

## 调强放疗联合卡培他滨治疗对晚期鼻咽癌患者外周血CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>的影响

张发恩

河池市人民医院肿瘤科, 广西 河池 547000

**【摘要】目的:**探讨调强放疗联合卡培他滨治疗对晚期鼻咽癌患者外周血CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>的影响。**方法:**采用随机数表法将90例确诊的晚期鼻咽癌患者分为观察组(45例)和对照组(45例)。对照组患者进行单纯调强放疗,观察组患者采用调强放疗联合卡培他滨治疗,持续治疗6周。比较两组临床疗效、治疗前后外周血CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>水平;记录两组治疗期间不良反应发生情况及生存、复发、转移情况。**结果:**观察组患者治疗有效率为71.11%,显著高于对照组患者的53.33%( $P<0.05$ );治疗后,观察组患者外周血CD4<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>比例显著高于对照组,外周血CD8<sup>+</sup>比例显著低于对照组( $P<0.05$ );观察组治疗期间骨髓抑制、白细胞减少等不良反应发生率为33.33%,与对照组的27.78%无统计学差异( $P>0.05$ );观察组患者1年无局部区域复发生存率、1年无远处转移生存率及1年无病生存率均大于对照组( $P<0.05$ )。**结论:**调强放疗联合卡培他滨治疗可以明显提高晚期鼻咽癌患者的临床疗效,改善患者的免疫功能。

**【关键词】**鼻咽癌;调强放射治疗;卡培他滨;外周血;CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>

**【中图分类号】**R816.96

**【文献标志码】**A

**【文章编号】**1005-202X(2022)08-0946-04

## Effects of intensity-modulated radiotherapy combined with capecitabine on peripheral blood CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> in patients with advanced nasopharyngeal carcinoma

ZHANG Fa'en

Department of Oncology, Hechi People's Hospital, Hechi 547000, China

**Abstract: Objective** To explore the effects of the combination of intensity-modulated radiotherapy (IMRT) and capecitabine on peripheral blood CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> in patients with advanced nasopharyngeal carcinoma (NPC). **Methods** According to the random number table, 90 patients with advanced NPC were divided into observation group (45 cases) and control group (45 cases). The patients in control group received IMRT alone, and those in observation group received IMRT combined with capecitabine for 6 weeks. The clinical efficacy, levels of peripheral blood CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> before and after treatment were compared between two groups. The incidence of adverse reactions during treatment, survival, recurrence and metastasis in both groups were recorded. **Results** The response rate of treatment was significantly higher in observation group than control group (71.11% vs 53.33%,  $P<0.05$ ). After treatment, the levels of peripheral blood CD4<sup>+</sup> and CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> in observation group were significantly higher than those in control group, while the level of peripheral blood CD8<sup>+</sup> was significantly lower than that in control group ( $P<0.05$ ). The total incidence of adverse reactions such as myelosuppression and leukopenia in observation group was lower than that in control group, but there was no significant difference (33.33% vs 27.78%,  $P>0.05$ ). The 1-year local non-recurrence, distant non-metastasis and disease-free survival rates in observation group were all higher than those in control group ( $P<0.05$ ). **Conclusion** IMRT combined with capecitabine can significantly improve clinical efficacy in patients with advanced NPC, and effectively improve the immune function.

**Keywords:** nasopharyngeal carcinoma; intensity-modulated radiotherapy; capecitabine; peripheral blood; CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>

### 前言

鼻咽癌(NPC)是一种起源于鼻咽黏膜的恶性肿瘤,发病位置较隐匿,其发病机制与很多因素有关,如种族、遗传、病毒感染等<sup>[1]</sup>。NPC患者早期无特征性表现,一般采用手术切除治疗,一旦出现鼻塞、听

**【收稿日期】**2021-12-25

**【基金项目】**广西壮族自治区卫生健康委科研课题(Z20211037)

**【作者简介】**张发恩,副主任医师,研究方向:肿瘤放射治疗, E-mail: ff03698@163.com

力下降、复视等明显症状,往往预示疾病已经发展到中晚期,需要采用放化疗治疗。调强放疗(IMRT)是目前临床常用的治疗NPC的重要手段之一,具有良好的治疗效果,可有效杀死肿瘤细胞,但放疗副作用大,损伤患者多种器官,且患者预后差<sup>[2]</sup>。因此,推荐采用放疗联合其他方式治疗NPC,以提高治疗效果。卡培他滨可以在体内被代谢为5-氟尿嘧啶(5-fluorouridine, 5-FU),能对肿瘤进行选择性的抑制而对正常细胞产生较小危害<sup>[3]</sup>。既往研究报道,卡培他滨对某些癌症均有良好的治疗疗效,如胃癌、结直肠癌、胰腺癌及腺癌等<sup>[4]</sup>。本研究将IMRT与卡培他滨联合治疗晚期NPC,探讨其临床疗效及对患者外周血CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>的影响,以期临床治疗提供参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取2018年2月~2020年2月在河池市人民医院确诊的90例晚期NPC患者作为研究对象。纳入标准:①符合《实用鼻咽癌临床诊疗学》<sup>[5]</sup>中有关晚期鼻咽癌的诊断标准,通过医院纤维鼻咽镜活检可以确诊为鼻咽癌;②首次进行放化疗;③卡氏功能状态量表(Karnofsky Performance Status, KPS)评分在70分以上;④沟通无障碍,无该类药物过敏史。排除标准:①合并器官(心、肝、肾、肺等)功能异常、恶性肿瘤者;②合并免疫或血液系统疾病者;③合并血友病、维生素K缺乏症及弥漫性血管内凝血等凝血功能障碍者;④临床病理检查相关资料缺失者;⑤存在精神障碍疾病者。本研究采用简单随机分组方法,将患者分为观察组( $n=45$ )和对照组( $n=45$ )。观察组:男29例,女16例,年龄26~76岁,平均( $51.21 \pm 12.50$ )岁;病程1.92~12.07年,平均( $5.56 \pm 3.16$ )年;临床分期:III期20例,IV期25例;病理类型:泡沫核细胞癌、腺癌、鳞癌分别为4、3、38例。对照组:男26例,女19例,年龄26~73岁,平均( $49.53 \pm 11.75$ )岁;病程1.43~12.51年,平均( $5.74 \pm 3.08$ )年;临床分期:III期22例,IV期23例;病理类型:泡沫核细胞癌、腺癌、鳞癌分别为4、4、37例。两组年龄、性别、病程等一般资料无显著差异( $P>0.05$ ),具有可比性。本院医学伦理委员会对本次研究已进行相关的流程审核并批准实施,患者或家属签署知情同意书。

### 1.2 治疗方法

对照组患者进行IMRT。将患者的姿势摆放成仰卧位,然后给患者带上热塑膜面罩,使其头颈部进行固定,CT扫描(行层距3 mm)患者,扫描方向为从头顶到锁骨头下,同样体位行MR扫描。根据MR显示勾画出鼻咽大体肿瘤体积(GTVnx)、颈部转移

淋巴结体积(GTVnd)。其中临床靶区1(CTV1)的范围为GTVnx外扩5~10 mm,临床靶区2(CTV2)的范围为颅底、蝶窦底部、后组筛窦及卵圆孔等。在CTV基础上,三维方向各外扩3~5 mm为计划靶区(PTV)。PTV处方剂量:GTVnx对应为68~70 Gy, GTVnd对应为64~68 Gy, CTV1对应为60 Gy, CTV2对应为54 Gy,且治疗5次/周,共30次。在对照组基础上,观察组患者联合卡培他滨进行治疗。卡培他滨片(上海罗氏制药有限公司,国药准字H20073024,规格:500 mg/片)口服治疗,开始放疗的第1天晚上就开始服用此药(用量 $1.25 \text{ g/m}^2$ , 2次/d),每连续服用2周,然后停1周,3周为1个疗程,持续治疗2个疗程。

### 1.3 观察指标

**1.3.1 疗效评估参照** 实体瘤疗效评价标准中相关标准<sup>[6]</sup>。(1)完全缓解:病灶彻底消失,且维持4周及以上;(2)部分缓解:病灶减少一半,且持续超过4周;(4)稳定:病灶缩小幅度为25%~50%;(3)进展:病灶缩小幅度<25%,或者出现新病灶。总有效率=(完全缓解+部分缓解)/总例数 $\times 100\%$ 。

**1.3.2 外周血CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>水平** 在治疗前后分别抽取患者清晨空腹外周静脉血3 mL,以3 000 r/min离心10 min后取血清,置于-80 °C冷冻室待检,应用EP-ICS-XL型号流式细胞仪(美国Beckman公司)测定患者外周血CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>水平,并计算CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>比值。

**1.3.3 不良反应** 治疗期间选取1名临床经验丰富的医生对患者出现的不良反应予以详细地记录,包括骨髓抑制、白细胞减少、肝肾功能损伤、胃肠道反应、口腔黏膜反应等。

**1.3.4 远期疗效** 统计患者1年后的生存、复发、转移(远处淋巴结转移、颈部淋巴结转移)情况。在治疗结束后的第1年内,采用门诊、电话方式每间隔3个月便对患者随访1次,2021年3月1日为随访截止日期,共计随访12个月。随访期间,需详细记录患者的死亡时间及原因、初次复发部位与时间、初次转移部位与时间。

### 1.4 统计学处理

采用SPSS22.0统计学软件,满足正态分布且方差不齐的计量资料采用均数 $\pm$ 标准差表示,组间差异比较采用两样本独立 $t$ 检验,计数资料用率表示,采用 $\chi^2$ 检验。 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组患者临床疗效比较

观察组治疗的总有效率为71.11%,高于对照组的53.33%( $\chi^2=3.025$ ,  $P=0.047$ ,表1)。

表 1 观察组和对照组临床疗效比较[例(%)]  
Table 1 Comparison of clinical efficacy between observation group and control group [cases(%)]

组别	<i>n</i>	完全缓解	部分缓解	稳定	进展	总缓解
观察组	45	7(15.56)	25(55.56)	9(20.00)	4(8.89)	32(71.11)
对照组	45	4(8.89)	20(44.44)	13(28.89)	8(17.78)	24(53.33)
$\chi^2$ 值						3.025
<i>P</i> 值						0.047

2.2 治疗前后两组患者外周血 CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>水平比较

治疗后,两组患者外周血 CD4<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>水平较治疗前升高,而 CD8<sup>+</sup>水平较治疗前降低(*P*<0.05);且观察组患者外周血 CD4<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>水平显著高于对照组,CD8<sup>+</sup>水平显著低于对照组(*P*<0.05)。见表 2。

表 2 治疗前后观察组和对照组外周血 CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>水平比较( $\bar{x} \pm s$ )  
Table 2 Comparison of peripheral blood CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> levels before and after treatment between observation group and control group (*Mean*±*SD*)

组别	<i>n</i>	CD4 <sup>+</sup> /%		CD8 <sup>+</sup> /%		CD4 <sup>+</sup> /CD8 <sup>+</sup>	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	45	35.07±7.04	40.37±6.72*	32.07±8.02	27.64±6.01*	1.20±0.38	1.40±0.36*
对照组	45	34.81±6.66	36.75±7.40*	31.85±8.34	30.37±5.33*	1.12±0.40	1.26±0.22*
<i>t</i> 值		0.179	2.429	0.127	2.279	0.973	2.225
<i>P</i> 值		0.857	0.017	0.898	0.025	0.333	0.028

\*表示与本组治疗前相比,*P*<0.05

2.3 治疗期间两组不良反应比较

治疗期间,观察组骨髓抑制、白细胞减少等总不良反应发生率为 33.33%,与对照组的 27.78% 比较,两组差异无统计学意义(*P*>0.05)。

2.4 两组患者远期疗效比较

90 例晚期鼻咽癌患者在为期 1 年的随访中,失访 5 例,死亡 8 例。其中,观察组患者:失访 3 例,死亡 3 例;对照组患者:失访 2 例,死亡 5 例。观察组与对照组 1 年总生存率分别为 85.71% 和 76.74%(*P*=0.215),1 年无局部区域复发生存率分别为 92.86% 和 75.73%(*P*=0.034),1 年无远处转移生存率分别为 88.10% 和 72.09%(*P*=0.042),1 年无病生存率分别为 83.33% 和 67.42%(*P*=0.048)。

3 讨论

NPC 在我国是高发癌症之一,临床症状常表现为鼻塞、涕中带血、耳闷堵感及头痛等<sup>[7]</sup>。因该疾病的原发部位相对隐蔽,使得手术暴露具有局限性,难以将肿瘤淋巴引流区域大范围切除,手术治疗效果并不理想<sup>[8]</sup>。目前,临床治疗鼻咽癌的常用手段为放射治疗,但受视野等因素影响,使得常规放疗过程中

难以完全显现淋巴结侵犯状态与病变周围组织,病灶放疗剂量极易出现分布不均匀情况,进而对治疗效果产生明显影响<sup>[9-10]</sup>。鉴于此,本研究采用 IMRT 联合卡培他滨治疗晚期 NPC。结果显示,与对照组相比,观察组的总有效率明显更高,可能由于 IMRT 联合药物发挥协同作用,提高治疗效果。

CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>是机体免疫系统状态的评价指标之一<sup>[11]</sup>。CD8<sup>+</sup> T 淋巴细胞有许多细胞毒介质和杀伤途径,是主要的细胞毒效应细胞;CD4<sup>+</sup> T 淋巴细胞可以辅助 B 淋巴细胞,促进其分泌相关抗体,并对机体中的细胞免疫应答起着调控作用<sup>[12]</sup>。既往研究显示 NPC 患者 CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>比值显著低于正常人群,且患者细胞免疫功能受损,有利于鼻咽癌的发生、发展<sup>[13-14]</sup>。本研究结果显示,治疗后观察组患者外周血 CD4<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>水平显著高于对照组,CD8<sup>+</sup>水平显著低于对照组,提示 IMRT 联合卡培他滨治疗能改善晚期 NPC 患者机体免疫功能。已有相关报道发现卡培他滨可以降低血管通透性,其作用机制主要是通过降低多种恶性肿瘤患者血清中血管内皮生长因子水平来实现这一目的<sup>[15]</sup>;不仅如此,卡培他滨还对肿瘤细胞的迁移和侵袭具有抑制作用,可以保护某些细胞



(如单核细胞、吞噬细胞等)的免疫功能<sup>[16]</sup>。

本研究结果还显示,治疗期间观察组总不良反应发生率与对照组无差异、1年总生存率比较差异无统计学意义,但观察组患者1年无局部区域复发生存率、1年无远处转移生存率及1年无病生存率均大于对照组,提示IMRT联合卡培他滨治疗不良反应较少,且复发、转移率低。卡培他滨是5-FU的前体药物,通过胸苷酸磷酸化酶转化为5-FU而激活,5-FU对DNA放射损伤的修复具有抑制功能,可以增加周期敏感细胞成分,对于放疗增敏具有良好作用,而放疗还可以加强肿瘤移植中TP酶的表达间接而增加肿瘤中5-FU水平,对周围正常组织不会产生损伤<sup>[17]</sup>。两者联用不仅可以提高卡培他滨对肿瘤组织的杀伤力,且不增加不良反应发生。

综上所述,调强放疗联合卡培他滨治疗可以显著提高晚期鼻咽癌患者的临床疗效,改善患者的免疫功能,降低复发、转移率。

## 【参考文献】

- [1] 刘玉娟,衣玉丽,孙哲.鼻咽癌放疗后认知障碍的研究进展[J].中国老年学杂志,2021,41(20):4601-4604.  
Liu YJ, Yi YL, Sun Z. Research progress of cognitive impairment after radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma[J]. Chinese Journal of Gerontology, 2021, 41(20): 4601-4604.
- [2] 吴丽芷,陈始明.鼻咽癌放疗抵抗机制的研究进展[J].山东医药,2020,60(12):102-105.  
Wu LZ, Chen SM. Research progress on resistance mechanism of nasopharyngeal carcinoma radiotherapy[J]. Shandong Medical Journal, 2020, 60(12): 102-105.
- [3] 徐国防,张思森,刘平,等.卡培他滨片在中国肿瘤患者的群体药代动力学研究[J].中国临床药理学杂志,2021,37(17):2342-2346.  
Xu GF, Zhang SS, Liu P, et al. Population pharmacokinetics of capecitabine tablets in Chinese cancer patients[J]. The Chinese Journal of Clinical Pharmacology, 2021, 37(17): 2342-2346.
- [4] 许曼,柴广金,石梅,等.卡培他滨维持治疗局部晚期鼻咽癌的回顾性研究[J].中国肿瘤临床,2020,47(10):507-512.  
Xu M, Chai GJ, Shi M, et al. Capecitabine maintenance in the treatment of locally advanced nasopharyngeal carcinoma: a retrospective study[J]. Chinese Journal of Clinical Oncology, 2020, 47(10): 507-512.
- [5] 黄光武.实用鼻咽癌临床诊疗学[M].北京:科学出版社,2006:98-106.  
Huang GW. Practical clinical diagnosis and treatment of nasopharyngeal carcinoma[M]. Beijing: Science Press, 2006: 98-106.
- [6] 杨学宁,吴一龙.实体瘤治疗疗效评价标准-RECIST[J].循证医学,2004,4(2):85-90.  
Yang XN, Wu YL. RECIST-New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors[J]. Journal of Evidence-based Medicine, 2004, 4(2): 85-90.
- [7] Chen YP, Chan AT, Le QT, et al. Nasopharyngeal carcinoma[J]. Lancet, 2019, 394(1): 64-80.
- [8] Guan S, Wei J, Huang L, et al. Chemotherapy and chemo-resistance in nasopharyngeal carcinoma[J]. Eur J Med Chem, 2020, 207(1): 112758.
- [9] 刘友平,吕星,邹雄,等.单纯微创手术与调强放射治疗原发性I期鼻咽癌的疗效比较[J].癌症,2020,39(5):201-212.  
Liu YP, Lü X, Zou X, et al. Comparison on the efficacy of minimally invasive surgery and intensity-modulated radiotherapy for primary stage-I nasopharyngeal carcinoma[J]. Chinese Journal of Cancer, 2020, 39(5): 201-212.
- [10] You R, Liu YP, Huang PY, et al. Efficacy and safety of locoregional radiotherapy with chemotherapy vs chemotherapy alone in de novo metastatic nasopharyngeal carcinoma: amulticenter phase 3 randomized clinical trial[J]. JAMA Oncol, 2020, 6(9): 1345-1352.
- [11] Li F, Sun Y, Huang J, et al. CD4/CD8<sup>+</sup> T cells, DC subsets, Foxp3, and IDO expression are predictive indicators of gastric cancer prognosis[J]. Cancer Med, 2019, 8(17): 7330-7344.
- [12] 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.  
Shu HB, Jin F, Wu WL, et al. Clinical observation of induction chrono-chemotherapy or adjuvant chrono-chemotherapy combined with cisplatin concurrent radiochemotherapy for locally advanced nasopharyngeal carcinoma[J]. Journal of Clinical Oncology, 2021, 26(7): 615-621.
- [13] 张勇.肿瘤微环境中CD4<sup>+</sup>Foxp3<sup>+</sup>Treg对鼻咽癌患者预后影响[J].中国实验诊断学,2019,23(10):1723-1727.  
Zhang Y. Effect of CD4<sup>+</sup>Foxp3<sup>+</sup>Treg on prognosis of nasopharyngeal carcinoma patients in tumor microenvironment[J]. Chinese Journal of Laboratory Diagnosis, 2019, 23(10): 1723-1727.
- [14] Liu W, Chen G, Zhang C, et al. Prognostic significance of tumor-infiltrating lymphocytes and macrophages in nasopharyngeal carcinoma: a systematic review and meta-analysis[J]. Eur Arch Otorhinolaryngol, 2022, 279(1): 25-35.
- [15] Iwai T, Harada Y, Sacki H, et al. Capecitabine reverses tumor escape from anti-VEGF through the eliminating CD11bhigh/Gr1high myeloid cells[J]. Oncotarget, 2018, 9(25): 17620-17630.
- [16] 连好瑾,宋丽杰,孙燕,等.替莫唑胺联合卡培他滨在神经内分泌肿瘤中的临床应用[J].中国肿瘤临床,2019,46(15):808-812.  
Lian YJ, Song LJ, Sun Y, et al. Clinical application of temozolomide combined with capecitabine in neuroendocrine tumors[J]. Chinese Journal of Clinical Oncology, 2019, 46(15): 808-812.
- [17] 罗利民,贾勇士,吴树强.卡培他滨联合放疗对老年食管癌患者的治疗效果及生活质量的影响[J].中国老年学杂志,2016,36(1):103-105.  
Luo LM, Jia YS, Wu SQ. The effect of capecitabine combined with radiotherapy on curative effect and quality of life in elderly patients with esophageal cancer[J]. Chinese Journal of Gerontology, 2016, 36(1): 103-105.

(编辑:黄开颜)