

·专家共识·

Expert Consensus

口腔鳞状细胞癌时辰化疗中国专家共识

杨凯^{1#}, 郭伟^{2#}, 孙沫逸³, 郑家伟², 李龙江⁴, 唐瞻贵⁵, 任国欣², 陈丹¹, 吕晓强¹, 张杰⁶, 韩正学⁷, 席庆⁸,
孙志军⁹, 陈晓品¹⁰, 张涛¹⁰, 车宗刚¹¹, 冉炜¹², 孟箭¹³, 黄桂林¹⁴, 唐洪¹, 肖灿¹⁵

- 1.重庆医科大学附属第一医院 口腔颌面外科,重庆 400016;
- 2.上海交通大学医学院附属第九人民医院·口腔医学院 口腔颌面-头颈肿瘤科,上海 200011;
- 3.空军军医大学第三附属医院(第四军医大学口腔医学院) 口腔颌面外科,陕西 西安 710032;
- 4.四川大学华西口腔医学院 头颈肿瘤外科,四川 成都 610041;
- 5.中南大学湘雅口腔医学院 口腔颌面外科,湖南 长沙 410013;
- 6.北京大学口腔医学院 口腔颌面外科,北京 100081;
- 7.首都医科大学附属北京口腔医院 口腔颌面-头颈肿瘤外科,北京 100050;
- 8.中国人民解放军总医院第一医学中心 口腔科,北京 100853;
- 9.武汉大学口腔医学院 口腔颌面-头颈肿瘤外科,湖北 武汉 430079;
- 10.重庆医科大学附属第一医院 肿瘤科,重庆 400016;
- 11.淄博市中心医院 口腔颌面外科,山东 淄博 255036;
- 12.中山大学附属第一医院 口腔颌面外科,广东 广州 510080;
- 13.徐州市中心医院 口腔颌面外科,江苏 徐州 221009;
- 14.遵义医科大学附属口腔医院 口腔颌面外科,贵州 遵义 563000;
- 15.苏州大学附属第一医院 口腔科,江苏 苏州 215006]

[提要] 化疗是口腔鳞癌的主要治疗方法之一,也是口腔鳞癌综合治疗的重要组成部分。然而,化疗药物在体内既杀伤癌细胞又杀伤正常细胞的“双刃剑”作用,使其临床应用受到一定限制。基于人体昼夜节律变化规律进行的时辰化疗比常规化疗更安全和更有效已被大量研究所证实,为了推广和规范该技术的临床应用,我们组织相关专家讨论并制定了专家共识。该共识对口腔鳞癌时辰化疗的原则、药物选择、给药时间和方法等给出了规范化建议,可供临床实践参考。

[关键词] 口腔鳞癌;时辰化疗;昼夜节律;生物钟;专家共识

[中图分类号] R739.8

[文献标志码] A

DOI: 10.19438/j.cjoms.2019.01.002

Chinese expert consensus on chrono-chemotherapy for oral squamous cell carcinoma YANG Kai¹, GUO Wei², SUN Mo-yi³, ZHENG Jia-wei², LI Long-jiang⁴, TANG Zhan-gui⁵, REN Guo-xin², CHEN Dan¹, LV Xiao-qiang¹, ZHANG Jie⁶, HAN Zheng-xue⁷, XI Qing⁸, SUN Zhi-jun⁹, CHEN Xiao-pin¹⁰, ZHANG Tao¹⁰, CHE Zong-gang¹¹, RAN Wei¹², MENG Jian¹³, HUANG Gui-lin¹⁴, TANG Hong¹, XIAO Can¹⁵. [1.Department of Oral and Maxillofacial Surgery, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University. Chongqing 400016; 2.Department of Oromaxillofacial Head and Neck Oncology, Shanghai Ninth People's Hospital, College of Stomatology, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine. Shanghai 200011; 3. Department of Oral and Maxillofacial Surgery, The Third Affiliated Hospital, Air Force Medical University (School of Stomatology, Fourth Military Medical University). Xi'an 710032, Shaanxi Province; 4.Department of Head and Neck Oncology Surgery, West China Hospital of Stomatology, Sichuan University. Chengdu 610041, Sichuan Province; 5. Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Xiangya School of Stomatology, Central South University. Changsha 410013,

[收稿日期] 2018-11-10;[修回日期] 2018-12-16

[作者简介] 杨凯(1965-),男,教授,主任医师,博士研究生(博士后)导师

[通信作者] 郭伟,E-mail:guoweicn@yahoo.com;杨凯,

E-mail:cqfyk@aliyun.com。*共同通信作者

©2019年版权归《中国口腔颌面外科杂志》编辑部所有

Hunan Province; 6. Department of Oral and Maxillofacial Surgery, School and Hospital of Stomatology, Peking University, Beijing 100081; 7. Department of Oromaxillofacial Head and Neck Oncology Surgery, Beijing Stomatological Hospital, Capital Medical University, Beijing 100050; 8. Stomatological Department of 1st Medical Center, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853; 9. Department of Oromaxillofacial Head and Neck Oncology Surgery, School and Hospital of Stomatology, Wuhan University, Wuhan 430079, Hubei Province; 10. Department of Oncology, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016; 11. Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Zibo Central Hospital, Zibo 255036, Shandong Province; 12. Department of Oral and Maxillofacial Surgery, First Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Guangzhou 510080, Guangdong Province; 13. Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Xuzhou Central Hospital, Xuzhou 221009, Jiangsu Province; 14. Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Stomatological Hospital, Zunyi Medical University, Zunyi 563000, Guizhou Province; 15. Department of Stomatology, The First Affiliated Hospital of Soochow University, Suzhou 215006, Jiangsu Province, China]

[Summary] Chemotherapy is one of the main methods for treatment of oral squamous cell carcinoma, and it is also an important part of comprehensive treatment of oral squamous cell carcinoma. However, the "double-edged sword" effect of chemotherapeutic drugs in killing both cancer cells and normal cells *in vivo* has restricted its clinical application to a certain extent. Chrono-chemotherapy based on human circadian rhythm is safer and more effective than traditional chemotherapy, which has been confirmed by a large number of studies. In order to promote and standardize the clinical application of this technology, we organized relevant experts to discuss and formulate the Chinese expert consensus. The consensus provides standardized suggestions on the principles, drug selection, administration time and methods of chrono-chemotherapy for oral squamous cell carcinoma, which can provide reference for clinical practice.

[Key words] Oral squamous cell carcinoma; Chrono-chemotherapy; Circadian rhythm; Circadian clock; Expert consensus
China J Oral Maxillofac Surg, 2019, 17(1): 7-12.

口腔癌包括发生在颊黏膜、口底、舌前 2/3、牙槽嵴、磨牙后三角和硬腭区的癌症^[1-2]。口腔鳞状细胞癌(简称口腔鳞癌)占口腔癌的 90% 以上^[1], 化疗是口腔鳞癌的主要治疗方法之一, 也是口腔鳞癌综合治疗的重要组成部分^[2-4]。但化疗药物在体内杀伤癌细胞时, 对人体正常细胞也有杀伤作用, 特别是对增殖活跃的骨髓造血细胞、消化道上皮细胞、肝及肾脏细胞等造成较大损伤, 导致患者产生骨髓抑制、恶心、呕吐及肝肾功能损害等不良反应。化疗药物的这种“双刃剑”作用, 使其临床应用受到限制。根据昼夜节律(circadian rhythm)及生物钟(circadian clock)发展起来的时辰化疗(chrono-chemotherapy)具有降低化疗药物不良反应, 同时提高治疗疗效的优势, 已逐步得到临床证实^[5-8], 越来越受到重视^[9-11]。

目前的研究^[12-15]证明, 人体正常细胞和肿瘤细胞的增殖、周期分布、DNA 合成、药物靶标表达及药物代谢酶活性等具有昼夜节律波动性, 其波动变化差异达数倍。因此, 昼夜节律对化疗药物的药代动力学和药效学具有重要影响。动物实验和临床研究^[13-14]也证明, 有 40 多种化疗药物在 24 h 内的不同时间给药, 其疗效和不良反应具有显著差异; 同一个体在 24 h 的不同时间段给药, 其疗效差异可达 2 倍以上, 不良反应差异可高达 10 倍。时辰化疗是根据

人体内细胞增殖、周期分布、DNA 合成、药物代谢酶活性及作用靶点等昼夜节律的波动规律, 同时结合药物的药理作用机制, 通过综合优化, 选择最佳给药时间, 以获得最好的抗癌疗效, 最大限度地降低不良反应^[14], 提高患者的生存质量和生存率。

时辰化疗比常规化疗更安全 and 更有效已被大量研究所证实^[13-17], 但目前时辰化疗在我国还远未得到普及开展; 同时目前也没有包括口腔鳞癌在内的有关癌症时辰化疗的专家共识或临床应用指南。因此, 及时制订口腔鳞癌时辰化疗专家共识具有重要临床意义。有鉴于此, 我们在参阅国内外有关时辰化疗相关研究成果的基础上, 结合我国的医疗现状, 组织相关专家讨论并制定口腔鳞癌时辰化疗临床应用专家共识, 旨在推广和规范口腔鳞癌时辰化疗, 造福广大口腔鳞癌患者。

1 时辰化疗的几个重要概念

1.1 昼夜节律

哺乳动物及人体内有 300 多种生命活动, 如休息-活动、体温、心率、血压、细胞增殖、DNA 合成修复、激素分泌及免疫应答等都表现出约以 24 h 为周期的节律性波动, 称为昼夜节律^[10,18]。昼夜节律是地球上的生物为适应地球自转的生存环境而长期进化

形成的一种内源性适应机制,是生命活动的固有基本特征和前提,即使在没有光照条件下仍然存在^[9-10,18]。昼夜节律不仅导致生物整体行为活动的节律变化,而且也包括细胞及分子水平的节律改变^[5,11]。由于生物体的生物节律容易受到各种因素的干扰,为了排除其他因素的干扰,在确定某一生命活动是否具有昼夜节律时,需将24h平分为几个时间点(一般为6个),检测各时间点的波动变化值,并经余弦分析表明其昼夜波动变化符合余弦函数规律($P<0.05$),才能确定具有昼夜节律性^[18]。

1.2 生物钟、生物钟基因和钟控基因

生物钟是地球上生物为适应地球自转而产生的昼夜交替生存环境而长期进化所形成的内源性时间调节系统,其核心为生物钟基因的节律性表达^[7,9-10]。生物钟基因存在于人体内几乎所有的细胞^[10,19],迄今已发现14个生物钟基因,即*CLOCK*、*BMAL1*、*PER1*、*PER2*、*PER3*、*DEC1*、*DEC2*、*CRY1*、*CRY2*、*TIM*、*CK1 ϵ* 、*ROR α* 、*NPAS2*和*REV-ERB α* 。生物钟基因间通过相互作用,形成多个正负反馈环路,从而表现出约为24h的周期性节律表达^[7,18]。在哺乳类动物中,生物钟基因能调控基因组中约43%的蛋白编码基因,这些被生物钟基因调控的基因称为钟控基因(clock-controlled genes, CCGs)^[10,20]。CCGs也表现出约以24h为周期的昼夜节律性,CCGs涉及调节细胞周期、增殖、细胞代谢及分泌等生命活动的各个层面,是生命活动具有昼夜节律的分子基础。

1.3 活动相和休息相

昼夜节律和时辰化疗的时间常用时相来表示^[11],活动相(activity phase)和休息相(rest phase)是理解昼夜节律和时辰化疗时间变化的关键概念。以24h为周期的昼夜节律分为12h的活动相和12h的休息相^[11,14],一般活动相和休息相又可进一步分为早期、中期和晚期3个时相(各时相为4h)。对人类而言,活动相对应为白天,休息相对应为夜间。由于昼夜节律和时辰化疗的特殊性,许多研究结果是从鼠类获得。目前认为,从鼠类所获得的实验结果可以外推到人类^[14,21];但鼠类是夜行动物,其休息相和活动相与人类正好相反。所以从鼠类获得的实验结果外推到人类时,应从休息相和活动相的概念来判别,即鼠类在休息相或活动相,其体内的昼夜节律特征与人类相应的休息相或活动相才高度关联。鼠类昼夜节律的时间是用灯亮后多少小时(hours after light

onset,HALO)或授时时间(zeitgeber time,ZT)来界定,而不是用时钟时间来表达。0 HALO为灯亮时间,12 HALO为关灯时间,即12 HALO前为休息相,12 HALO后为活动相^[14]。对以上时相的理解,是对人和鼠行时辰化疗的结果进行互推和相互验证的基础。

2 时辰化疗的机制

2.1 肿瘤细胞与正常组织细胞的昼夜节律具有差异

人体正常细胞和肿瘤细胞的生长、增殖及DNA合成等活动具有昼夜节律性,但肿瘤细胞生长增殖的昼夜节律与正常细胞具有差异^[7,13]。人类肿瘤细胞的增殖、DNA合成及S和G2/M期细胞比例的高峰多出现在休息相,特别在休息相的早期和中期;而骨髓及消化道黏膜上皮等正常细胞则多出现在活动相的早期和中期^[7,12-14],肿瘤细胞的增殖、DNA合成及S和G2/M期细胞比例出现的高峰时间与正常细胞(骨髓、消化道黏膜上皮等)之间一般存在8~12h的时差。由于细胞在增殖及DNA合成活跃时对化疗药物更敏感,因此选择在正常组织细胞耐受性最好(最不敏感)而肿瘤细胞耐受性最差(最敏感)的时间给药,就能达到增加药物疗效、降低药物不良反应的目的。目前的研究也证明,口腔鳞癌细胞增殖的峰值出现在休息相中期的6.60 HALO,谷值发生在活动相中期的18.16 HALO^[22]。

2.2 昼夜节律对药物药代动力学和药效学的影响

体内一些重要的药物代谢酶的活性呈昼夜节律波动,波动的峰值和谷值之间常有数倍差异^[7,12,14]。因此,药物在体内的生物利用度、血药浓度、转运、代谢和排泄等过程受到机体昼夜节律的影响。其中最主要的几种药物代谢酶活性的昼夜节律性如下:二氢嘧啶脱氢酶(dihydropyrimidine dehydrogenase,DPD)是5-氟尿嘧啶(5-Fu)代谢的关键酶,无论健康人还是癌症患者,DPD活性在休息相显著高于活动相;其活性变化具有昼夜节律性,人体内DPD活性从00:00到10:00较其他时间增高40%以上,04:00左右其活性达到高峰,昼夜波动振幅达3倍;而此段时间人体消化道黏膜、皮肤和骨髓正常细胞处于S和G2/M期所占比例最低,对药物耐受性较好;选择该时段给药,能起到减毒增效的作用^[7,12]。还原型谷胱甘肽(glutathione,GSH)是人体内一种重要的生理性抗氧化剂,参与体内细胞的解毒过程,能逆转铂类、烷化剂及蒽环类药物对体内正常细胞的毒性,保护

正常细胞免于氧化损伤,而又不降低药物的抗癌活性。GSH的分泌也具有昼夜节律性,同一个体昼夜不同时间分泌差异可达3倍以上。人体内GSH高峰期常在16:00左右^[7,14],此时间段给药可以降低铂类、烷化剂及蒽环类药物的不良反应。胸苷酸合成酶(Thymidylate synthetase, TS)是5-Fu和甲氨蝶呤的作用靶点,也是导致不良反应的关键靶点。TS活性也具有昼夜节律性,人体正常细胞的TS活性在休息相显著低于活动相,其低谷在00:00至04:00之间^[12]。因此,休息相给药能显著减少不良反应发生。

2.3 实体肿瘤的血流量具有昼夜节律性

实体肿瘤和正常器官的血流量具有昼夜节律性变化,实体瘤的血流量在休息相显著高于活动相。在休息相中期(峰值约在17 HALO),肿瘤的血流量最高,而肝、肺和肾等正常器官血流量与肿瘤血流量的昼夜节律变化大致相反^[23-24]。肿瘤和正常器官血流量的昼夜节律变化可影响药物的局部浓度,从而影响昼夜不同时间给药的疗效和不良反应。

3 口腔鳞癌时辰化疗的依据

3.1 口腔鳞癌时辰化疗的药理学依据

顺铂(cisplatin)、卡铂(carboplatin)、紫杉醇(paclitaxel)、多西他赛(docetaxel)和5-Fu是治疗口腔鳞癌的一线药物^[2-3],目前的研究证明,以上药物均具有时辰药理学特征^[7,12-17],因此适合用于口腔鳞癌时辰化疗。

3.2 口腔鳞癌时辰化疗的临床依据

临床研究证明,口腔鳞癌时辰化疗能降低药物不良反应、增加药物疗效^[15-16,24-25]。杨凯等^[16]对73例T3、T4口腔鳞癌患者随机分为时辰化疗组与常规化疗组,化疗方案均为卡铂+5-Fu(CF方案)。时辰化疗组中,卡铂和5-Fu给药时间分别为16:00~18:00和22:00~次日07:00;常规化疗组均安排在白天上午给药,下班前结束,2组病例均完成2个化疗周期。结果证明,时辰化疗组总有效率(客观反应率)显著高于常规化疗组(75.68%:52.78%),不良反应发生率显著降低(24.32%:58.335%)。用相同的CF方案和给药时间对43例T3、T4老年口腔鳞癌患者进行新辅助时辰化疗也证明,时辰化疗显著提高客观反应率(69.57%:45.00%),其不良反应发生率显著降低(34.78%:65.00%)^[25]。在另一项用紫杉醇、卡铂和5-Fu联合方案对49例复发和转移口腔、口咽鳞癌患

者的姑息化疗研究中,49例患者随机分为时辰化疗组与常规化疗组,时辰化疗组中紫杉醇、卡铂和5-Fu静脉给药时间分别为03:00~05:00、16:00~20:00和22:00~次日07:00,常规化疗组均安排在正常上班时间内完成给药。结果显示,时辰化疗较常规化疗客观反应率显著提高(71.43%:42.86%),总体中位生存时间显著延长(15.3个月:10.6个月),不良反应发生率显著降低(46.43%:76.19%),特别是Ⅰ级严重不良反应发生率显著降低(7.14%:33.33%)^[17]。Tsuchiya等^[26]比较多西他赛、顺铂和5-Fu联合方案对或期口腔鳞癌患者行时辰化疗和常规化疗的不良反应,时辰化疗组中多西他赛和顺铂均为夜间(休息相)给药;常规化疗组均为早上给药(活动相)。通过自身配对的交叉设计实验证明,时辰化疗显著降低了不良反应发生率。另外,时辰化疗能达到增加药物疗效、降低药物不良反应的作用也在结直肠癌、胃癌和肺癌等多种恶性肿瘤的临床治疗中得到证实^[6-7,11-15]。因此,时辰化疗是一种值得推广的有效化疗方法。

4 口腔鳞癌时辰化疗的适应证和禁忌证

4.1 适应证

局部晚期患者手术切除前的新辅助化疗及手术后辅助化疗。转移或(和)复发、不可切除口腔鳞癌的姑息治疗。用于联合放疗、靶向治疗及生物治疗等综合治疗。

4.2 禁忌证

明显的心、肝、肾、肺等重要脏器功能衰竭。严重骨髓抑制、严重凝血功能障碍且无法纠正。未获得良好控制的高血压、糖尿病、神经精神疾病或免疫系统疾病。妊娠或哺乳期妇女。对铂类或紫杉醇类或5-Fu类药物过敏者。ECOG体力状态评分 ≥ 3 或Karnofsky(KPS)行为状态评分 < 70 分。预计生存时间 < 3 个月。其他不适合化疗的患者。

5 口腔鳞癌时辰化疗推荐药物、给药方法与时间

5.1 推荐药物及方案

用于口腔鳞癌时辰化疗的药物需满足两点,第一是已经临床证实为治疗口腔鳞癌的有效药物,第二是药物必须具有时辰药理学特征。根据以上原则,专家组推荐顺铂(80~120 mg/m²·d)、卡铂(300~400 mg/m²·d)、紫杉醇(135~175 mg/m²·d)、多西他赛(70~75 mg/m²·d)和5-Fu(500~750 mg/m²·d)作为目

前口腔鳞癌时辰化疗的药物。推荐的联合化疗方案有:顺铂+5-Fu(PF 方案),卡铂+5-Fu(CF 方案),多西他赛+顺铂+5-Fu(TPF 方案),紫杉醇+顺铂+5-Fu(PCF 方案)。以上方案可根据临床具体情况选用^[2]。但新辅助化疗和序贯化疗优先推荐 TPF 或 PCF 方案,联合放疗或靶向治疗优先推荐 PF 或 CF 方案。

5.2 给药方法

时辰化疗给药方法目前有恒定流速给药和正弦曲线流速给药 2 种。恒定流速给药方法为设置一个开始时间和完成时间,在这一特定时间段内,以持续恒定流速输注药物。正弦曲线流速给药方法为利用多通道可编程输液泵,同样设置一个开始时间和完成时间,但在这一特定时间段内,还要设置一个峰值流速时间点,即从开始时间,药物流速以正弦曲线逐渐增加,到达峰值流速时间点,流速逐渐对称下降至完成时间。2 种给药方法均能达到时辰化疗的目的。专家组推荐,目前口腔鳞癌时辰化疗根据自身医疗机构情况,可任选其中一种。但正弦曲线流速给药法更符合体内昼夜节律变化规律,能精准控制药物达到峰值时间,因而优先推荐。

5.3 给药时间

给药时间以 24 h 制表示,各药物推荐给药时间如下。

5.3.1 铂类药物 铂类药物包括顺铂和卡铂,时辰作用模式相同,给药时间相同。恒定流速法:开始时间为 16:00,完成时间为 20:00。正弦曲线流速法:开始时间为 10:15,完成时间为 21:45,峰值流速时间为 16:00(图 1)。

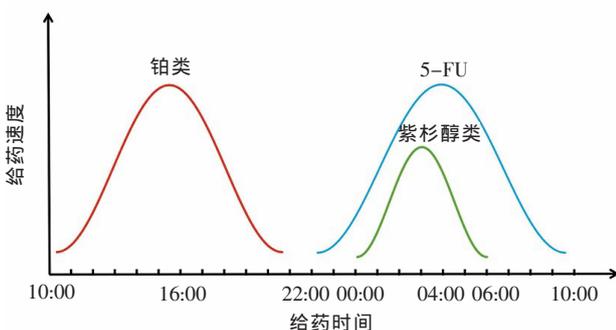


图 1 正弦曲线流速法给药的时间和方式

Figure 1 Time and method of sinusoidal curve flow rate method for drug delivery

5.3.2 5-Fu 恒定流速法:开始时间为 22:00,完成时间为次日 07:00。正弦曲线流速法:开始时间为 22:15,完成时间为次日 09:45,峰值流速时间为次日

04:00(图 1)。

5.3.3 紫杉醇类药物 紫杉醇类包括紫杉醇和多西他赛,时辰作用模式相同,给药时间相同。恒定流速法:开始时间为 03:00,完成时间为 05:00。正弦曲线流速法:开始时间为 00:00,完成时间为 06:00,峰值流速时间为 03:00(图 1)。

6 时辰化疗疗效、不良反应评价标准与不良反应处理

6.1 疗效和不良反应评价标准

疗效评价优先推荐参照 RECIST(V1.1)实体肿瘤疗效评价标准^[27-28];不良反应评价优先推荐参照 CTCAE(V4.0)化疗不良反应严重程度评价标准^[29]。

6.2 时辰化疗不良反应处理

时辰化疗较常规化疗能显著降低不良反应总发生率和 ~ 级严重不良反应发生率,特别对降低血液不良反应(白细胞和粒细胞减少)和消化道不良反应(恶心、呕吐和口腔黏膜炎)更为显著。时辰化疗不良反应的处理原则同常规化疗。

目前,生物钟和昼夜节律已成为生命科学和医学的研究热点^[8-9,19],其研究成果为时辰化疗提供了坚实的基础,同时临床实践也证明口腔鳞癌时辰化疗能达到降低药物不良反应、增加药物疗效^[16-17,25-26],值得临床推广应用。但目前仍然存在许多需要深入研究的问题:①虽然目前总体证明口腔鳞癌时辰化疗能达到降低药物不良反应、增加药物疗效的作用,但仍缺乏大样本随机多中心对照临床试验资料,也缺乏在大样本前提下的进一步分层分析资料,如性别、年龄、肿瘤不同分期、不同遗传背景及环境等因素对时辰化疗作用的影响;②由于不同个体的不同休息-活动相、生活习惯、饮食规律及工作性质等因素对昼夜节律具有影响,乃至同一个体在疾病的不同治疗阶段,其昼夜节律也有可能改变。因此,如何精准测定个体化的昼夜节律,根据不同个体昼夜节律情况进行个体化或精准的时辰化疗是今后的发展方向。本共识也将随着时辰化疗的发展及时修订,从而及时有效地指导临床医师进行规范化口腔鳞癌时辰化疗。

利益冲突声明:无。

[参考文献]

- [1] Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018 [J]. CA Cancer J Clin, 2018, 68(1): 7-30.

- [2] Pfister D, Spencer S, Adelstein D, et al. NCCN clinical practice guidelines in oncology (NCCN Guidelines[®]) for head and neck cancers. Version 2.2018. Fort Washington: National Comprehensive Cancer Network (NCCN) [DB/OL]. 2018. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx.
- [3] 中国临床肿瘤学会指南工作委员会. 头颈部肿瘤诊疗指南 2018.V1[DB/OL]. 中国临床肿瘤学会(CSCO).2018. <http://www.cSCO.org.cn/>.
- [4] 曹雨庵, 郭伟. 我国口腔鳞癌的治疗现状 [J]. 实用肿瘤杂志, 2012, 27(2): 109-112.
- [5] Ballesta A, Innominato PF, Dallmann R, et al. Systems chronotherapeutics [J]. Pharmacol Rev, 2017, 69(2): 161-199.
- [6] Ortiz-Tudela E, Innominato PF, Rol MA, et al. Relevance of internal time and circadian robustness for cancer patients [J]. BMC Cancer, 2016, 16: 285.
- [7] Ozturk N, Ozturk D, Kavakli IH, et al. Molecular aspects of circadian pharmacology and relevance for cancer chronotherapy [J]. Int J Mol Sci, 2017, 18(10) : E2168.
- [8] FitzGerald GA. Circadian rhythms. Temporal targets of drug action [J]. Science, 2014, 346(6212): 921-922.
- [9] Sehgal A. Physiology flies with time [J]. Cell, 2017, 171(6):1232-1235.
- [10] Turek FW. Circadian clocks: Not your grandfather's clock [J]. Science, 2016, 354(6315): 992-993.
- [11] Innominato PF, Roche VP, Palesh OG, et al. The circadian timing system in clinical oncology [J]. Ann Med, 2014, 46(4): 191-207.
- [12] Innominato PF, Lévi FA, Bjarnason GA. Chronotherapy and the molecular clock: Clinical implications in oncology [J]. Adv Drug Deliv Rev, 2010, 62(9-10): 979-1001.
- [13] Ortiz-Tudela E, Mteyrek A, Ballesta A, et al. Cancer chronotherapeutics: experimental, theoretical, and clinical aspects [J]. Handb Exp Pharmacol, 2013, (217): 261-288.
- [14] Lévi F, Okyar A, Dulong S, et al. Circadian timing in cancer treatments [J]. Annu Rev Pharmacol Toxicol, 2010, 50: 377-421.
- [15] Sancar A, Lindsey-Boltz LA, Gaddameedhi S, et al. Circadian clock, cancer, and chemotherapy [J]. Biochemistry, 2015, 54(2): 110-123.
- [16] 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.
- [17] Chen D, Cheng J, Yang K, et al. Retrospective analysis of chronomodulated chemotherapy versus conventional chemotherapy with paclitaxel, carboplatin, and 5-fluorouracil in patients with recurrent and/or metastatic head and neck squamous cell carcinoma [J]. Onco Targets Ther, 2013, 6: 1507-1514.
- [18] Ye H, Yang K, Tan XM, et al. Daily rhythm variations of the clock gene PER1 and cancer-related genes during various stages of carcinogenesis in a golden hamster model of buccal mucosa carcinoma [J]. Onco Targets Ther, 2015, 8: 1419-1426.
- [19] Callaway E, Ledford H. Medicine Nobel awarded for work on circadian clocks [J]. Nature, 2017, 550(7674): 18.
- [20] Zhang R, Lahens NF, Ballance HI, et al. A circadian gene expression atlas in mammals: implications for biology and medicine [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2014, 111(45): 16219-16224.
- [21] 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.
- [22] Zhao N, Tang H, Yang K, et al. Circadian rhythm characteristics of oral squamous cell carcinoma growth in an orthotopic xenograft model [J]. Onco Targets Ther, 2013, 6: 41-46.
- [23] Hori K, Zhang QH, Li HC, et al. Timing of cancer chemotherapy based on circadian variations in tumor tissue blood flow [J]. Int J Cancer, 1996, 65(3): 360-364.
- [24] Blumenthal RD, Osorio L, Ochakovskaya R, et al. Regulation of tumour drug delivery by blood flow chronobiology [J]. Eur J Cancer, 2000, 36(14):1876-1884.
- [25] 杨凯, 张福军, 李雅冬, 等. 时辰新辅助化疗治疗老年人口腔鳞癌的临床研究 [J]. 中华老年口腔医学杂志, 2005, 3(1): 23-25.
- [26] Tsuchiya Y, Ushijima K, Noguchi T, et al. Influence of a dosing-time on toxicities induced by docetaxel, cisplatin and 5-fluorouracil in patients with oral squamous cell carcinoma; a cross-over pilot study [J]. Chronobiol Int, 2018, 35(2): 289-294.
- [27] Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada [J]. J Natl Cancer Inst, 2000, 92(3): 205-216.
- [28] Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1) [J]. Eur J Cancer, 2009, 45(2): 228-247.
- [29] HHS, NIH, NCI. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.0 [DB/OL].2009. <http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/About.html>.

讣 告

我国著名口腔颌面外科专家,原上海交通大学医学院附属第九人民医院口腔颌面外科副主任、上海第二医科大学口腔医学院口腔解剖学教研室主任、主任医师、教授、研究生导师刘善学,因病医治无效,于2019年1月17日在上海逝世,享年95岁。

特此讣告!

上海交通大学口腔医学院口腔颌面外科学系
上海交通大学医学院附属第九人民医院退管科
2019年1月21日