

华蟾素胶囊联合放射治疗用于中晚期鼻咽癌的临床观察^Δ

雷金华*, 喻雄杰, 狄全书, 吴何兴, 李欣慧, 曹凤军[#](湖北医药学院附属人民医院肿瘤中心, 湖北 十堰 442000)

中图分类号 R739.63;R730.55 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)05-0633-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.05.15

摘要 目的:探讨华蟾素胶囊联合放射治疗用于中晚期鼻咽癌患者的临床疗效及安全性。方法:回顾性分析我院肿瘤中心2011—2012年中晚期鼻咽癌患者95例,按治疗方案分为对照组(57例)和观察组(38例)。对照组患者接受单纯放射治疗,观察组患者在对照组基础上加服华蟾素胶囊0.5 g, tid, 4周为1个疗程,直至放疗结束。比较两组放射治疗时间延长情况,观察两组患者临床总有效率及随访1、3年的生存率和不良反应发生情况。结果:对照组放射治疗时间延长患者比例为89.47%,显著高于观察组的52.63%,差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗结束时和治疗结束后1个月,观察组患者临床总有效率分别为81.58%、63.16%,显著高于对照组的70.18%和45.61%,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。观察组患者3~4级白细胞下降、血红蛋白下降、放疗局部副反应、鼻咽部的吞咽困难/疼痛等发生率显著低于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。随访第1、3年两组患者生存率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论:华蟾素胶囊联合放射治疗用于中晚期鼻咽癌患者疗效显著,可明显减轻急性放疗副反应,但尚未发现对患者生存率的提高。

关键词 鼻咽癌;放射治疗;华蟾素胶囊;临床疗效;不良反应

Clinical Observation of Cinobufacin Capsules Combined with Radiotherapy in the Treatment of Median and Advanced Nasopharyngeal Carcinoma

LEI Jinhua, YU Xiongjie, DI Quanshu, WU Hexing, LI Xinhui, CAO Fengjun (Cancer Center, the Affiliated People's Hospital of Hubei Medical College, Hubei Shiyan 442000, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To investigate the clinical efficacy and safety of Cinobufacin capsules combined with radiotherapy in the treatment of median and advanced nasopharyngeal carcinoma. METHODS: Ninety-five patients with median and advanced nasopharyngeal carcinoma in cancer center of our hospital during 2011-2012 were analyzed retrospectively, and then divided into control group (57 cases) and observation group (38 cases) according to therapy plan. Control group received radiotherapy alone, while observation group was additionally given Cinobufacin capsule 0.5 g, tid, till the end of radiotherapy. A treatment course lasted for 4 weeks. The prolonged radiotherapy were compared between 2 groups. Clinical response rate was observed in 2 group, and 1-year and 3-year survival rate and the occurrence of ADR were followed up. RESULTS: The proportion of prolonged radiotherapy was 89.47% in control group, which was significantly higher than 52.63% of observation group, with statistical significance ($P < 0.05$). At the end of therapy and one month after therapy, clinical total response rates of observation group were 81.58% and 63.16%, which were significantly higher than 70.18% and 45.61% of control group, with statistical significance ($P < 0.05$). The incidence of white blood cell lowering, hemoglobin lowering, local side effect of radiotherapy, nasopharyngeal dysphagia/odynophagia in observation group were significantly lower than in control group, with statistical significance ($P < 0.05$). There was no statistical significance in survival rate between 2 groups in 1st-year and 3rd-year follow-up ($P > 0.05$). CONCLUSIONS: Cinobufacin capsule combined with radiotherapy can significantly relieve the side effects of radiotherapy in median and advanced nasopharyngeal carcinoma patients.

KEYWORDS Nasopharyngeal carcinoma; Radiotherapy; Cinobufacin capsule; Clinical efficacy; ADR

放射治疗是目前治疗鼻咽癌的主要临床手段。数据显示,鼻咽癌患者经放疗后5年生存率可达60%^[1-2]。但放疗中存在一些临床问题,主要表现为大部分鼻咽癌患者可能在接受放疗过程中出现较明显的放疗副反应;严重者甚至无法继续耐受放疗、被迫中断或最终放弃治疗^[3-4]。这一临床问题亟待解决以增加患者的放疗完成

率,保障放疗效果和延长患者生存率。华蟾素为吡啶类生物碱类药物,有清热解毒、消肿止痛、破瘀散结之功效。其可通过影响肿瘤细胞DNA、RNA合成等机制减轻放疗对患者骨髓的抑制,并可增强患者的免疫功能,患者按时完成放疗计划。本研究对我院收治的中晚期鼻咽癌患者近几年的临床资料进行回顾性分析,以考察中药制剂华蟾素胶囊在鼻咽癌放射治疗中的临床作用。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

纳入标准:(1)具有较完整的治疗资料(完成95%及以上的放疗计划)和随访资料者;(2)经鼻咽部、颈部的

^Δ 基金项目:湖北省教育厅科学研究计划指导性项目(No. B2015471)

* 副主任医师,硕士。研究方向:肿瘤放化疗。电话:0719-8637385。E-mail:ezd5643@163.com

[#] 通信作者:主任医师,硕士。研究方向:肿瘤放化疗。电话:0719-8637385。E-mail:hbsycfj@126.com

超声、CT或鼻咽镜检查,由病理学最终确诊为中晚期鼻咽鳞癌的初治者;(3)未接受过抗肿瘤相关治疗;(4)Karnofsky体能(KPS)评分>70分。排除标准:(1)合并心、肝、肺、肾等重要脏器疾病者;(2)有过敏和放射治疗等禁忌证者。

1.2 临床资料

回顾性选取2011年1月—2012年12月我院肿瘤中心收治的95例中晚期鼻咽癌患者的临床资料。按治疗方案不同分为对照组(57例)和观察组(38例)。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性,见表1。本研究方案经医院医学伦理委员会批准。

表1 两组患者一般资料比较($\bar{x}\pm s$)

Tab 1 Comparison of general information between 2 groups($\bar{x}\pm s$)

组别	n	性别,例		年龄,岁	国际抗癌联盟临床分期,例			KPS评分,分	肿瘤分化程度,例	
		男	女		II	III	IV _a		高	低
对照组	57	40	17	49.5±4.3	15	22	20	14.6±6.7	41	16
观察组	38	26	12	50.2±4.1	9	13	16	16.1±6.4	29	9
t/χ^2		0.09	-1.55		0.13			2.16		0.48
P		0.740	0.152		0.886			0.352		0.531

1.3 治疗方法

对照组患者接受单纯放射治疗,剂量为每次2 Gy,每周5次,疗程7~9周,总剂量为70~76 Gy。其中,不同部位的总放射剂量分别是:面颈联合野(主野)36~40 Gy,鼻咽部(副野)72~78 Gy,颈部(下颈前切野)60~70 Gy。放疗期间根据血常规检查结果予患者以必要的升白细胞支持治疗。观察组患者在对照组基础上加服华蟾素胶囊(陕西东泰制药有限公司,批准文号:国药准字Z20050846,规格:0.25 g/粒)0.5 g, tid, 4周为1个疗程,直至放疗结束。两个疗程中间间歇1周。

1.4 观察指标

(1)观察两组患者放疗时间延长情况。(2)比较两组患者临床总有效率,评价时间点分别为治疗结束时、治疗结束后1个月。采用实体瘤疗效评价标准RECIST 1.1版靶病灶评价标准——完全缓解(CR):所有靶病灶消失,全部病理淋巴结(包括靶结节和非靶结节)短直径必须减少至少<10 mm;部分缓解(PR):靶病灶直径之和比基线值减少至少30%;疾病进展(PD):以整个研究过程中所有测量的靶病灶直径之和的最小值为参照,直径之和相对增加至少20%(如果基线测量值最小就以基线值为参照),并且必须满足直径之和的绝对值增加至少5 mm(出现1个或多个新病灶也视为疾病进展);疾病稳定(SD):靶病灶减小的程度没达到PR,增加的程度也没达到PD水平,介于两者之间,研究时可以直径之和的最小值作为参考。总有效=CR+PR。(3)观察两组患者第1、3年生存率及不良反应发生情况。随访方式分别为患者本人定期到院复查,或在当地医院复查(主治医师电话随访复查的结果)等。评估标准采用美国癌症研究所常见毒性判定标准3.0版(NCI CTC 3.0):白细胞下降≥

$2.0\times 10^9 L^{-1}$ 为1~2级,< $2.0\times 10^9 L^{-1}$ 为3~4级;血红蛋白下降≥75 g/L为1~2级,<75 g/L为3~4级;放疗局部的皮肤反应红斑/干性脱皮为1级,触痛/中度水肿为2级,湿性脱皮/凹陷性水肿为3级,溃疡/出血/坏死为4级;鼻咽部的不适轻度吞咽困难/疼痛为1级,中度吞咽困难/疼痛为2级,重度吞咽困难/疼痛为3级,完全梗阻/溃疡、穿孔、瘘道为4级。

1.5 统计学方法

采用SPSS 17.0软件对数据进行统计分析。计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用t检验;计数资料以例或率表示,采用 χ^2 检验;等级资料采用秩和检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者放疗时间延长情况比较

对照组患者放疗时间延长比例显著高于观察组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表2。

表2 两组患者放疗时间延长情况比较[例(%)]

Tab 2 Comparison of radiotherapy duration between 2 groups[case(%)]

组别	n	放疗时间延长			合计
		≤5 d	5~10 d	≥10 d	
对照组	57	13(22.81)	31(54.39)	7(12.28)	51(89.47)
观察组	38	6(15.79)	12(31.58)	2(5.26)	20(52.63)
χ^2					5.586
P					0.018

2.2 两组患者临床疗效比较

观察组患者治疗结束时和治疗结束后1个月的临床总有效率分别为81.58%、63.16%,显著高于对照组的70.18%、45.61%,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表3。

表3 两组患者临床疗效比较(例)

Tab 3 Comparison of clinical efficacies between 2 groups(case)

组别	n	治疗结束时					治疗结束后1个月				
		CR	PR	SD	PD	总有效率,%	CR	PR	SD	PD	总有效率,%
对照组	57	8	32	12	5	70.18	5	21	18	13	45.61
观察组	38	15	16	5	2	81.58	11	13	8	6	63.16
χ^2						10.2					7.14
P						0.035					0.040

2.3 不良反应

观察组患者3~4级白细胞下降、血红蛋白下降、放疗局部的皮肤反应、鼻咽部的吞咽困难/疼痛发生率显著低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表4。

2.4 两组患者随访第1、3年生存率比较

两组患者随访第1、3年的生存率比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),详见表5。

3 讨论

目前综合治疗是抗肿瘤治疗的主要方向。文献报道,华蟾素对食管、胃、肺、肝、胰等系统的恶性肿瘤均有治疗作用^[5-9]。国内一项研究中采用华蟾素治疗食管癌,并考察患者接受治疗前后血清中的肿瘤标志物水

表4 两组患者不良反应发生情况比较[例(%)]

Tab 4 Comparison of the incidence of ADR between 2 groups[case(%)]

组别	n	白细胞下降		血红蛋白下降		放疗局部的皮肤反应				鼻咽部的吞咽困难/疼痛			
		1~2级	3~4级	1~2级	3~4级	1级	2级	3级	4级	1级	2级	3级	4级
对照组	57	19(33.33)	38(66.67)	19(33.33)	38(66.67)	4(7.02)	6(10.53)	27(47.37)	20(35.09)	1(1.75)	11(19.30)	31(54.39)	14(29.82)
观察组	38	28(73.68)	10(26.32)	28(73.68)	10(26.32)	10(26.32)	8(21.05)	7(18.42)	13(34.21)	4(10.53)	16(42.11)	13(34.21)	5(13.16)
χ^2		11.74		28.06		7.81				10.90			
P		0.035		0.009		0.013				0.010			

表5 两组患者随访第1、3年生存率比较[例(%)]

Tab 5 Comparison of survival rate between 2 groups in the 1st-year and 3rd-year follow-up[case(%)]

组别	n	第1年	第3年
对照组	57	57(100)	46(80.70)
观察组	38	38(100)	31(81.58)
χ^2		1.14	3.18
P		0.736	0.630

平,研究结果发现,应用华蟾素患者的治疗效果更好,且华蟾素可有效控制肿瘤标志物等血清相关指标的水平^[10]。孙韬等^[8]研究考察了华蟾素灌注治疗晚期肺癌患者的疗效,对6例患者经超声探查发现合并有大量心包积液,予患者心包穿刺以完全引流后灌注华蟾素(每次6~10 mL,每周2次,1个疗程2周)。该项研究结果表明,采用华蟾素治疗晚期肺癌合并有恶性心包积液的患者可有效控制积液的恶性增长,且毒副作用小。另有研究表明,华蟾素可促进骨髓红细胞集落、粒细胞集落、脾集落单位的形成;其与常用的放、化疗治疗手段结合,有助于获得更好的临床治疗效果^[4]。

本研究结果显示,两组患者在治疗结束时、治疗结束后1个月的总有效率比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。这提示中晚期鼻咽癌患者在放疗的同时联合应用华蟾素胶囊可以提高其放射治疗的临床疗效。另外,观察组患者治疗期间白细胞下降、血红蛋白下降、放疗局部的皮肤反应以及鼻咽部的吞咽困难/疼痛等方面症状,均明显轻于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。这可能与华蟾素胶囊可减轻放、化疗对骨髓抑制的作用有关。同时,两组患者中均存在放疗时间延长的情况,其中观察组中放疗时间延长 < 5 d、 $5 \sim 10$ d和 > 10 d的患者比例,均显著低于对照组($P < 0.05$)。笔者分析,可能是应用华蟾素胶囊减轻了放疗副反应,有助于降低患者因延长放疗时间甚至中断、终止放疗的概率,也保障了患者接受更准确、更完整的放疗计划。因此,鼻咽癌患者在放疗的同时联合应用华蟾素胶囊后,获得了更好的放射治疗临床效果。

在远期疗效方面,随访第1、3年的结果显示,两组患者生存率比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。这提

示,本研究尚未发现鼻咽癌患者放射治疗联合应用华蟾素胶囊对其生存率方面的获益。

综上所述,华蟾素胶囊联合放射治疗中晚期鼻咽癌疗效显著,可明显减轻患者的急性放疗副反应,但尚未发现其对生存率方面的提高。因本研究为回顾性分析,更多有关华蟾素联合放疗对患者生存率影响的数据,还需今后开展较大规模的前瞻性临床试验来获得。

参考文献

- [1] 邱元正,刘超,李果.鼻咽癌放射治疗的现状与对策[J].中国耳鼻喉颅底外科杂志,2015,21(6):435-438.
- [2] 陈伟,乔田奎,袁素娟,等.初治鼻咽癌患者的治疗分析:附130例报告[J].中国临床医学,2014,21(4):476-479.
- [3] 张旭,李正,刘飞,等.辨证施治对鼻咽癌放疗副反应的治疗效果分析[J].海南医学院学报,2014,20(4):558-560.
- [4] 姚礼珑,吴显文.吴显文治疗鼻咽癌患者放疗后副反应经验漫谈[J].辽宁中医杂志,2014,10(7):1342-1343.
- [5] 兰勇,程帆.华蟾素对肾癌细胞增殖的影响[J].实用临床医药杂志,2015,19(7):83-86.
- [6] 徐海平,吴慧娟,王福海.华蟾素注射液在食管癌患者中的应用效果及对血清相关指标的影响[J].海南医学院学报,2014,20(6):750-752.
- [7] 焦良波,胡卫,陈涛.华蟾素注射液联合化疗治疗胃癌疗效的Meta分析[J].时珍国医国药,2014,20(4):1003-1006.
- [8] 孙韬,张誉华,左明焕.华蟾素注射液灌注治疗6例晚期肺癌伴恶性心包积液的临床观察[J].临床肿瘤学杂志,2014,3(2):168-171.
- [9] 刘宝东.华蟾素联合化疗治疗非小细胞肺癌的临床疗效观察[J].临床和实验医学杂志,2014,19(15):1263-1265.
- [10] 龙德,赵永心,卢慕舜,等.华蟾素治疗中晚期原发性肝癌HBV-DNA高表达患者的近期疗效[J].广州中医药大学学报,2014,31(1):35-39.
- [11] 牛顺海.华蟾素注射液联合吉西他滨治疗晚期胰腺癌疗效观察[J].临床合理用药杂志,2014,7(11):61-62.

(收稿日期:2016-09-14 修回日期:2016-11-17)

(编辑:黄 欢)

《中国药房》杂志——《文摘杂志》(AJ)收录期刊,欢迎投稿、订阅