

帕洛诺司琼在局部晚期鼻咽癌同步放化疗中止吐作用研究

童 琴¹, 何振宇², 孙家媛², 李凤岩², 管迅行²

(1. 南华大学附属第一医院, 湖南 衡阳 421001;

2. 华南肿瘤学国家重点实验室, 中山大学肿瘤防治中心, 广东 广州 510060)

摘要: [目的] 观察帕洛诺司琼在局部晚期鼻咽癌同步放化疗中的止吐疗效。[方法] 54 例采用每周顺铂方案进行同步放化疗的局部晚期鼻咽癌患者随机分为帕洛诺司琼组和托烷司琼组, 比较两组患者恶心、呕吐及其他不良反应的发生情况。[结果] 帕洛诺司琼组和托烷司琼组急性恶心和急性呕吐发生率无明显差异 ($P>0.05$); 而延迟性恶心和呕吐发生率帕洛诺司琼组 (78.91%、62.50%) 均低于托烷司琼组 (88.37%、80.62%) ($P<0.05$)。其他不良反应包括便秘、腹胀、头痛及头晕, 两组无明显差异 ($P>0.05$)。[结论] 帕洛诺司琼能有效预防局部晚期鼻咽癌同步放化疗引起的恶心呕吐, 尤其对迟发性呕吐有较好的治疗效果。

关键词: 帕洛诺司琼; 托烷司琼; 止吐; 鼻咽肿瘤

中图分类号: R739.62 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2012)04-0277-04

The Efficacy of Palonosetron for Prevention of Concurrent Radiochemotherapy Induced Nausea and Vomit in Patients with Locally Advanced Nasopharyngeal Carcinoma

TONG Qin¹, HE Zhen-yu², SUN Jia-yuan², et al.

(1. The First Affiliated Hospital of University of South China, Hengyang 421001, China;

2. Cancer Center of Sun Yat-sen University, Guangzhou 510060, China)

Abstract: [Purpose] To investigate the efficacy of palonosetron for prevention of concurrent radiochemotherapy induced nausea and vomit in patients with locally advanced nasopharyngeal carcinoma. [Methods] Fifty-four cases with locally advanced nasopharyngeal carcinoma were randomly divided into palonosetron group and tropisetron group. The incidence rates of nausea, vomit and other side effects were observed and calculated. [Results] Incidence rates of acute nausea and acute vomit had no significant difference between palonosetron group and tropisetron group ($P>0.05$), while the incidence rates of chronic nausea and chronic vomit were lower in palonosetron group (78.91% and 62.50%) than that in tropisetron group (88.37% and 80.62%) ($P<0.05$). The other side effects including constipation, abdominal distension, headache and dizziness had no significant difference between the two groups ($P>0.05$). [Conclusion] Palonosetron is effective for prevention of nausea and vomit induced by concurrent radiochemotherapy in patients with locally advanced nasopharyngeal carcinoma, especially for prevention of chronic nausea and vomit.

Subject words: palonosetron; tropisetron; prevention of vomit; nasopharyngeal neoplasms

鼻咽癌(nasopharyngeal carcinoma, NPC)是我国常见的恶性肿瘤之一, 含顺铂的同步放化疗是中晚期鼻咽癌的标准治疗模式^[1-3]。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, 严重影响患者的生活质量和

治疗依从性。5-HT₃受体阻滞剂是目前治疗和预防放化疗所致恶心、呕吐最有效的药物, 第一代 5-HT₃受体阻滞剂包括托烷司琼、格拉司琼、昂丹司琼等, 帕洛诺司琼是第二代 5-HT₃受体阻滞剂, 其特点是较第一代半衰期长, 与受体亲和力高, 给药次数少。现对 2010 年 2 月~2011 年 10 月中山大学肿瘤防治中心收治的 54 例采用顺铂方案同步放化疗的晚期鼻咽癌患者, 分别用帕洛诺司琼和托烷司琼治疗放

通讯作者: 何振宇, 副主任医师, 硕士; 中山大学肿瘤防治中心放疗科, 广东省广州市东风东路 651 号 (510060); E-mail: he-cunzhang@163.com。

收稿日期: 2011-11-14; **修回日期:** 2011-12-16

化疗所引起的恶心、呕吐等反应,现总结报道如下。

1 资料与方法

1.1 病例选择及一般资料

入组标准:①经病理确诊为鼻咽未分化型非角化性癌,临床分期为 T₃₋₄N₁₋₃M₀;②年龄≥18岁;③KPS评分≥70分;④无胃肠道梗阻、颅内高压、精神疾患等其他引起恶心呕吐的疾病;⑤化疗前24h无呕吐、未使用过止吐药,无严重合并症,无明显肝肾功能异常,无骨髓抑制;⑥能合作观察消化道反应;⑦自愿签署知情同意书。

最终,选取中山大学肿瘤防治中心2010年2月~2011年10月期间接受治疗且符合入组条件的鼻咽癌患者共54例,随机分为帕洛诺司琼组(27例)和托烷司琼组(27例),其中帕洛诺司琼组共进行128个周期的化疗,而托烷司琼组进行了129个周期的化疗,两组患者年龄、性别、KPS评分差异无统计学意义(表1)。

1.2 治疗方法

表1 两组患者的一般资料(例)

参数	帕洛诺司琼组	托烷司琼组	t	P值
中位年龄(岁)	48	47	0.201	0.845
性别				
男性	20	19	0.018*	0.893
女性	7	8		
KPS评分	83.28±0.53	82.08±0.36	0.138	0.892

*:χ²值

入组的54例鼻咽癌患者均按要求完成每周顺铂方案的同步放化疗,其中放疗均采用调强放射治疗,鼻咽放疗剂量为68Gy/30次,化疗方案为顺铂35mg/m²,分别于放疗第1、7、13、19、25次当日使用,至少完成4个周期的化疗。在每次顺铂化疗前,帕洛诺司琼组均采用盐酸帕洛诺司琼0.25mg化疗前30min缓慢静脉推注,注射时间30s以上。托烷司琼组采用托烷司琼5mg+生理盐水100ml静脉滴注15min。两组均不采用地塞米松。

1.3 观察指标及疗效评价标准^[4]

急性恶心、呕吐为化疗24h内发生的恶心、呕吐。延迟性恶心、呕吐为化疗24h后至第7d出现的恶心、呕吐。根据WHO抗癌药物毒性反应分级,将恶心分为0~Ⅲ度:0度:无恶心;Ⅰ度:轻度恶心,不影响进食;Ⅱ度:中度恶心,影响进食;Ⅲ度:

重度恶心,需卧床。将呕吐分为0~Ⅳ度:0度:无恶心呕吐;Ⅰ度:每日呕吐1~2次,不影响进食和日常生活;Ⅱ度:每日呕吐3~5次,影响进食和日常生活;Ⅲ度:每日呕吐超过5次,影响进食和日常生活;Ⅳ度:每日难以控制地频繁呕吐。

1.4 统计学处理

采用SPSS15.0统计软件进行数据处理,计数资料采用χ²检验,计量资料采用t检验。P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 恶心呕吐

帕洛诺司琼组和托烷司琼组急性恶心发生率分别为60.16%(77/128)和59.69%(77/129)(χ²=0.006,P=0.939),急性呕吐的发生率分别为39.06%(50/128)和34.88%(45/129)(χ²=0.482,P=0.488);而延迟性恶心发生率分别为78.91%(101/128)和88.37%(114/129)(χ²=4.211,P=0.040),延迟性呕吐发生率分别为62.50%(80/128)和80.62%(104/129)(χ²=10.373,P=0.001),详见表2。

2.2 其他不良反应

帕洛诺司琼组其他不良反应主要有便秘、腹胀、头痛及头晕,与托烷司琼组不良反应发生率相似(P>0.05),且两组均无椎体外系反应发生,详见表2。

3 讨论

同步放化疗因可以提高局部晚期鼻咽癌的局控率,降低远处转移率,提高总生存率和无瘤生存率,从而被认为是局部晚期鼻咽癌的标准疗法^[5]。而含顺铂的化疗方案仍然是鼻咽癌同步放化疗的首选药物。然而,由于顺铂引起的恶心、呕吐等胃肠道反应严重影响患者治疗期间的生存质量,同时部分患者因害怕严重的胃肠道反应而放弃同步放化疗,导致治疗效果下降。一般认为恶心、呕吐主要通过以下途径引起:一方面,由于化疗药物刺激胃肠道黏膜,引起黏膜损伤,进而导致黏膜尤其是从胃到回肠黏膜上的嗜铬细胞释放5-HT,随后5-HT与5-HT受体结合产生神经冲动并传入呕吐中枢导致呕吐;另一方面,化疗药物及其代谢产物可直接刺激第四脑室底

表 2 两组患者急性、延迟性恶心和呕吐及其他不良反应比较

不良反应			帕洛诺司琼组 周期数(%)	托烷司琼组 周期数(%)	χ^2	P 值
急性	恶心	0 度	51(39.84)	52(40.31)	1.030	0.794
		I 度	56(43.75)	56(43.75)		
		II 度	20(15.63)	21(16.41)		
		III 度	1(0.78)	0		
	呕吐	0 度	78(60.94)	84(65.12)	1.900	0.593
		I 度	39(30.47)	33(25.78)		
		II 度	10(7.81)	12(9.30)		
		III 度	1(0.78)	0		
延迟性	恶心	0 度	27(21.09)	15(11.63)	9.967	0.019
		I 度	74(57.81)	66(51.16)		
		II 度	26(20.31)	45(34.88)		
		III 度	1(0.78)	3(2.33)		
	呕吐	0 度	48(37.50)	25(19.38)	18.971	0.000
		I 度	54(42.19)	62(48.06)		
		II 度	25(19.53)	40(31.01)		
		III 度	1(0.78)	2(1.55)		
其他	便秘	75(58.59)	76(58.91)	0.003	0.958	
	腹胀	21(16.41)	19(14.73)	0.138	0.711	
	头痛	12(9.38)	13(10.08)	0.036	0.849	
	头晕	4(3.13)	2(1.55)	0.699	0.403	

的化学感受区进而刺激呕吐中枢产生呕吐^[6]。目前临床上较常使用的第一代 5-HT₃ 受体阻滞剂在控制急性恶心、呕吐方面较为满意,然而对于延迟性恶心、呕吐疗效较差。Meta 分析表明,没有证据证实第一代 5-HT₃ 受体阻滞剂对于控制延迟性恶心、呕吐有效^[7]。如何有效地预防延迟性恶心、呕吐,避免患者对治疗产生恐惧、失去信心,同时减少脱水、电解质紊乱、营养不良等并发症的发生成为研究的新方向。

帕洛诺司琼是新一代高效、高选择性 5-HT₃ 受体阻滞剂,研究表明帕洛诺司琼与 5-HT₃ 受体的亲和力是第一代 5-HT₃ 受体阻滞剂的 30~100 倍,其血浆消除半衰期长达 40h 以上,对于预防化疗 24h 后延迟性的恶心、呕吐有良好的疗效,具有高效的止吐作用^[8-10]。有文献报道,对比帕洛诺司琼加地塞米松与格拉司琼加地塞米松控制延迟性恶心呕吐的效果,结果显示,在控制延迟性恶心(OR=1.63,95%CI:1.27~2.10)、延迟性呕吐 (OR=1.45,95%CI:1.14~1.85)、延迟性恶心呕吐的完全缓解率(OR=1.63,95%CI:1.29~2.07)方面,帕洛诺司琼加地塞米松均优于格拉司琼加地塞米松^[11]。本研究结果显示帕洛诺司

琼组和托烷司琼组出现急性恶心和急性呕吐发生率相似($P>0.05$),而帕洛诺司琼组延迟性恶心和延迟性呕吐发生率要小于托烷司琼组($P<0.05$),这提示帕洛诺司琼能有效预防局部晚期鼻咽癌同步放化疗引起的恶心呕吐,并且帕洛诺司琼的持续时间长,尤其对迟发性呕吐的治疗效果较好,这与国内外报道基本一致。帕洛诺司琼对于中度或高度致吐性化疗引起的急性恶心呕吐的预防作用与其他 5-HT₃ 受体阻滞剂相似,而对于迟发性恶心呕吐的预防作用则明显强于其他 5-HT₃ 受体拮抗剂^[11-13]。

国外的研究证明了帕洛诺司琼的安全性^[12,14,15],本研究结果显示帕洛诺司琼的主要不良反应为便秘、腹胀、头痛及头晕,与托烷司琼组不良反应发生率比较无明显差异($P>0.05$),且两组均无椎体外系反应发生。可见,帕洛诺司琼与其他 5-HT₃ 受体阻滞剂的不良反应相似,并没有因为半衰期长而增加不良反

应。

综上所述,帕洛诺司琼能有效预防和控制局部晚期鼻咽癌同步放化疗引起的急性、延迟性恶心、呕吐反应,而且对于延迟性恶心、呕吐反应其疗效优于第一代 5-HT₃ 受体阻滞剂托烷司琼,且安全性好,有助于提高患者对同步放化疗的治疗耐受性,同时提高患者的生存质量,值得临床上进一步的研究及应用。

参考文献:

- [1] 付杰,胡超苏.局部晚期鼻咽癌同期放化疗及辅助化疗的临床研究[J]. 中国癌症杂志,2010,20(5):369-374.
- [2] 潘建基,张瑜,林少俊,等. 1706 例鼻咽癌放疗远期疗效分析[J]. 中华放射肿瘤学杂志,2008,17(4):247-251.
- [3] 殷蔚伯,余子豪,徐国镇,等.肿瘤放射治疗学[M].北京:中国协和医科大学出版社,2007.1350-1351.
- [4] 张秋霞. 150 例肺癌化疗过程中不同止吐方案的效果对比[J]. 中国现代医生,2009,47(28):9.
- [5] Ghimire BR,林立平,郭颖,等.同期放化疗在局部晚期鼻咽癌治疗中的作用:一项关于 III 期随机对照试验的荟萃分析[J].循证医学,2009,7(3):158-166.
- [6] Jordan K, Kasper C, Schmoll HJ. Chemotherapy-induced

- nausea and vomiting: current and new standards in the antiemetic prophylaxis and treatment [J]. Eur J Cancer, 2005, 41(2):199-205.
- [7] Geling O, Eichler HG. Should 5-hydroxytryptamine-3 receptor antagonists be administered beyond 24 hours after chemotherapy to prevent delayed emesis? Systematic re-evaluation of clinical evidence and drug cost implications [J]. J Clin Oncol, 2005, 23(6):1289-1294.
- [8] Ingersoll GL, Wasilewski A, Haller M, et al. Effect of concord grape juice on chemotherapy-induced nausea and vomiting: results of a pilot study [J]. Oncol Nurs Forum, 2010, 37(2):213-221.
- [9] Ruhlmann C, Herrstedt J. Palonosetron hydrochloride for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting [J]. Expert Rev Anticancer Ther, 2010, 10(2):137-148.
- [10] Botrel TE, Clark OA, Clark L. Efficacy of palonosetron (PAL) compared to other serotonin inhibitors (5-HT₃R) in preventing chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV) in patients receiving moderately or highly emetogenic (MoHE) treatment: systematic review and meta-analysis [J]. Support Care Cancer, 2011, 19(6):823-832.
- [11] Billio A, Morello E, Clarke MJ. Serotonin receptor antagonists for highly emetogenic chemotherapy in adults [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2010, 20(1):CD006272.
- [12] Musso M, Scalone R, Crescimanno A, et al. Palonosetron and dexamethasone for prevention of nausea and vomiting in patients receiving high-dose chemotherapy with auto-SCT [J]. Bone Marrow Transplant, 2010, 45(1):123-127.
- [13] Rojas C, Thomas AG, Alt J, et al. Palonosetron triggers 5-HT₃ receptor internalization and causes prolonged inhibition of receptor function [J]. Eur J Pharmacol, 2010, 626(2-3):193-199.
- [14] Navari RM. Palonosetron: a second generation 5-hydroxytryptamine 3 receptor antagonist [J]. Expert Opin Drug Metab Toxicol, 2009, 5(12):1577-1586.
- [15] 李志强, 徐建明, 刘端祺, 等. 盐酸帕洛诺司琼注射液预防晚期肺癌含顺铂方案引起的恶心呕吐 [J]. 临床肿瘤学杂志, 2011, 16(3):254-257.

《肿瘤学杂志》投稿须知

1. 文稿务必材料可靠, 数据准确, 论点清楚, 论据充足, 结论明确。
2. 文字通顺、准确和简练, 重点突出, 层次清楚。论著需附结构式摘要, 包括目的、方法、结果、结论四部分。中文摘要 200~300 字; 英文摘要务必与中文摘要一一对应翻译。英文摘要前加英文文题、作者姓名汉语拼音、单位英文全称、所在城市名及邮政编码。
3. 所列参考文献限作者亲自阅读的已发表的近 3 年文献为主, 按文内引用先后顺序列于文末, 并在正文内引文处右上角以 [] 号注明序号。具体格式举例如下:
期刊: [序号] 作者 (3 位以下全部写出, 不同作者姓名中间加逗号, 英文文献作者为姓全称, 加名缩写; 3 位以上时只写前 3 位, 于后加 “, 等.” 或 “, et al.) 文题 [J]. 刊名 (英文为缩写), 年, 卷 (期): 起页-止页。
书籍: [序号] 作者. 书名 [M]. 版本. 出版地 (即城市名): 出版者, 出版年. 起页-止页。
学位论文: [序号] 作者. 学位论文名 [D]. 城市: 培养单位, 年。
电子文献: [序号] 作者. 题名 [电子文献类型]. 可获得的网址, 发表或更新的日期。
其中, 电子文献类型, 是网上期刊时, 用 [J/OL]; 是网上电子公告时, 用 [EB/OL]; 是网上联机数据库时, 用 [DB/OL]。
4. 有通讯作者的文稿, 请在文章首页左下角注明通讯作者职务/职称、学位、工作单位 (详细到科室)、详细通讯地址 (邮编) 和 E-mail。
5. 请 E-mail 投稿, E-mail: zlxzz04@126.com。请勿投寄给个人。文稿以 Word 排版、附件形式发送, 并在主页上注明单位及详细联系方式。同时请寄纸样打印稿 1 份、单位介绍信、基金证明复印件和稿件处理费 20 元。来稿内容若受国家或省、厅级项目资助请在正文首页页注中说明, 并附基金资助证明复印件。
- 为了便于与作者 (通讯作者) 及时联系, 缩短文稿处理的时间, 请作者 (通讯作者) 务必在邮件主页留下手机号码、E-mail 地址! 本刊将主要通过电子邮件与作者 (通讯作者) 联系, 文稿投出后请随时查看所留 E-mail 地址的电子信箱。
6. 编辑部对来稿有文字修改权, 凡涉及内容的修改, 则提请作者考虑, 文责自负。文稿一般不退, 请作者自留底稿。来稿一经录用, 收取一定版面费, 发表后寄赠当期杂志 2 册并酌付稿酬。