

肿节风防治鼻咽癌诱导放化疗毒副反应

马姗姗¹, 王仁生^{1*}, 韦波², 冯国生³, 朱小东⁴, 李桂生⁵, 刘美莲⁶, 朱锦贤⁷, 严浩林⁸

(1. 广西医科大学第一附属医院放疗科, 南宁 530021; 2. 广西医科大学流行病学教研室, 南宁 530021;
3. 广西壮族自治区人民医院放疗科, 南宁 530021; 4. 广西医科大学附属肿瘤医院放疗科, 南宁 530021;
5. 柳州市工人医院, 广西 柳州 545005; 6. 桂林医学院附属医院放疗科, 广西 桂林 541001;
7. 梧州市红十字会医院肿瘤科, 广西 梧州 543002; 8. 玉林市第一人民医院肿瘤科, 广西 玉林 537000)

[摘要] 目的: 观察肿节风防治鼻咽癌诱导放化疗毒副反应的临床疗效。方法: 200 例 Ⅱ~Ⅳa 期确诊为鼻咽癌的初治患者随机分为试验组和对照组, 放疗采用常规放疗方案, 诱导化疗采用 PF 方案。试验组放疗前 3 d 开始口服肿节风 1 次 10 g, 1 日 3 次, 持续到放疗结束。结果: 2 组原发灶和颈部淋巴结转移灶有效率 100%, 试验组原发灶及颈部淋巴结 CR 为 68%, 72%, 对照组为 63%, 79%, 差异无统计学意义; 急性放射反应中, 2 组 WBC 下降、口腔黏膜炎以及皮肤反应的发生率比较差异均无统计学意义; 口干发生率, 2 组间差异有统计学意义, 试验组口干发生率及严重程度均低于对照组; 试验组的 1 年及 2 年总生存率、无瘤生存率、复发率以及远处转移率分别为: 99%, 88%; 93%, 73%; 2%, 10%; 5%, 20%; 对照组为 97%, 85%; 92%, 69%; 3%, 12%; 6%, 23%, 差异无统计学意义; 2 组张口困难及颈部软组织纤维化的发生率, 差异均无统计学意义, 2 组口干及放射性龋齿的发生率, 差异有统计学意义, 试验组发生率及严重程度均低于对照组。结论: 肿节风配合鼻咽癌放化综合治疗可明显减轻放射性腮腺损伤, 改善急性及远期口干, 降低放射性龋齿的发生率, 不影响治疗的近期疗效及远期生存率, 无毒副作用。

[关键词] 鼻咽肿瘤; 肿节风; 放射治疗; 诱导化疗; 放射性损伤

[中图分类号] R285.6 [文献标识码] A [文章编号] 1005-9903(2010)16-0185-04

Curative Effect Observation of *Sarcandra* Prevent Poisonous Side Reaction Induced by Radiotherapy Combined with Neoadjuvant Chemotherapy in Nasopharyngeal Carcinoma

MA Shan-shan¹, WANG Ren-sheng^{1*}, WEI Bo², FENG Guo-sheng³,

ZHU Xiao-dong⁴, LI Gui-sheng⁵, LIU Mei-lian⁶, ZHU Jin-xian⁷, YAN Hao-lin⁸

(1. First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Nanning 530021, China;

2. Guangxi Medical University, Nanning 530000, China;

3. People's Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region, Nanning 530021, China;

4. Tumor Hospital of Guangxi Medical University, Nanning 530000, China;

5. Liuzhou Worker Hospital, Liuzhou 545005, China;

6. Affiliated Hospital of Guilin Medical College, Guilin 541001, China;

7. Wuzhou Red Cross Hospital, Wuzhou 541001, China;

8. First People's Hospital of Yulin City, Yulin 541001, China)

[Abstract] **Objective:** To observe the clinical effect of *Sarcandra glabra*. **Method:** Two hundreds patients

[收稿日期] 20100806(004)

[基金项目] 广西医疗卫生重点科研课题(200527); 广西科学研究科技攻关课题(0632007-2F)

[第一作者] 马姗姗, 硕士在读, 从事肿瘤放射治疗的研究, Tel: 13557994302, E-mail: pf_cat@hotmail.com

[通讯作者] * 王仁生, 教授, 博导, 从事肿瘤放射治疗的研究, Tel: 0771-3276223, E-mail: wsgx@yahoo.com.cn

with untreated nasopharyngeal carcinoma stage in -IVa were divided into test group and control group randomly. Neoadjuvant chemotherapy and conventional radiotherapy were used in trial. People in test group oral sarcandra 3 days before the radiation therapy, once 10 g, 3rd day, until the end of treatment. **Result:** Two groups of primary and cervical lymph node metastases efficient are 100%, the test group primary and cervical lymph nodes CR is 68%, 72%, and the control group is 63%, 79%. There is no significant difference between them. Two groups of acute radiation reactions, leukopenia, oral mucositis and skin reaction has no difference. The incidence and severity of xerostomia in test group were lower than control group. Test group 1 year, 2 years overall survival, disease-free survival, recurrence rate and distant metastasis rates were: 99%, 88%, 93%, 73%, 2%, 10%, 5%, 20%; control group was 97%, 85%, 92%, 69%, 3%, 12%, 6%, 23%. The difference was not statistically significant. There is no statistically difference between two groups of difficulty in opening mouth and skin fibrosis. There is statistically difference between two groups of xerostomia and the rate of radioactive tooth decay, the test group is lower than the control group. **Conclusion:** Sarcandra combined with chemoradiation for nasopharyngeal carcinoma can significantly reduce damage from radioactive Parotid, improve acute and long-term xerostomia, reduce the incidence of radioactive decay, it does not affect the treatment of cancer and long-term survival, non-toxic side effects.

[Key words] nasopharyngeal neoplasm; *Sarcandra glabra*; radiotherapy; neoadjuvant chemotherapy; radiation injury

鼻咽癌是我国常见的恶性肿瘤之一,两广地区尤为高发,其中广西的发病率达 10 ~30 例/10 万。放射治疗或以放疗为主的综合治疗是目前公认和有效的根治性治疗手段^[1-2]。放疗时鼻咽周围各正常器官和组织不可避免的暴露于照射野当中,常引起相应的急性放射损伤及毒副反应,降低患者生存质量的同时也影响着疗效。有研究显示,细胞保护剂阿米福丁对减轻头颈肿瘤放化疗期间口咽急性毒性有明显的疗效,临床使用后已使部分患者受益^[3-5],但由于价格昂贵,且需多次静脉给药,临床推广受到限制。

中医中药治疗有着资源丰富、取材便易、成本低廉等优势,其独特的辩证施治方法已作为常用辅助手段应用于临床,但在防治鼻咽癌诱导放化疗毒副反应方面尚缺乏稳定可靠的临床研究证据。肿节风是我国常用中草药之一,为金粟兰科(Chloranthaceae)草珊瑚属植物草珊瑚 *Sarcandra glabra*(Thunb.) Nakai 的干燥全草,其具有清热凉血,活血消斑,祛风通络以及生津止渴的功效,因此常用于消炎、杀菌以及抗肿瘤治疗,应用范围较广^[6]。本课题组前期研究发现,肿节风浸膏溶液对鼻咽癌 CNE-2 细胞有一定的细胞毒作用,在体外有显著清除 HO· 的作用,促进 O²·-生成,对豚鼠腮腺早期放射损伤有一定的保护作用,照射结束后继续给药有助于腺体的修复和再生,并能降低照射后及

未照射豚鼠腮腺组织 MDA 含量,对 射线诱导的氧化应激和腮腺急性放射损伤有潜在的保护作用^[7-9]。同时在临床上亦对肿节风水提物的抗氧化损伤作用进行了验证,证实了其有减轻放射性口干的作用^[10]。因此,本课题组拟采用前瞻性随机对照研究方法,对肿节风的临床效果进行客观评价。

1 对象与方法

1.1 入组标准 选择广西医科大学第一附属医院放疗科、广西壮族自治区人民医院放疗科以及广西医科大学附属肿瘤医院放疗科、广西柳州市工人医院肿瘤科、广西玉林市人民医院肿瘤科、桂林医学院附属医院放疗科于 2006 年 6 月 ~2008 年 8 月收治的鼻咽癌患者 200 例,纳入标准: 经由病理活检或细胞学确诊为鼻咽癌; 按 92 福州分期为 ~IVa 期; 无远处转移; 既往未接受任何措施的抗肿瘤治疗; 骨髓、肝肾功能正常,无严重内科合并症, Karnofsky 评分 ≥70; 无放疗禁忌症。

1.2 分组 按信封法随机分为试验组和对照组。

1.3 患者临床资料 试验组 100 例,男 82 例,女 18 例,中位年龄 46 岁(23 ~70 岁),其中 期 58 例, IVa 期 42 例,中分化型非角化鳞状细胞癌 92 例,角化鳞状细胞癌 5 例,未分化非角化鳞状细胞癌 3 例,69 例有颈部淋巴结转移;对照组 100 例,男 78 例,女 22 例,中位年龄 47 岁(22 ~65 岁), 期 62 例, IVa 期 38 例,中分化型非角化鳞状细胞癌 90 例,角化鳞

状细胞癌 5 例, 未分化非角化鳞状细胞癌 5 例, 72 例有颈部淋巴结转移。各组病例一般临床资料相似, 基线一致, 具有可比性。见表 1。

表 1 2 组患者临床资料比较

组别	分期 / 例		性别 / 例		年龄 (̄±s)
	期	IVa 期	男	女	
试验	58	42	82	18	45.83 ±11.72
对照	62	38	78	22	47.10 ±11.12

注: 检验水准 =0.05, 2 组临床资料比较, 各项差异均无统计学意义。

1.4 治疗方法 试验组: 常规放疗 + 诱导化疗 + 肿节风, 对照组: 常规放疗 + 诱导化疗, 二组放疗、化疗方式均相同。放疗: 所有患者均先予双侧颈联合野 ± 下颈前野照射, 鼻咽部剂量达 36 ~40 Gy 时改双侧小面颈联合缩野 (避开脊髓) + 颈后电子线野 ± 下颈前野, 予 14 ~16 Gy, 鼻咽中心和颈部剂量达到 50 ~54 Gy, 之后采用双侧耳前野 18 ~20 Gy ± 颈局切线野 10 ~20 Gy, 鼻咽部及颈部淋巴结转移灶达 70 ~74 Gy。剂量分割方式为 2 Gy/次, 5 次/周; 化疗: 采用 PF 方案诱导化疗: 放疗前 DDP80 ~100 mg·m⁻², 分成 2 天使用 d1-2, 5-FU500 mg·m⁻², d1-5, 每 21 天一周期。诱导化疗 1 ~2 个周期后, 复查血象, 正常范围, 开始放疗; 肿节风: 放疗前 3 天开始口服肿节风, 一次 10 g 一日 3 次, 持续到放疗结束。

1.5 观察指标及疗效评定

1.5.1 观察指标 近期疗效, 口咽黏膜、皮肤及血液急性毒性, 远期疗效以及远期并发症。

1.5.2 随访 治疗结束后 2 年内每 3 个月复查 1 次, 进行血常规、血生化、胸片、腹部 B 超和头颈 MRI 或 CT 检查, 有远处转移可疑者进行胸、腹部 CT 和全身骨同位素扫描。随访时间以放疗结束日开始计算, 截止时间 2009 年 8 月 31 日。

1.5.3 观察方法及评价 每周对口咽黏膜、皮肤及血液急性毒性及肿瘤消退情况进行评价并记录。急性毒性分级按 RTOG 标准^[2], 同一患者取整个疗程中最严重的级别作为评价指标; 近期疗效根据治疗前、放疗结束后 3 个月临床检查鼻咽和/或颈部 CT 或 MRI 检查结果, 按 WHO 实体瘤疗效评价标准进行近期疗效评价, 分为: 完全缓解 (CR)、部分缓解 (PR)、稳定 (NC) 和进展 (PD)、以 CR + PR 计算有效率; 远期疗效及晚期放射损伤根据放疗后的随访结果来评价, 按 RTOG/EORTC 标准^[2] 分级。

1.6 数据处理 采用 SPSS 13.0 统计软件, 计量资

料两样本均数比较采用 *t* 检验, 计数资料比较采用卡方检验, 等级资料采用非参数检验秩和检验。

2 结果

2.1 放疗完成情况 所有患者均完成预定治疗方案, 未出现 4 级以上放射损伤, 出现的不良反应能耐受, 给予相应对症、支持处理后均能按时完成治疗, 治疗有效率为 100%。所有病例定期随访, 随访率 100%, 随访时间为 6 ~24 个月, 中位时间为 12 个月。

2.2 近期疗效 2 组有效率均为 100%, 原发灶及颈部淋巴结 CR, PR 组间比较差异无统计学意义。详见表 2。

表 2 近期疗效比较 / 例

组别	原发灶		颈部淋巴结	
	CR	PR	CR	PR
试验	68	32	50	19
对照	63	37	57	15

注: 检验水准 =0.05, 表 3 ~5 同。

2.3 急性放射损伤 2 组 WBC 下降、口腔黏膜炎以及皮肤反应的发生率比较差异均无统计学意义; 口干发生率, 2 组间差异有统计学意义 (*P* < 0.05), 试验组口干发生率及严重程度均低于对照组 (表 3)。

表 3 急性放射损伤比较 / 例

组别	WBC 下降			口腔黏膜炎			皮肤反应			口干		
	0	1	2	0	1	2	0	1	2	0	1	2
试验	37	25	8	38	48	14	36	54	10	68	32	0
对照	36	27	6	28	59	13	33	55	12	39	36	25

2.4 生存情况 截至随访时间为止, 200 例患者中有 27 例死亡, 死亡时间为 11 ~24 个月, 其中 15 例死于远处转移, 9 例死于局部复发, 3 例非肿瘤原因致死, 2 组生存资料比较, 各项差异均无统计学意义。见表 4。

表 4 生存情况比较 %

组别	总生存率		无瘤生存率		复发率		远处转移率	
	1 年	2 年	1 年	2 年	1 年	2 年	1 年	2 年
试验	99	88	93	73	2	10	5	20
对照	97	85	92	69	3	12	6	23

2.5 远期并发症 2 组张口困难及颈部软组织纤维化比较, 差异均无统计学意义; 2 组口干及放射性龋齿的发生率, 差异有统计学意义 (*P* < 0.05), 试验组发生率及严重程度均低于对照组。见表 5。

表 5 远期并发症比较 /例

组别	口干			张口困难			放射性 龋齿	颈部软组 织纤维化
	。	。	。	。	。	。		
试验组	67	29	4	15	12	6	33	26
对照组	53	30	17	17	11	6	58	29

3 讨论

鉴于鼻咽癌特殊的解剖部位及生物学特性,放射治疗是其最为有效的治疗手段。对于早期患者,单纯放疗即可取得较好的疗效,5 年生存率达 80% 以上,但对于晚期患者,仅为 20% ~30%,局部复发和远处转移是其失败的主要原因^[11-12]。诱导化疗是一种全身性治疗,放疗前使用能有效地杀灭亚临床转移灶,减少远处转移的可能性,不仅可以治疗原发灶,同时使得全身隐匿灶得到早期的治疗,增加局部病灶的控制率,减少转移和复发^[13-15]。但化疗药物本身对正常细胞有毒性作用,而其与放疗联合使用时,可明显增加放疗的血液学毒性和非血液学毒性,使患者对治疗的耐受性明显降低,可能导致放疗中断从而影响疗效。

在本临床研究中,加入肿节风的治疗组,口干及放射性龋齿的发生率明显低于对照组,治疗过程中患者的依从性好,疗后随访过程中患者的精神、食欲及睡眠等生存质量均优于对照组,其近期疗效及远期生存率二者无明显差异,提示肿节风在放疗增敏及提高生存率方面无显著优势。而对于血液白细胞下降及口腔黏膜损伤未有显著成效,考虑到这些反应多为化疗叠加放疗而产生及加重,因此提示肿节风的防护机理更多的是对于放射反应的抑制及改善。而肿节风与其他鼻咽癌综合治疗方式合用效果,及其具体的抗放射性损伤的作用机理仍有待于进一步研究。

[参考文献]

[1] 闵华庆. 鼻咽癌研究 [M] . 广州: 广东科技出版社, 1998: 6.
[2] 殷蔚伯, 谷铎之. 肿瘤放射治疗学 [M] . 4 版. 北京: 中

国协和医科大学出版社, 2008: 443, 458, 1350.

[3] Wagner W, Prott F J, Schonekas K G, et al. Amifostine: a radioprotector in locally advanced head and neck tumors [J] . *Oncol Rep*, 1998, 5(5) : 1255.
[4] Buntzel J, Glatzel M, Kuttner K, et al. Amifostine in simultaneous radiochemotherapy of advanced head and neck cancer [J] . *Semin Radiat Oncol*, 2002, 12 (Supp 1) : 4.
[5] Buntzel J, Kuttner K, Frohlich D, et al. Selective cytoprotection with amifostine in concurrent radiochemotherapy for head and neck cancer [J] . *Ann Oncol*, 1998, 9(5) : 505.
[6] 王文凯, 雷丹. 中药肿节风的研究概况 [C] . 中华中医药学会中药炮制分会. 北京: 2008 年学术研讨会, 2008: 189.
[7] 秦俭, 王仁生, 滕家安, 等. 肿节风浸膏对氧自由基作用的研究 [J] . *时珍国医国药*, 2007, 18(12) : 2945.
[8] 秦俭, 王仁生, 滕家安, 等. 肿节风浸膏对腮腺急性放射损伤作用的实验研究 [J] . *中华放射医学与防护杂志*, 2008, 28(4) : 628.
[9] 秦俭, 滕家安, 王仁生, 等. 肿节风浸膏对腮腺早期放射损伤作用的实验研究 [J] . *中国辐射卫生*, 2008, 17(4) : 386.
[10] 韦波, 王仁生, 秦俭, 等. 肿节风水提物减轻放射性口干的临床疗效观察 [J] . *广西医科大学学报*, 2009, 26(2) : 206.
[11] 曹世龙, 沈镇宙, 许良中. 肿瘤学新理论与新技术 [M] . 上海: 上海科技教育出版社, 1997: 700.
[12] 夏云飞, 钱剑扬, 张恩霖. 实用鼻咽癌放射治疗学 [M] . 北京: 北京医科大学出版社, 2003: 369.
[13] 于金明, 殷蔚伯, 李宝生. 肿瘤精确放射治疗学 [M] . 济南: 山东科学技术出版社, 2004: 565.
[14] Min H Q, Hong M H, Ma J, et al. A new staging system for nasopharyngeal carcinoma in China [J] . *Radiat Oncol Biol Phys*, 1994, 30(5) : 1037.
[15] 徐萌. 恶性肿瘤化疗及其对策 [M] . 北京: 军事医学科学出版社, 2002: 280.

[责任编辑 邹晓翠]