

头颈部肿瘤放射治疗相关急性黏膜炎的预防 与治疗指南(2023 年更新版)

曹才能, 陈晓钟, 袁双虎

中国肿瘤放射治疗联盟 中国抗癌协会肿瘤放射防护专业委员会 中国抗癌协会肿瘤支持治疗专业委员会

摘要:头颈部肿瘤放射治疗相关急性黏膜炎是放射治疗过程中常见的并发症之一。中国肿瘤放射治疗联盟组织放疗科、肿瘤科、口腔科等领域专家,遵循现有循证医学证据,结合放疗和口腔科等相关科室专家意见,参考国内外指南、临床证据,修订更新了头颈部肿瘤放射治疗相关急性黏膜炎的预防与治疗指南。更新版本指南在原有内容基础上,经专家讨论一致通过,纳入了新的指南内容,包括预防和治疗推荐等,有助于为头颈部肿瘤患者黏膜炎的管理提供参考。

关键词:放疗;肿瘤;临床指南;黏膜炎;口腔;中国肿瘤放射治疗联盟

中图分类号:R739.91 **文献标识码:**B **文章编号:**1673-5269(2023)07-0381-05

头颈部肿瘤放射治疗相关黏膜炎(以下简称黏膜炎)是放射线引起的黏膜急性损伤。从口腔到食管任何暴露在头颈部放射线照射野内的黏膜组织都可能发生黏膜急性损伤,如口腔黏膜炎、咽部及喉部黏膜炎等。在重度口腔黏膜炎中,口腔溃疡导致极度疼痛,患者不能经口进食,严重影响肿瘤患者按计划完成治疗,增加了局部和全身感染的风险,并显著增加了医药费用的支出。放疗所致黏膜炎虽然不可避免,但能减轻,其发病机制较为明确。肿瘤放疗靶区的合理勾画和危及器官的保护有利于减少不良反应,是预防黏膜炎最为重要的方法。随着放疗、化疗、免疫治疗和靶向治疗等多种联合治疗的临床应用越来越广泛,黏膜炎的发病机制和治疗变得更复杂^[1]。中国肿瘤放射治疗联盟(The Chinese Radiation Therapy Oncology Group, CRTOG)在 2021 年组织领域内相关专家,发布了头颈部肿瘤放射治疗相关急性黏膜炎的预防与治疗指南。由于新的治疗证据发表,为更新指南部分内容,CRTOG 再次组织行业专家更新修订指南相关内容,旨在为临床提供更有利的黏膜炎管理参考策略。

1 指南更新流程

在本次指南更新过程中,CRTOG 指南工作小组

组织放疗科、肿瘤科、口腔科等相关科室专家参与指南的更新修订。执笔小组撰写指南更新稿初稿,完成初稿后将指南更新稿发与各编委专家审阅,召开线上指南更新专家讨论会,2 次组织与会专家就指南更新内容发表意见建议。指南工作小组全程记录相关内容,并整理汇总以供指南编委专家成员参考。

指南更新全流程:(1)CRTOG 指南工作组成员收集文献证据和专家主要观点〔采用证据质量和推荐强度分级系统(Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation, GRADE)证据质量分级标准及推荐强度^[2](表 1)];(2)工作组内部会议讨论并进一步完善更新全文,明确证据级别分类及推荐强度;(3)由执笔负责人员进行汇编;(4)专家编委会对更新内容全文提出修改意见,并经指南审核专家组成员审核,一致通过;(5)执笔人根据专家意见修改,发至指南专家组成员,得到>80%专家认可后定为初稿;(6)经过修订返回指南专家组组长审定后提交终稿以供发表。头颈部肿瘤放射治疗相关急性黏膜炎的预防与治疗指南——2023 年更新后的完整版内容可扫二维码获取,黏膜炎患者管理流程见图 1。

DOI:10.16073/j.cnki.cjcp.2023.07.01

执笔人:曹才能,男,安徽安庆人,博士,副主任医师,主要从事鼻咽癌放疗治疗的临床与基础研究工作。

E-mail:caocen@zjcc.org.cn

通信作者:陈晓钟,男,浙江绍兴人,硕士,主任医师,主要从事头颈部肿瘤放射治疗的临床与基础研究工作。

E-mail:chenxz@zjcc.org.cn

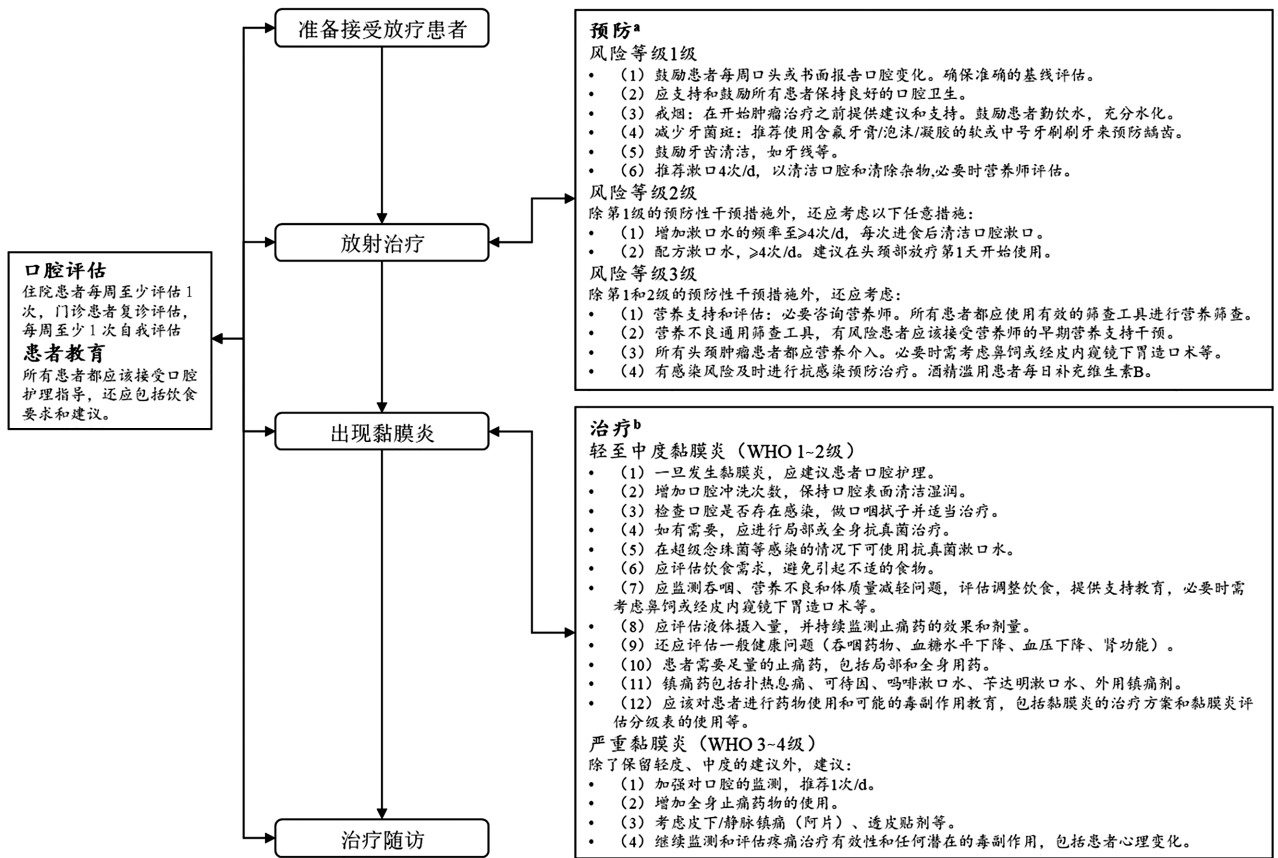
通信作者:袁双虎,男,河北衡水人,博士,主任医师,博士生导师,主要从事肿瘤个体化精准放疗的临床与基础研究工作。

E-mail:yuanshuanghu@sina.com



表 1 头颈部肿瘤放疗治疗相关急性黏膜炎预防与治疗指南采用的 GRADE 分级标准

证据等级及推荐强度	描述	研究类型
证据级别		
高级证据	非常确信真实的效应值接近效应估计	RCT 质量升高 2 级的观察性研究
中级证据	对效应估计值有中等程度的信心:真实值有可能接近估计值,但仍存在二者大不相同的可能性	质量降低 1 级的 RCT 质量升高 1 级的观察性研究
低级证据	对效应估计值的确信程度有限:真实值可能与估计值大不相同	质量降低 2 级的 RCT 观察性研究
极低级证据	对效应估计值几乎没有信心:真实值很可能与估计值不大相同	质量降低 3 级的 RCT 质量降低 1 级的观察性研究 系列病例观察个案报道
推荐强度		
强	明确显示干预措施利大于弊或弊大于利	/
弱	利弊不确定或无论质量高低的证据均显示利弊相当	/



注: a、b 预防和治疗推荐见表 2。

图 1 头颈部肿瘤放疗治疗相关黏膜炎患者管理流程

2 推荐更新内容

与 2021 版的指南相比,新的或有变化的指南内容将在下面讨论,并呈现在表 2 中。有新证据但声明未变的指南仅出现在表 2 中。没有新证据的 2021 版指南列在表 2 中。

3 治疗推荐更新

3.1 GC4419

GC4419 是一种超氧化物歧化酶模拟物。一项前瞻

性随机对照研究证明,GC4419 与安慰剂相比,严重口腔黏膜炎(severe oral mucositis,SOM)持续时间明显减少($P=0.024$),SOM 发生率($P=0.009$)和严重程度(4 级发生率, $P=0.045$)也得到了改善^[3]。国内无相关药品上市,考虑到可及性问题暂不纳入推荐范围。

3.2 谷氨酰胺

一项纳入 5 项研究 988 例患者的荟萃分析数据显示,口服谷氨酰胺没有减少口腔黏膜炎(oral mucositis,OM)的发病率,但减少了 OM 的严重程度和严重 OM 的发病率;此外,谷氨酰胺减少了由 OM 引起的

阿片类镇痛剂使用、胃造瘘、住院和治疗中断的发生率^[4]。谷氨酰胺有效地改善了接受放疗癌症患者的 OM,并减少了 OM 相关的不良反应。

专家建议:推荐口服谷氨酰胺用于预防头颈部放疗引起的黏膜炎。(推荐强度:中;证据质量:中)

表 2 头颈部肿瘤放疗治疗相关急性黏膜炎预防与治疗指南的具体推荐内容

类别	推荐意见	GRADE 证据级别	推荐强度
基本口腔护理	口腔护理必须贯穿头颈部肿瘤诊断到生存的全过程。	低	强
	多学科的介入有利于形成黏膜炎的联合治疗模式,形成更专业的放疗口腔护理团队,更好地服务于肿瘤放疗相关黏膜炎患者的治疗。	低	强
	头颈部放疗治疗的患者,应接受专业的牙科评估。	低	强
	所有患者都应进行营养筛查,必要时可咨询营养师。	低	强
	不推荐氯己定漱口水用于预防放射性口腔黏膜炎。	低	强
生长因子和细胞因子	要保持黏膜湿润,可以使用漱口水,谨慎使用生理盐水,可使用唾液替代品。	低	强
	推荐 GM-CSF 等用于预防和治疗头颈部放疗士化疗引起的黏膜炎。GM-CSF 含漱时,推荐将 400 μg 溶于 100 mL 无菌水中配置配方漱口水,含漱>4 次/d;餐后及睡前 30 min 用清水清洁口腔后含漱,25 mL/次,含漱>5 min/次,建议吞服以缓解咽喉部黏膜炎症状,含漱后 1 h 内不进食和饮水,漱口水 2~8 ℃ 避光保存;出现 I 度口腔黏膜炎时即黏膜出现红斑时开始用药至放疗结束或患者黏膜炎恢复正常后停药。	中	强
非甾体类抗炎药	推荐盐酸苯达明漱口水用于预防接受中等剂量放疗(<50 Gy)的头颈部肿瘤患者的口腔黏膜炎。	高	强
抗真菌类药	推荐使用盐酸苯达明漱口水预防接受同步放化疗的头颈部肿瘤患者的口腔黏膜炎。	中	强
	头颈部肿瘤患者放疗过程中易发生机会性口咽念珠菌感染,推荐咪康唑口腔贴片用于治疗放疗相关口咽念珠菌病。用法为 50 mg 咪康唑口腔贴片置于上颌切牙上方牙龈处,1 次/d,连用 7~14 d。	中	强
光生物调节疗法	建议特定波长的低能量激光治疗用于头颈部肿瘤放疗士化疗的口腔黏膜炎的预防。对于口腔部肿瘤患者需要慎用。	中	中
口腔定位支架	口腔定位支架在头颈部放疗中对口腔正常组织有一定的保护作用,条件允许的情况下使用口腔定位支架。	低	低
冷冻治疗	不推荐冷冻治疗用于预防和治疗头颈部肿瘤放疗患者的口腔黏膜炎。(同步化疗患者可考虑)	低	低
镇痛剂	推荐局部使用 0.2% 的吗啡漱口水等治疗接受同步放化疗的头颈部肿瘤患者的口腔黏膜炎相关的疼痛。	低	低
黏膜保护剂	不推荐硫糖铝(局部和全身用药)来预防和治疗接受放疗的头颈部肿瘤患者的口腔黏膜炎相关疼痛。	中	中
	建议口腔凝胶(CAM2028)治疗头颈部肿瘤放疗治疗相关口腔黏膜炎相关疼痛。	低	低
沙利度胺	建议口腔溃疡防护剂用于治疗头颈部肿瘤放疗治疗相关口腔黏膜炎。	低	低
	在鼻咽癌患者中谨慎推荐放疗期间每晚口服 75 mg 沙利度胺用于口腔黏膜炎的预防,准备妊娠/已妊娠、有血栓风险、对沙利度胺过敏者不宜使用。	中	中
中药制剂	建议合理使用中药制剂治疗接受放疗的头颈部肿瘤患者的黏膜炎。	中	中
天然药物及其他	建议接受放疗或同步放化疗治疗的头颈部肿瘤患者口服蜂蜜来预防口腔和咽喉部黏膜炎的发生。	中	中
	推荐口服谷氨酰胺用于预防头颈部放疗引起的黏膜炎。	中	中

3.3 咪康唑口腔贴片

一项随机对照、多中心、双盲三期临床研究评价了咪康唑口腔贴片加安慰剂对比伊曲康唑胶囊加安慰剂用于治疗口咽念珠菌的临床有效性和安全性。共有 431 例受试者接受了随机分组。治疗结束时(开始用药后第 14~15 天),咪康唑口腔贴片组和伊曲康唑组全分析集的临床治愈率(定义为口腔病变和症状都完全缓解和消失,Murray 口腔病变评分和症状评分为 0)分别为 68% 和 59%,2 组之间的治疗差异为 9% (95%CI 为 -1~19, $P < 0.001$),表明咪康唑口腔贴片非劣效于伊曲康唑胶囊^[5]。一项单盲、随机、多中心试验,评价了咪康唑口腔贴片 50 mg (1 次/d,连用 14 d)对比咪康唑口腔凝胶 500 mg (4 次/d,连用 14 d)用于治疗头颈部肿瘤患者口咽念珠菌病的有效性和安全性。咪康唑口腔贴片在第 14 天时的临床治疗成功

率为 56%,非劣于咪康唑口腔凝胶,咪康唑口腔贴片只需 1 次/d 给药^[6]。

专家建议:头颈部肿瘤患者放疗过程中易发生机会性口咽念珠菌感染,推荐咪康唑口腔贴片用于治疗放疗相关口咽念珠菌病。用法为 50 mg 咪康唑口腔贴片置于上颌切牙上方牙龈处,1 次/d,连用 7~14 d。(推荐强度:强;证据级别:中)

3.4 沙利度胺

沙利度胺(thalidomide, THD)是一种合成的谷氨酸衍生物,可抑制 NF-κB 通路的激活^[7]。基础研究表明,THD 可以改善化疗和(或)放疗相关 OM^[8-9]。一项前瞻性、多中心、随机对照的鼻咽癌口腔黏膜炎的临床研究表明,每晚口服 75 mg THD 与对照组相比,显著减少 ≥3 级口腔黏膜炎, $P = 0.014$;与对照组相比,THD 组恶心、呕吐和失眠的发生率明显下降,头晕和

便秘的发生率则明显上升^[10]。

THD已经有肿瘤患者临床应用经验。2019年中国临床肿瘤学会推荐其用于预防与治疗肿瘤相关恶心呕吐不良反应,但仍应谨慎用药。妊娠是THD使用的绝对禁忌证,THD可能会造成胎儿伤害^[11]。THD可能增加静脉和动脉血栓栓塞风险^[12-13]。所以对于准备妊娠/已妊娠、有血栓风险和药物过敏的患者应避免使用THD。

专家建议:鼻咽癌患者谨慎推荐放疗期间每晚口服75 mg THD用于口腔黏膜炎的预防,准备妊娠/已妊娠、有血栓风险、对THD过敏者不宜使用。(推荐强度:中;证据质量:中)

3.5 口腔溃疡防护剂

口腔溃疡防护剂经水稀释后属假塑型流体,能覆盖于黏膜上方形成薄的黏性附性涂层,起到物理性隔断作用,阻挡致病菌侵犯^[14-15]。一项评价口腔溃疡防护剂用于防治鼻咽癌高强度放疗中放射性口腔黏膜反应的有效性和安全性的临床研究显示,口腔溃疡防护剂明显降低局部晚期鼻咽癌患者放化疗期间口腔黏膜炎的发生率和严重程度,延缓口腔黏膜炎进展,提高患者生存质量^[16]。

专家建议:建议口腔溃疡防护剂用于治疗头颈部肿瘤放射治疗相关口腔黏膜炎。(推荐强度:中;证据质量:中)

结语与展望

放射性黏膜炎发生的主要原因是放射线照射到相关黏膜。减少黏膜照射的范围及剂量是预防放射性黏膜炎的主要方法。而这些受肿瘤部位、肿瘤分期、病理类型、肿瘤转移特点、放射治疗设备性能和放射治疗计划系统等因素影响,与临床医生靶区的精准勾画、正常组织的保护及合理的放射剂量有重要相关性,所以做好放射性黏膜炎防护放疗科医生是第一要素。另外,肿瘤患者放射治疗过程中的营养支持也非常重要^[17-18]。严重口腔黏膜炎导致肿瘤患者难以进食,营养不良的发生率升高,进一步导致口腔黏膜炎的加重甚至形成溃疡,所以加强放射治疗患者的营养支持在放射性口腔黏膜炎的防治中也起到非常重要的作用(关于放射治疗靶区及剂量要求、头颈部肿瘤患者放射治疗营养支持请参考相关指南)。

黏膜炎依然是头颈部肿瘤患者放疗过程中常见不良反应,放疗对肿瘤杀伤的同时不可避免地对照射范围内黏膜组织造成损伤。放射治疗的发展和设备的更新已经降低了黏膜炎的发生率。药物等治疗方法目前仍然缺乏大样本量、高级别证据。本指南的制定和更新有助于指导医务人员对黏膜炎患者的管理。期待后续有更多高级别证据出现以填补目前治疗空白,满足

临床黏膜炎管理需求。

指导专家

于金明 山东第一医科大学附属肿瘤医院

编委(按姓氏拼音排序)

陈传本 福建省肿瘤医院
曹才能 中国科学院大学附属肿瘤医院
陈伟庆 重庆大学附属肿瘤医院
陈晓钟 中国科学院大学附属肿瘤医院
程艳 郑州大学第一附属医院
冯梅 四川省第三人民医院
高力英 甘肃省医学科学研究院
高献书 北京大学第一医院
高义军 中南大学湘雅二医院
高远红 中山大学肿瘤防治中心
韩亚骞 中南大学湘雅医学院附属肿瘤医院
何侠 南京医科大学附属肿瘤医院
胡超苏 复旦大学附属肿瘤医院
胡漫 山东第一医科大学附属肿瘤医院
黄晓波 中山大学孙逸仙纪念医院
金风 贵州医科大学附属肿瘤医院
李宝生 山东第一医科大学附属肿瘤医院
李光 中国医科大学附属第一医院
李贵玲 华中科技大学同济医学院附属协和医院
李杰 山西医科大学附属肿瘤医院
李金高 南昌医学院第二附属医院
林勤 厦门大学附属第一医院
刘安文 南昌大学第二附属医院
刘芳 中国人民解放军总医院
刘青 空军军医大学第三附属医院
刘秋芳 西安交通大学医学院附属陕西省肿瘤医院
刘孜 西安交通大学第一附属医院
马腾辉 中山大学附属第六医院
麦海强 中山大学肿瘤防治中心
牛书怀 河北医科大学第四医院
乔俏 中国医科大学附属第一医院
邱剑光 中山大学附属第六医院
任娟 西安交通大学第一附属医院
石梅 空军军医大学西京医院
王晖 中南大学湘雅医学院附属肿瘤医院
王军 河北医科大学第四医院
王佩国 天津医科大学肿瘤医院
王奇峰 电子科技大学附属肿瘤医院
王仁生 广西医科大学第一附属医院
王若峥 新疆医科大学附属肿瘤医院
王孝深 复旦大学附属眼耳鼻喉科医院
王颖 重庆大学附属肿瘤医院
吴慧 郑州大学附属肿瘤医院
吴三纲 厦门大学附属第一医院
肖绍文 北京大学肿瘤医院

徐沁 福建省肿瘤医院
杨坤禹 华中科技大学同济医学院附属协和医院
易俊林 中国医学科学院肿瘤医院
袁双虎 山东第一医科大学附属肿瘤医院
袁响林 华中科技大学同济医学院附属同济医院
张大昕 哈尔滨医科大学附属第一医院
张福泉 中国医学科学院北京协和医院
张力元 苏州大学附属第二医院
张云艳 哈尔滨医科大学附属肿瘤医院
章真 复旦大学附属肿瘤医院
郑安平 河南科技大学第四附属医院
朱莉 天津医科大学肿瘤医院
朱小东 广西医科大学附属武鸣医院
庄洪卿 北京大学第三医院
邹冬玲 重庆大学附属肿瘤医院

执笔人

曹才能 中国科学院大学附属肿瘤医院

利益冲突 无

参考文献

- [1] Elad S, Yarom N, Zadik Y, et al. The broadening scope of oral mucositis and oral ulcerative mucosal toxicities of anticancer therapies[J]. CA Cancer J Clin, 2022, 72(1): 57-77.
- [2] Balshem H, Helfand M, Schunemann HJ, et al. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence[J]. J Clin Epidemiol, 2011, 64(4): 401-406.
- [3] Anderson CM, Lee CM, Saunders DP, et al. Phase II b, Randomized, double-blind trial of GC4419 versus placebo to reduce severe oral mucositis due to concurrent radiotherapy and cisplatin for head and neck cancer[J]. J Clin Oncol, 2019, 37(34): 3256-3265.
- [4] Tang G, Huang W, Zhang L, et al. Role of glutamine in the management of oral mucositis in patients with cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. Nutr Cancer, 2022, 74(2): 482-495.
- [5] Wang Y, Zhou H, Wang W, et al. Efficacy and safety of miconazole muco-adhesive tablet versus itraconazole in oropharyngeal candidiasis: a randomized, multi-centered, double-blind, phase 3 trial[J]. Med Mycol, 2022, 60(11): myac076.

- [6] Bensadoun RJ, Daoud J, El Gueddari B, et al. Comparison of the efficacy and safety of miconazole 50-mg mucoadhesive buccal tablets with miconazole 500-mg gel in the treatment of oropharyngeal candidiasis: a prospective, randomized, single-blind, multicenter, comparative, phase III trial in patients treated with radiotherapy for head and neck cancer[J]. Cancer, 2008, 112(1): 204-211.
- [7] Franks ME, Macpherson GR, Figg WD. Thalidomide[J]. Lancet, 2004, 363(9423): 1802-1811.
- [8] Frings K, Gruber S, Kuess P, et al. Modulation of radiation-induced oral mucositis by thalidomide: Preclinical studies [J]. Strahlenther Onkol, 2016, 192(8): 561-568.
- [9] Lima V, Brito GA, Cunha FQ, et al. Effects of the tumour necrosis factor-alpha inhibitors pentoxifylline and thalidomide in short-term experimental oral mucositis in hamsters[J]. Eur J Oral Sci, 2005, 113(3): 210-217.
- [10] Liang L, Liu Z, Zhu H, et al. Efficacy and safety of thalidomide in preventing oral mucositis in patients with nasopharyngeal carcinoma undergoing concurrent chemoradiotherapy: a multicenter, open-label, randomized controlled trial[J]. Cancer, 2022, 128(7): 1467-1474.
- [11] Vargesson N. Thalidomide-induced teratogenesis: history and mechanisms [J]. Birth Defects Res C Embryo Today, 2015, 105(2): 140-156.
- [12] Bennett CL, Angelotta C, Yarnold PR, et al. Thalidomide- and lenalidomide-associated thromboembolism among patients with cancer[J]. JAMA, 2006, 296(21): 2555-2560.
- [13] Carrier M, Le Gal G, Tay J, et al. Rates of venous thromboembolism in multiple myeloma patients undergoing immunomodulatory therapy with thalidomide or lenalidomide: a systematic review and meta-analysis[J]. J Thromb Haemost, 2011, 9(4): 653-663.
- [14] 董玉梅, 魏世鸿, 郭丽云, 等. 口腔溃疡防护剂对食管癌患者放射性食管炎的疗效观察[J]. 甘肃医药, 2021, 40(8): 673-675.
- [15] 黄光, 李昭君, 孔繁忠, 等. 口腔溃疡防护剂在防治鼻咽癌放射性口腔黏膜炎及对血清炎性因子影响的临床研究[J]. 中华放射肿瘤学杂志, 2018, 27(4): 5.
- [16] 唐邵华, 阴骏, 翁成荫, 等. 口腔溃疡防护剂用于防治鼻咽癌调强放疗中放射性口腔黏膜反应的临床研究[J]. 中国临床医生杂志, 2018, 46(5): 593-596.
- [17] 中华医学会肠外肠内营养学分会. 肿瘤患者营养支持指南[J]. 中华外科杂志, 2017, 55(11): 801-829.
- [18] 中华医学会放射肿瘤治疗学分会. 肿瘤放疗患者口服营养补充专家共识(2017)[J]. 中华放射肿瘤学杂志, 2017, 26(11): 1239-1247.

收稿日期: 2023-02-08 修回日期: 2023-02-16 本文编辑: 杨靖

【本文文献著录格式】

曹才能, 陈晓钟, 袁双虎, 等. 头颈部肿瘤放射治疗相关急性黏膜炎的预防与治疗指南(2023年更新版)[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2023, 30(7): 381-385.
DOI: 10. 16073/j. enki. cjept. 2023. 07. 01