侧择区颈淋巴清扫术(必要时可修复重建缺损);N1、N2a-b及N3患者,原发灶切除联合同侧全颈淋巴清扫术及对侧择区颈淋巴清扫术(必要时可修复缺损);cN2c患者,行原发灶切除联合单侧或双侧全颈淋巴清扫术(如需要可修复缺损)。以上患者如有1个淋巴结转移而无其他不良特征,术后辅助放疗;如有主要危险特征(淋巴结包膜外扩散或切缘阳性),应辅助化疗;如仅有次要危险特征(包括多个淋巴结转移但无包膜外扩散,神经、淋巴及血管浸润),应辅助放疗或化疗。除手术外,也可选择外照射放疗联合近距离放疗。如原发灶完全缓解,残存肿瘤行手术切除联合颈淋巴清扫术;颈部完全缓解,则初始N1分期患者随访观察,初始N2-3分期患者应随访观察或行颈淋巴清扫术;原发灶仅部分缓解者,必要时应行救治性手术联合颈淋巴清扫术。

4 口腔癌

口腔包括颊黏膜、上下颌牙龈、磨牙后三角、口底、硬腭及舌前2/3。口腔的淋巴引流非常丰富,一般引流区域是区、区及区。

初诊时,约30%的患者局部淋巴结转移,但不同部位的转移风险不同。如上颌牙龈和硬腭原发肿瘤较少转移,而舌癌的隐匿性颈部转移则较常见(50%~60%)。除T1-2、N0患者可使用根治性放疗外,所有患者均应行相应区域的颈淋巴清扫术,并注意评估对侧淋巴结转移的风险,决定是否有必要行双侧颈淋巴清扫术。

除体格检查、活组织检查及胸片外,影像学检查判断下颌骨是否受侵犯以及认真的口腔科评估,对于临床分期及口腔癌的治疗计划制订非常重要。肺转移高危性患者,应考虑做胸部CT检查。

口腔癌早期或局部晚期但可以切除的患者,手术和放疗是标准治疗方案,但首选手术治疗。具体治疗取决于TNM分期。综合治疗尤其重要,因为咀嚼、吞咽及语音清晰度等可能受到影响^[11]。对于可切除的口腔肿瘤,更多选择手术治疗。修复重建技术的进步,改善了局部晚期口腔癌患者的预后及功能。

对于有主要不良特征(淋巴结包膜外扩散或切缘阳性)的T1-2、N0口腔癌患者,推荐术后辅助化

放疗^[12]。可切除的 T3N0 或可切除的 T1-3、N1-3 患者,如有主要不良特征,可行术后化放疗。不能切除的局部晚期、转移或复发患者,可采用化放疗或单纯放疗处理。对于局部可切除的晚期患者,在初次治疗中可选择化疗以保存器官。对于可切除的 T4、任何 N 患者的治疗,也可选择化疗或放疗。

具体治疗方案如下:T1-2、N0 患者,首选原发灶切除联合单侧或双侧择区颈淋巴清扫术^[13]。如无不良特征,密切随访;如有 1 个淋巴结转移而无不良特征,术后可辅助选择性放疗;如有 1~2 个主要危险特征(切缘阳性或淋巴结包膜外扩散),或 2 个以上次要危险特征(原发灶为 pT3 或 pT4,淋巴结分期为 N2 或 N3,或区转移,神经浸润,血管栓塞),应行化放疗;如有 2 个以下次要危险特征,术后可辅助放疗。也可考虑外照射放疗和(或)近距离放疗,原发灶剂量 $\geq 70\text{Gy}$,高危性颈部 $\geq 50\text{Gy}$ 。如无残留病灶,密切随访即可;如有残留病灶,应行救治性手术。

对于 T3、N0 患者,应行原发灶切除联合单侧或双侧颈淋巴清扫术,必要时可行重建手术^[14]。术后无不良特征患者,可辅助选择性放疗,并且密切随访;如有 1~2 个主要危险特征,或 2 个以上次要危险特征,应行化放疗;如有 2 个以下次要危险特征,术后可辅助放疗。

对于 T1-3、N1-3 患者及 N2c 患者,应行原发灶切除联合双侧全颈淋巴清扫术(必要时原发灶手术缺损可修复重建);其余情况(N1、N2a-b、N3)应行原发灶切除联合同侧全颈淋巴清扫术和(或)对侧择区颈淋巴清扫术。术中如未发现不良特征,术后可辅助选择性放疗,并密切随访;如仅有 1~2 个主要危险特征,或 2 个以上次要危险特征,应行化放疗;如有 2 个以下次要危险特征,术后可辅助放疗。

对于 T4a、任何 N 患者,有骨质侵犯者首选手术治疗,辅助化放疗。化放疗后原发灶完全缓解者,对于残留病灶,可随访观察;如颈部完全缓解,初始 N1 分期患者随访观察即可;初始 N2-3 分期患者,可观察或行颈淋巴清扫术。如原发灶仍残存肿瘤,必要时可行救治性手术联合颈淋巴清扫术。

5 口咽癌

口咽包括舌根、扁桃体、软腭及咽后壁。口咽淋巴引流异常丰富。根据肿瘤侵犯部位,15%~75%的患者发生淋巴结转移。

为获得准确的临床分期信息,应行全面体检及适当的影像学检查,肺转移高危性患者应考虑行胸部 CT,原发灶及颈部推荐增强 CT 或 MRI 检查。头颈部检查还包括麻醉下喉、咽内镜检查。因为同期发生第二原发癌的几率较高,也可考虑气管内镜及食管内镜检查。必要时根据曲面体层片行口腔科评价,语音及吞咽功能评估对选择治疗方案也有帮助。

根据临床分期,治疗方案分为 3 类:①T1-2、N0-1,②T3-4、N0,③T3-4、N+,或任何 T、N2-3。推荐施行多学科综合治疗^[15],并鼓励患者参加临床试验。

早期口咽部肿瘤(T1-2、N0-1)首选根治性放疗,但舌根癌和软腭癌也可首选手术治疗。如根治性放疗后原发灶得到控制,密切随访即可;如尚有残留灶,可行救治性手术。也可选择原发灶切除和(或)单侧或双侧颈淋巴清扫术。如无不良特征,可密切随访;如有 1 个淋巴结转移而无其他不良特征,术后辅助选择性放疗;如有 1 到 2 个主要危险特征,或 2 个以上次要危险特征,应行化放疗(如卡铂和 5-Fu);如仅有 2 个以下次要危险特征,术后可辅助放疗。对 T1-T2、N1 可行化放疗,或原发灶切除和(或)单侧或双侧颈淋巴清扫术。如残留病灶或肿瘤复发,可行救治性手术。

更晚期无颈部淋巴结转移的患者(T3-4a、N0),可采用以下 3 种方法:①首选基于顺铂的化放疗^[16],原发灶如得到控制,则密切随访;如有残留及复发,可行救治性手术;②也可选择手术彻底切除,无不良特征者,术后辅助化疗,有不良特征者联合化疗和放疗;③临床试验:诱导化疗辅助同期化放疗^[17]。

上述 3 种方法也用于处理有淋巴结转移的 T3-4a 期或任何 T、N2-3 患者:首选基于顺铂的化放疗^[16],评价原发灶及颈部的治疗效果。原发灶及颈部获得完全缓解者,颈部初始为 N1 患者可随访观察;初始为 N2-3 患者,应观察还是行颈淋巴清扫术,尚存在争议。在推荐的颈淋巴清扫术方案(择区或全颈)中,也存在很大分歧。对于原发灶完全缓解而颈部有残留病灶者,应行颈淋巴清扫术(择区或全颈)。如原发灶仍有残留病灶,则应行救治性手术及颈淋巴清扫术。

诱导化疗对于放疗或化疗是否有益仍有争议。发表于 20 世纪 80 年代和 90 年代的大多数临床随机试验中,诱导化疗联合放疗或手术并未显示出生存优势。诱导化疗对局部控制无效,但在许多试验中远处转移率降低;同期化放疗可以获得更好的局部

控制,如两者联合使用,可起到互补作用。另外,最近2项三期临床试验比较了2种诱导化疗方案(顺铂+5-Fu±紫杉醇)的疗效,结果显示,三联药物组有效率显著优于二联药物组,提示改进化疗方案可以提高疗效。因此,诱导化疗的作用应得到重新评价,方法在于开展随机对照临床试验。

对于有选择的T1、N1或T2、N0-1肿瘤,根治性放疗有不同的分割方法,首选改良分次照射。推荐计划如下:①同期加量加速放疗,72Gy/6周,1.8Gy/次,大野,最后12个治疗日每天2次,分别为1.8Gy、1.5Gy,间隔6h以上;②超分割放疗,81.6Gy/7周(1.2Gy/次,2次1d,共34次)。这种变化基于RTOG9003临床试验的结果,该试验比较了高分割和同期加量与标准分割或加速分割方案对患者的局部控制优势^[18]。2种改良分割方案相对于标准放疗,急性毒性都有增加。同期加量方案导致急性症状延长到治疗开始后的6-24个月,但迟发性发生率没有差别。其他4项随机试验显示高分割方案能改善预后^[19-20]。

晚期口咽癌患者以非手术治疗(如同期化放疗联合放疗)为主,治疗后密切随访。原发灶局部复发及同侧或对侧颈部复发均需评估。对化放疗无效的患者,需对原发灶及颈部行救治性手术。但随访此类患者时,检查局部或区域复发非常困难。放疗相关的改变可能掩盖局部复发,延误对局部或区域复发的诊断。救治性手术的相关并发症发生率较高,颈淋巴清扫术并发症包括伤口愈合延迟、皮肤坏死或颈动脉暴露等;咽瘘发生率也较高,可能需要游离皮瓣重建喉咽缺损或填塞死腔。

6 原发灶隐匿的颈部转移癌

原发灶隐匿的颈部转移癌指发现颈部淋巴结转移灶而经适当检查后未发现原发灶。这种情况并不常见,约占口腔颌面部恶性肿瘤的5%。大多数患者在40岁以上,表现为颈部肿块,并诊断为转移癌。淋巴结肿大一般在头颈部全面检查时发现。经过适当评价及治疗,大多数患者并发症较少,多数可治愈,仅少数患者在随访中发现原发肿瘤。

患者表现为颈部肿块时,应先行细针穿吸活检,其结果多有助于制定治疗计划。穿刺活检或切开活检可能改变或干扰后续治疗,一般应予避免。当针吸活检显示鳞癌、腺癌或间变上皮癌而未发现原发部位时,需要进行鼻咽喉镜、胸片及增强CT或MRI检

查。如仍不能显示原发灶,可行PET检查。PET可用于辅助临床诊断,检测未知原发灶,并作为监控手段。如果细针穿吸不能明确诊断,需行穿刺或切开活检。仅当患者已准备根治性手术治疗恶性肿瘤时,才能在手术室实施切开活检,此时可能需要准备颈淋巴清扫术。因此,不应对诊断不明确的颈部肿块轻易切开活检。当全面的常规检查不能发现原发肿瘤时,还可行麻醉下检查。首先应探查黏膜部位,建议选择合适的内镜,直接活检疑似原发灶。许多原发癌在扁桃体切除后确诊^[21],但仅少部分可发现有临床意义的原发肿瘤。

所有鳞癌和腺癌患者均应行全颈淋巴清扫术(从Ⅰ区到Ⅴ区)。如果转移的腺癌在颈部位置较高,颈淋巴清扫术可能要包括腮腺切除术,术后辅助颈部和(或)腮腺区放疗。对于原发部位不明的分化差或无角化鳞状细胞、间变细胞癌,或其他罕见组织类型肿瘤患者的处理,存在很大争议^[22]。此类患者可行颈淋巴清扫术,或进一步行根治性放疗或化放疗。如果切开活检中发现淋巴结分期为N1,应对颈部行选择性放疗,多数主张根据淋巴结转移灶推测的原发部位进行放疗;如淋巴结转移灶存在包膜外扩散,或分期为N2或N3,则化放疗也是一种治疗选择。没有证据支持对所有可疑原发灶进行放疗。

7 恶性黑色素瘤

恶性黑色素瘤在中国并不多见,发生于黏膜者占80%以上,这与西方国家多见于皮肤有很大差别。口腔颌面部恶性黑色素瘤多位于腭部、牙龈等位置,上下颌牙龈之比为4:1。恶性黑色素瘤的恶性程度高、预后差,主要表现为原发灶复发率高,约70%早期转移至局部淋巴结,40%可出现远处转移。传统的治疗方法多主张手术治疗,切除范围要比其他恶性肿瘤更广、更深。但单纯手术切除预后极差,3、5年生存率均为0,故目前不提倡单纯手术治疗。值得指出的是,对怀疑恶性黑色素瘤的病变,原则上不主张切取活检,而主张切除活检,这样可以避免肿瘤播散,也便于分层切片,完整测定肿瘤浸润深度,对治疗及预后判断具有重要意义。

恶性黑色素瘤的治疗应推崇(三明治式)综合治疗^[23]:首先对原发灶进行冷冻治疗,继而全身化疗和免疫治疗,最后对原发灶及转移淋巴结进行根治性切除。大部分学者对选择性颈淋巴清扫术持肯定态

度。对于颈淋巴结转移或未控制的原发疾病,应行根治性颈淋巴清扫术和(或)根治性局部切除。原发灶冷冻治疗是治疗措施中十分重要的手段。免疫治疗可采用卡介苗(BCG)划痕法。BCG常规施行于上臂,约5cm×5cm划痕,通过BCG和人黑色素瘤细胞表面成分的抗原交叉反应,以助黑色素瘤的缓解。治疗中保持口腔卫生非常重要,其他支持性措施也应加强。

原发灶手术切缘应在肿瘤外0.5cm;肿瘤厚度在1mm以下者,切缘应在肿瘤外1cm;肿瘤厚度在1~2mm者,切缘应在肿瘤外1~2cm;肿瘤厚度在2mm以上者,切缘应在肿瘤外2cm以上。手术切口和范围应根据个体解剖部位或美观需要做适当调整。

口腔恶性黑色素瘤的化疗效果尚不肯定,常用药物为达卡巴嗪(400mg/d+生理盐水20mL,静脉推注;5d为一疗程)、羟基脲(1g,口服,每天2次)、洛莫司汀(13mg/m²,顿服;间隔6周后可重复治疗)或BDV方案[卡莫司汀(B)、达卡巴嗪(D)长春新碱(v)]。新的干扰素和其他免疫治疗正在临床试验中。联合多种治疗方法较单一方法的治疗效果为好。

8 晚期口腔颌面部恶性肿瘤

晚期口腔颌面部恶性肿瘤包括初诊即不能切除的病变、复发病变及远处转移病变,鼓励该类患者参加临床试验。对不可切除的病变,临床试验包括应用新型放疗分割方案、同期化放疗以及新的放疗增敏剂。对复发患者而不愿行根治性治疗或远处转移患者,治疗包括新药的临床试验及再程放疗。

8.1 不可切除病变

对PS为0或1的患者,标准治疗为同期顺铂为主(单药)或卡铂为主的化疗联合放疗^[24]。对于此类患者是否采用诱导化疗(顺铂)联合放疗,尚有争议。对PS为2的患者,推荐治疗一般为单纯放疗,诱导化疗(顺铂)联合放疗也存在争议。对于PS为3的患者,推荐治疗一般为单纯放疗,或者对某些病例行支持治疗。对拒绝化疗的患者,改良分割方案(超分割或同期增效)优于单纯放疗。

许多随机临床试验^[24-29]及临床试验的Meta分析^[30-33]显示,同期或交替化放疗与单纯放疗相比,前者的总体生存率、无瘤生存率及局部控制率均显著提高。所有联合化放疗方案都会增加黏膜毒性,需要密切观察病情变化。在随机临床试验中,各种单药化疗联合放疗方案并未进行比较,因此尚无法确定最

优标准方案。顺铂单药化疗联合放疗有效而且相对容易操作^[24]。在Ⅰ期临床试验中,西妥昔单抗为主的化疗联合放疗改善了临床Ⅰ、Ⅱ期口腔颌面部恶性肿瘤患者的局部控制率和总生存率^[33]。针对晚期口腔颌面部恶性肿瘤(口腔、口咽或下咽)患者的Ⅰ项随机Ⅰ期临床试验发现,顺铂联合紫杉醇方案似乎较顺铂联合5-Fu或羟基脲联合5-Fu对提高患者的总生存率更有效,但目前尚无法进行统计学比较^[34]。研究头颈复发肿瘤患者的Ⅰ项临床试验发现,顺铂联合5-Fu与顺铂联合紫杉醇相比,生存率无显著差别^[35]。其他联合方案包括卡铂联合5-Fu^[36]及西妥昔单抗联合顺铂^[37]。

一般而言,采用同期化放疗毒性较高,改变分割或多药化疗也会进一步增加毒性。采用化放疗时,应特别关注已发表报告中的特定化疗药物、剂量和给药方式。化放疗应由经验丰富的治疗组进行,并应给予积极的支持治疗。

8.2 复发病变

对可切除的复发病变,推荐手术治疗。如尚未行放疗,可先行放疗后再进行手术。如复发灶不可切除,且患者前期未行放疗,PS为0或1的患者推荐行放疗,联合同期顺铂或卡铂为主的化疗。对复发患者而不愿行根治性放疗或手术的患者,处理方法同远处转移患者。对某些患者,临床试验中再程放疗可能比较合适。

鳞状细胞癌起始于多步骤、多阶段基因事件的累积。在多步骤过程中,似乎有关键分子的改变,对癌细胞提供生存优势。表皮生长因子(EGFR)是一种跨膜糖蛋白,被激活后,激发对上皮细胞生长有重要调控作用的下游胞内信号级联反应。在90%以上的头颈鳞癌中,观察到EGFR过表达和(或)共同配体。西妥昔单抗(爱必妥)是第一个获准上市的特异性针对表皮生长因子受体(EGFR)的IgG1单克隆抗体,能与EGFR的配体结合域结合,从而阻断下游信号的传导通路。

在Ⅰ期临床试验中,采用西妥昔联合顺铂治疗对铂基化疗方案耐药的肿瘤患者^[38-39],12%~14%的患者有效,显示出令人振奋的效果。另外,Trigo等^[40]最近报道,对铂耐药的患者,西妥昔单药对其中12.5%有效。

在复发或转移头颈鳞癌的一线治疗方案中,以安慰剂为对照的一项随机临床试验比较了顺铂联合西妥昔和单纯顺铂的效果^[37],研究共纳入123例患

者,试验组 26%有效,而对照组 10%有效($P=0.029$)。Bonner 等^[33]随机将 424 例局部晚期且可测量的头颈鳞癌患者分配接受根治性放疗,加或不加西妥昔单抗。与单纯放疗相比,放疗联合西妥昔治疗的患者,区域控制率及生存率得到显著改善。

这些临床试验提供的数据显示出西妥昔单抗在治疗晚期口腔颌面部恶性肿瘤中的潜在价值。对于不考虑采用标准化疗、放疗方案的患者,放疗加西妥昔可能是一个不错的选择,但该方案费用昂贵,目前尚难以推广应用。

8.3 远处转移

姑息性治疗措施包括对有症状的病灶区放疗、止痛及旨在控制局部晚期肿瘤的试验性用药。单药及联合化疗方案均可使用,单药化疗的有效率约为 15%~35%。最有效的药物包括顺铂、卡铂、紫杉醇、多西他赛、5-Fu、甲氨蝶呤、异环磷酰胺、博来霉素、吉西他滨以及西妥昔单抗^[41-42]。最有效的方案包括顺铂或卡铂联合 5-Fu 或顺铂或卡铂联合紫杉醇。这些方案的有效率为 30%~40%。

评估顺铂+5-Fu 联合方案与顺铂、5-Fu 或甲氨蝶呤单药方案的 1 项随机试验显示,联合方案有效率显著较高,但总生存率却无显著差别^[36,43-44]。化疗的平均生存率约为 6 个月,1 年生存率达到 20%。获得显效与生存期延长有关,虽然不常发生,但常见于联合方案治疗的报告。

不可切除、复发或转移口腔颌面部恶性肿瘤的标准治疗在很大程度上依赖于患者的 PS。PS 较好(0-1)的患者,可给予联合化疗或单药化疗。治疗前,应告诉患者或其家属治疗的目标及联合化疗的费用,以及潜在的毒性,权衡利弊。对 PS 为 2 的患者,选择单药化疗或支持治疗。对于 PS 良好而一线化疗后复发的患者,临床试验中,选择二线治疗或支持治疗。对于 PS 为 3 的患者,只能给予支持治疗,缓解临终前痛苦。

9 放疗原则

放疗方案详见表 1。

9.1 术后放疗剂量

(1)原发灶:无不良特征者 50~60Gy,有主要危险特征者 $\geq 60\text{Gy}$ (1.8~2.0Gy/d)或 18nGy(1.2nGy/d)。

(2)颈部:45~54Gy(1.8~2.0Gy/d)或 13.2nGy(1.2nGy/d)。

表 1.常见口腔恶性肿瘤放射治疗原则

Table 1. Radiotherapy protocol for commonly seen oral malignant neoplasm

原发灶	根治性放治疗		术后放射治疗/同期放化疗	
	放疗位置	放疗剂量	放疗位置	放疗剂量
唇癌	原发灶及侵犯淋巴结区	$\geq 66\text{Gy}$ (2.0 Gy/d) 外照射加近距离照射时,外照射 50-60 Gy(2.0 Gy/d)	原发灶区	$\geq 60\text{Gy}$ (2.0 Gy/d)
	颈部未受侵犯淋巴结区	$\geq 50\text{Gy}$ (2.0 Gy/d)	颈部受侵犯淋巴结区 颈部未受侵犯淋巴结区	$\geq 60\text{Gy}$ (2.0 Gy/d) $\geq 50\text{Gy}$ (2.0 Gy/d)
唾液腺癌	原发灶与术后残留灶区	$\geq 70\text{Gy}$ (1.8-2.0 Gy/d), 中子 19.2 nGy(1.2 nGy/d)	原发灶区	$\geq 60\text{Gy}$ (1.8-2.0 Gy/d), 中子 18nGy(1.2 nGy/d)
	颈部未受侵犯淋巴结区	$\geq 45-54\text{Gy}$ (1.8-2.0 Gy/d), 中子 13.2 nGy(1.2 nGy/d)	颈部未受侵犯淋巴结区	$\geq 45-54\text{Gy}$ (1.8-2.0 Gy/d), 中子 13.2nGy(1.2 nGy/d)
口腔癌	原发灶区(T1-2,N0)	$\geq 66\text{Gy}$ (常规放疗) 外照射加近距离照射时,外照射 $\geq 70\text{Gy}$ (2.0 Gy/d);非常规分割放疗	原发灶区	$\geq 60\text{Gy}$ (2.0 Gy/d) 同期放化疗
	颈部受侵犯淋巴结	$\geq 66\text{Gy}$ (2.0 Gy/d)	颈部受侵犯淋巴结区	$\geq 60\text{Gy}$ (2.0 Gy/d)
	颈部未受侵犯淋巴结区	$\geq 50\text{Gy}$ (2.0 Gy/d)	颈部未受侵犯淋巴结区	$\geq 50\text{Gy}$ (2.0 Gy/d)
口咽癌	原发灶区(T1-2,N0-1)	常规放疗 $\geq 70\text{Gy}$ (2.0 Gy/d) 非常规分割放疗	原发灶区	$\geq 60\text{Gy}$ (T1-2,N0-1) $\geq 70\text{Gy}$ (T2-4a, N0-3, 同期放化疗)
	颈部受侵犯淋巴结区	$\geq 60\text{Gy}$ (2.0 Gy/d)	颈部受侵犯淋巴结区	$\geq 60\text{Gy}$ (2.0 Gy/d)
	颈部未受侵犯淋巴结区	$\geq 50\text{Gy}$ (2.0 Gy/d)	颈部未受侵犯淋巴结区	$\geq 50\text{Gy}$ (2.0 Gy/d)
原发灶不明颈部淋巴结转移	受侵犯淋巴结区	非常规分割放疗		
	黏膜部位	50(加化疗)-66 Gy(单放疗)		
	颈部未受侵犯淋巴结区	$\geq 50\text{Gy}$ (2.0 Gy/d)		
晚期口腔颌面部肿瘤	原发灶及侵犯淋巴结区	$\geq 70\text{Gy}$ (同期放化疗) $\geq 70\text{Gy}$ (常规分割放疗) 非常规分割放疗 66-74Gy(SIB-IMRT 技术)		
	颈部未受侵犯淋巴结区	44-60 Gy(同期放化疗) $\geq 50\text{Gy}$ (常规分割)		

注: 1.口腔癌、口咽癌手术后放疗适应证据 pT3-4、N2-3、- 区淋巴结阳性、神经侵犯、血管内瘤栓、切缘阳性、组织分级 - ,术后 2~6 周开始。2.口腔癌、口咽癌、晚期头颈部肿瘤的非常规分割放疗技术为:70Gy(第 2~6 周,6 次/周);72Gy/6 周(1.8Gy,最后 12 天加 1.5 Gy/d);81.6/7 周(1.2Gy,2 次/天)。3.唾液腺癌可考虑中子放疗。4.口腔癌、唇癌考虑近距离放疗。5.晚期头颈部肿瘤考虑 SIB-IMRT 技术、序贯-IMRT 技术。6.同期放化疗,指征为淋巴结外侵犯、切缘阳性、其他不良因素(pT3-4、N2-3、- 区淋巴结阳性、神经侵犯、血管内瘤栓);顺铂 100mg/m²,1 次/3 周,共 3 次。其他药物尚无明确结论

9.2 根治性放疗

(1)适应证:不可切除病变或术后残存病变。

(2)剂量:对原发灶和肉眼可见淋巴结病变,放疗剂量 $\geq 70\text{Gy}$ ($1.8\sim 2.0\text{Gy/d}$)或 19.2nGy (1.2nGy/d);淋巴结未受累者,放疗剂量 $45\sim 54\text{Gy}$ ($1.8\sim 2.0\text{Gy/d}$)或 13.2nGy (1.2nGy/d)。

10 随访与监控

随访包括定期体检,一般为第1年每1~3个月随访1次;第2年,每2~4个月随访1次;第3~5年,每4~6个月随访1次;第5年后,每6~12个月随访1次。如有临床指征,可行胸片检查;如甲状腺位于放射野,每6~12个月应检查TSH水平。CT、MRI可作为基线检查。对于唾液腺癌局部或远处复发患者,可手术切除或选择性切除转移灶,术后辅助放疗;如局部病变无法彻底切除,建议放疗、化放疗、化疗或支持治疗。治疗后,应对患者进行语音、吞咽功能评价,必要时给予康复治疗。

(致谢:真诚感谢邱蔚六院士、屠规益教授、张志愿教授、俞光岩教授、黄洪章教授、赵怡芳教授、靳新春教授、郭伟教授、王慧明教授、尚伟教授等对本指南提出的宝贵意见和建议!)

[参考文献]

[1] Kohgo Y, Torimoto Y. Current topics and perspectives on malignant lymphoma. Introduction [J]. *Int J Clin Oncol*, 2009,14(3): 179-180.

[2] Kermer C, Poeschl PW, Wutzl A, et al. Surgical treatment of squamous cell carcinoma of the maxilla and nasal sinuses [J]. *J Oral Maxillofac Surg*, 2008,66(12):2449-2453.

[3] Nishimura G, Tsukuda M, Mikami Y, et al. The efficacy and safety of concurrent chemoradiotherapy for maxillary sinus squamous cell carcinoma patients [J]. *Auris Nasus Larynx*, 2009,36(5):547-554.

[4] Le QT, Fu KK, Kaplan M, et al. Treatment of maxillary sinus carcinoma: a comparison of the 1997 and 1977 American Joint Committee on cancer staging systems [J]. *Cancer*, 1999,86(9):1700-1711.

[5] Speight PM, Barrett AW. Prognostic factors in malignant tumours of the salivary glands [J]. *Br J Oral Maxillofac Surg*, 2009,47(8): 587-593.

[6] 中华口腔医学会口腔颌面外科专业委员会涎腺疾病学组,中国抗癌协会头颈肿瘤外科专业委员会涎腺肿瘤协作组. 涎腺肿瘤的诊断和治疗指南[J]. *中华口腔医学杂志*, 2010,45(3):131-134.

[7] de Visscher JG, Botke G, Schakenraad JA, et al. A comparison of

results after radiotherapy and surgery for stage I squamous cell carcinoma of the lower lip [J]. *Head Neck*, 1999,21(6):526-530.

[8] de Visscher JG, van den Elsaker K, Grond AJ, et al. Surgical treatment of squamous cell carcinoma of the lower lip: evaluation of long-term results and prognostic factors--a retrospective analysis of 184 patients [J]. *J Oral Maxillofac Surg*, 1998,56(7):814-820.

[9] Dediol E, Luksic I, Virag M, et al. Antropol. Treatment of squamous cell carcinoma of the lip [J]. *Coll Antropol*, 2008,32(Suppl 2): 199-202.

[10] Salgarelli AC, Sartorelli F, Cangiano A, et al. Surgical treatment of lip cancer: our experience with 106 cases [J]. *J Oral Maxillofac Surg*, 2009,67(4):840-845.

[11] 温玉明,华成刚,王昌美,等. 口腔癌的综合治疗[J]. *中华口腔医学杂志*, 2003,38(1):73-75.

[12] Bernier J, Domenge C, Ozsahin M, et al. Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer [J]. *N Engl J Med*, 2004,350:1945-1952.

[13] 王晓雷,徐震纲,唐平章,等. 择区性颈清扫术在临床 N0 舌鳞状细胞癌治疗中的应用[J]. *中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2005,40(5): 376-379.

[14] 毛驰,俞光岩. 口腔癌治疗方法的选择[J]. *现代口腔医学杂志*, 2005,19(6):644-647.

[15] Zhen W, Karnell LH, Hofman HT, et al. The national cancer data base report on squamous cell carcinoma of the base of tongue [J]. *Head Neck*, 2004,26(8):660-674.

[16] Denis F, Garaud P, Bardet E, et al. Final results of the 94-01 French Head and Neck Oncology and Radiotherapy Group randomized trial comparing radiotherapy alone with concomitant radiochemotherapy in advanced-stage oropharynx carcinoma [J]. *J Clin Oncol*, 2004,22(1):69-76.

[17] Vokes EE, Stenson K, Rosen FR, et al. Weekly carboplatin and paclitaxel followed by concomitant paclitaxel, fluorouracil, and hydroxyurea chemoradiotherapy: curative and organ-preserving therapy for advanced head and neck cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2003,21(2):320-326.

[18] Fu KK, Pajak TF, Trotti A, et al. A radiation therapy oncology group (RTOG) phase III randomized study to compare hyperfractionation and two variants of accelerated fractionation to standard fractionation radiotherapy for head and neck squamous cell carcinomas: first report of RTOG 9003 [J]. *Int J Radiation Oncol Biol Phys*, 2000,48(1):7-16.

[19] Horiot JC, Le Fur R, N'Guyen T, et al. Hyperfractionation versus conventional fractionation in oropharyngeal carcinoma: Final analysis of a randomized trial of the EORTC cooperative group of radiotherapy [J]. *Radiation Oncol*, 1992,25(4):231-241.

[20] Pinto LJ, Canary PCV, Araujo CMM, et al. Prospective randomized trial comparing hyperfractionated versus conventional radiotherapy in stages III and IV oropharyngeal carcinoma [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1990,21(3):557-562.

- [21] 刘明波,董淑华,唐平章.原发灶不明的颈部转移癌诊断和治疗[J].国外医学·耳鼻咽喉科学分册,2005,29(1):35-38.
- [22] 殷玉林,唐平章,徐国镇,等.颈部原发不明转移癌的治疗与转归[J].中华肿瘤学杂志,1999,21(3):230-232.
- [23] 林国础,邱蔚六,张锡泽,等.107例口腔颌面部恶性黑色素瘤的治疗评估[J].耳鼻咽喉-头颈外科,1996,3(5):299-302.
- [24] Adelstein DJ, Li Y, Adams GL, et al. An intergroup phase III comparison of standard radiation therapy and two schedules of concurrent chemoradiotherapy in patients with unresectable squamous cell head and neck cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2003,21:92-98.
- [25] Lo TCM, Wiley AL Jr., Ansfield FJ, et al. Combined radiation therapy and 5-fluorouracil for advanced squamous cell carcinoma of the oral cavity and oropharynx: A randomized study [J]. *Am J Roentgenol*, 1976,126:229-235.
- [26] Sanchiz F, Milla A, Torner J, et al. Single fraction per day versus two fractions per day vs. radiochemotherapy in the treatment of head and neck cancer [J]. *Int J Radiation Oncol Biol Phys*, 1990, 19:1347-1350.
- [27] Browman GP, Cripps C, Hodson DI, et al. Placebo-controlled randomized trial of infusional fluorouracil during standard radiotherapy in locally advanced head and neck cancer [J]. *J Clin Oncol*, 1994,12:2648-2653.
- [28] Smid L, Lesnicar H, Zakotnik B, et al. Radiotherapy combined with simultaneous chemotherapy with mitomycin C and bleomycin for inoperable head and neck cancer: Preliminary report [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1995,32:769-775.
- [29] Bachaud J-M, Cohen-Jonathan E, Alzieu C, et al. Combined post-operative radiotherapy and weekly cisplatin infusion for locally advanced head and neck carcinoma: Final report of a randomized trial [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1996,36:999-1004.
- [30] Munro AJ. An overview of randomised controlled trials of adjuvant chemotherapy in head and neck cancer [J]. *Br J Cancer*,1995,71: 83-91.
- [31] El-Sayed S, Nelson N. Adjuvant and adjunctive Chemotherapy in the management of squamous cell carcinoma of the head and neck region: A meta-analysis of prospective and randomized trials [J]. *J Clin Oncol*, 1996,14:838-847.
- [32] Pignon JP, Bourhis J, Domenge C, et al on behalf of the MACHNC Collaborative Group. Chemotherapy added to locoregional treatment for head and neck squamous-cell carcinoma: Three meta-analyses of updated individual data [J]. *Lancet*, 2000,355:949-955.
- [33] Bonner JA, Harari PM, Giralt J, et al. Cetuximab prolongs survival in patients with locoregionally advanced squamous cell carcinoma of head and neck: A phase III study of high dose radiation therapy with or without cetuximab (abstract). *ASCO Annual Meeting Proceedings (post-meeting edition)* [J]. *J Clin Oncol*, 2004,22: 5507.
- [34] Garden AS, Harris J, Vokes EE, et al. Preliminary results of Radiation Therapy Oncology Group 97-03: A randomized phase II trial of concurrent radiation and chemotherapy for advanced squamous cell carcinomas of the head and neck [J]. *J Clin Oncol*, 2004,22:2856-2864.
- [35] Gibson MK, Li Y, Murphy B, et al. Randomized phase III evaluation of cisplatin plus fluorouracil versus cisplatin plus paclitaxel in advanced head and neck cancer (E1395): an intergroup trial of the Eastern Cooperative Oncology Group [J]. *J Clin Oncol*, 2005, 23:3562-3567.
- [36] Forastiere AA, Metch B, Schuller DE, et al. Randomized comparison of cisplatin plus fluorouracil and carboplatin plus fluorouracil vs. methotrexate in advanced squamous-cell carcinoma of the head and neck: A Southwest Oncology Group study [J]. *J Clin Oncol*, 1992,10:1245-1251.
- [37] Burtneess B, Goldwasser MA, Flood W, et al. Phase III randomized trial of cisplatin plus placebo versus cisplatin plus anti-epidermal growth factor-receptor antibody cetuximab in metastatic/recurrent head and neck cancer: An Eastern Cooperative Oncology Group Study [J]. *J Clin Oncol*, 2005,23:8646-8654.
- [38] Herbst RS, Bunn PA, Jr. Targeting the epidermal growth factor receptor in non-small cell lung cancer [J]. *Clin Cancer Res*, 2003,9: 5813-5824.
- [39] Herbst RS, Arquette M, Shin DM, et al. Phase II multicenter study of the epidermal growth factor receptor antibody cetuximab and cisplatin for recurrent and refractory squamous cell carcinoma of the head and neck [J]. *J Clin Oncol*, 2005,23:5578-5587.
- [40] Trigo J, Hitt R, Koralewski P, et al. Cetuximab monotherapy is active in patients (pts) with platinum-refractory recurrent/metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN): Results of a phase II study (abstract). *ASCO Annual Meeting Proceedings (post-meeting edition)* [J]. *J Clin Oncol*, 2004,22:5502.
- [41] Burtneess B, Li Y, Flood W, et al. Phase III trial comparing cisplatin (C) + placebo (P) to C+ anti-epidermal growth factor antibody (EGF-R) in patients (pts) with metastatic/recurrent head and neck cancer (HNC) (abstract) [J]. *Proc Am Soc Clin Oncol*, 2002, 21:902.
- [42] Jacobs C, Lyman G, Velez-Garcia E, et al. A phase III randomized study comparing cisplatin and fluorouracil as single agents and in combination for advanced squamous cell carcinoma of the head and neck [J]. *J Clin Oncol*, 1992,10:257-263.
- [43] Browman GP, Cronin L. Standard chemotherapy in squamous cell head and neck cancer: What we have learned from randomized trials [J]. *Semin Oncol*, 1994,21:311-319.
- [44] Clavel M, Vermorken JB, Cognetti F, et al. Randomized comparison of cisplatin, methotrexate, bleomycin and vincristine (CABO) vs. cisplatin and 5-fluorouracil (CF) versus cisplatin in recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck [J]. *Ann Oncol*, 1994,5:521-526.

(郑家伟、李金忠、涂文勇、张陈平、郭传滨、李龙江、孙沐逸、韩正学、廖贵清、潘潮斌、张文峰、季彤执笔)