

Ⅲ～Ⅳ期口腔鳞癌切除术前应用DCF方案诱导化疗的临床观察

孟昭忠*,李 闯,王 超(郑州大学附属肿瘤医院甲状腺头颈外科,郑州 450000)

中图分类号 R739.85 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)12-1652-04

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.12.20

摘要 目的:观察Ⅲ～Ⅳ期口腔鳞癌切除术前应用地塞米松+多西他赛+顺铂+氟尿嘧啶(DCF)方案诱导化疗的疗效和安全性。方法:120例Ⅲ～Ⅳ期口腔鳞癌患者随机分为对照组(60例)和观察组(60例)。两组患者均给予口腔癌扩大切除,对照组患者于术后4~6周后开始放疗;观察组患者在对照组治疗的基础上于术前给予醋酸地塞米松片0.75 mg,口服,每日1次, d_{1-7} +多西他赛注射液80 mg/m²,加入0.9%氯化钠溶液250 mL中,静脉滴注2 h, d_2 +注射用顺铂80 mg/m²,加入0.9%氯化钠溶液250 mL中,静脉滴注1 h, d_2 +氟尿嘧啶注射液750 mg/m²,加入0.9%氯化钠溶液500 mL中,静脉滴注, d_{2-5} 。两组均以7 d为1个疗程。观察两组患者的临床疗效,治疗前后生命质量测定(EORTC QLQ-C30)量表评分,12、24、36个月复发率及不良反应发生情况。结果:观察组患者近期总有效率显著高于对照组,随访12、24、36个月复发率均显著低于对照组,观察组患者Ⅰ～Ⅱ度恶心呕吐、白细胞减少发生率均显著高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),但两组患者Ⅲ～Ⅳ度恶心呕吐、白细胞减少及Ⅰ～Ⅱ、Ⅲ～Ⅳ度腹泻发生率比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗前,两组患者EORTC QLQ-C30量表评分比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,两组患者EORTC QLQ-C30量表评分均显著低于同组治疗前,差异均有统计学意义($P<0.05$);但两组间比较差异无统计学意义($P>0.05$)。结论:Ⅲ～Ⅳ期口腔鳞癌切除术前应用DCF方案诱导化疗可提高近期疗效,降低远期复发风险,但Ⅰ～Ⅱ度恶心呕吐、白细胞减少发生率较高。

关键词 地塞米松;多西他赛;顺铂;氟尿嘧啶;诱导化疗;口腔鳞癌;疗效;安全性

Clinical Observation of Applying DCF Regimen Induction Chemotherapy before III-IV Stage Oral Squamous Cell Carcinoma Resection

MENG Zhaozhong, LI Chuang, WANG Chao (Dept. of Thyroid Head and Neck Surgery, the Affiliated Tumor Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450000, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To observe therapeutic efficacy and safety of applying dexamethasone+docetaxel+cisplatin+fluorouracil (DCF) regimen induction chemotherapy before III-IV stage oral squamous cell carcinoma resection. **METHODS:** A total of 120 patients with III-IV stage oral squamous cell carcinoma were randomly divided into control group(60 cases) and observation group (60 cases). Both groups were given oral cancer resection, control group received radiotherapy 4-6 weeks after surgery, observation group was additionally given Dexamethasone acetate tablets 0.75 mg orally once a day, d_{1-7} +Docetaxel injection 80 mg/m² added into 0.9% Sodium chloride solution 250 mL intravenously for 2 h, d_2 +Cisplatin injection 80 mg/m² added into 0.9% Sodium chloride solution 250 mL intravenously for 1 h, d_2 +Fluorouracil injection 750 mg/m² added into 0.9% Sodium chloride solution 500 mL intravenously, d_{2-5} . Treatment course of 2 groups lasted for 7 d. Clinical efficacies of 2 groups were observed as well as EORTC QLQ-C30 score before and after treatment, recurrence rate 12, 24, 36 months and the occurrence of ADR. **RESULTS:** The short-term total response rate of observation group was significantly higher than that of control group; 12, 24, 36 months follow-up recurrence rate of observation group were significant lower than those of control group; the incidence of I - II degree nausea and vomiting, leucopenia in observation group were significantly higher than control group, with statistical significance ($P<0.05$); there was no statistical significance in the incidence of III-IV degree nausea and vomiting, leucopenia and I - II, III-IV degree diarrhea between 2 groups ($P>0.05$). Before treatment, there was no statistical significance in EORTC QLQ-C30 score between 2 groups ($P>0.05$). After treatment, EORTC QLQ-C30 score of 2 groups were significantly lower than before, with statistical significance ($P<0.05$), but there was no statistical significance between 2 groups ($P>0.05$). **CONCLUSIONS:** The applying of DCF regimen induction chemotherapy can improve short-term efficacy before III-IV stage oral squamous cell carcinoma resection, reduce reoccurrence risk but induce high incidence of I - II degree nausea and vomiting, leucopenia.

KEYWORDS Dexamethasone; Docetaxel; Cisplatin; Fluorouracil; Induction chemotherapy; Oral squamous cell carcinoma; Therapeutic efficacy; Safety

口腔颌面部恶性肿瘤因周围组织血供较为丰富,故具有生长迅速、转移早及生存时间短等特点。流行病学

* 副主任医师。研究方向:甲状腺及头颈部肿瘤。E-mail: 1611405364@qq.com

报道显示,口腔颌面部鳞癌患者随访5年生存率不足45%,而晚期患者采用单纯手术或术后辅助化疗均难以获得良好的临床收益^[1-2]。近年来有国外学者报道,术前诱导化疗可通过缩小肿瘤体积而降低手术切除难度,避

免远期复发转移,延长生存时间^[3]。术前诱导化疗在头颈部鳞癌治疗方面已获得应用,部分患者肿瘤缓解效果和生存质量均获得明显改善^[4]。在本研究中,笔者观察了术前地塞米松+多西他赛+顺铂+氟尿嘧啶(DCF)方案诱导化疗辅助用于Ⅲ~Ⅳ期口腔鳞癌患者的疗效和安全性,旨在为临床提供参考。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选择2008年7月—2013年7月我院收治的拟行手术治疗的Ⅲ~Ⅳ期口腔鳞癌患者120例,按随机数字表法将所有患者分为对照组(60例)和观察组(60例)。对照组男性43例,女性17例;年龄31~67岁,平均年龄(54.34±3.69)岁;舌癌30例,牙龈癌16例,口底癌8例,唇癌4例,颊癌2例;TNM分期:Ⅲ期45例,Ⅳa期15例。观察组男性41例,女性19例;年龄33~68岁,平均年龄(54.81±3.75)岁;舌癌32例,牙龈癌17例,口底癌7例,唇癌3例,颊癌1例;TNM分期:Ⅲ期46例,Ⅳa期14例。两组患者性别、年龄等基本资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究方案经医院医学伦理委员会审核通过,所有患者及其家属均签署了知情同意书。

1.2 纳入与排除标准

纳入标准:①经病理活检确诊为口腔鳞癌,TNM分期为Ⅲ~Ⅳ期^[5];②首次诊断;③功能状态评分 >60 分;④年龄18~70岁。排除标准:①远处转移者;②化疗禁忌者;③合并其他系统恶性肿瘤者;④重要脏器功能不全者;⑤凝血功能障碍者;⑥精神系统疾病者;⑦妊娠期或哺乳期妇女;⑧临床资料不全者。

1.3 治疗方法

两组患者均给予口腔癌扩大切除,颌骨部分截除,钛板即刻重建,舌下腺、颌下腺摘除及颈淋巴结清扫术。对照组患者于术后4~6周后开始放疗,辐射剂量为40~50 Gy/20~25F/4~5W,辐射范围为口腔+咽后颈部淋巴结引流区;观察组患者在对照组治疗的基础上于术前给予醋酸地塞米松片(天津天药药业股份有限公司,规格:0.75 mg/片,批准文号:国药准字H12020686)0.75 mg,口服,每日1次, d_{1-7} +多西他赛注射液(江苏恒瑞医药股份有限公司,规格:2 mL:80 mg,批准文号:国药准字H20030561)80 mg/m²,加入0.9%氯化钠溶液250 mL中,静脉滴注2 h, d_2 +注射用顺铂(山东凤凰制药股份有限公司,规格:20 mg,批准文号:国药准字H20056422)80 mg/m²,加入0.9%氯化钠溶液250 mL中,静脉滴注1 h, d_2 +氟尿嘧啶注射液(沈阳药大雷允上药业有限责任公司,规格:10 mL:0.25 g,批准文号:国药准字H21021858)750 mg/m²,加入0.9%氯化钠溶液500 mL中,静脉滴注, d_{2-5} 。两组均以7 d为1个疗程。

1.4 观察指标

1.4.1 治疗前后生命质量测定(EORTC QLQ-C30)量

表^[6]评分 EORTC QLQ-C30量表包括躯体功能、认知功能、角色功能、社会功能及感情功能。

1.4.2 复发率 随访两组患者12、24、36个月的复发率。

1.4.3 不良反应 参照世界卫生组织(WHO)制定的抗癌药物不良反应评估标准(CTCAE)^[6],分为0~Ⅳ度,主要包括恶心呕吐、腹泻、白细胞减少。

1.5 疗效判定标准

完全缓解(CR):肿瘤完全消失;部分缓解(PR):肿瘤体积缩小 $<$ 基础水平50%;无效(NC):未达上述标准^[6]。总有效率=(CR例数+PR例数)/总例数 $\times 100\%$ 。

1.6 统计学方法

采用SPSS 20.0统计软件对数据进行分析。计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用 t 检验;计数资料以率表示,采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者近期疗效比较

观察组患者近期总有效率显著高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),详见表1。

表1 两组患者近期疗效比较(例)

Tab 1 Comparison of short-term efficacies between 2 groups (case)

组别	<i>n</i>	CR	PR	NC	总有效率, %
对照组	60	17	25	18	70.00
观察组	60	25	31	4	93.33*

注:与对照组比较,* $P<0.05$

Note: vs. control group, * $P<0.05$

2.2 两组患者复发率比较

观察组患者随访12、24、36个月复发率均显著低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),详见表2。

表2 两组患者复发率比较[例(%)]

Tab 2 Comparison of recurrence rate between 2 groups [case (%)]

组别	<i>n</i>	12个月	24个月	36个月
对照组	60	14(23.33)	22(36.67)	38(63.33)
观察组	60	6(10.00)*	10(16.67)*	17(28.33)*

注:与对照组比较,* $P<0.05$

Note: vs. control group, * $P<0.05$

2.3 两组患者治疗前后EORTC QLQ-C30量表评分比较

治疗前,两组患者EORTC QLQ-C30量表评分比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,两组患者EORTC QLQ-C30量表评分均显著低于同组治疗前,差异均有统计学意义($P<0.05$),但两组间比较差异无统计学意义($P>0.05$),详见表3。

2.4 不良反应

观察组患者Ⅰ~Ⅱ度恶心呕吐、白细胞减少发生率均显著高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),但两组患者Ⅲ~Ⅳ度恶心呕吐、白细胞减少及Ⅰ~Ⅱ、Ⅲ~Ⅳ度腹泻发生率比较,差异均无统计学意义($P>$

表3 两组患者治疗前后EORTC QLQ-C30量表评分比较($\bar{x} \pm s$,分)Tab 3 Comparison of EORTC QLQ-C30 scores between 2 groups before and after treatment($\bar{x} \pm s$, score)

组别	n	躯体功能		认知功能		角色功能		社会功能		感情功能	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	60	54.44±10.81	42.34±6.49*	60.58±7.07	55.26±5.72*	44.26±7.98	31.53±4.66*	38.10±4.91	33.48±3.54*	60.35±6.12	51.93±4.71*
观察组	60	54.59±10.89	43.12±6.26*	60.30±7.00	54.52±5.77*	44.41±8.04	32.25±4.37*	38.21±4.93	33.40±3.29*	60.29±6.08	51.27±4.48*

注:与治疗前比较,* $P<0.05$ Note: vs. control group,* $P<0.05$

0.05),详见表4。

表4 两组患者不良反应发生率比较[例(%)]

Tab 4 Comparison of the incidence of ADR between 2 groups [case(%)]

组别	n	恶心呕吐		腹泻		白细胞减少	
		I~II度	III~IV度	I~II度	III~IV度	I~II度	III~IV度
对照组	60	13(21.67)	5(8.33)	12(20.00)	2(3.33)	6(10.00)	1(1.67)
观察组	60	31(51.67)*	7(11.67)	13(21.67)	4(6.67)	15(25.00)*	2(3.33)

注:与对照组比较,* $P<0.05$ Note: vs. control group,* $P<0.05$

3 讨论

由于口腔颌面部鳞癌病变位置特殊,与患者外表美观性和生理功能密切相关,故治疗难度较其他肿瘤明显增加,临床治疗时应在减少局部复发的同时,尽可能降低疼痛程度,提高患者生存质量^[6]。已有研究显示,术前诱导化疗可有效缩小肿瘤体积,提高局部治疗效果,降低手术操作难度^[7]。化疗药物需经静脉系统到达肿瘤病灶区域,而术前肿瘤病灶自身及周围血管系统完整性良好,且血流灌注丰富,相较于术后更有利于提高化疗药物的局部浓度、吸收效果及肿瘤细胞杀灭效果,避免局部种植和远处转移,利于清除亚临床微小转移灶^[8];此外,对于部分肿瘤体积较大、累及范围较广无法直接切除的患者,术前诱导化疗可缩小肿瘤体积,提高彻底切除率^[9]。

多西他赛是一种紫杉醇类抗肿瘤药物,主要通过促进微管蛋白聚合和干扰解聚进程,影响细胞正常有丝分裂,使肿瘤细胞增殖停滞于G2/M期,其联合铂类药物具有良好的协同抗癌效应^[10-11]。顺铂是临床最为常用的铂类化疗药物之一,低剂量给药可有效干扰蛋氨酸进入肿瘤细胞,增强内源性叶酸合成活性,进而上调氟尿嘧啶代谢产物与胸苷酸合成酶的结合能力,达到阻碍肿瘤细胞DNA合成的目的^[12],其联合氟尿嘧啶持续静脉滴注能延长胸苷酸合成酶抑制作用时间,提高总体化疗效果^[13]。氟尿嘧啶为细胞周期特异性抗肿瘤药,可对肿瘤细胞DNA合成期即S期进行干扰,从而达到抑制肿瘤细胞增殖分裂的目的。

本研究结果显示,观察组患者近期总有效率显著高于对照组,观察组患者随访12、24、36个月复发率均显著低于对照组,差异均有统计学意义。这提示,III~IV期口腔鳞癌切除术前应用DCF方案诱导化疗可提高疗效,

控制病情进展,促进肿瘤清除及降低复发率。治疗后,两组患者EORTC QLQ-C30量表评分均显著低于同组治疗前,差异均有统计学意义;但两组间比较差异无统计学意义。这说明,术前DCF方案诱导化疗并未导致III~IV期口腔鳞癌患者生存质量发生明显改变,这与以往研究结果一致^[8,14]。

本研究结果显示,观察组患者I~II度恶心呕吐、白细胞减少发生率均显著高于对照组,差异均有统计学意义,但两组患者III~IV度恶心呕吐、白细胞减少及I~II、III~IV度腹泻发生率比较,差异均无统计学意义。这提示,术前DCF方案诱导化疗可能会增加不良反应的发生,但发生恶心呕吐和白细胞减少的患者分级均 \leq II度,未有患者因严重不良反应退出治疗,安全性符合临床需要;而白细胞减少多发生在治疗早期,持续时间 <7 d,经对症干预治疗后可恢复正常。

综上所述,III~IV期口腔鳞癌切除术前应用DCF方案诱导化疗可提高近期疗效,降低远期复发风险,但I~II度恶心呕吐、白细胞减少发生率较高。由于本研究受纳入样本量较小、随访时间较短、单一中心等因素制约,故此结论有待大样本、多中心研究进一步证实。

参考文献

- [1] 傅升,樊丽娜,周文土.术前化疗、放疗及手术治疗中晚期口腔鳞癌的临床研究[J].临床口腔医学杂志,2014,30(10):619-622.
- [2] 胡建,杨尚伦.不同化疗方案对手术治疗口腔鳞癌患者疗效和安全性的对比[J].实用癌症杂志,2014,29(11):1495-1497.
- [3] Leemans CR, Braakhuis BJ, Brakenhoff RH. The molecular biology of head and neck cancer[J]. *Nat Rev Cancer*, 2011,11(1):9-22.
- [4] Ma J, Liu Y, Huang XL, et al. Induction chemotherapy decreases the rate of distant metastasis in patients with head and neck squamous cell carcinoma but does not improve survival or locoregional control: a meta-analysis[J]. *Oral Oncol*, 2012,48(11):1076-1084.
- [5] 万德森.临床肿瘤学[M].2版.北京:科技出版社,2005:348-349.
- [6] 张陈平,钟来平,张志愿.晚期口腔鳞癌多学科综合序列治疗[J].实用肿瘤杂志,2015,30(1):1-3.
- [7] 黄海燕,杨蕾,李秋梨,等.诱导化疗在局部中晚期口腔鳞癌序贯治疗中的功能保留作用的研究[J].中华临床医师

雾化吸入呋塞米辅助治疗支气管哮喘疗效和安全性的Meta分析^Δ

严茜*,周俊娜,贺仁忠,张建勇[#](遵义医学院附属医院呼吸二科,贵州遵义 563003)

中图分类号 R562 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)12-1655-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.12.21

摘要 目的:系统评价雾化吸入呋塞米辅助治疗支气管哮喘的疗效与安全性,为临床治疗提供循证参考。方法:计算机检索PubMed、Cochrane图书馆、中国期刊全文数据库、万方数据库、中文科技期刊数据库,收集在常规治疗的基础上,雾化吸入呋塞米(试验组)对比常规方案(对照组)治疗支气管哮喘的随机对照试验(RCT),按Cochrane系统评价员手册5.1.0推荐的方法进行资料提取和质量评价,采用Rev Man 5.3统计软件进行Meta分析。结果:共纳入13项RCT,合计708例患者。Meta分析结果显示,试验组患者显效率[RR=1.53,95%CI(1.28,1.84), $P<0.001$]、总有效率[RR=1.34,95%CI(1.23,1.45), $P<0.001$]、咽部不适发生率[RR=10.79,95%CI(1.47,78.99), $P=0.02$]、胃肠道不良反应发生率[RR=10.80,95%CI(1.43,81.53), $P=0.02$]均显著高于对照组,差异均有统计学意义。两组患者口干发生率[RR=3.71,95%CI(0.81,16.86), $P=0.09$]和电解质紊乱发生率[RR=2.38,95%CI(0.10,56.53), $P=0.59$]比较,差异均无统计学意义。结论:在常规治疗基础上,雾化吸入呋塞米辅助治疗支气管哮喘疗效与安全性均较好,但临床使用应重点观察患者咽部和胃肠道不良反应。

关键词 呋塞米;支气管哮喘;Meta分析;随机对照试验;疗效;安全性

Meta-analysis of Effectiveness and Safety of Inhaled Furosemide in the Adjuvant Treatment of Bronchial Asthma

YAN Xi, ZHOU Junna, HE Renzhong, ZHANG Jianyong (Dept. Two of Respiration, the Affiliated Hospital of Zunyi Medical College, Guizhou Zunyi 563003, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To evaluate the effectiveness and safety of inhaled furosemide in the adjuvant treatment of bronchial asthma systematically, and to provide evidenced-base reference for clinical treatment. METHODS: Retrieved from PubMed, Cochrane library, CJFD, Wanfang database and VIP, randomized controlled trials (RCTs) about routine treatment+inhaled furosemide (trial group) vs. routine treatment (control group) in the treatment of bronchial asthma were collected. After quality evaluation and

杂志:电子版,2012,6(15):92-96.

[8] Zhong LP, Zhang CP, Ren GX, *et al.* Randomized phase III trial of induction chemotherapy with docetaxel, cisplatin and fluorouracil followed by surgery versus up-front surgery in locally advanced resectable oral squamous cell carcinoma[J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31 (6) : 744-751.

[9] Friedland PL, Bozic B, Dewar J, *et al.* Impact of multidisciplinary team management in head and neck cancer patients [J]. *Br J Cancer*, 2011, 104(8):1246-1248.

[10] Perri F, Muto P, Aversa C, *et al.* Integrated therapeutic approaches in head and neck cancer: the importance of multidisciplinary team management[J]. *Anticancer Agents Med Chem*, 2013, 13(6):834-843.

[11] Yang CZ, Ma J, Zhu DW, *et al.* GDF15 is a potential predictive biomarker for TPF induction chemotherapy and promotes tumorigenesis and progression in oral squamous cell carcinoma[J]. *Ann Oncol*, 2014, 25 (6):1215-1222.

[12] Mullan BJ, Brown JS, Lowe D, *et al.* Analysis of time taken to discuss new patients with head and neck cancer in multidisciplinary team meetings[J]. *Br J Oral Maxillofac Surg*, 2014, 52(2):128-133.

[13] Zhong LP, Zhu DW, William WN, *et al.* Elevated cyclin D1 expression is predictive for a benefit from TPF induction chemotherapy in oral squamous cell carcinoma patients with advanced nodal disease [J]. *Mol Cancer Ther*, 2013, 12(6):1112-1121.

[14] 徐娟,闫俊杰,顺铂、5-氟尿嘧啶持续动脉灌注化疗对口腔癌的临床疗效及安全性评价[J]. *中国临床药理学杂志*, 2015, 31(15):1491-1493.

Δ 基金项目:贵州省科学技术基金资助项目(No. 黔科合J字[2007]2218号)

* 硕士研究生。研究方向:呼吸系统疾病基础与临床及循证医学。E-mail:835502135@qq.com

通信作者:教授,硕士生导师,博士。研究方向:哮喘的基础与临床。E-mail:zjy9453@163.com

(收稿日期:2016-11-07 修回日期:2017-02-21)

(编辑:陈宏)