

阿瑞匹坦预防治疗鼻咽癌同期放化疗恶心呕吐的疗效观察

Effect of aprepitant on preventing and treating nausea and vomiting caused by concurrent radiotherapy and chemotherapy in patients with nasopharyngeal carcinoma

苏家兴

Su Jiaying

(云浮市人民医院肿瘤科 广东云浮 527399)

(Department of Oncology, Yunfu People's Hospital, Yunfu City, Guangdong 527399)

摘要:目的:探讨阿瑞匹坦预防接受高度致吐风险化疗的患者恶心和呕吐的疗效。方法:2021年8月-2023年6月期间,将云浮市人民医院40例鼻咽癌并进行放化疗干预的患者用随机数字表均分为2组:对照组20例采用标准治疗方案(5-羟色胺受体拮抗剂和地塞米松)止吐,试验组20例采用阿瑞匹坦治疗方案(阿瑞匹坦、5-羟色胺受体拮抗剂、地塞米松,患者在放化疗的至少一个周期中都使用阿瑞匹坦联合托烷司琼、地塞米松)止吐,比较治疗前和治疗后(7周)焦虑程度(SAS评分)、抑郁程度(SDS评分)、睡眠质量(GSDS评分)的统计学意义;比较两组止吐效果、不良反应情况、恶心发生情况、临床疗效的统计学差异。结果:治疗后的试验组患者SAS评分、SDS评分、GSDS评分均显著低于对照组患者($P<0.05$);试验组患者止吐效果显著优于对照组患者($P<0.05$)、不良反应情况显著优于对照组患者($P<0.05$);两组患者临床疗效构成差异有统计学意义($P<0.05$)。结论:阿瑞匹坦三联方案在预防接受高度致吐风险化疗的患者所诱发呕吐的疗效和耐受性方面表现良好,值得在临床上推广使用。

Abstract: objective to investigate the efficacy of Aprepitant in the prevention of nausea and vomiting in patients receiving high emetic risk chemotherapy. Methods during the 2021 months of August to June of 2023, forty patients with nasopharyngeal carcinoma treated with radiotherapy and chemotherapy in Yunfu people's hospital were randomly divided into two groups: control group (N = 20) and control group (N = 20). The patients in the control group were treated with standard treatment (serotonin antagonist and dexamethasone), twenty patients in the trial group were treated with the aprepitant regimen (aprepitant, serotonin antagonist, dexamethasone, aprepitant plus tropisetron, dexamethasone) for antiemetic use for at least one cycle of chemoradiotherapy, the scores of SAS, SDS and GSDS were compared before and after treatment (7 weeks) The antiemetic effect, adverse reactions, nausea and clinical efficacy were compared between the two groups. Results: after treatment, the scores of SAS, SDS and GSDS in the trial group were significantly lower than those in the control group ($P & Lt; 0.05$). The antiemetic effect was significantly better in the test group than in the control group ($P & Lt; 0.05$), and the adverse reaction was significantly better than in the control group ($P & Lt; 0.05$). Conclusion: the efficacy and tolerability of the triple regimen of Aprepitant in the prevention of Emesis induced by high-emetic-risk chemotherapy are good, and it is worthy of clinical application.

关键词:阿瑞匹坦;鼻咽癌;同期放化疗;恶心;呕吐;焦虑程度;抑郁程度;睡眠质量

Keywords: Aprepitant; nasopharyngeal carcinoma; concurrent chemoradiotherapy; nausea; vomiting; degree of anxiety; degree of depression; quality of sleep

鼻咽癌(Nasopharyngeal carcinoma, NPC)高发区域主要集中在亚洲东部,我国地处鼻咽癌高发区域,而国内又以华南地区发病率最高^[1]。鼻咽癌近几年在我国发病率逐渐增高,是非常常见的恶性肿瘤,含顺铂的同步放化疗是中晚期鼻咽癌的标准治疗模式^[2]。然而,含顺铂的同步放化疗引起的恶心、呕吐等胃肠道反应是治疗中最常见的不良反应之一,严重的呕吐会影响患者进食,降低患者的生活质量甚至依从性^[3]。临床常用的止吐药有多巴胺阻滞剂、5-HT₃受体阻滞剂、激素类及NK-1受体拮抗剂。阿瑞匹坦是第一个被批准上市的NK-1受体拮抗剂,其止吐效果较好,目前已被收录到NCCN指南^[4]。国内研究^[5]显示,阿瑞匹坦对呕吐的防治作用明显,但较少提及其对恶心、食欲下降、体质量下降的防治作用。在阿瑞匹坦的使用安全性方面,评估不够全面,且研究对象多为混合病种。基于上述背景和目的,为观察加用阿瑞匹坦的三联止吐药与常规两联止吐药的疗效,通过评估恶心呕吐程度,测评焦虑、抑郁状态,评估治疗前后睡眠质量的改善情况,能否预防鼻咽癌同期放化疗过程中胃肠道反应的发生,提高患者生活质量、依从性,从而提高抗肿瘤治疗效果。

1 对象与方法

1.1 研究对象:2021年8月-2023年6月期间,对云浮市人民医院40例鼻咽癌并进行放化疗干预的患者进行临床对照试验研究,该项研究纳入分组的患者均签署研究同意书,研究方案通过科室进行医学伦理相关问题审核。

1.2 分组治疗:用随机数字表将入组患者均分为对照组和治疗组,每组20例,疗程均为7周,治疗方法具体如下:

1.2.1 共同措施:入组患者均接受调强放疗,同时接受以顺铂为主的联合化疗,放化疗中针对不良反应给予对症、支持等,每周组织医护人员对患者治疗效果进行评估,根据病情变化调整治疗方案。

(1)对照组:采用的止吐方案包括5-羟色胺受体拮抗剂(CAS编号:167933-07-5,百灵威科技有限公司,规格:10MG);地塞米松(CAS号1177-87-3,上海阿拉丁生化科技股份有限公司)。

(2)治疗组:采用的止吐方案基于对照组基础上,联合使用阿瑞匹坦(国药准字J20160005,杭州默沙东制药有限公司,规格:80mg×2粒),该组的患者在放化疗的至少一个周期中都使用阿瑞

匹坦联合托烷司琼、地塞米松止吐。

1.3 数据收集:治疗前和治疗后(7周)焦虑程度(焦虑自评量表,Self-rating anxiety scale, SAS);抑郁程度(抑郁自评量表,Self-rating depression Scale, SDS);睡眠质量(一般自我效能感测评, General self-efficacy assessment, GSDS)的统计学意义。详细记录患者治疗期间不良反应构成的统计学意义,其发生与否及分级评估参照《CTC-AE不良事件分级(4.03版)》,同时参照患者症状评估止吐效果,分为完全缓解(即患者没有出现呕吐症状);部分缓解(即每天呕吐1~2次);轻微缓解(即每天呕吐3~5次);无效(即每天呕吐>5次)。同时根据患者治疗全程恶心发生情况,详细予以记录。

1.4 统计分析:用SPSS 22.0软件对数据库进行统计分析。计量资料() 比较用两独立样本t检验(组间)或配对t检验(组内)。等级资料(n, %)比较分别用 χ^2 检验和Z检验。 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.2 两组患者治疗前后各量表评分的差异

治疗后相比治疗前,对照组或试验组患者SAS评分、SDS评分、GSDS评分均有下降,组内比较的差异均有统计学意义($P<0.05$)。治疗前比较,两组患者者SAS评分、SDS评分、GSDS评分的差异均无统计学意义;治疗后比较,试验组患者SAS评分、SDS评分、GSDS评分均显著低于对照组患者,组间比较的差异均有统计学意义($P<0.05$)。具体见表1。

表1 两组患者治疗前后各量表评分的差异($\bar{x} \pm s$, 分)

分组	SAS评分		SDS评分		GSDS评分	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组 (n=20)	65.52 ± 2.19	60.85 ± 1.63 [*]	69.35 ± 3.41	60.28 ± 2.53 [*]	78.04 ± 4.85	60.28 ± 3.77 [*]
试验组 (n=20)	65.30 ± 2.33	55.12 ± 1.85 [*]	69.55 ± 3.87	54.19 ± 2.01 [*]	78.53 ± 4.60	53.96 ± 3.09 [*]
t	0.357	12.075	0.201	9.793	0.380	11.881
P	0.722	<0.05	0.841	<0.05	0.704	<0.05

注:组内比较 $P<0.05$

2.2 两组患者止吐效果、不良反应情况、恶心发生情况的比较

两组患者止吐效果和不良反应情况的差异, 试验组患者止吐效果显著优于对照组患者 (P<0.05), 不良反应情况显著优于对照组患者 (P>0.05)。两组患者恶心发生情况构成差异无统计学意义 (P>0.05)。具体见表 2。

患者 (P<0.05)。两组患者恶心发生情况构成差异无统计学意义 (P>0.05)。具体见表 2。

表2 两组患者止吐效果、不良反应情况、恶心发生情况的比较 n (%)

分组	止吐效果				不良反应情况			恶心发生情况	
	完全缓解	部分缓解	轻微缓解	无效	0级	1-2级	3-4级	有	无
对照组 (n=20)	2 (10.00)	4 (20.00)	10 (50.00)	4 (20.00)	2 (10.00)	9 (45.00)	9 (45.00)	16 (80.00)	4 (20.00)
试验组 (n=20)	6 (30.00)	7 (35.00)	3 (15.00)	4 (20.00)	5 (25.00)	12 (60.00)	3 (15.00)	11 (55.00)	9 (45.00)
Z	6.587				4.714			2.849	
P	<0.05				<0.05			0.091	

2.3 两组患者临床疗效的比较

两组患者临床疗效的比较, 试验组患者临床疗效显著优于对照组患者, 两组患者临床疗效构成差异有统计学意义 (P<0.05)。具体而言, 试验组 (95.00%) 患者临床有效率高于对照组 (85.00%)。具体见表 3。

皮质类固醇激素联用时 (排除接受含皮质类固醇激素化疗方案的患者), 后者剂量应减半。同时阿瑞匹坦的使用明显减少了皮质激素的使用剂量、静脉补液、追加止吐药物等医疗措施, 且未增加化疗相关不良反应。本次研究结果显示治疗后试验组患者 SAS、SDS、GSDS 评分均显著低于对照组患者, 止吐效果和不良反应情况显著优于对照组患者, 对接受高度致吐风险化疗的患者, 化疗前联合阿瑞匹坦可明显改善急性呕吐症状。

表3 两组患者临床疗效的比较

分组	显效	有效	无效	有效率
对照组 (n=20)	4 (20.00)	13 (65.00)	3 (15.00)	85.00
试验组 (n=20)	10 (50.00)	9 (45.00)	1 (5.00)	95.00
Z	10.524			
P	<0.05			

综上, 阿瑞匹坦三联方案在预防接受高度致吐风险化疗的患者所诱发呕吐的疗效和耐受性方面表现良好, 实践推广应用于鼻咽癌同期放疗患者对相关不良反应的控制能发挥积极作用。但是该研究创新之处包含两点: 第一, 入组对象为鼻咽癌同期放疗患者, 其初步验证了阿瑞匹坦预防、治疗该类患者的有效性及安全性。因此在研究对象上有较强的针对性。第二, 综合多个主客观指标较为全面评价阿瑞匹坦预防治疗鼻咽癌的效果。但是该研究亦有一定不足, 该项研究尚未从生化指标层面较为深入验证阿瑞匹坦发挥效果的机制。

3 讨论

由于鼻咽特殊解剖结构导致鼻咽癌基本无手术根治可能, 故而以放疗为基础结合辅助、同期及序贯化疗是目前鼻咽癌的最为有效的治疗手段, 放疗期间多数患者都可能出现严重的胃肠道反应; 其中严重的胃肠道反应患者可因纳差、恶心、剧烈呕吐以及由此所致病患出现电解质紊乱等严重并发症, 继而可能中断或无法完成放射治疗, 极大影响鼻咽癌患者总生存率^[6-7]。因此, 预防或减轻由放疗引起的胃肠道反应, 是鼻咽癌放疗中一直关注热点问题^[8]。肿瘤放化疗引起的恶心呕吐是抗肿瘤治疗中最常见且最不易耐受的不良反应, 不仅直接影响肿瘤患者的生活质量, 也干扰抗肿瘤治疗的顺利进行, 严重影响患者的治疗依从性^[9]。合理预防和处理肿瘤放化疗引起的恶心呕吐, 可为肿瘤治疗的顺利进行提供基本保障。由于肿瘤放化疗所致恶心呕吐的发病机制复杂, 不同患者恶心呕吐的临床转归也复杂多样。频发的恶心、呕吐不仅影响患者的食欲及体力, 还会影响机体的稳态, 导致水电解质及酸碱平衡的紊乱、低蛋白血症、贫血、免疫力低下等, 严重情况下还可危及患者生命^[10]。化疗引起的恶心、呕吐也会使患者对化疗产生抵触心理及厌恶感, 影响患者化学治疗的依从性和抗肿瘤治疗的效果。故有必要根据临床具体情况选择合适的止吐药物^[11]。

参考文献:

鼻咽癌同步化疗通常采用顺铂单药, 而恶心呕吐的消化道反应是顺铂常见的不良反应, 严重影响患者生活, 降低患者化疗的依从性。化疗药物诱发恶心呕吐的机制非常复杂, 主要是由于化疗药物及其代谢产物通过由一系列神经递质及受体作用于呕吐中枢而产生, 导致呕吐的神经递质主要有多巴胺、组胺、乙酰胆碱、阿片制剂, 近年发现还有 5-HT 和 P 物质^[12]。5-HT 通过结合 5-HT₃ 受体致吐, P 物质通过结合 NK-1 受体致吐。临床研究已经验证 5-HT₃ 受体阻断剂与糖皮质激素类药物如地塞米松联合应用可以显著降低 CINV 的发生率, 是目前化疗后止吐治疗的标准选择之一^[13]。但仍有超过一半的患者会发生恶心、呕吐。因此, 如何能更有效预防和减轻 CINV, 是肿瘤化疗过程中亟待解决的问题。阿瑞匹坦是美国 FDA2003 年批准上市的第一个神经激肽-1 (NK-1) 受体拮抗剂, 通过与 NK-1 受体结合来阻滞 P 物质的作用。本品可以通过血脑屏障, 结合大脑中的 NK-1 受体, 具有选择性和高亲和力。阿瑞匹坦能够维持长时间的中枢活性, 抑制与致吐性化疗有关的急性和迟发性呕吐, 增加针对化疗所致呕吐的标准止吐治疗的活性^[14]。有研究表明, 阿瑞匹坦作为 NK-1 受体阻断剂, 与 5-HT₃ 受体拮抗剂和地塞米松合用可以改善 CINV 治疗的效果, 使 CINV 的风险下降 20%, 且三联用药可预防由于服用抗癌药物而导致的急性、迟发性 CINV, 而且不加重抗癌药物的不良反应。国外临床指南推荐接受高度致吐风险化疗的患者采用含阿瑞匹坦的止吐方案。阿瑞匹坦与 5-HT₃ 受体拮抗剂、地塞米松合用具有很好的耐受性, 目前临床尚未发现标准用法、用量的阿瑞匹坦与化疗药物合用导致临床后遗症的任何证据。当其与

[1] Kamran S C, Riaz N, Lee N. Nasopharyngeal carcinoma[J]. Surg Oncol Clin N Am, 2015, 24 (3): 547.

[2] He J, Wu P, Tang Y, Liu S, et al. Chemoradiotherapy enhanced the efficacy of radiotherapy in nasopharyngeal carcinoma patients: a network meta-analysis[J]. Oncotarget, 2017, 8 (24): 39782.

[3] Chan J W, Parvathaneni U, Yom S S. Reducing radiation-related morbidity in the treatment of nasopharyngeal carcinoma[J]. Future Oncol, 2017, 13 (5): 426.

[4] 徐静, 陈毓雯. 穴位按摩联合耳穴埋籽对经肝动脉化疗栓塞术后疼痛的影响[J]. 中外医学研究, 2015, 13 (22): 41.

[5] 罗德红, 文中全, 曹梦璐等. 阿瑞匹坦联合方案预防化疗相关恶心呕吐的临床效果分析[J]. 内蒙古医学杂志, 2020, 52(5): 527-530.

[6] 赵忠斌, 魏振平, 芮伟. 化疗止吐临床治疗药物新进展[J]. 世界临床药物, 2006, 27 (8): 480-484.

[7] Hori K, Kobayashi N, Atsumi H, et al. Changes in compliance with Japanese antiemetic guideline for chemotherapy-induced nausea and vomiting: a nationwide survey using a distributed research network[J]. Support Care Cancer, 2014, 22 (4): 969-977.

[8] Grunberg SM, Slusher B, Rugo HS. Emerging treatments in hemotherapy-induced nausea and vomiting[J]. Clin Adv Hematol Oncol, 2013, 11 (2): 1-18.

[9] Yeo W, Chan. Antiemetic therapy options for chemotherapy-induced nausea and vomiting in breast cancer patients[J]. Breast Cancer: Targets and Therapy, 2011: 151.

[10] Bouters TG, Verlooy J, Robays H, et al. Emesis control by aprepitant in children and adolescents with chemotherapy[J]. Int J Clin Pharm, 2013, 35 (6): 1021-1024.

[11] Diemunsch P, Grimalot L. Potential of substance P antagonists as antiemetics[J]. Drugs, 2000, 60 (3): 533-546.

[12] Basch E, Prestrud AA, Hesketh PJ, et al. Antiemetics: American society of clinical oncology clinical practice guideline update[J]. J Clin Oncol, 2011, 29 (31): 4189-4198.

[13] 施亮, 王增, 朴永锋等. 化疗所致恶心呕吐及其治疗药物的研究进展[J]. 中国药房, 2010, 21 (38): 3633-3636.

[14] 方振威, 翟所迪. 阿瑞匹坦防治化疗致恶心呕吐的 Meta 分析[J]. 北京大学学报: 医学版, 2010, 6 (42): 756-763.

作者简介: 苏家兴, 云浮市人民医院肿瘤科主治医师
项目编号: 云浮市医学科学技术研究立项课题 (编号: 2021B016)