

## 苹果酸法米替尼联合同步放化疗治疗晚期鼻咽癌 不良反应观察及护理

何艳, 范育英, 韩圆, 陈秋燕, 陈林敏, 麦海强

(中山大学肿瘤防治中心鼻咽科, 广东广州, 510060)

**[摘要]** **目的** 探讨苹果酸法米替尼联合同步放化疗治疗鼻咽癌患者不良反应及总结护理要点。**方法** 对本院 2011 年 11 月 ~ 2013 年 12 月 20 例局部晚期鼻咽癌患者采用苹果酸法米替尼联合同步放化疗, 观察治疗过程患者不良反应发生情况及发生时间, 并给予针对性对症处理。**结果** 高血压、肾毒性、口腔黏膜炎、骨髓抑制、消化道反应、鼻出血、肝功能异常和手足皮肤反应发生率分别为 60.0%、70.0%、90.0%、100.0%、85.0%、10.0%、45.0% 和 25.0%, 给予对症处理后均能顺利完成治疗。**结论** 苹果酸法米替尼联合同步放化疗治疗晚期鼻咽癌患者不良反应发生率较高, 用药过程严密观察和监测患者用药后发生不良反应情况, 及时处理, 其可确保患者顺利完成治疗过程。

**[关键词]** 鼻咽癌; 苹果酸法米替尼; 同步放化疗; 不良反应; 护理

**[中图分类号]** 473.73 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8283(2014)08-0027-05 **[DOI]** 10.3969/j.issn.1671-8283.2014.08.008

### Effect of famitinib malate on adverse reactions by radiotherapy and chemotherapy in treatment of advanced nasopharyngeal carcinoma

He Yan, Fan Yuying, Han Yuan, Chen Qiuyan, Chen Linmin, Mai Haiqiang//Modern Clinical Nursing, -2014, 13(8):27.

**[Abstract]** **Objective** To investigate effect of famitinib malate on adverse reactions by radiotherapy and chemotherapy in treatment of advanced nasopharyngeal carcinoma and the nursing strategies. **Methods** From November 2011 to December 2013, 20 cases of advanced nasopharyngeal carcinoma in our hospital were treated with famitinib malate combined with radiotherapy and chemotherapy. During the treatment, we observed the adverse reactions and gave the symptomatic treatment. **Results** The rates of adverse reactions such as hypertension, renal toxicity, oral mucositis, myelosuppression, gastrointestinal reactions, nasal bleeding, abnormal liver function, and hand-foot skin reaction were 60.0%, 70.0%, 90.0%, 100.0%, 85.0%, 10.0%, 45.0% and 25.0% respectively. After symptomatic treatment, all completed the treatment. **Conclusions** The incidence rate of adverse reactions of famitinib malate combined with radiotherapy and chemotherapy for treating advanced nasopharyngeal carcinoma is high. Close monitoring and observation during treatment courses can ensure the successful completion of treatment.

**[Key words]** nasopharyngeal carcinoma; famitinib malate; radiotherapy and chemotherapy; adverse reactions; nursing

鼻咽癌好发于中国南方地区, 放射治疗 (简称放疗) 是鼻咽癌首选和主要的治疗方法。早期鼻咽癌单纯放疗后生存率达 80% 以上, 而晚期鼻咽癌即使采用放化疗综合治疗, 仍有 20% ~ 30% 患者治疗失败<sup>[1]</sup>, 因此需要寻找新的治疗方法提高疗效。苹果酸法米替尼是一种多靶点受体酪氨酸激酶抑制剂, 具有抗增殖和抑制血管生成的双重抗肿瘤作用<sup>[2]</sup>, 但苹果酸法米替尼联合同步放化疗治疗晚期鼻咽癌不良反应发生率较高。2011 年 11 月 ~ 2013

年 12 月对 20 例局部晚期鼻咽癌患者采用苹果酸法米替尼联合同步放化疗, 治疗过程观察患者不良反应发生情况, 并给予对症处理, 确保患者顺利进行治疗, 现报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

2011 年 11 月 ~ 2013 年 12 月, 选择本院收治的 20 例局部晚期鼻咽癌患者, 男 18 例, 女 2 例, 年龄 34 ~ 56 岁, 平均 (43.4 ± 2.5) 岁。患者均经病理证实为非角化性未分化型癌, 治疗前行常规全身体检、鼻咽 + 颈部 MRI、胸部 X 线正侧位片、腹腔 B 超、全身骨 ECT 及胸腹部 CT 等检查明确诊断和分期。

**[收稿日期]** 2014-03-12

**[作者简介]** 何艳 (1982-), 女, 广东信宜人, 护理师, 本科, 主要从事鼻咽肿瘤护理工作。

**[通信作者]** 麦海强, 教授, 博士生导师, 主要从事鼻咽肿瘤、临床医学工作, E-mail: maihq@susucc.org.cn。

## 1.2 纳入标准与排除标准

①纳入标准:年龄 $\geq 18$ 岁,美国东部肿瘤协作组 (eastern cooperative oncology group, ECOG) 评分 0~1 分;病理学和 (或) 细胞学证实为未分化性非角化性;分期未 T3-4 N1 或任何 T、N2-3;初治鼻咽癌患者;血常规检查正常:白细胞 $\geq 3.0 \times 10^9/L$ , 中性粒细胞 $\geq 1.5 \times 10^9/L$ , 血小板 $\geq 80 \times 10^9/L$ ;血生化指标符合:谷丙转氨酶和谷草转氨酶 1.5 倍的正常值上限,血清总胆红素 1.5 倍正常值上限;肌酐水平正常。患者知情同意。

②排除标准:高血压患者;I 级以上心肌缺血、心肌梗死患者,心律失常及心功能不全患者;尿常规提示尿蛋白 $\geq ++$  且证实 24 h 尿蛋白定量 $> 1.0 g$ ;患有严重心、肺、肝、肾功能障碍,伴急性感染;以往或同时患有其他恶性肿瘤;具有影响口服药物的多种因素 (如无法吞咽、胃肠道切除术后、慢性腹泻和肠梗阻等);已知的脊髓压迫或筛选时 CT 或 MRI 检查发现脑软脑膜的疾病;影像学显示肿瘤病灶距大血管 $\leq 5 mm$  (大血管指颈内动脉和颈内静脉)。

## 1.3 治疗方法及观察

调强放射治疗 (intensity modulated radiation therapy, IMRT):IMRT 采用同步加量技术,剂量分

割方法是每周连续照射 5 d, 1 次/d, 原发灶肿瘤靶区 68~70 Gy/32~33 次 (2.12 Gy/次)、颈部淋巴结 66~70 Gy/32~33 次 (2.12 Gy/次)、鼻咽区域及上下颈部临床靶区 54 Gy/32~33 次 (1.64 Gy/次)<sup>[3]</sup>。化疗方案:顺铂 80 mg/m<sup>2</sup>, 放疗开始第 1、22、43 天静脉滴注<sup>[4]</sup>。苹果酸法米替尼用法:6 例患者苹果酸法米替尼起始剂量为 12.5 mg;6 例起始剂量为 16.5 mg;6 例起始剂量为 20 mg;2 例起始剂量为 25 mg, 口服, 每天 1 次, 早餐前服用;放疗前 2 周开始服用至放疗结束;顺铂化疗当天, 苹果酸法米替尼不给药。苹果酸法米替尼治疗之日起每天观察患者不良反应发生情况及时间。不良反应根据美国国立癌症中心—常见毒性标准 (common terminology criteria for adverse events, NCI-CTC 3.0 版) 进行评价<sup>[5]</sup>。

## 1.4 统计学方法

数据采用统计描述。

## 2 结果

苹果酸法米替尼联合放化疗不良反应最早出现于用药后 4~5 d, 用药后 30 d 发生率最高, 苹果酸法米替尼联合放化疗不良反应发生情况及分级情况见表 1。

表 1 苹果酸法米替尼联合放化疗不良反应发生情况及分级情况 ( $n=20$ )

不良反应	分级				发生率 (%)
	I	II	III	IV	
高血压	4	5	3	0	60.0
肾毒性	9	5	0	0	70.0
口腔黏膜炎	11	4	3	1	90.0
骨髓抑制	2	3	11	4	100.0
消化道反应	7	8	2	0	85.0
鼻出血	2	0	0	0	10.0
肝功能异常	6	3	0	0	45.0
手足皮肤反应	1	4	0	0	25.0

## 3 讨论

### 3.1 苹果酸法米替尼联合同步放化疗治疗鼻咽癌机理及不良反应

鼻咽癌对放疗高度敏感, 因此放疗是治疗早期鼻咽癌的主要方法。然而鼻咽癌患者单纯放疗的 5 年无进展生存率及总生存率仅为 52% 和

59%<sup>[4]</sup>。大多数患者出现远处转移, 提示鼻咽癌是一种具有强烈全身扩散倾向的肿瘤, 而且超过 90% 的鼻咽癌为未分化癌, 与其他的头颈部癌比较, 鼻咽癌对化疗具有相对较好的应答性, 因此联合化疗十分必要。鼻咽癌组织中血管内皮细胞生长因子受体、血小板衍生生长因子受体及细胞生长因子多见高表达。苹果酸法米替尼在鼻咽癌体

内及体外试验中均有活性,其是多靶点酪氨酸激酶抑制剂,通过抑制肿瘤细胞增殖和抗新生血管形成的双重作用发挥抗肿瘤活性,靶点包括细胞生长因子,血管内皮细胞生长因子(2,3),血小板衍生生长因子,酪氨酸激酶等,其是临床治疗鼻咽癌患者的有效药物<sup>[6-8]</sup>。在 I 期临床试验中,苹果酸法米替尼主要不良反应包括高血压、肾毒性、口腔黏膜炎、骨髓抑制、消化道反应、鼻腔出血、肝功能异常、手足皮肤反应等不良反应。

### 3.2 不良反应观察与护理

**3.2.1 高血压的护理** 高血压是苹果酸法米替尼治疗中较常见的不良反应,本组患者发生率为 60.0%,发生率与文献报道基本相符<sup>[2]</sup>,其中 II 级及以上高血压有 8 例。引起高血压的确切机制尚不清楚,可能与苹果酸法米替尼引起高血压与内皮细胞、血小板分泌一氧化氮、前列环素下降、血管密聚异常(小血管及毛细血管)、血管僵硬、内皮功能紊乱有关<sup>[9]</sup>。护理措施:在开始服用苹果酸法米替尼时,每天给予患者进行血压监测,一旦出现高血压症状如明显头痛、恶心、颜面潮红或脉搏改变时,给予患者血管转化酶抑制剂或钙离子拮抗剂降压治疗;让患者保持安静,卧床休息,严密观察患者血压波动情况;严格限制膳食中盐的含量,每日 $\leq 6\text{g}$ ,防止水钠潴留造成循环压力增加,使血压进一步升高。本组 I、II、III 级 11 例高血压患者经对症处理后,血压稳定,未影响药物使用,1 例患者在服药 4 周后出现 III 级高血压,口服降压药物改善不明显,停用苹果酸法米替尼,并配合抗高血压药物治疗后血压稳定。

**3.2.2 肾毒性的护理** 苹果酸法米替尼引起肾毒性的最常见表现为蛋白尿,以 I、II 级为主,其引起蛋白尿一般不伴肾功能的改变、血清白蛋白下降和浮肿,暂停治疗后尿蛋白可下降。研究表明<sup>[2]</sup>,蛋白尿可能与用药剂量相关,多数患者减量后可继续治疗,同时蛋白尿可能与其应用他化疗药物有关,如同期化疗药物顺铂,其具有较强肾毒性。因此,顺铂化疗时要静脉补充足够的液体量,水化可增加尿量,降低肾小管中顺铂浓度。甘露醇和速尿能加强肾脏排泄,碳酸氢钠可提高尿中 pH 值,减少沉淀和结晶,减轻肾损害。本组患者发生 I、II 级肾毒性 14 例,经对症处理后未影响治疗的进行。

**3.2.3 口腔黏膜炎的护理** 本组患者采用苹果酸法米替尼联合同步放化疗时,出现不同程度口腔黏膜反应,发生率为 90.0%。苹果酸法米替尼药物联合放化疗时,患者常感觉口干,体检发现舌苔减少或消失、舌体充血。因此,护士应指导患者多饮水,保证每天摄入液体量 2000 mL;指导患者养成良好的口腔卫生习惯,保持口腔清洁,每天 6 次用温和的口腔冲洗剂,如生理盐水、无菌用水、碳酸氢钠等进行护理,稀释口腔内有害菌群,尤其是碳酸氢钠能中和口腔黏液酸性,减少酵母菌种植;餐后使用软毛牙刷刷牙;同时要求患者戒烟酒。对于 II 级以上口腔黏膜炎,局部给予表皮生长因子、康复新液等促进黏膜修复;对于口腔疼痛者,局部使用止痛剂如 2% 利多卡因、硫糖铝、苯海拉明等。本组 18 例 I、II、III 级口腔黏膜炎患者经对症处理后,继续服药,患者口腔疼痛缓解。1 例 IV 级口腔黏膜炎患者舌面形成融合性伪膜,主诉舌部疼痛严重,无法进食,给予全肠道外营养支持,停用苹果酸法米替尼后,舌黏膜反应在 1~2 周内逐渐修复。

**3.2.4 骨髓抑制的护理** 苹果酸法米替尼联合放化疗在提高疗效的同时也加重了骨髓抑制,主要表现为白细胞降低,尤其是中性粒细胞及血小板的减少。本组 20 例(100.0%)患者均有不同程度骨髓抑制,其中 4 例患者出现 IV 级骨髓抑制。苹果酸法米替尼抑制骨髓的发生与抑制细胞生长因子基因有关,细胞生长因子蛋白广泛表达于造血前体细胞,对造血起重要作用。因此,苹果酸法米替尼联合放化疗期间,应监测血常规,每周至少 2~3 次;遵医嘱给予升白细胞治疗或白介素-11 升血小板治疗;严密监测患者体温变化情况,及时发现感染征象;注意观察有无出血倾向,如牙龈出血、皮肤瘀斑、鼻出血、血尿等;III~IV 级骨髓抑制患者给予保护性隔离。本组有 2 例患者出现短暂性鼻出血,经对症处理后缓解。出血可能与抑制血管内皮细胞生长因子使创伤后内皮细胞更新能力下降,血管更易出血;同时抑制血管内皮细胞生长因子可抑制纤维蛋白酶原的表达和组织型纤溶酶原的活性,从而造成凝血功能障碍;另外,血小板是血管内皮细胞生长因子的载体,苹果酸法米替尼抑制血管内皮细胞生长因子受体可以直接导致血小板功能障碍而干扰止血<sup>[6]</sup>。



**3.2.5 消化道反应的护理** 消化道反应包括恶心、呕吐及食欲减退。本组患者消化道反应发生率为 85.0%, 主要与联合使用同步放化疗有关。护理措施: 遵医嘱给予 5-羟色胺抑制剂预防止吐, 对于Ⅲ级恶心、呕吐患者, 给予甲氧氯普胺、地塞米松、苯海拉明联合应用, 其可提高止吐效果; 必要时每天 1 次氯丙嗪治疗, 能有效控制恶心、呕吐症状。注意观察患者有无脱水情况, 及时报告医生, 必要时给予补液支持治疗。指导患者避免进食油腻、辛辣等对胃肠道有刺激的食物。患者呕吐时, 指导其侧卧, 以防误吸入气道, 并仔细观察呕吐物的性质、量、色, 同时做好记录。本组 20 例患者经以上处理, 均能顺利完成治疗。

**3.2.6 肝功能异常的护理** 肝功能异常主要表现为胆红素、转氨酶升高及肝炎等, 具体病因不明确。本组患者发生率为 45.0%, 患者在使用苹果酸法米替尼 1 个月内转氨酶升高, 因此用药期间应定期进行肝功能监测, 在用药过程, 若转氨酶高于正常值上限 5 倍, 应中断治疗, 待转氨酶恢复正常时再继续用药, 但应减少用量; 再次出现转氨酶值高于正常值上限 5 倍时, 应终止治疗。避免合用可致肝损伤的药物和食物, 如对乙酰氨基酚和乙醇。本组患者通过给予多烯磷脂酰胆碱 (易善复)、还原型谷胱甘肽 (双益健) 护肝治疗及休息, 肝功能均恢复正常, 20 例患者均顺利完成治疗。

**3.2.7 手足综合症的护理** 手足综合征常表现为手掌和脚掌摩擦部位皮肤红肿、水泡、破溃和角质化, 严重时可发生皮肤剥脱, 遇冷、热刺激或阳光照射后症状加重; 同时伴有疼痛、麻木。一般在用药后 2 周时最为严重, 此后会逐渐减轻, 疼痛感一般在治疗至第 6~7 周时明显减轻, 甚至消失, 随着治疗时间延长, 手足综合征发生率也随之降低。本组患者手足综合征发生率为 25.0%。其中发生皮肤干燥及皲裂 5 例, 4 例皮肤毒性为Ⅱ级。因日光可能使皮肤反应加重, 苹果酸法米替尼治疗期间指导患者避免暴露于阳光之中, 外出时带帽子或穿戴遮光用品; 并嘱其保持生活规律, 避免刺激性食物, 保持皮肤清洁, 避免使用刺激性洗面奶; 避免挤压造成感染。皮肤干燥患者予以涂抹润肤品, 4~8 次/d, 发生皲裂时给予润肤品局部敷裹。本组有 5 例患者使用苹果酸法米替尼过程出现手

掌或足跟皲裂, 给予局部敷裹, 4 周后皲裂消失。

**3.2.8 心理干预** 苹果酸法米替尼是晚期鼻咽癌治疗的新药物, 目前, 国内处于Ⅰ期临床试验阶段, 初次使用时患者对疗效及不良反应缺乏认识, 存在紧张、焦虑、恐惧等心理症状, 因此心理护理尤为重要。护士向患者详细介绍苹果酸法米替尼的主要药理作用、治疗过程可能出现的不良反应及其应对方法, 使患者有足够的心理准备, 取得患者的配合, 并请既往用过苹果酸法米替尼的患者现身说法, 鼓励其相互交流, 从而达到消除或减轻恐惧等心理状态, 增强患者治疗信心。另外, 良好的社会支持系统对患者躯体和精神系统具有保护和缓冲作用, 减轻患者发病后的无助感。

## 4 小结

鼻咽癌同步放化疗是其标准治疗方案, 靶向药物联合同步放化疗是鼻咽癌临床研究的新方向。苹果酸法米替尼联合同步放化疗治疗晚期鼻咽癌不良反应较多。因此, 护士应做好患者的心理护理, 掌握给药方法, 用药过程严密观察和监测生命体征变化情况, 发现用药后不良反应及时作出相应处理, 尽可能将不良反应降至最低程度, 提高患者治疗依从性, 确保患者顺利完成治疗过程。

## 参考文献:

- [1] Kwong D, Sham J, Choy D. The effect of loco-regional control on distant metastatic dissemination in carcinoma of the nasopharynx: A analysis of 1301 patients [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1994, 30 (5): 1029-1036.
- [2] 周爱萍, 张雯常, 迟·依荷巴丽, 等. 苹果酸法米替尼Ⅰ期临床人体耐受性研究初步总结 [J]. 中国新药杂志, 2011, 18 (1): 1678-1682.
- [3] 林少俊, 陈传本, 韩露, 等. 鼻咽癌调强放射治疗 230 例初步结果 [J]. 福建医科大学学报, 2007, 41 (1): 66-70.
- [4] Chen QY, Wen YF, Mai HQ, et al. Concurrent chemoradiotherapy vs radiotherapy alone in stage II nasopharyngeal carcinoma: Phase III randomized trial [J]. Journal of the National Cancer Institute, 2011, 103 (23): 1761-1770.
- [5] Rhee J, Oishi K, Garey J, et al. Management of rash and other toxicities in patients treated with epidermal growth factor receptor-targeted agent [J]. Clin Colorectal Cancer, 2005, 5 (suppl 2): S101-S106.
- [6] Sha D, He YJ. Expression and clinical significance of