

吉西他滨+顺铂时辰化疗诱导联合同步放化疗对局部晚期鼻咽癌的疗效

刘清壮,刘良波,钟亮,曾德豪 (广东省高州市人民医院肿瘤内科,广东高州 525200)

摘要:目的 观察吉西他滨+顺铂(GP)时辰化疗方案诱导联合同步放化疗对局部晚期鼻咽癌的疗效。方法 84例局部晚期鼻咽癌患者随机采用常规GP(对照组)或时辰GP(观察组)方案诱导化疗联合同步放化疗,比较两组近期疗效、不良反应、细胞免疫功能和生活质量。结果 观察组白细胞减少、中性粒细胞减少、血小板减少、呕吐、肾损伤和听力受损程度均轻于对照组($P<0.05$),而 CD^{3+} 细胞、 CD^{4+} 细胞、 CD^{4+}/CD^{8+} 比值和Karnofsky功能状态评分均高于对照组($P<0.05$)。结论 GP时辰化疗可减少局部晚期鼻咽癌患者不良反应,提高细胞免疫功能和改善生活质量。

关键词: 局部晚期鼻咽癌; 时辰化疗; GP方案; 同步放化疗

中图分类号: R 739.63 **文献标志码:** A **文章编号:** 2096-3610 (2023) 03-0317-04

Efficacy of induction chronochemotherapy with gemcitabine and cisplatin regimen and concurrent radiochemotherapy in locally advanced nasopharyngeal carcinoma

LIU Qing-zhuang, LIU Liang-bo, ZHONG Liang, ZENG De-hao (Department of Oncology, Gaozhou People's Hospital, Gaozhou 525200, China)

Abstract: Objective To observe the efficacy of induction chronochemotherapy with gemcitabine and cisplatin (GP) regimen and concurrent radiochemotherapy in locally advanced nasopharyngeal carcinoma (LANPC). Methods Eighty-four LANPC patients were randomly treated by GP induction chemotherapy (control group) or chronochemotherapy with concurrent radiochemotherapy. Short-term efficacy, adverse reactions, cellular immune function and quality of life were compared between two groups. Results Compared with control group, leukopenia, neutropenia, thrombocytopenia, vomiting, renal injury and hearing impairment were lower, while CD^{3+} cells, CD^{4+} cells, CD^{4+}/CD^{8+} ratio, and KPS scores were higher ($P<0.05$) in observation group. Conclusion GP chronochemotherapy can reduce adverse reactions and improve cellular immune function and quality of life in LANPC patients.

Key words: locally advanced nasopharyngeal carcinoma; chronochemotherapy; GP regimen; concurrent radiochemotherapy

GP方案(吉西他滨+顺铂)诱导化疗联合同步放化疗是治疗局部晚期鼻咽癌的一线方案^[1],然而严重的不良反应是局部晚期鼻咽癌患者在治疗过程中无法回避的难题^[2]。细胞的DNA合成、增殖、药物代谢酶活性、药物靶标表达等均具有明显的昼夜节律波动性,选择恰当的用药时间可明显降低化疗药物的不良反应以及提高疗效^[3],依据人体生物节律制定的时辰化疗方案在临床中应用日益频繁^[4]。本研究通过探讨时辰化疗在GP方案诱导化疗联合同步放化疗治疗局部晚期鼻咽癌中的应用价值,从而为局部晚期鼻咽癌的医治提供新依据。

1 资料和方法

1.1 一般资料

选取2019年4月至2022年6月在高州市人民医院医治的初治局部晚期鼻咽癌患者为研究对象。纳入标准:(1)初治鼻咽癌患者;(2)肿瘤病灶可测量,AJCC(第八版)分期为III~IVa期;(3)预计生存期 ≥ 2 a;(4)Karnofsky功能状态(Karnofsky performance status, KPS)评分 ≥ 80 分;(5)未发现远处转移。排除标准:(1)有放疗禁忌证;(2)年龄 >70 岁;(3)严重心、肝、肾等重要脏器功能不全者;(4)妊娠或哺乳期女性、血液系统疾病、精神疾病者、免疫系统疾病、既

收稿日期: 2022-10-28

基金项目: 茂名市科技计划项目(2021066)

作者简介: 刘清壮(1979-),男,本科,副主任医师, E-mail: liuqingzhuang2022@163.com

往有恶性肿瘤病史者；(5)有第二原发肿瘤者；(6)角化型鳞状细胞癌、基底鳞状细胞癌者、AJCC(第8版)分期为T3N0者。纳入84例,随机分为观察组和对照组,每组42例。观察组非角化未分化癌35例,非角化分化癌7例；对照组非角化未分化癌38例,非角化分化癌4例,两组一般资料的差异均无统计学意义($P>0.05$),见表1。所有入组患者均签署知情同意书,本研究已得到本院伦理委员会批准(伦理审查编号GZY20190206)。

1.2 方法

两组均采用GP方案诱导化疗联合同步放化疗治疗。诱导化疗的方案为：吉西他滨(江苏豪森药业,国药准字：H20030105)1000 mg/m²,第1、8天+顺铂(齐鲁制药有限公司,国药准字H20023461)25 mg/m²,第1~3天,持续3个周期。诱导化疗结束21 d后,两组均行直线加速器下调强适形放疗,各靶区处方剂量如下：鼻咽癌肿瘤原发灶是66~70 Gy,转移淋巴结靶区是66~70 Gy,高危临床靶区(临床靶体积1)是60~66 Gy,低危临床靶区(临床靶体积2)是54~60 Gy,均分割30~33次^[1]。1次/d,5次/周,疗程为7周。在放疗期间同时给予顺铂(80 mg/m²)同步化疗,给药时间是放疗的第1天和22天。两组不同的是：对照组的顺铂采用常规静脉滴注的方式给药。观察组则采用时辰化疗(恒定流速法)给药,时辰化疗开始时间为16:00,完成时间为20:00,方式为持续静脉泵入^[3]。

1.3 评价标准

在治疗结束3个月后评价两组的近期疗效。比较两组治疗期间的不良反应。在治疗前及治疗结束时,对比两组的细胞免疫功能,同时采用KPS评分评估对比两组患者的生活质量。近期疗效的评价依据实体瘤的疗效评价标准(RECIST1.1)^[5]。不良反应依据国际不良反应标准(CTC v3.0)分0~4级,级别越高不良反

应越严重^[6]。KPS评分为0~100分,分数越低表示生活质量越差^[7]。

1.4 统计学处理

统计软件为SPSS 23.0,采用Wilcoxon秩和检验、独立样本 t 检验和配对 t 检验分析数据,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 近期疗效

两组的近期疗效差异无统计学意义($P>0.05$),见表2。

2.2 不良反应

观察组的白细胞减少、中性粒细胞减少、血小板减少、呕吐、肾损伤和听力受损的程度均明显轻于对照组($P<0.05$),见表3。

2.3 细胞免疫指标

治疗后,两组的CD³⁺、CD⁴⁺和CD⁴⁺/CD⁸⁺均明显低于同组治疗前；观察组治疗后的CD³⁺、CD⁴⁺和CD⁴⁺/CD⁸⁺均高于同期的对照组($P<0.05$),见表4。

2.4 生活质量

治疗后,两组的KPS评分均低于同组治疗前；观察组治疗后的KPS评分高于同期的对照组($P<0.05$),见表5。

3 讨论

两组原发灶和淋巴结的完全缓解率均超过80.0%,提示两种治疗方案均有很好的效果,究其原因可能是：诱导化疗耐受性好,具有降低肿瘤负荷,缩小放疗射野,减少照射剂量,保护危及器官,清除或抑制可能存在微转移灶,增敏放疗,提高局部控制率等作用^[8-9]。而本研究诱导化疗采用的GP方案目前已经被多方证实是有效的治疗方案^[8,10],调强适形放疗同步

表1 两组一般临床资料比较

组别	n	男/例	年龄/岁[中位年龄(区间)]	EB病毒≥500 copies/ML/例	KPS评分≥90分/例	AJCC分期/例	
						III期	IVa期
对照组	42	34	47(29~69)	39	32	14	28
观察组	42	29	48(30~68)	36	28	10	32

两组比较均 $P>0.05$

表2 两组近期疗效比较

(例)

组别	n	原发灶				淋巴结			
		完全缓解	部分缓解	稳定	进展	完全缓解	部分缓解	稳定	进展
对照组	42	35	7	0	0	34	8	0	0
观察组	42	38	4	0	0	36	6	0	0

两组比较均 $P>0.05$

表3 两组不良反应比较

(例)

不良反应	对照组 (n=42)					观察组 (n=42)				
	0 级	1 级	2 级	3 级	4 级	0 级	1 级	2 级	3 级	4 级
白细胞减少 ^a	10	11	15	4	2	20	10	10	2	0
中性粒细胞减少 ^a	12	9	12	8	1	22	7	9	4	0
血小板减少 ^a	25	5	6	4	2	34	3	2	2	1
贫血	33	4	5	0	0	36	4	2	0	0
口腔黏膜炎	29	6	5	2	0	30	7	4	1	0
呕吐 ^a	26	5	4	7	0	35	4	1	2	0
肝损伤	14	17	9	2	0	13	20	8	1	0
肾损伤 ^a	18	9	10	5	0	29	6	5	2	0
水肿	30	4	6	2	0	31	8	2	1	0
听力受损 ^a	30	7	4	1	0	38	2	2	0	0

两组比较: ^aP<0.05

表4 两组细胞免疫指标比较

($\bar{x} \pm s$, n=42)

组别	CD ³⁺ /%		CD ⁴⁺ /%		CD ⁸⁺ /%		CD ⁴⁺ /CD ⁸⁺	
	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	66.4±8.1	58.7±7.0 ^c	34.9±4.6	27.7±4.8 ^c	28.1±4.2	27.9±4.9	1.6±0.4	1.1±0.3 ^c
观察组	65.6±7.4	62.0±6.5 ^{ab}	33.2±5.4	30.5±5.9 ^{ab}	27.4±4.6	27.3±5.7	1.5±0.5	1.3±0.4 ^{ab}

与对照组比较: ^aP<0.05; 与治疗前比较: ^bP<0.05, ^cP<0.01表5 两组的KPS 评分比较 ($\bar{x} \pm s$, 分)

组别	n	治疗前	治疗后
对照组	42	84.7±5.6	80.6±6.1 ^c
观察组	42	86.2±5.0	83.4±5.8 ^{ab}

与对照组比较: ^aP<0.05; 与治疗前比较: ^bP<0.05, ^cP<0.01

顺铂化疗治疗局部晚期鼻咽癌则是指南推荐的标准治疗方案^[10],因此GP 方案诱导化疗联合同步放化疗治疗局部晚期鼻咽癌有较好的疗效。两组的近期疗效差异无统计学意义,提示时辰化疗与常规化疗具有相似的疗效,这与刘宽奇等^[11]采用TPF 方案(多西他赛+顺铂+氟尿嘧啶)时辰诱导化疗联合调强放疗同步顺铂化疗得出的结果类似。

放化疗相关不良反应在鼻咽癌治疗过程中几乎不可避免^[2]。GP 方案诱导化疗联合同步放化疗治疗局部晚期鼻咽癌,虽然在提高局部晚期鼻咽癌的肿瘤控制率和降低远处转移率等方面具有显著效果,但也可出现严重的不良反应^[12],因此如何在保证疗效的情况尽可能降低放化疗不良反应是肿瘤科临床工作者亟待解决的问题。观察组的白细胞减少、中性粒细胞减少、血小板减少、呕吐、肾损伤和听力受损的程度均明显轻于对照组,提示时辰化疗可明显减轻GP 方案诱导化疗联合同步放化疗治疗局部晚期鼻咽癌的不良反应。分析其原因可能如下:(1)化疗患者体内游离铂的浓度越低,顺铂相关不良反应的发生率就越低,严重程度也越轻^[13]。顺铂血浆蛋白结合率在1 d 中波动非

常大(波谷值与波峰值之差高达55%),其中在16:00时顺铂血浆蛋白结合率最高,在4:00时顺铂血浆蛋白结合率最低,而时辰化疗是在顺铂血浆蛋白结合率最高的时候开始用药,因此可明显降低游离铂在患者血浆中的浓度^[14]。(2)还原型谷胱甘肽是机体产生的一种重要的生理抗氧化剂,参与细胞内的解毒过程,能够逆转顺铂因为强氧化性而导致的细胞毒性^[15]。研究表明,还原型谷胱甘肽在患者体内的分泌高峰是下午,其分泌峰值在16:00,而时辰化疗是在还原型谷胱甘肽分泌峰值的时候给药,可有利于降低顺铂导致的不良反应发生率以及减轻不良反应的严重程度^[16]。

两组治疗后的CD³⁺、CD⁴⁺和CD⁴⁺/CD⁸⁺均明显低于治疗前,这可能与放疗和化疗均抑制免疫细胞的功能,从而导致免疫功能低下、紊乱,甚至障碍有关^[14]。观察组治疗后的CD³⁺、CD⁴⁺和CD⁴⁺/CD⁸⁺均明显高于对照组,提示在GP 方案诱导化疗联合同步放化疗治疗局部晚期鼻咽癌中采用时辰化疗可减轻放化疗对细胞免疫的损伤程度,这与TPF 方案诱导时辰化疗联合同期放化疗治疗局部晚期鼻咽癌得出的结果一致^[17]。究其原因可能是:(1)免疫细胞的活性有昼夜节律性,而观察组采用的时辰化疗是按免疫细胞的生物节律性进行化疗,因此可以减轻顺铂非选择性杀伤局部晚期鼻咽癌患者的淋巴系统的程度,进而有利于改善局部晚期鼻咽癌患者的细胞免疫功能^[13]。(2)观察组的骨髓抑制等不良反应发生率相对较低,程度也相对较轻,因此对局部晚期鼻咽癌患者的免疫系统影响更轻。

两组治疗后的KPS评分明显低于治疗前,究其原因可能是:这可能与GP方案诱导化疗联合同步放化疗虽然在提高肿瘤控制率和总生存率,降低远处转移率等方面有显著效果,但亦常出现不同程度的不良反应,从而导致局部晚期鼻咽癌患者生活质量下降^[9, 18]。因此,临床工作中应备受重视在保证疗效的同时减少放化疗的不良反应。观察组治疗后的KPS评分明显高于对照组,提示在GP方案诱导化疗联合同步放化疗治疗局部晚期鼻咽癌中采用时辰化疗可提高患者的生活质量,这可能与时辰化疗既可保证化疗药物疗效又能减轻化疗药物的毒性有关^[19]。

综上所述,在GP方案诱导化疗联合同步放化疗治疗局部晚期鼻咽癌中采用时辰化疗不提高疗效,但可降低不良反应的发生率,减轻放化疗对细胞免疫功能的影响和改善生活质量。

参考文献:

- [1] 中国医师协会放射肿瘤治疗医师分会, 中华医学会放射肿瘤治疗学分会. 中国鼻咽癌放射治疗指南(2022版)[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2022, 29(9): 611-622.
- [2] 蔡智谋, 徐铭鸿, 文忠. TPF方案诱导化疗鼻咽癌后III~IV度骨髓抑制的临床分析[J]. 中国耳鼻咽喉颅底外科杂志, 2020, 26(3): 312-317.
- [3] 杨凯, 郭伟, 孙沫逸, 等. 口腔鳞状细胞癌时辰化疗中国专家共识[J]. 中国口腔颌面外科杂志, 2019, 17(1): 7-12.
- [4] BALLESTA A, INNOMINATO P F, DALLMANN R, et al. Systems chronotherapeutics[J]. Pharmacol Rev, 2017, 69(2): 161-199.
- [5] 张莹莹, 林庆良, 唐天兰, 等. TPF方案4周期诱导化疗联合同步放化疗治疗N3期鼻咽癌的疗效与毒性分析: II期临床试验[J]. 福建医科大学学报, 2019, 53(4): 241-245.
- [6] 江杭, 金凤, 吴伟莉, 等. 调强放疗联合时辰化疗治疗局部进展期鼻咽癌的近期疗效及不良反应[J]. 中华放射医学与防护杂志, 2019, 39(11): 813-819.
- [7] 刘家豪, 欧阳乐平, 谢琳, 等. 手术治疗鼻咽癌放射性颞叶损伤临床疗效分析[J]. 中国神经精神疾病杂志, 2019, 45(11): 663-665.
- [8] 许曼, 柴广金, 臧健, 等. GP对比TP方案诱导化疗联合同步放化疗治疗西北非高发区局部晚期鼻咽癌的疗效分析——一项前瞻性单中心II期临床研究[J]. 西安交通大学学报(医学版), 2020, 41(5): 724-730.
- [9] ZHANG Y, CHEN L, HU G Q, et al. Gemcitabine and cisplatin induction chemotherapy in nasopharyngeal carcinoma[J]. N Engl J Med, 2019, 381(12): 1124-1135.
- [10] 刘俊玲, 路顺, 彭新皓, 等. TPF和GP诱导化疗联合同步放化疗治疗局部晚期鼻咽癌的临床疗效分析[J]. 肿瘤预防与治疗, 2020, 33(6): 487-492.
- [11] 刘宽奇, 金凤, 江杭, 等. 时辰化疗与常规化疗联合调强放疗治疗局部晚期鼻咽癌的随访结果分析[J]. 中华肿瘤杂志, 2020, 42(2): 133-138.
- [12] 许艳芳, 王振国, 王倩倩. 局部晚期鼻咽癌的治疗研究进展[J]. 现代肿瘤医学, 2022, 30(14): 2642-2646.
- [13] 蔡秋玲, 方丽娜, 吴江玲. 顺铂时辰化疗同步放疗治疗局部晚期宫颈癌的临床观察[J]. 广东医科大学学报, 2022, 40(1): 41-44.
- [14] 罗秀玲, 金凤, 毕婷, 等. TPF方案诱导化疗不同给药方式联合调强放疗治疗局部晚期鼻咽癌的中期疗效及预后分析[J]. 中华放射医学与防护杂志, 2018, 38(8): 595-601.
- [15] 曹菲菲, 朱记涛, 杨森, 等. 口腔癌时辰化疗的研究现状及进展[J]. 成都医学院学报, 2021, 16(4): 536-539.
- [16] 万山, 金凤, 吴伟莉, 等. 两种不同给药速度的时辰化疗联合调强放疗治疗局部晚期鼻咽癌的临床研究[J]. 中华放射医学与防护杂志, 2018, 38(4): 278-284.
- [17] 舒宏博, 金凤, 吴伟莉, 等. 同期放化疗联合诱导或辅助时辰化疗治疗局部晚期鼻咽癌的临床观察[J]. 临床肿瘤学杂志, 2021, 26(7): 615-621.
- [18] CHOI H C, CHAN S K, LAM K O, et al. The most efficacious induction chemotherapy regimen for locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: A network meta-analysis[J]. Front Oncol, 2021, 11(6): 626-635.
- [19] 彭小东, 宋来, 张舰, 等. 时辰化疗对中国结直肠癌患者有效性及安全性的Meta分析[J]. 中国肿瘤临床与康复, 2018, 25(2): 153-157.