

恩度联合同期放化疗治疗不可切除Ⅲ期非小细胞肺癌不良反应的观察与护理

沈佳琴, 邵秋月, 叶英俊, 王谨, 马红莲, 徐裕金, 胡晓, 陈明, 谢淑萍

浙江省肿瘤医院放疗科, 浙江 杭州 310015

摘要:目的 观察重组人血管内皮抑制素(商品名恩度)联合放化疗治疗不可切除Ⅲ期非小细胞肺癌的不良反应,为新模式治疗提供理论依据。方法 将2013年11月—2015年1月浙江省肿瘤医院符合研究入组标准的23例不可切除Ⅲ期非小细胞肺癌患者,在治疗的第1、3、5、7周接受恩度(每天7.5 mg/m²)持续泵注5 d;第2周开始接受6~7周的三维适形或适形调强放疗60~66 Gy/30~33 Fr;放疗同期依托泊苷50 mg/m² d₁₋₅, d₂₉₋₃₃,加顺铂50 mg/m² d_{1,8,29,36}。根据CTCAE 3.0评估患者治疗不良反应的发生情况。期间做好放化疗护理,并对不良反应进行有效的护理干预。结果 23例患者均完成治疗及疗效评价。放疗剂量<60、60~66 Gy分别为3、20例。主要不良反应Ⅲ、Ⅳ级中性粒细胞减少14例(60.9%),Ⅲ、Ⅳ级贫血4例(17.4%),Ⅲ、Ⅳ级血小板减少8例(34.8%)。Ⅲ级恶心/呕吐2例(8.7%),Ⅰ级放射性肺炎1例(4.3%),Ⅲ级放射性食管炎1例(4.3%),低血压6例(26.1%),心律失常1例(4.3%),无出血及治疗相关死亡事件发生。结论 恩度泵注给药提高了患者的依从性,联合同期放化疗不可切除Ⅲ期NSCLC近期疗效和耐受性良好,治疗期间做好全方位的护理干预,可以减轻患者的不良反应、提高患者依从性,改善患者的生活质量。

关键词:血管内皮抑制素;肺癌;不良反应;观察

中图分类号: R734.2 **文献标识码:** B **文章编号:** 1674-4152(2017)10-1805-03

DOI: 10.16766/j.cnki.issn.1674-4152.2017.10.048

Adverse reactions and management in Endostar combined with concurrent chemoradiotherapy for inoperable stage III non-small cell lung cancer SHEN Jia-Qin, SHAO Qiu-Yue, YE Ying-jun, et al. Department of Radiation Oncology, Zhejiang Cancer Hospital, Hangzhou, Zhejiang 310015, China

Abstract: **Objective** To observe the adverse reactions of recombinant human endostatin(Endostar) combined with chemoradiotherapy in the treatment of unresectable stage III non-small cell lung cancer, and to provide theoretical basis for the new treatment. **Methods** The clinical data of 23 patients with inoperable locally advanced non-small cell lung cancer in our hospital from November, 2013 to January, 2015 were reviewed. The patients received Endostar[7.5 mg/(m²·d)] by 5 days continuous infusion at weeks 1, 3, 5, and 7, while two cycles of etoposide(50 mg/m²) at d₁ to d₅ and cisplatin(50 mg/m²) at d₁ and d₈ were administered at weeks 2 and 6 with concurrent three-dimensional conformal or intensity modulated conformal radiotherapy to a dose of 60-66 Gy. Toxicity was evaluated according to CTCAE 3.0. Nursing care and intervention were given when necessary during radiotherapy and chemotherapy. **Results** The treatment and clinical evaluation were conducted in all 23 patients, the main adverse reactions included low white blood cell count in 14 cases (grade 3 and 4, 60.9%), anemia in 4 cases (grade 3 and 4, 17.4%), low blood platelet count in 8 cases (grade 3 and 4, 34.8%), radiation pneumonia in 1 case (grade 1, 4.3%), radiation esophagitis in 1 case (grade 3, 4.3%), hypotension in 6 cases (26.1%), and arrhythmia in 1 case (4.3%). There were no renal disorder, bleeding or coagulation disorders, and treatment-related death. **Conclusion** Endostatin infusion administration can improve the compliance of patients. The short term outcome and tolerability of Endostar combined with concurrent chemoradiotherapy for unresectable stage III non-small cell lung cancer are good, it can reduce the toxicity, increase compliance and improve quality of life of patients.

Key words: Recombinant human endostatin; Lung cancer; Adverse reactions; Management

1971年, Folkman提出了抗血管生成治疗的理论,即通过抑制肿瘤血管生成、减少肿瘤的血液供应达到抑制肿瘤生长的目的^[1]。恩度(重组人血管内皮抑制素)为血管生成抑制类生物制品,其作用机理是通过抑制形成血管的内皮细胞迁移来达到抑制肿瘤新生血管的生成,阻断肿瘤细胞的营养供给,从而达到抑制肿瘤增殖或转移的目的,是新型靶向抗癌药物。研究表明,恩度与放疗联合治疗多种晚期肿瘤,能够显著提高客

观疗效,延长患者的生存时间并改善生活质量^[2]。静脉滴注恩度联合放化疗治疗局部晚期NSCLC的Ⅱ期临床研究,总有效率为77.3%,1年生存率为80.7%,1年无进展生存率为51.1%,具有较好的近期疗效且并未增加治疗相关毒性^[3]。但是在研究中也发现,患者对静脉每日滴注重组人血管内皮抑制素注射液(恩度)的依从性稍差。那持续静脉泵注给药方式是否更有利于保持药物在体内稳定的血药浓度来提高疗效,以及其便携式是否可以增加患者的依从性呢?2013年起,我科采用恩度持续静脉泵注联合放化疗治疗不可切除Ⅲ期非小细胞肺癌23例,观察其不良反应及护理,现报道如下。

基金项目:浙江省自然科学基金重点项目(LZ13H160003);浙江省自然科学基金青年基金项目(LQ14H160005)

通信作者:谢淑萍, E-mail: 836672670@qq.com

1 资料与方法

1.1 临床资料 2013年11月—2015年1月在本院胸部放疗住院治疗的非小细胞肺癌患者23例,均经病理及影像学确诊。其中男性19例(82.6%),女性4例(17.4%);年龄31~69岁(中位数59岁);吸烟史19例(82.6%),无吸烟史4例(17.4%);(PS)评分0分7例,1分16例;病理分期ⅢA为14例,ⅢB为9例;原发灶部位为右肺8例,左肺15例;鳞癌。

1.2 治疗方法 ①化疗:依托泊苷(50 mg/m²,第1~5、29~33天)联合顺铂(50 mg/m²,第1、8、29、36天),化疗与放疗同天开始。化疗前、后1 d及化疗当天予以水化。预防性应用5-HT₃类药物止呕、地塞米松等抗过敏治疗。②放疗:真空袋或体罩体位固定;增强CT或4D-CT模拟定位和三维或适形调强治疗计划系统设计放疗计划。采用6 MV直线加速器照射,2 Gy/次,1次/d,5 d/周。PTV放疗60~66 Gy,分30~33次照射。③恩度治疗:放疗前1周及放疗中第3、5、7周,即第5天、第10天、第24天、第38天,恩度每天7.5 mg/m²,配置生理盐水至240 ml注入泵内,以2 ml/h的速度持续静脉泵注120 h。

1.3 不良反应评价方法 据CTCAE 3.0评估不良反应,分为0~4级。CTCAE v3.0涵盖约570个标准,其中的35个标准包括解剖位置列表或其他亚分类列表^[4-5]。放化疗前、中、后评价身体状况、检查血常规、尿常规、心电图、血生化及出凝血功能。并详细记录治疗期间检查结果及出现的各种毒副反应,及时处理。

1.4 护理方法 所有患者按肺癌放疗患者进行护理,同期联合恩度靶向治疗及化学治疗,加强患者心理护理及药物管理以及放化疗不良反应的观察,做好预见性护理,使患者顺利完成放疗。

2 结果

23例恩度持续静脉泵注联合放化疗治疗不可切除Ⅲ期非小细胞肺癌患者,依从性良好,均顺利完成治疗及疗效评价。放疗剂量<60、60~66 Gy分别为3、20例。主要不良反应Ⅲ、Ⅳ级中性粒细胞减少14例(60.9%),Ⅲ、Ⅳ级贫血4例(17.4%),Ⅲ、Ⅳ级血小板减少8例(34.8%)。Ⅲ级恶心/呕吐2例(8.7%),Ⅰ级放射性肺炎1例(4.3%),Ⅲ级放射性食管炎1例(4.3%),低血压6例(26.1%),心律失常1例(4.3%),无出血及治疗相关死亡事件发生,详见表1。

3 讨论

恩度持续静脉泵注联合放化疗治疗不可切除Ⅲ期非小细胞肺癌,作为一种新的治疗模式,其在应用过程中需对患者做好管理,以便患者更好的适应治疗,配合完成联合治疗。

3.1 加强恩度输注管理,提高患者依从性

3.1.1 心理护理,减轻焦虑情绪 国内外均有临床研究表明,重组人血管内皮抑制素注射液(恩度)与化疗联合使用显著提高了晚期NSCLC的疗效^[6-7],但是在

研究中也发现,患者对静脉每日滴注重组人血管内皮抑制素注射液(恩度)的依从性稍差。因此耐心向患者做好解释,仔细向患者及家属讲解恩度泵控的作用机理、目的、效果及用药过程中可能出现的毒副反应和注意事项。在治疗过程中一定要加强病房巡视,检查泵控使用情况,多与患者交流沟通,消除其紧张的心理,使患者积极配合治疗。

表1 23例恩度联合同期放化疗治疗Ⅲ期非小细胞肺癌患者的不良反应发生情况[例(%)]

不良反应	类别	分级				
		I	II	III	IV	V
血液学毒性	贫血	5(21.7)	4(17.4)	3(13.0)	1(4.3)	0(0.0)
	中性粒细胞减少	3(13.0)	5(21.7)	4(17.4)	10(43.5)	0(0.0)
	粒缺性发热	0(0.0)	0(0.0)	8(34.8)	0(0.0)	0(0.0)
	血小板减少	10(43.5)	5(21.7)	7(30.4)	1(4.3)	0(0.0)
非血液学毒性	过敏反应	0(0.0)	2(8.7)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	皮肤反应	18(78.3)	5(21.7)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	食管炎	12(52.2)	9(39.1)	1(4.3)	0(0.0)	0(0.0)
	肺炎	1(4.3)	1(4.3)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	呕吐	10(43.5)	5(21.7)	2(8.7)	0(0.0)	0(0.0)
	疲乏	7(30.4)	4(17.4)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	脱发	12(52.2)	3(13.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	低血压	6(26.1)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
	心律失常	1(4.3)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)

3.1.2 加强静脉管理,提高输注安全 因恩度需联合放化疗同期执行,且必须予2 ml/h的速度持续静脉泵注120 h,期间不与其他药液共用通道,避免发生药物反应或阻碍泵入的速度;故需建立单独静脉通路,进行泵控治疗^[8]。需留置外周中心静脉导管(peripherally inserted central catheter, PICC),进行恩度和化疗药物的输注,做好导管的维护工作。在恩度连续静脉泵控期间,每日用10 ml生理盐水冲管2次,以保持静脉管道通畅,保证持续泵入顺利。

3.1.3 合理选择泵控工具,提高用药稳定性 目前临床上常用的微量药物泵为弹性药泵和电子泵2种。弹性药泵药液借助硅胶的弹力收缩以一定的速度固定流速为1.5、2.0、3.0 ml/h等,但其泵控时间精确度较差,同时弹性泵的硅胶球囊张力受体位、活动、药泵高度及环境温度的影响^[9]。电子泵灌注流速可在1~10 ml/h范围任意设置,稳定性较好^[10]。但因恩度需持续泵注120 h,电子泵带有金属物体,放射线易引起电子泵元件的损坏。因此选用2 ml/h的硅胶球囊弹性泵,在输液过程中加强巡视,注意观察泵的工作状态,贮药囊的大小与输液的速率是否相符,是否有静脉回血等。

3.1.4 严格药液配置及泵入的护理,安全输注药液 恩度为生物制剂,价格相对较昂贵,为无色澄清液体,操作前需严格执行三查七对工作,如有浑浊、沉淀等异常现象,则不得使用。注意包装瓶有无损坏,药液是否在有效期内;并常规保存于2~8℃冰箱,现用现配,以保证药效。配置药液前,需检查泵的完整性、有效期;

配置药液时,应按2:1:1方法配置,即先注入2/3盐水到储液囊,检查泵的储液安全性、无渗漏,再注入恩度药液,最后注入1/3盐水,冲洗管路,防止药液浪费^[11]。输注期间班班交接泵管通路情况,以防脱管。

3.2 加强不良反应的观察与护理,提高患者耐受性

3.2.1 骨髓抑制 恩度无骨髓抑制,但联合放化疗就可引起I~IV级骨髓抑制。不良反应中III、IV级中性粒细胞减少14例(60.9%);I~IV级贫血13例,其中III、IV级4例(17.4%);I~IV级血小板减少23例,III、IV级8例(34.8%)。治疗期间,需加强患者的饮食指导,增加机体抵抗力;监测体温及血象变化,及时处理骨髓抑制情况,遵医嘱用药和暂停放疗等,并做好相应的安全管理与宣教。本组骨髓抑制患者经对症处理无感染及出血情况发生。

3.2.2 消化道反应 恩度可引起腹泻、轻中度肝功能异常,本组发生III度恶心、呕吐2例(8.7%),无腹泻发生。由于顺铂、依托泊苷可引起恶心、呕吐,化疗前预防性应用盐酸帕洛司琼或昂丹司琼,可明显减轻消化道反应。同时指导患者饮食易消化食物,避免油腻,少量多餐。如有呕吐按医嘱补充电解质及能量,及时清除呕吐物、漱口、开窗通风,以减少不良刺激。同时做好安全宣教,避免患者跌倒。本组2例患者经上述处理后3~4d后好转,无腹泻及跌倒发生。

3.2.3 心血管系统反应 目前临床上观察到恩度的最常见药物不良反应为心脏不良反应(发生率为 $>1/1\,000$ 且 $<1/100$),表现为窦性心动过速、轻度ST-T改变、房室传导阻滞、房性早搏、偶发室性早搏等,绝大多数不良反应经对症处理后可好转,不影响继续用药,个别病例因上述症状持续存在而停止用药^[12]。故治疗前需评估患者心功能情况,治疗过程中定期复查心电图,监测患者心律、血压、氧饱和度变化及患者主诉,按医嘱吸氧、抗心律失常治疗,加强安全管理。本组患者发生窦性心动过速1例,低血压6例,经对症处理后好转,无安全事件发生。

3.2.4 过敏反应 恩度为生物制剂,可能出现过敏反应。本组2例恩度泵结束2d及5d出现皮肤瘙痒,继而全身出现散在颗粒样皮疹,医嘱予非那根25mg肌注、葡萄糖酸钙1g加50%葡萄糖注射液30ml缓慢静推1次/d,连用3d、开瑞坦1片,1次/d口服,3d后皮疹明显消退,5d后皮疹及痒感消失。期间同时告知患者剪短指甲,瘙痒处皮肤尤其是放疗区皮肤勿抓搔,瘙痒时可用温毛巾轻轻按压,衣服以宽松柔软为宜,最好穿棉织品,忌浓茶、咖啡及辛辣刺激性食物,多食蔬菜、水果。

3.2.5 放疗反应 恩度联合放疗,其疗效优于单纯放疗,放射不良反应无明显增加^[13]。但仍应注意患者不良反应的观察和预防,加强患者放射性肺炎和食管炎的护理。放疗期间注意患者呼吸功能的评估,监测患

者肺功能相关指标;指导呼吸功能锻炼和有效咳嗽;监测患者营养状况,注意患者进食改变,每周监测患者体重、体质指数以及生化营养指标,及时进行营养干预^[14]。根据患者症状、体征,及时按医嘱使用抗生素、糖皮质激素等治疗,指导温凉饮食,柔软易消化,少量多餐。本组I度放射性肺炎1例(4.3%),III度放射性食管炎1例(4.3%),经上述处理后,患者耐受性良好,顺利完成治疗。

综上所述,隔周持续静脉泵注恩度联合放化疗治疗局部晚期NSCLC,具有较好的近期疗效,且并未观察到不良反应的增加,患者舒适度增加,依从性好^[15]。但其作为一种新的治疗模式,在临床使用过程中仍需加强患者恩度输注期间管理,做好心理护理、正确静脉管理、泵控工具的选择和药液保存配置;治疗期间密切观察患者用药及放化疗不良反应的观察和护理,给患者周密、优质、全方面的护理干预,减少不良反应的发生,提高治疗依从性,使患者顺利完成放疗。

参考文献

- [1] 陈洪兴,庞子娟.恩度联合化疗治疗非小细胞肺癌疗效观察[J].海南医学,2015,26(22):3358-3359.
- [2] 孙相辉.恩度联合化疗治疗多种晚期恶性肿瘤的临床效果及对VEGF的影响分析[J].中外医疗,2016,35(2):64-65.
- [3] Bao Y, Peng F, Zhou QC, et al. Phase II trial of recombinant human endostatin in combination with concurrent chemoradiotherapy in patients with stage III non-small-cell lung cancer[J]. Radiother Oncol, 2015, 114(2):161-166.
- [4] 龙书敬,王军,王祎,等.急性放射性心脏损伤不同分级标准比较研究[J].中华肿瘤防治杂志,2014,21(6):469-472.
- [5] 皋文君,刘砚燕,袁长蓉.国际肿瘤化疗药物不良反应评价系统一通用不良反应术语标准4.0版[J].肿瘤,2012,32(2):142-144.
- [6] 万果,石磊,邢时云,等.恩度联合顺铂腔内灌注治疗非小细胞肺癌合并恶性胸腔积液25例疗效观察[J].贵州医药,2014,38(6):509-510.
- [7] 邹本燕,张阳,李旭玲,等.恩度联合化疗治疗晚期非小细胞肺癌患者I期临床试验的护理[J].护理学报,2015,22(17):54-56.
- [8] 马婵珊. PICC置管联合便携式化疗泵用于大剂量静脉化疗的临床研究[J].现代诊断与治疗,2015,26(14):3156-3157.
- [9] 张菁菁,陈浩.长春瑞滨治疗非小细胞肺癌所致静脉炎的早期护理干预[J].安徽医学,2013,34(7):1023-1025.
- [10] 李丽,方伟红.全自动注药泵注药故障的原因分析及护理对策[J].护理与康复,2012,11(4):370-372.
- [11] 张健,杨青,邢燕,等.两种方式输注恩度联合放化疗治疗晚期恶性肿瘤患者的效果观察和护理[J].肿瘤预防与治疗,2012,25(3):184-187.
- [12] 阮云丹,姚红群,周章.循证护理对局部晚期非小细胞肺癌化疗疗效的影响[J].浙江临床医学,2013,15(3):428-429.
- [13] 孔玉莲,杨会燕,李肇彦.恩度联合化疗治疗中晚期非小细胞肺癌临床研究[J].医药论坛杂志,2016,37(7):155-156.
- [14] 朱云霞,谢淑萍,陈丽飞,等.食管癌放疗患者营养评价研究与分析[J].中华现代护理杂志,2014,20(10):1153-1156.
- [15] 马红莲,惠周光,赵路军,等.不可切除III期NSCLC持续静脉泵注恩度联合同期放化疗前瞻性多中心II期临床试验初步结果[J].中华放射肿瘤学杂志,2016,25(2):114-118.

(本文编辑:谢飞凤)

收稿日期:2016-03-25