

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

刘宽奇¹ 金凤² 江杭² 吴伟莉² 李媛媛² 龙金华² 罗秀玲² 龚修云² 陈潇潇²
刘丽娜² 甘家应³ 周建奖⁴

¹贵州医科大学附属肿瘤医院肿瘤科, 贵阳 550000; ²贵州医科大学附属医院头颈肿瘤科, 贵阳 550000; ³贵州医科大学附属肿瘤医院放疗技术室, 贵阳 550000; ⁴贵州医科大学分子生物学教研室, 贵阳 550025

通信作者: 金凤, Email: jinf8865@yeah.net

【摘要】 目的 评价时辰化疗联合调强放疗治疗局部晚期鼻咽癌的远期疗效和安全性。**方法** 采用随机数字表法, 将 160 例局部晚期鼻咽癌患者随机分为时辰组和常规组, 每组 80 例。时辰组采用 TPF 方案[多西他赛+顺铂(DDP)+氟尿嘧啶]时辰诱导化疗 2 个周期, 每周期 21 d。诱导化疗结束 3 周后, 行调强放疗(IMRT)同步 DDP 方案化疗。化疗从放疗的第 1 天开始, 每周期 21 d, 直到放疗结束, 共 3 个周期。常规组常规行 TPF 方案诱导化疗和 IMRT 同步 DDP 方案化疗。同步放化疗结束后, 中位随访 31 个月, 观察远期不良反应和患者生存情况。**结果** 时辰组听力损伤、吞咽困难和颈部皮肤纤维化的发生率分别为 22.72%、0 和 4.54%, 均明显低于常规组(分别为 39.13%、8.69% 和 15.94%, 均 $P < 0.05$)。时辰组和常规组患者的 1 年总生存率分别为 97.0% 和 92.8%, 3 年总生存率分别为 80.3% 和 81.2%; 1 年无进展生存率分别为 95.5% 和 87.0%, 3 年无进展生存率分别为 71.2% 和 73.9%; 1 年无局部复发生存率分别为 97.0% 和 95.7%, 3 年无局部复发生存率分别为 92.4% 和 92.8%; 1 年无远处转移生存率分别为 97.0% 和 98.6%, 3 年无远处转移生存率分别为 90.9% 和 91.3%, 差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。**结论** 与常规化疗联合 IMRT 相比, 时辰化疗联合 IMRT 治疗局部晚期鼻咽癌并不降低患者的远期生存, 但能降低不良反应的发生率。

【主题词】 鼻咽肿瘤; 时辰化疗; 调强放疗; 不良反应; 生存

基金项目:国家自然科学基金(8156100022); 贵州省科技厅创新群体重大项目(黔教合 KY 字[2017]038); 贵州省科技计划项目(黔科合 SY 字[2015]3049)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3766.2020.02.009

Analysis of follow-up results of chrono-chemotherapy or conventional chemotherapy combined with intensity modulated radiotherapy in locally advanced nasopharyngeal carcinoma

Liu Kuanqi¹, Jin Feng², Jiang Hang², Wu Weili², Li Yuanyuan², Long Jinhua², Luo Xiuling², Gong Xiuyun², Chen Xiaoxiao², Liu Lina², Gan Jiaying³, Zhou Jianjiang⁴

¹Department of Oncology, the Affiliated Cancer Hospital of Guizhou Medical University, Guiyang 550000, China; ²Department of Head and Neck Oncology, the Affiliated Cancer Hospital of Guizhou Medical University, Guiyang 550000, China; ³Department of Radiotherapy Technology, the Affiliated Cancer Hospital of Guizhou Medical University, Guiyang 550000, China; ⁴Laboratory of Molecular Biology, Guizhou Medical University, Guiyang 550001, China

Corresponding author: Jin Feng, Email: jinf8865@yeah.net

【Abstract】 Objective To evaluate the long-term effect and safety of chrono-chemotherapy combined with intensity modulated radiotherapy (IMRT) in locally advanced nasopharyngeal carcinoma (NPC). **Methods** 160 patients with locally advanced NPC were randomly divided into a chrono group and conventional group according to random number table. In the first stage, all patients underwent two cycles of induced chemotherapy, consisting of docetaxel, cisplatin and 5-Fu every 21 days. Notably, patients received chrono-modulated chemotherapy according to circadian rhythm in the chrono group, and conventional chemotherapy in the conventional group. Then, 21 days after the completion of first stage, three cycles of concurrent cisplatin chemotherapy every 21 days were given to all patients during IMRT. The median follow-up after the completion of radiotherapy was 31 months. Long-term side effects and the survival of patients

were observed. **Results** Patients in the chrono group had significantly lower rates of hearing loss (22.72%), dysphagia (0) and neck fibrosis (4.54%) compared with those in the conventional group (39.13%, 8.69%, 15.94%, respectively, all $P < 0.05$). Meanwhile, the 1-year overall survival rates (97.0% vs 92.8%), 3-year overall survival rates (80.3% vs 81.2%), 1-year progression free survival rates (95.5% vs 87.0%), 3-year progression free survival rates (71.2% vs 73.9%), 1-year locoregional relapse-free survival rates (97.0% vs 95.7%), 1-year locoregional relapse-free survival rates (92.4% vs 92.8%), 1-year distant metastasis-free survival rates (97.0% vs 98.6%) and 3-year distant metastasis-free survival rates (90.9% vs 91.3%) between the chrono group and the conventional group were not statistically significant (all $P > 0.05$).

Conclusions Compared with conventional chemotherapy, chrono-chemotherapy combined with IMRT didn't affect long-term survival, but reducing the incidence of adverse events in patients with locally advanced NPC.

【Subject words】 Nasopharyngeal neoplasms; Chrono-chemotherapy; Intensity modulated radiotherapy; Adverse event; Survival

Fund Programs: The National Natural Science Foundation of China (8156100022); Key Research Program in Innovative team of Shandong Science and Technology Bureau (Qianjiaohe KY Zi [2017] 038); Guizhou Provincial Program on Science and Technology (Qiankehe SY Zi [2015] 3049)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3766.2020.02.009

局部晚期鼻咽癌同步放化疗优于单纯放疗,可改善患者的远期生存^[1]。近年来已经探索了在同步放化疗的基础上加入辅助化疗或诱导化疗的治疗方式,与辅助化疗相比诱导化疗具有清除早期微转移、降低肿瘤分期、耐受性好等优势。PF 方案[顺铂(cisplatin, DDP)+氟尿嘧啶(5-fluorouracil, 5-Fu)]是一种经典的化疗方案,安全、成熟^[2]。在 PF 方案基础上的 TPF 方案[多西他赛(docetaxel, DTX)+DDP+5-Fu]现已被推荐为更有利的临床一线诱导化疗方案,TPF 方案诱导化疗+同步放化疗对局部晚期鼻咽癌的疗效更有优势^[1,3-5],但是不良反应更为严重,如Ⅲ~Ⅳ级骨髓抑制、胃肠道反应等^[6-9]。因此,临床迫切需要寻找一种在不降低疗效和生存率的同时能减轻放化疗毒性的治疗方式。有研究表明,肿瘤组织和正常组织的 DNA 合成昼夜节律存在 10 h 的时间差^[10],许多抗肿瘤药物有明显的时辰作用规律。时辰化疗利用机体和抗肿瘤药物的这种特性,在肿瘤细胞化疗敏感性的最佳时机给药,能对肿瘤细胞发挥最大杀伤作用,并减少对正常组织的伤害。在本研究中,我们比较了时辰化疗联合调强放疗与常规化疗联合调强放疗治疗局部晚期鼻咽癌的远期生存情况和不良反应,以评价时辰化疗联合调强放疗治疗局部晚期鼻咽癌的疗效。

资料与方法

一、临床资料

2015 年 7 月至 2016 年 12 月就诊于贵州医科大学附属肿瘤医院、经病理确诊的 160 例Ⅲ~Ⅳb 期鼻咽癌初治患者。所有患者均有可测量的肿瘤病灶,年龄 18~70 岁, Karnofsky 功能状态(Karnofsky performance status, KPS)评分 ≥ 70 分,无主要器官

功能障碍,骨髓造血功能正常。患者在治疗前均行鼻咽部 MRI、颈部 CT、纤维鼻咽镜、胸部 CT、上腹部超声或上腹部 CT、单光子发射计算机断层扫描(single-photon emission computed tomography, SPECT)、心电图、嗜淋巴细胞病毒-脱氧核糖核酸(epstein barr virus-deoxyribonucleic acid, EBV-DNA)拷贝数、肝功能、电解质、肾功能、血常规、淋巴细胞免疫分析等检查。本研究通过贵州医科大学附属医院伦理委员会批准(批准文号 2015-03)。治疗前,患者签署知情同意书。

二、治疗方法

采用随机数字表法,将 160 例局部晚期鼻咽癌患者随机分为时辰组和常规组,每组 80 例。先以 TPF 方案行诱导化疗 2 个周期,每周期 21 d。诱导化疗结束 3 周后,行调强放疗(intensity modulated radiotherapy, IMRT)同步 DDP 方案化疗。化疗从放疗的第 1 天开始,每周期 21 d,直到放疗结束,共 3 个周期。所有患者在诱导化疗前进行水化、止吐预处理。

1. 诱导化疗:(1)时辰组:DTX 75 mg/m²,静脉滴注,第 1 天 3:30—4:30。DDP 75 mg/m²,持续静脉注射,每天 10:00—22:00,分 5 d 完成。5-Fu 750 mg/m²,持续静脉泵入,每天 22:00—10:00,分 5 d 完成。(2)常规组:DTX 75 mg/m²,静脉滴注,第 1 天 10:00 完成。DDP 75 mg/m²,静脉滴注,第 1 天。5-Fu 750 mg/m²/d,持续静脉泵入,分 5 天完成,全天 24 h。

2. 调强放疗:放疗靶区和放疗计划由 2 名副主任医师以上职称的医师确定、审核,危及器官受量在标准限量范围内。6 MV, X 线放射源,2 Gy/次,5 次/周。T1~2 期原发灶总剂量(total dose, DT)

69.96 Gy,33 次;T3~4 期原发灶 DT 73.92 Gy,33 次;原发肿瘤计划靶区 DT 69.96 Gy,33 次;阳性淋巴结 DT 69.96 Gy,33 次;计划靶区 1 DT 60.06 Gy,33 次,计划靶区 2 DT 50.96 Gy,28 次。

3. 同步化疗:(1)时辰组:DDP 100 mg/m²,持续静脉泵入,10:00—22:00。(2)常规组:DDP 100 mg/m²,静脉滴注,10:00 开始。

三、随访

同步放化疗结束后 2 年内每 3 个月进行 1 次随访;3~5 年每半年进行 1 次随访。随访截止时间为 2018 年 12 月 31 日,随访时间 8~41 个月,中位随访时间为 31 个月。随访方式为门诊和电话随访。随访内容包括:体格检查、鼻咽部 MRI、颈部 CT、电子纤维鼻咽喉镜、胸部 CT、上腹部超声或上腹部 CT(分期为 N3 的患者)、肾功能、肝功能、血常规、电解质、淋巴细胞免疫分析、EBV-DNA 拷贝数和 EB 病毒抗体检测。

四、统计学方法

样本量估算:假设常规组的不良反应发生率为 38.7%^[11],时辰组的不良反应发生率下降 10%,即为 28.7%。设非劣效性界值为 0.05,检验水准 $\alpha=0.05$,患者脱落率为 15%。应用样本含量估算软件包 PASS 11.0,估计出每组样本量为 80 例。采用 SPSS 23.0 进行统计学分析。采用 Kaplan-Meier 法进行生存分析,组间生存率比较采用 Log rank 检验。应用 GraphPad Prism 8.0.1 绘图软件绘制不良反应发生率图及生存曲线图。两组正态分布计量资料的比较采用独立样本 *t* 检验,非正态分布计量资料比较采用 Mann-Whitney *U* 检验。两组计数资料的比较采用 χ^2 检验或 Fisher 精确概率法。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

结 果

1. 时辰组和常规组患者的基本情况:21 例患者在治疗过程中未完成治疗脱落,4 例患者失访,135 例可进行统计分析,其中时辰组 66 例,常规组 69 例,基本情况见表 1。

2. 时辰组和常规组远期不良反应比较:时辰组听力损伤、吞咽困难和颈部皮肤纤维化的发生率分别为 22.72%、0 和 4.54%,均明显低于常规组(分别为 39.13%、8.69%和 15.94%,均 $P<0.05$),两组口腔干燥综合征、视力模糊、牙关紧闭、味觉下降、放射性脑脊髓病、远期肾毒性和远期肝毒性的发生率差异无统计学意义(均 $P>0.05$,表 2),未观察到患者发

表 1 时辰组和常规组患者的基本情况比较(例)

临床特征	时辰组	常规组	χ^2 值	<i>P</i> 值
性别				
男	50	49	0.388	0.533
女	16	20		
年龄(岁)				
≤46	31	35	0.190	0.663
>46	35	34		
病理类型				
非角化性未分化癌	61	68	1.713	1.110
非角化性分化癌	1	1		
其他	4	0		
T 分期				
T1 期	3	2	0.267	0.966
T2 期	4	4		
T3 期	12	13		
T4 期	47	50		
N 分期				
N0 期	5	5	0.212	0.976
N1 期	13	13		
N2 期	30	34		
N3 期	18	17		

生远期心脏毒性。

3. 时辰组和常规组患者生存分析:135 例可进行统计分析的患者中,死亡 26 例,时辰组和常规组各 13 例。两组患者 1、3 年总生存率、无进展生存率、局部无复发生存率、无远处转移生存率差异均无统计学意义(均 $P>0.05$;表 3,图 1~4)。

讨 论

近年来,TPF 方案的诱导化疗被美国国立综合癌症网络指南(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)列为 II 类推荐。采用 TPF 方案诱导化疗联合 IMRT 调强放疗治疗局部晚期鼻咽癌,对肿瘤有较好的控制效果^[12-14],由于较重的不良反应,患者往往不能耐受,导致治疗延迟或中断。因此,寻找低毒高效或低毒等效的治疗方法具有重要意义。

生物对因昼夜变化引起的周期性环境所作出的适应性反应称为生物昼夜节律。正常细胞的昼夜节律与肿瘤细胞的昼夜节律存在差异。时辰化疗是根据正常组织与肿瘤组织昼夜节律的差异,选择最佳治疗时机进行化疗的临床治疗方法,该方法有助于提高机体的药物耐受量,减少化疗药物的毒性,提高疗效^[15-16]。TPF 方案中的 3 种药物具有明显的时辰节律性。DDP 属于细胞周期非特异性药物,其毒性与谷胱甘肽(glutathione, GSH)分泌的昼夜节律相

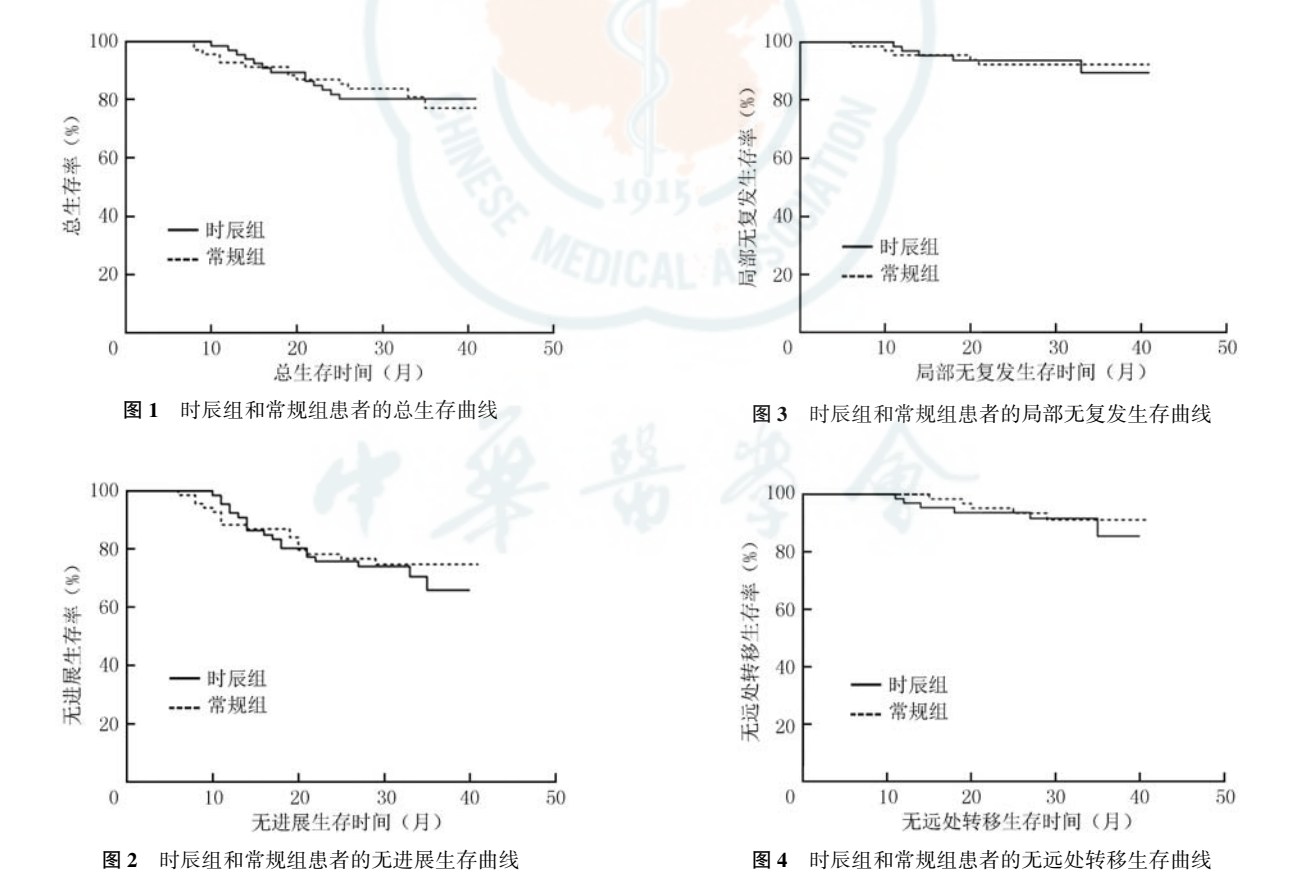
表 2 时辰组和常规组远期不良反应比较(例)

组别	口腔干燥综合征		听力损伤		吞咽困难		视力模糊		牙关紧闭
	I 级	II 级	I 级	II 级	I 级	II 级	I 级	II 级	I 级
时辰组	31	9	14	1	0	0	3	0	0
常规组	33	14	23	4	5	1	6	1	3
Z 值	-1.148		-2.125		-2.144		-1.251		-1.707
P 值	0.251		0.034		0.015		0.211		0.088

组别	味觉下降	颈部皮肤纤维化	放射性脑脊髓病	远期肾毒性				远期肝毒性	
	I 级	I 级	I 级	I 级	II 级	III 级	IV 级	I 级	II 级
时辰组	2	3	1	0	0	0	2	0	0
常规组	0	11	1	0	0	0	0	0	2
Z 值	-1.451	-2.136	-0.042	-1.451				-1.388	
P 值	0.147	0.031	0.967	0.147				0.165	

表 3 时辰组和常规组患者 1、3 年生存率比较(%)

组别	例数	1 年				3 年			
		总生存率	无进展生存率	局部无复发生存率	无远处转移生存率	总生存率	无进展生存率	局部无复发生存率	无远处转移生存率
时辰组	66	97.0	95.5	97.0	97.0	80.3	71.2	92.4	90.9
常规组	69	92.8	87.0	95.7	98.6	81.2	73.9	92.8	91.3
P 值		0.265	0.078	0.674	0.541	0.835	0.803	0.965	0.920



关。GSH 保护细胞膜和蛋白质,代谢内源性化合物,转运氨基酸,在日间浓度达到峰值。血浆蛋白结合率在 16:00 达到最高,而在凌晨 4:00 达到最低,而血液中游离型铂会与血浆蛋白相结合,当血液中游离型铂浓度最低时,不良反应也最低。因此16:00 给予顺铂不良反应最小,因此日间用铂类药耐受性好于夜间^[17]。体内动物实验结果显示,在凌晨4:00 使用 DTX 治疗荷乳腺癌小鼠和鼻咽癌小鼠,对肿瘤细胞的杀伤作用最强,小鼠生存率较高^[18-19]。5-Fu 是抗代谢类化疗药物,分解代谢的主要限速酶为二

氢吡啶脱氢酶 (dihydropyrimidine dehydrogenase, DPD)。有研究显示,在夜间 22:00 至凌晨 2:00,人外周血中单核细胞 DPD 的活性达到峰值,此时 5-Fu 的不良反应最轻^[20]。这些研究为将时辰化疗应用于 TPF 方案及 DDP 单药方案化疗奠定了基础。

李卓玲等^[21]的一项前瞻性对照研究结果显示,采用 DDP 方案联合 IMRT 治疗 60 例局部晚期鼻咽癌患者,时辰化疗组和常规化疗组的总有效率相同(均为 96.6%, $P>0.05$),时辰化疗组的恶心发生率(6.7%和 83.4%)、呕吐发生率(6.7%和 83.4%)低于常规化疗组(均 $P<0.05$)。Zhang 等^[22]采用 TPF 方案联合 DDP 方案同步放化疗治疗 148 例Ⅲ~Ⅳb 期初治鼻咽癌患者,DDP 方案化疗时辰组 10:00—22:00 给药,常规组采用常规方式给药,时辰组的恶心发生率(66.7%和 79.5%)、呕吐发生率(47.9%和 71.2%)、口腔黏膜炎发生率(73.9%和 87.7%)均低于常规组(均 $P<0.05$),两组患者的 2 年总生存率(92.8%和 93.2%)、无进展生存率(81.2%和 86.3%)、无远处转移生存率(85.5%和 93.2%)差异均无统计学意义(均 $P>0.05$)。罗秀玲等^[23]将 66 例局部晚期鼻咽癌患者分为两组,时辰组采用时辰 TPF 方案诱导化疗,常规组采用常规 TPF 方案诱导化疗,诱导化疗结束后均采用 DDP 方案化疗同步 IMRT 治疗,两组患者的 3 年总生存率(86.1%和 93.35%)、无进展生存率(83.3%和 93.3%)、RFS(88.3%和 93.3%)、无远处转移生存率(94.1%和 100%)同样差异亦无统计学意义(均 $P>0.05$)。本研究的前期研究显示,时辰化疗联合调强放射治疗和常规化疗联合调强放射治疗局部晚期鼻咽癌近期呕吐的发生率分别为 85.5%和 98.1%,Ⅲ级呕吐的发生率分别为 5.5%和 18.5%,两组患者未发生Ⅳ级呕吐反应;口腔黏膜炎的发生率分别为 66.5%和 83.9%,Ⅲ级口腔黏膜炎的发生率分别为 5.5%和 19.6%,两组患者未发生Ⅳ级口腔黏膜炎,时辰化疗组均低于常规化疗组;完全缓解率分别为 10%和 13%,部分缓解率分别为 85%和 84.8%,疾病稳定率分别为 5%和 0,疾病进展率分别为 0 和 2.2%,差异均无统计学意义(均 $P>0.05$)^[24]。本研究结果显示,经过长期随访,时辰组患者听力损伤、吞咽困难和颈部皮肤纤维化的发生率均明显低于常规组(均 $P<0.05$),时辰组和常规组患者的 1、3 年总生存率、无进展生存率、局部无复发生存率和无远处转移生存率差异均无统计学意义(均 $P>0.05$)。

有研究显示,局部晚期鼻咽癌患者经化疗联合

调强放疗后出现的远期不良反应主要以口干、听力受损、张口困难、视力下降、颈部纤维化、吞咽困难、放射性脑脊髓病等为主^[19,25]。我们的长期随访结果显示,局部晚期鼻咽癌患者经化疗联合调强放疗后,时辰组听力损伤、吞咽困难、颈部纤维化反应的发生率明显低于常规组。我们推测,采用时辰治疗,将 DTX 于凌晨 3:30—4:30 给药提高了抗肿瘤效果。由于恶性肿瘤细胞和正常细胞可以有不同的昼夜节律性,将 DDP 在早晨 10:00 到夜间 22:00、将 5-Fu 在夜间 22:00 至凌晨 2:00 给药,可能正常组织正处于对药物不敏感的时期^[23-24],从而减少了正常组织的损伤,降低了药物的副作用,这尚需进一步在分子生物学水平上进行研究,加以证实。时辰组和常规组患者口腔干燥综合征、视力模糊、牙关紧闭、味觉下降的发生率无明显差异,考虑是因为此类不良反应主要是由放疗引发的,时辰化疗对于放疗相关不良反应的改善可能没有明显优势。

综上所述,化疗联合调强放疗治疗局部晚期鼻咽癌,采用时辰化疗与常规化疗具有相似的疗效和患者远期生存,并且能减少不良反应的发生,提高患者的生活质量,达到等效低毒的效果。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Pointreau Y, Garaud P, Chapet S, et al. Randomized trial of induction chemotherapy with cisplatin and 5-fluorouracil with or without docetaxel for larynx preservation[J]. J Natl Cancer Inst, 2009, 101(7):498-506. DOI: 10.1093/jnci/djp007.
- [2] 谢福川,田允铭,蓝玉宏,等.根治性调强放疗联合 TP 或 PF 方案同期化疗治疗局部晚期鼻咽癌的临床疗效对比[J]. 肿瘤药学, 2016, 6(3):221-225.
- [3] Xie FC, Tian YM, Lan YH, et al. Clinical effects of intensity modulated radio-therapy combined with concurrent chemotherapy with TP or PF regimen on locally advanced nasopharyngeal carcinoma[J]. Anti-tumor Pharmacy, 2016, 6(3):221-225.
- [4] Lee AW, Tung SY, Ngan RK, et al. Factors contributing to the efficacy of concurrent-adjuvant chemotherapy for locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: combined analyses of NPC-9901 and NPC-9902 Trials[J]. Eur J Cancer, 2011, 47(5):656-666. DOI: 10.1016/j.ejca.2010.10.026.
- [5] Vermorken JB, Remenar E, van Herpen C, et al. Cisplatin, fluorouracil, and docetaxel in unresectable head and neck cancer[J]. N Engl J Med, 2007, 357(17):1695-1704.
- [6] Posner MR, Herschork DM, Blajman CR, et al. Cisplatin and fluorouracil alone or with docetaxel in head and neck cancer[J]. New Engl J Med, 2007, 357(17):1705-1715.
- [7] Al-Sarraf M, LeBlanc M, Giri PG, et al. Chemoradiotherapy versus radiotherapy in patients with advanced nasopharyngeal cancer: phase III randomized Intergroup study 0099[J]. J Clin Oncol, 1998, 16(4):1310-1317. DOI: 10.1200/JCO.1998.16.4.1310.
- [8] Wang FZ, Chuner J, Wang L, et al. Addition of 5-fluorouracil to first-line induction chemotherapy with docetaxel and cisplatin before concurrent chemoradiotherapy does not improve survival in locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma[J]. Oncotarget, 2017, 8(53):91150-91161. DOI: 10.18632/oncotarget.20017.

- [8] Lee AW, Lau WH, Tung SY, et al. Preliminary results of a randomized study on therapeutic gain by concurrent chemotherapy for regionally-advanced nasopharyngeal carcinoma: NPC-9901 Trial by the Hong Kong Nasopharyngeal Cancer Study Group[J]. J Clin Oncol, 2005, 23(28):6966-6975.
- [9] Wee J, Tan EH, Tai BC, et al. Randomized trial of radiotherapy versus concurrent chemoradiotherapy followed by adjuvant chemotherapy in patients with American Joint Committee on Cancer/International Union against cancer stage III and IV nasopharyngeal cancer of the endemic variety[J]. J Clin Oncol, 2005, 23(27):6730-6738.
- [10] Newsome-Tabatabai R, Rushton PS. Daily variation in radiosensitivity of circulating blood cells and bone marrow cellularity of mice[J]. Comp Biochem Physiol A Comp Physiol, 1984, 78(4):779-783.
- [11] 郭灵, 林焕新, 徐敏, 等. TPF 诱导化疗治疗局部晚期鼻咽癌的 I 期临床研究[J]. 癌症, 2010, 29(2):143-147.
Guo L, Lin HX, Xu M, et al. Phase I study of TPF neoadjuvant chemotherapy followed by radical radiotherapy in advanced nasopharyngeal carcinoma[J]. Chin J Cancer, 2010, 29(2):143-147.
- [12] Buchi KN, Moore JG, Hrushesky WJ, et al. Circadian rhythm of cellular proliferation in the human rectal mucosa [J]. Gastroenterology, 1991, 101(2):410-415.
- [13] Zhang Q, Wang Y, Liao JF, et al. Long-term survival and prognostic factors in locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma patients treated with TPF induction chemotherapy followed by cisplatin-combined concurrent chemoradiotherapy[J]. J Cancer, 2019, 10(17):3899-3907. DOI: 10.7150/jca.31663.
- [14] Au KH, Ngan RKC, Ng AWY, et al. Treatment outcomes of nasopharyngeal carcinoma in modern era after intensity modulated radiotherapy (IMRT) in Hong Kong: a report of 3 328 patients (HKNPCSG 1301 study) [J]. Oral Oncol, 2018, 77:16-21. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2017.12.004.
- [15] 李媛媛, 曾英, 何明媛, 等. 鼻咽癌增量时间调节化疗加后程三维适形放射治疗的临床研究[J]. 中华放射医学与防护杂志, 2013, 33(6):630-634. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-5098.2013.06.015.
Li YY, Zeng Y, He MY, et al. Incremental chrono-chemotherapy plus late course three-dimensional conformal radiotherapy and incremental conventional chemotherapy plus radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma[J]. Chin J Radiol Med Protect, 2013, 33(6):630-634. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-5098.2013.06.015.
- [16] Mormont MC, Levi FA. Circadian-system alterations during cancer processes: a review[J]. Int J Cancer, 1997, 70:241-247.
- [17] Rodríguez-García ME, Quiroga AG, Castro J, et al. Inhibition of p38-MAPK potentiates cisplatin-induced apoptosis via GSH depletion and increases intracellular drug accumulation in growth-arrested kidney tubular epithelial cells[J]. Toxicol Sci, 2009, 111(2):413-423.
- [18] Granda TG, Filipski E, D'Attino RM, et al. Experimental chronotherapy of mouse mammary adenocarcinoma MA13/C with docetaxel and doxorubicin as single agents and in combination[J]. Cancer Res, 2001, 61(5):1996-2001.
- [19] 区晓敏, 史琪, 周鑫, 等. 鼻咽癌 IMRT 远期疗效和不良反应分析[J]. 中华放射肿瘤学杂志, 2016, 25(4):304-309. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1004-4221.2016.04.002.
Ou XM, Shi Q, Zhou X, et al. Long-term efficacy and adverse effects of intensity-modulated radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma[J]. Chin J Radiat Oncol, 2016, 25(4):304-309. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1004-4221.2016.04.002.
- [20] Zeng ZL, Sun J, Guo L, et al. Circadian rhythm in dihydropyrimidine dehydrogenase activity and reduced glutathione content in peripheral blood of nasopharyngeal carcinoma patients[J]. Chronobiol Int, 2005, 22(4):741-754.
- [21] 李卓玲, 金风, 吴伟莉, 等. 诱导加同步时辰化疗联合调强放射治疗鼻咽癌的前瞻性随机对照研究[J]. 中华放射医学与防护杂志, 2015, 35(7):505-509. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-5098.2015.07.006.
Li ZL, Jin F, Wu WL, et al. A prospective and randomized study of induction and concurrent chrono-chemotherapy combined with intensity modulated radiotherapy in nasopharyngeal carcinoma[J]. Chin J Radiol Med Protect, 2015, 35(7):505-509. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-5098.2015.07.006.
- [22] Zhang PX, Jin F, Li ZL, et al. A randomized phase II trial of induction chemotherapy followed by cisplatin chronotherapy versus constant rate delivery combined with radiotherapy[J]. Chronobiol Int, 2018, 35(2):240-248. DOI: 10.1080/07420528.2017.1397684.
- [23] 罗秀玲, 金风, 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. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-5098.2018.08.007.
Luo XL, Jin F, Bi T, et al. Mid-term efficacy and prognosis of TPF regimen induction chemotherapy combined with IMRT for locally advanced nasopharyngeal carcinoma[J]. Chin J Radiol Med Protect, 2018, 38(8):595-601. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-5098.2018.08.007.
- [24] 江杭. 时辰化疗联合调强放射治疗局部晚期鼻咽癌的前瞻性临床研究[D]. 贵州医科大学临床学院, 2017.
Jiang H. Clinical cohort study of chronomodulated chemotherapy with IMRT in the treatment of advanced nasopharyngeal carcinoma [D]. Guizhou Medical University, 2017.
- [25] 田允铭, 韩非, 曾雷, 等. 鼻咽癌调强放疗后长期生存结果及失败模式分析[J]. 中华放射肿瘤学杂志, 2018, 27(10):880-885. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1004-4221.2018.10.002.
Tian YM, Han F, Zeng L, et al. Long-term survival outcome and failure pattern after intensity-modulated radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma[J]. Chin J Radiat Oncol, 2018, 27(10):880-885. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1004-4221.2018.10.002.

(收稿日期:2019-07-31)