

国产帕洛诺司琼对预防胃肠道肿瘤化疗所致恶心呕吐的临床观察

Clinical Observation of Palonosetron Hydrochloride on Prevention of Chemotherapy-induced Nausea and Vomiting in Gastrointestinal Cancer// LU Hong, LU Xiao, FU Wei, et al.

陆 虹, 陆 晓, 符 炜, 张 林, 邵 琪
(常熟市第一人民医院, 江苏 常熟 215500)

摘 要: [目的] 观察国产帕洛诺司琼预防胃肠道肿瘤化疗所致恶心呕吐的临床疗效和安全性。 [方法] 将胃肠道肿瘤化疗患者随机分为治疗组(帕洛诺司琼)和对照组(托烷司琼), 每组 30 例, 观察两组对急性呕吐、延迟性呕吐的有效率, 恶心改善率及相关不良反应。 [结果] 治疗组的急性呕吐总有效率高于对照组(86.7% vs 63.3%), 两组比较差异有显著性($P<0.05$); 治疗组的延迟性呕吐总有效率明显高于对照组(73.3% vs 46.7%), 两组差异有显著性($P<0.05$)。恶心程度改善率两组无显著差异($P>0.05$)。两组的不良反应主要有便秘、头痛、腹胀, 发生率相似, 均为 1~2 级, 差异无统计学意义($P>0.05$)。 [结论] 国产帕洛诺司琼可有效预防胃肠道肿瘤化疗所致的恶心呕吐, 对急性和延迟性恶心呕吐均有良好疗效, 值得临床应用。
主题词: 帕洛诺司琼; 药物疗法; 恶心呕吐; 不良反应
中图分类号: R730.53 **文献标识码:** B
文章编号: 1671-170X(2014)06-0518-03
doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2014.06.B019

恶心、呕吐是恶性肿瘤化疗中常见的不良反应之一, 严重影响患者的生活质量, 重度的恶心呕吐还有可能使化疗终止^[1]。目前第 1 代 5-HT₃ 受体拮抗剂在临床上广泛应用于治疗化疗所致的恶心呕吐, 对于急性期的恶心呕吐取得了一定的疗效, 但对于延迟性恶心呕吐控制效果欠佳。因此, 寻找能有效预防化疗所致恶心呕吐的药物成为临床医师关注的问题。帕洛诺司琼是一种高效、高选择性的第 2 代 5-HT₃ 受体拮抗剂, 与第 1 代 5-HT₃ 受体拮抗剂比较, 半衰期明显延长, 能同时预防化疗所致的急性和延迟性恶心呕吐^[2]。我们在 2012 年 1~12 月, 对于胃肠道肿瘤接受 FOLFOX 方案化疗的患者, 分别使用盐酸帕洛诺司琼注射液和盐酸托烷司琼注射液预防化疗所致恶心呕吐, 旨在通过与托烷司琼的比较, 观察盐酸帕洛诺司琼的疗效及不良反应, 现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料及入选标准

2012 年 1~12 月在常熟市第一人民医院收治的胃肠道肿瘤患者 60 例, 其中男性 35 例, 女性 25 例, 年龄 33~75 岁, 均接受 FOLFOX 方案化疗。入选标准: ①所有患者均经病理学诊断为胃肠道恶性肿瘤; ②KPS 评分 ≥ 70 分, 预计生存期 3

个月以上; ③治疗前心电图、血常规、肝肾功能、电解质基本正常; ④排除肿瘤脑转移、颅内高压、消化道梗阻、心理异常等可能导致恶心、呕吐的因素; ⑤所有患者均签署知情同意书。应用随机数字表法将患者随机分为治疗组(帕洛诺司琼)和对照组(托烷司琼), 各 30 例, 两组患者在性别、年龄、肿瘤类型、分期、KPS 评分方面有良好的均衡性(Table 1)。

Table 1 Comparison of general situations between two groups

Characteristics	Palonosetron group (n=30)	Tropisetron group (n=30)
Gender		
Male	18	17
Female	12	13
Mean age (years)	56.8	54.3
Cancer type		
Gastric cancer	5	7
Colorectal cancer	25	23
Stage		
I	1	0
II ~ III	22	24
IV	7	6
KPS		
≥ 90	18	17
80	10	12
70	2	1

1.2 方 法

化疗方案为改良 FOLFOX6: 奥沙利铂 85mg/m², d₁; 亚叶酸钙 400mg/m², d₁; 5-Fu 400mg/m² 静脉推注, d₁, 然后 1 200mg/m² 2d 持续静脉滴注。化疗前 30min 治疗组给予帕洛诺司琼 0.25mg 静脉注射, d₁₋₃; 对照组给予托烷司琼 4mg 静脉滴注, d₁₋₃。

1.3 药品及来源

盐酸帕洛诺司琼注射液(商品名: 止若), 江苏正大天晴药业股份有限公司生产, 规格: 5ml, 0.25mg。盐酸托烷司琼注射液(商品名: 纾吉), 哈尔滨三联药业有限公司, 规格: 2mg/瓶。

通讯作者: 陆 虹, 主治医师, 学士; 常熟市第一人民医院肿瘤科, 江苏省常熟市书院街 1 号(215500); E-mail: luhong2003@medmail.com.cn
收稿日期: 2013-11-01; **修回日期:** 2013-12-07

1.4 观察指标及疗效评价

急性恶心呕吐:化疗 24h 内发生的恶心呕吐。延迟性恶心呕吐:化疗 24h 后至 120h 出现的恶心呕吐。恶心呕吐按 NCCN(2011 版)指南分级。呕吐分级:0 度:无呕吐;I 度:呕吐 1~2 次/d;II 度:呕吐 3~5 次/d;III~IV 度:呕吐超过 5 次/d。止吐疗效评价标准:完全缓解(CR):0 度;部分缓解(PR):I 度;轻微缓解(MR):II 度;无效(F):III 度以上。以 CR+PR 计算止吐有效率(RR)。恶心分级:0 度:无恶心;I 度:轻微恶心,不影响进食;II 度:明显恶心,影响进食;III 度:重度恶心,不能进食,需卧床。以≤I 度计算恶心改善率。不良反应评估按 WHO 标准评估。

1.5 统计学处理

采用 SPSS17.0 软件进行统计学处理,率和构成比采用 χ^2 检验,以 $P<0.05$ 为差异有显著性。

2 结果

2.1 疗效评价

使用帕洛诺司琼的治疗组急性呕吐的总有效 (CR+PR) 率为 86.7%,使用托烷司琼的对照组为 63.3%,两者差异有统计学意义 ($P<0.05$)。两组延迟性呕吐的总有效 (CR+PR) 率分别为 73.3%和 46.7%,帕洛诺司琼组显著高于托烷司琼组,差异有统计学意义 ($P<0.05$) (Table 2)。

两组用药后不同时间的恶心改善率比较,盐酸帕洛诺司琼的治疗组各天的恶心改善率均高于盐酸托烷司琼的对照组 (93.3% vs 86.7%,76.7% vs 73.3%,60.0% vs 53.3%,60.0% vs 53.3%,76.7% vs 70.0%),但差异均无统计学意义 ($P>0.05$) (Table 3)。

2.2 安全性评价

治疗组的主要不良反应为便秘、头痛、腹胀,和对照组相

比均有出现与药物相关的不良反应,两组发生率的差异无统计学意义 ($P>0.05$)。相关不良反应均为 1~2 级,经对症治疗后均好转 (Table 4)。

3 讨论

化疗所致的恶心呕吐分为预期性、急性和延迟性。临床上常见的为急性呕吐和延迟性呕吐。化疗药物所致的恶心呕吐的机制十分复杂,相关的研究显示,化疗药物可引起胃肠黏膜嗜铬细胞释放 5-HT₃,并通过激动 5-HT₃ 受体引起迷走传入神经兴奋,从而激活呕吐中枢导致急性呕吐,而嗜铬细胞再补充的 5-HT 的储备则可能与延迟性呕吐相关。目前,第 1 代 5-HT₃ 受体拮抗剂在临床上广泛用于防治化疗引起的恶心呕吐,这类药物包括昂丹司琼、格拉司琼、托烷司琼等,对于预防化疗引起的急性呕吐反应有较好疗效,但在控制延迟性呕吐方面不尽如人意。有研究表明,目前尚无明确的临床证据可以证实第 1 代 5-HT₃ 受体拮抗剂对控制延迟性呕吐有效^[3]。盐酸帕洛诺司琼是第 1 个被批准用于中度致呕吐药物引起的延迟性恶心呕吐的第 2 代 5-HT₃ 受体拮抗剂,与第 1 代相比,优势在于半衰期延长,大约为 40h^[4],此外盐酸帕洛诺司琼与 5-HT₃ 受体亲和力增加,是第 1 代药物的 30~100 倍^[4],这些特点使得帕洛诺司琼对恶心呕吐的控制效果较好,尤其是延迟性呕吐。

FOLFOX 方案为胃肠道肿瘤化疗常用方案,恶心呕吐是其最常见的不良反应,虽然应用第 1 代 5-HT₃ 受体拮抗剂对急性期恶心呕吐有效,但延迟性的恶心呕吐发生率仍较高。本研究结果显示,帕洛诺司琼组对 FOLFOX 方案所致的延迟性呕吐的总有效率为 73.7%,明显高于使用托烷司琼的对照

组 (46.7%),两者差异有统计学意义,这与国内外相关研究结果一致^[5-7]。在控制急性期呕吐方面,帕洛诺司琼组对急性呕吐的有效率也高于托烷司琼组 (86.7% vs 63.3%),差异有统计学意义。国外一项双盲试验显示帕洛诺司琼对化疗所致急性期恶心呕吐疗效优于昂丹司琼^[8],这与本实验得出的结果一致。而对化疗引起的恶心改善率方面,两组相似,差异无统计学意义,提示两种药物在预防化疗所致恶心程度上疗效相当。本研究中观察到的帕洛诺司琼主要的不良反应为

Table 2 Comparison of palonosetron versus tropisetron for preventing vomiting [n(%)]

Groups	N	Acute phase				Delayed phase			
		CR	PR	MR	RR(%)	CR	PR	MR	RR(%)
Palonosetron	30	19(63.3)	7(23.3)	2(6.7)	86.7	10(33.3)	12(40.0)	6(20.0)	73.3
Tropisetron	30	14(46.7)	5(16.7)	7(23.3)	63.3	6(20.0)	8(26.7)	10(33.3)	46.7
χ^2					4.356				4.444
P					0.037				0.035

Table 3 Comparison of palonosetron versus tropisetron for preventing nausea[n(%)]

Groups	N	Improved rate				
		Day 1	Day 2	Day 3	Day 4	Day 5
Palonosetron	30	28(93.3)	23(76.7)	18(60.0)	18(60.0)	23(76.7)
Tropisetron	30	26(86.7)	22(73.3)	16(53.3)	16(53.3)	21(70.0)
χ^2		0.741	0.089	0.606	0.271	0.341
P		0.389	0.766	0.436	0.602	0.559

Table 4 Comparison of palonosetron versus tropisetron for toxicities[n(%)]

Groups	Astriction	Headache	Ventosity	Allergy
Palonosetron	11(36.7)	1(3.3)	2(6.7)	0
Tropisetron	12(40.0)	0	2(6.7)	0
χ^2	0.071	1.017	0	—
P	0.791	0.313	1	—

便秘、腹胀、头痛,发生率与对照组托烷司琼相比并无明显差异,且程度较轻,经对症治疗后均能好转,提示临床安全性较好。

综上所述,国产帕洛诺司琼可有效预防胃肠道肿瘤FOLFOX方案化疗所致的恶心呕吐,对急性和延迟性恶心呕吐均有良好疗效,尤其是预防延迟性恶心呕吐表现出显著优势,且不良反应小,值得推广应用。

参考文献:

- [1] Bloechl-Daum B, Deuson RR, Mavros P, et al. Delayed nausea and vomiting continue to reduce patients' quality of life after highly and moderately emetogenic chemotherapy despite antiemetic treatment [J]. *J Clin Oncol*, 2006, 24 (27): 4472-4478.
- [2] Eisenberg P, Mackintosh FR, Ritch P, et al. Efficacy, safety and pharmacokinetics of palonosetron in patients receiving highly emetogenic cisplatin-based chemotherapy: a dose-ranging clinical study [J]. *Ann Oncol*, 2004, 15(2): 330-337.
- [3] 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.
- [4] 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.
- [5] Aapro MS, Grunberg SM, Manikhas GM, et al. A phase III, double-blind, randomized trial of palonosetron compared with ondansetron in preventing chemotherapy-induced nausea and vomiting following highly emetogenic chemotherapy [J]. *Ann Oncol*, 2006, 17 (9): 1441-1449.
- [6] Chen YX, Qin SK, Chen Y, et al. A multicenter, double-blind, randomized control clinical trial of palonosetron hydrochloride injection to prevent chemotherapy-induced nausea and vomiting [J]. *Chinese Clinical Oncology*, 2007, 12 (3): 161-165. [陈映霞, 秦叔逵, 程颖, 等. 盐酸帕洛诺司琼预防化疗性恶心呕吐的多中心双盲随机对照临床研究 [J]. *临床肿瘤学杂志*, 2007, 12 (3): 161-165.]
- [7] Saito M, Aoki K, Sekine L, et al. Palonosetron plus dexamethasone versus granisetron plus dexamethasone for prevention of nausea and vomiting during chemotherapy: a double-blind, double dummy, randomized comparative phase III trial [J]. *Lancet Oncol*, 2009, 10(2): 115-124.
- [8] Gralla R, Lichinitser M, Veht SV, et al. Palonosetron improves prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting following moderately emetogenic chemotherapy: results of a double blind randomized phase III trial comparing single doses of palonosetron with ondansetron [J]. *Ann Oncol*, 2003, 14 (10): 1570-1577.

内镜下切除结直肠癌后追加根治手术相关风险探究

Risk Factors of Additional Radical Surgery After Endoscopic Resection for Colorectal Cancer

CAO Yi-sheng, YU Yong-ming, HU Xu-jun, et al.

曹益晟, 余永明, 胡旭军, 董明君, 林言
(宁波市第二医院, 浙江 宁波 315000)

摘要: [目的] 探讨评估结直肠肿瘤行内镜下切除后患者需追加根治手术的相关风险因素。[方法] 2005年1月至2012年6月宁波市第二医院肛肠外科行内镜黏膜下剥离术(ESD)和内镜黏膜切除术(EMR)治疗结直肠肿瘤患者共186例,其中追加根治性手术患者共63例,包括ESD 41例,EMR 22例。回顾性统计资料包括患者的性别、年龄、肿瘤部位、数目、直径、形态、切除方式、浸润深度、组织分化、切缘特点等,随访术后恢复情况,探讨内镜下治疗临床早期结直肠癌需追加根治性手术的相关风险因素。[结果] 根据有无追加根治

性手术分为两组,即单纯内镜治疗组和内镜治疗+追加手术组,两组患者性别、年龄方面无显著统计学差异。单因素危险分析结果显示,肿瘤部位、大小、肿瘤形态和切除方式是影响早期结直肠癌患者内镜治疗效果的危险因素。[结论] 抬举征阳性、肿瘤位于结肠近侧、隆起型和分块切除是影响内镜下切除结直肠癌后根治性切除重要的因素,有必要积极追加手术。

关键词: 内镜黏膜切除术; 内镜黏膜下剥离术; 根治性手术
中图分类号: R735.3 **文献标识码:** B
文章编号: 1671-170X(2014)06-0520-04
doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2014.06.B020

通讯作者: 曹益晟, 主治医师, 学士; 宁波市第二医院肛肠外科, 浙江省宁波市西北街41号(315000); E-mail: iloveurandy163@hotmail.com

收稿日期: 2013-05-03; **修回日期:** 2014-02-24

内镜黏膜切除术(EMR)和内镜黏膜下剥离术(ESD)用于