

# 中药防治局部晚期鼻咽癌同步放化疗急性毒副反应的临床观察

徐明静, 徐滨, 周蔼斌, 张文娟, 芦东徽

(中国人民解放军第一〇五医院肿瘤中心, 安徽 合肥 230031)

**摘要:目的** 探讨中药防治局部晚期鼻咽癌病人同步放化疗所致的急性毒性反应的疗效。**方法** 80例局部晚期鼻咽癌病人随机分为两组, 观察组40例(中药联合同步放化疗), 对照组40例(同步放化疗)。两组均采用调强放疗同步行顺铂周方案化疗。比较两组病人的近期治疗疗效及急性毒副反应。**结果** 两组病人均接受了95%以上根治性放疗, 观察组中有2例病人出现放疗中断, 占5.0%, 显著低于对照组的22.5% ( $P < 0.05$ )。在化疗依从性上, 观察组化疗完成率为80.0%显著高于对照组的55.0% ( $P < 0.05$ )。两组近期有效率均为100%, 观察组完全缓解率为85.0%稍高于对照组的77.5%, 但差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。在近期毒性反应方面, 观察组Ⅲ~Ⅳ度口腔黏膜反应、皮肤反应、胃肠道反应、骨髓抑制发生率分别为12.5%、10.0%、7.5%和10.0%, 均低于对照组的35.0%、32.5%、27.5%和30.0%。**结论** 中药可以明显减轻局部晚期鼻咽癌同步放化疗所致的急性毒副反应, 提高病人的依从性。

**关键词:** 局部晚期鼻咽癌; 同步放化疗; 中药

**doi:**10.3969/j.issn.1009-6469.2017.05.043

## Clinical observation on effect of Chinese herbal medicine in preventing and treating acute toxicity reaction of chemoradiation in patients with locally advanced nasopharyngeal carcinoma

XU Mingjing, XU Bin, ZHOU Aibin, ZHANG Wenjuan, LU Donghui

(Cancer Center, The 105 Hospital of PLA, Hefei, Anhui 230031, China)

**Abstract: Objective** To explore the therapeutic effect of Chinese herbal medicine for prevention and treatment of acute toxicity reaction of concurrent chemoradiation in patients with locally advanced nasopharyngeal carcinoma. **Methods** 80 cases of locally advanced nasopharyngeal carcinoma were randomly divided into an observation group of 40 cases treated Chinese herbal medicine combined with concurrent chemoradiation and a control group of 40 cases with only concurrent chemoradiation. Two group received intensity modulated radiotherapy besides weekly cisplatin chemotherapy. Curative effects and acute toxicity reaction of the two groups were compared. **Results** All cases received over 95% of radical radiation dose. 2 cases (5.0%) of observation group postponed the radiation, significantly lower than 22.5% in the control group ( $P < 0.05$ ). Of observation group, 80.0% of patients could be treated according to the plan of chemotherapy, significantly higher than 40.48% in the in the control group ( $P < 0.05$ ). The overall response rats was 100.0% in the two groups. The complete response rat was 85.0% in the observation group, higher than 77.5% in the control group, but there was no significant differences. The Ⅲ~Ⅳ rat of oral mucositis, dermatitis, gastrointestinal toxicity and bone marrow suppression were 12.5%, 10.0%, 7.5% and 10.0% in experiment group, significantly lower than 35.0%, 32.5%, 27.5% and 30.0% in the control group ( $P < 0.05$ ). **Conclusions** Chinese herbal medicine can relieve acute toxicity reaction of concurrent chemoradiation in patients with locally advanced nasopharyngeal carcinoma and improve patients compliance.

**Key words:** Locally advanced nasopharyngeal carcinoma; Concurrent chemoradiation; Chinese herbal medicine

鼻咽癌是常见的头颈部肿瘤之一, 多发于我国南方地区<sup>[1]</sup>。放射治疗是目前最为有效的治疗手段<sup>[2-3]</sup>, 但因鼻咽位置较深且隐蔽, 缺乏早期典型症状, 容易误诊, 故很多病人就诊时已属于局部晚期, 同步放化疗是这部分病人的标准治疗模式, 与单纯放疗相比可以明显提高生存获益, 但是其毒副反应

也随之增加, 大大降低了病人的耐受性, 甚至导致许多病人不得不中断治疗<sup>[4-5]</sup>。因此, 如何防治同步放化疗的副反应是临床急需解决的重要课题。近年来, 中医药在肿瘤治疗领域得到重视与认同, 尤其在降低放化疗副反应、提高病人生活质量方面具有独特优势。笔者在局部晚期鼻咽癌同步放化疗中配合中药复方防治同步放化疗所致的急性毒性副反应, 取得了较好的临床疗效, 现报道如下。

通信作者: 芦东徽, 女, 副主任医师, 研究方向: 恶性肿瘤的放化疗,

E-mail: 18909696223@yeah.net

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选取 2013 年 1 月—2016 年 1 月中国人民解放军第一〇五医院收治的经病理证实诊断为鼻咽鳞状细胞癌的初治病人 80 例,均经 CT/MRI 检查按中国鼻咽癌 2008 分期<sup>[6]</sup>为Ⅲ~Ⅳa 期,排除严重的心脏疾病者、肝肾功能异常者及有放疗禁忌证者。本研究获得医院医学伦理委员会批准,病人或近亲属对研究方案签署知情同意书,所有病人按数字表法随机分为两组,观察组 40 例,其中男性 27 例,女性 13 例,年龄 29~68 岁,中位年龄 52 岁,Ⅲ期 30 例,Ⅳa 期 10 例,非角化性癌 36 例,角化性鳞状细胞癌 4 例;对照组 40 例,其中男性 25 例,女性 15 例,年龄 27~67 岁,中位年龄 50 岁,Ⅲ期 32 例,Ⅳa 期 8 例,非角化性癌 35 例,角化性鳞状细胞癌 5 例;两组病人在性别、年龄、临床分期及病理类型方面具有可比性( $P > 0.05$ )。

### 1.2 治疗方法

**1.2.1 放射治疗** 均采用调强放疗(IMRT),具体方法:用颈肩膜塑网膜固定体位,采用瓦里安 Clinac EX 直线加速器 6MV-X 射线常规分割照射,200cGy/(fd),5 次/周,依据临床体征及影像学结果决定照射范围,包括原发病灶区、亚临床病灶区及区域淋巴结,原发肿瘤的总剂量为 70 Gy,颈部淋巴结转移灶 66 Gy,颈部阴性淋巴结及预防照射区域 50 Gy,并保证周边重要器官(脑干、脊髓、晶状体、视神经、视交叉、颞颌关节等)的照射剂量在其耐受剂量范围内。

**1.2.2 化疗方案** 放疗的第 1 天开始接受同步化疗,具体方案为顺铂 40 mg·m<sup>-2</sup>,静脉滴注,每周 1 次,至放疗结束,共 7 次。化疗期间给予止吐、护胃等对症处理。

**1.2.3 中药辅助治疗** 观察组在同步放化疗期间同时口服中药复方汤剂,基本方剂为:党参 30 g、炒白术 9 g、陈皮 12 g、山药 12 g、桃仁 18 g、火麻仁 30 g、炒杜仲 15 g、枸杞子 15 g、红花 9 g、鳖甲 15 g、炒鸡内金 12 g、大红枣 15 g,后若病人咽部出现疼痛,加胖大海 15 g、金银花 9 g、薄荷 9 g、生山栀 9 g,煎水口服,每天 1 剂,早晚服用,于同步放化疗第 1 天开始,至同步放化疗结束后停止。放疗期间两组均给予常规口腔护理。

**1.3 观察指标** 治疗期间每周复查血常规及肝肾功能并行间接鼻咽镜检查。按照美国肿瘤放射治疗协会(RTOG)的急性放射性损伤分级标准及 WHO 制定的毒性反应分级标准评估急性毒性反应。近期疗效于治疗后 3 个月行鼻咽部+颈部 MRI

及鼻咽镜,按照实体肿瘤近期疗效考核标准(RECIST)进行评估,分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、疾病稳定(SD)和疾病进展(PD),有效率为(CR+PR)/总例数×100%。

**1.4 统计学方法** 应用 SPSS 19.0 软件处理。普通计数资料的比较采用  $\chi^2$  检验或精确概率检验,等级资料则为秩和检验。计量资料比较采用  $t$  检验, $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 治疗完成情况

**2.1.1 放疗完成情况** 两组病人均接受了 95% 以上根治性放疗剂量。在放疗过程中观察组有 2 例出现中断放疗,占 5.0%,分别中断 2 d 和 4 d,中位中断天数为 3 d。对照组中有 9 例出现中断放疗,占 22.5%,中位中断天数为 5 d(2~8 d)。两组比较,对照组的放疗中断率明显高于观察组,依从性较差,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。放疗中断的原因主要是口腔黏膜反应和胃肠道反应。

**2.1.2 化疗完成情况** 化疗次数满 7 次且剂量无调整者为完成同步化疗。观察组完成同步化疗者为 32 例,占 80.0%。在未完成化疗病人中 1 例完成 6 次化疗,3 例完成 5 次化疗,1 例完成 4 次化疗,3 例病人进行了化疗药物剂量调整;对照组完成同步化疗者为 22 例,占 55.0%。在未完成化疗病人中有 3 例完成 6 次,2 例完成 5 次,3 例完成 4 次,10 例病人进行了化疗剂量的调整。两组相比较,观察组的化疗完成率显著高于对照组( $P < 0.05$ )。未完成化疗的主要原因是口腔黏膜反应和骨髓抑制。

**2.2 近期疗效情况** 两组病人治疗结束后 3 个月,复查鼻咽部+颈部 MRI 及鼻咽镜进行近期疗效评价,结果显示两组的有效率均为 100%,其中观察组中有 6 例影像学提示有残留,其余均达到 CR,CR 率为 85.0%。对照组中则有 9 例影像学提示有残留,其余均达到 CR,CR 率为 77.5%,观察组 CR 率稍高于对照组,但差异无统计学意义( $P = 0.564$ ),具体见表 1。

表 1 两组近期疗效比较/例(%)

组别	CR	PR	SD	PD	有效率
对照组	31(77.5)	9(22.5)	0(0.0)	0(0.0)	40(100)
观察组	34(85.0)	6(15.0)	0(0.0)	0(0.0)	40(100)

**2.3 急性毒副反应** 治疗期间两组病人均出现不同程度的急性毒副反应,主要为口腔黏膜反应、皮肤反应、消化道反应及骨髓抑制,所有病人均无明显的肾毒性和肝脏毒性发生。对照组Ⅲ、Ⅳ级急性

表2 两组病人急性毒副反应发生率对比/例(%)

组别	口腔黏膜反应		皮肤反应		胃肠道反应		骨髓抑制		体质量减轻 >10%
	Ⅲ级	Ⅳ级	Ⅲ级	Ⅳ级	Ⅲ级	Ⅳ级	Ⅲ级	Ⅳ级	
对照组	12(30.0)	2(5.0)	12(30.0)	1(2.5)	10(25.0)	1(2.5)	10(25.0)	2(5.0)	23(57.5)
观察组	5(12.5)	0(0.0)	3(7.5)	1(2.5)	3(7.5)	0(0.0)	3(7.5)	1(2.5)	13(32.5)
$\chi^2$ 值	5.591		6.050		5.541		5.000		5.051
P 值	0.034		0.027		0.037		0.048		0.042

注:精确概率检验,所有统计已将Ⅲ、Ⅳ级合并。

毒性反应发生率及体质量减轻方面高于观察组( $P < 0.05$ ),具体见表2。

### 3 讨论

局部晚期鼻咽癌单纯放疗疗效较差,治疗主要的失败原因为局部复发和远处转移。同步放化疗可以显著提高疗效并在改善病人总生存率上有明显优势<sup>[7-8]</sup>。但在单纯放疗的基础上同步进行化疗则增加了不良反应的发生率,严重影响病人的生存质量<sup>[9]</sup>。因此,减轻放化疗的毒副反应,提高病人的耐受性与依从性已成为研究热点。

鼻咽癌放疗最常见的不良反应为放射性口腔黏膜炎,一般在放射治疗后1~2周出现<sup>[10]</sup>。常表现为黏膜充血、片状假膜形成、口干疼痛等,严重者导致进食困难而不得不行鼻饲或静脉补充营养,甚至使放疗中断。顺铂为鼻咽癌同步放化疗中推荐使用的药物,具有良好的放疗增敏作用<sup>[11]</sup>。然而,虽然顺铂无明显的黏膜毒性,当它与放疗同步时,严重放射性口腔黏膜炎的发生率较单纯放疗显著增加<sup>[12]</sup>。同时,鼻咽放疗可损伤味觉细胞,造成病人食欲减退,同步顺铂化疗更可能使病人出现厌食、恶心、呕吐等消化道症状,造成病人体质量下降。此外,同步放化疗亦可加重病人的骨髓抑制。

中医学认为,射线是热毒之邪,放射所致的损伤主要是“热盛伤阴”,而化疗药物也属热毒之邪,易伤阴耗气,严重影响气血生化,出现气阴两亏,更加重了气虚之症。有文献报道,在放疗的同时服用益气养阴、清热解毒方药,可显著降低放疗的副反应并提高病人的生存质量<sup>[13-15]</sup>。因此,笔者辨证选药,以益气养阴、清热解毒为法,自拟滋阴补肾、清热解毒方剂。方中以党参、炒白术、大红枣补中益气;炒杜仲、枸杞子、鳖甲健脾益肾;陈皮、山药健脾消导,增加食欲;桃仁、红花活血化瘀中药的应用也起到改善了局部微循环,加速了黏膜的修复;若咽部出现疼痛则加入胖大海、金银花、薄荷、生栀子清热解毒。诸药相合,益气、养阴、解毒并用,达到祛

邪固本作用。

在本组研究中,在治疗完成方面,观察组放化疗依从性上显著优于对照组( $P < 0.05$ )。相关研究显示,总放疗剂量不变的情况下,延长鼻咽癌治疗疗程总时间或治疗中断可影响肿瘤局控率和生存率<sup>[16]</sup>。由于本研究例数和随访时间限制,未对这一影响展开研究,这也是我们后期跟踪随访研究的内容。两组的近期有效率都为100%,而观察组的完全缓解率稍高于对照组,分别是85.0%和77.5%,但差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。虽然本方中的桃仁、红花可以通过改善循环,改善细胞缺氧状态,从而达到放疗增敏作用,但本研究未发现中药能明显改善鼻咽癌近期疗效,这可能与本研究的样本量偏少有关,中药有优势但未表现出差异,同时也说明中药汤剂未对肿瘤有保护作用。本研究中观察组和对照组均出现不同程度的不良反应。其中对病人生活质量影响较大和影响放化疗依从性、耐受性的主要为Ⅲ、Ⅳ级急性毒副反应。因此,本研究对两组中Ⅲ、Ⅳ级急性毒性反应进行比较,对照组Ⅲ、Ⅳ级的口腔黏膜反应、皮肤反应、胃肠道反应及骨髓抑制发生率分别是35.0%、32.5%、27.5%和30.0%,明显高于观察组的12.5%、10.0%、7.5%和10.0%( $P < 0.05$ ),其中Ⅲ级更为多见,较少出现Ⅳ级。所有病人经对症治疗或中断放化疗后急性毒性反应症状好转,无治疗相关性死亡事件发生。此外对照组在体质量减轻方面也显著高于观察组。

综上所述,中药可明显减轻局部晚期鼻咽癌同步放化疗的急性毒性反应,提高病人依从性,临床上简便易行,值得推广。

### 参考文献

- [1] HONG B, LUI VW, HASHIGUCHI M, et al. Targeting tumor hypoxia in nasopharyngeal carcinoma[J]. Head Neck, 2013, 35(1): 133-145.
- [2] LIAO Q, GUO X, LI X, et al. Prohibitin is an important biomarker for nasopharyngeal carcinoma progression and prognosis[J]. Eur J Cancer Prev, 2013, 22(1): 68-76.