

阿瑞匹坦预防阿霉素联合异环磷酰胺方案化疗后呕吐的临床观察

赵桂芳, 熊杰, 叶挺, 杨盛力, 杨葵, 陈静

(华中科技大学同济医学院附属协和医院肿瘤中心, 湖北 武汉 430022)

摘要: [目的] 观察阿瑞匹坦预防阿霉素联合异环磷酰胺(AI)方案化疗后呕吐的疗效及安全性。[方法] 将接受 AI 化疗方案的 80 例骨肉瘤和软组织肉瘤患者随机分为两组, 阿瑞匹坦组予以三联(阿瑞匹坦、帕洛诺司琼、地塞米松)止吐方案、对照组予以二联(帕洛诺司琼、地塞米松)止吐方案, 比较两组患者恶心、呕吐的控制情况, 同时观察阿瑞匹坦的不良反应。[结果] 急性观察期, 阿瑞匹坦组和对照组的完全缓解 (complete response, CR) 率分别为 84.6% 和 63.4% ($P < 0.05$); 迟发性观察期, 阿瑞匹坦组 CR 率高于对照组 (74.4% vs. 51.2%, $P < 0.05$); 在总观察期, 阿瑞匹坦组 CR 率亦显著性高于对照组 (69.2% vs. 46.3%, $P < 0.05$); 而两组的不良反应发生率无明显差异 ($P > 0.05$)。[结论] 阿瑞匹坦联合帕洛诺司琼及地塞米松能有效预防 AI 化疗方案引起的恶心呕吐, 且不良反应可耐受。

关键词: 骨肉瘤; 软组织肉瘤; 阿瑞匹坦; 化疗; 恶心; 呕吐

中图分类号: R730.6 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2017)09-0802-05

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2017.09.B013

Clinical Observation of Aprepitant in the Antiemetic Treatment of Doxorubicin and Ifosfamide Regimen Induced Vomiting

ZHAO Gui-fang, XIONG Jie, YE Ting, et al.

(Cancer Center, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430022, China)

Abstract: [Objective] To evaluate the antiemetic efficiency and safety of aprepitant against AI regimen chemotherapy based on doxorubicin and ifosfamide induced vomiting. [Methods] Eighty patients confirmed malignant bone and soft tissue sarcoma and received AI regimen chemotherapy were divided into two groups randomly. The aprepitant group had a 3-drug combination (aprepitant, palonosetron and dexamethasone). The control group received a 2-drug combination (palonosetron and dexamethasone). The control of chemotherapy induced nausea and vomiting and the adverse effects were monitored. [Results] The incidence of complete response rate in aprepitant group and control group were 84.6% versus 63.4% ($P < 0.05$) for acute phase. The complete control rate in aprepitant group were higher than that in control group (74.4% vs. 51.2%, $P < 0.05$) for delayed phase. The complete control rate in aprepitant group were also significantly higher than that in control group (69.2% vs. 46.3%, $P < 0.05$) for overall phase. Statistical analysis showed no difference on adverse effects of two groups. [Conclusions] Aprepitant, palonosetron and dexamethasone significantly prevent the AI regimen induce nausea and vomiting. The side effects of aprepitant can be tolerated and controlled.

Subject words: osteosarcoma; soft tissue sarcoma; aprepitant; chemotherapy; nausea; vomiting

化疗相关恶心呕吐 (chemotherapy induced nausea and vomiting, CINV) 是常见的化疗副反应之一, 也是临床上备受关注的问题。新型止吐药物阿瑞匹

坦自从 2003 年在美国首次上市以来, 多项临床研究表明阿瑞匹坦可显著性降低大部分高致吐化疗药物引起的 CINV^[1,2], 目前已被推荐与经典的 5-HT₃ 受体拮抗剂及地塞米松联合, 预防高致吐化疗药物导致的 CINV。

阿霉素联合异环磷酰胺方案(AI)是骨肉瘤和软组织肉瘤常用的化疗方案^[3], 临床上 90% 以上的患

基金项目: 华中科技大学同济医学院研究型临床医师资助计划 ([2017]4 号)

通讯作者: 陈静, 病区主任, 副主任医师, 博士; 华中科技大学同济医学院附属协和医院肿瘤中心骨软组织肿瘤病区, 湖北省武汉市江汉区邹家墩 156 号 (430022); E-mail: chenjingui@163.com

收稿日期: 2016-11-29; **修回日期:** 2017-05-03

者 AI 方案化疗后出现恶心呕吐^[4],被 NCCN 指南划分为高致吐化疗药物^[5]。我中心自 2014 年 3 月至 2016 年 3 月进行了一项随机对照临床研究,观察骨肉瘤和软组织肉瘤患者 AI 方案化疗后使用阿瑞匹坦防治 CINV 的疗效及安全性。

1 资料与方法

1.1 纳入标准与排除标准

纳入标准:①经病理学确诊为骨肉瘤和软组织肉瘤的患者,既往未接受任何化疗药物治疗;②18~70 岁,KPS $\geq$ 60 分;③化疗前血液中白细胞总数 $\geq$ 4.0G/L,血小板总数 $\geq$ 100g/L,血红蛋白水平 $\geq$ 110g/L,中性粒细胞水平 $\geq$ 2.0G/L,肝肾功能电解质、大小便常规无异常,心电图和心脏彩超正常;④告知风险后愿意签署知情同意书。

排除标准:①有脑部转移灶;②化疗前 24h 内出现呕吐;③正在服用影响胃肠动力药物、止吐作用药物或治疗失眠的苯二氮卓类药物;④无法口服的患者。

自 2014 年 3 月至 2016 年 3 月期间共 81 例骨肉瘤和软组织肉瘤患者入组,阿瑞匹坦组 39 例,对照组 42 例,其中对照组有 1 例患者因 IV 度消化道反应中断治疗,最终共 80 例患者纳入试验结果分析,其中男性 42 例,女性 38 例;年龄 22~63 岁,中位年龄 39 岁;有晕车史 11 例,无晕车史 69 例;病理类型:骨肉瘤 26 例,滑膜肉瘤 22 例,多形性未分化肉瘤 16 例,纤维肉瘤 8 例,平滑肌肉瘤 3 例,脂肪肉瘤 2 例,其他类型 3 例;临床分期:Ⅰ期 4 例,Ⅱ期 33 例,Ⅲ期 35 例,Ⅳ期 8 例。根据治疗情况将 80 例入组患者随机分为阿瑞匹坦组(n=39)和对照组(n=41),两组临床资料的差异无统计学意义(Table 1),具有可比性($P>0.05$)。

1.2 治疗方案

所有入组患者化疗方案均为 AI 方案(阿霉素 30mg/m²,静

滴,d₁₋₂,异环磷酰胺 3g/m²,静滴,d₁₋₃)。化疗前均予以预防性止吐治疗,对照组予以帕洛诺司琼联合地塞米松,阿瑞匹坦组在此基础上加用阿瑞匹坦。其中阿瑞匹坦化疗前 1h 口服给药,帕洛诺司琼和地塞米松化疗前 30min 静脉给药。具体止吐治疗见 Table 2。

依据不良反应评价标准(common terminology criteria for adverse events,CTC-AE 4.0 版),整个治疗过程中出现二级以上消化道毒性,使用止吐药 D2 受体拮抗剂(多潘立酮、胃复安)、吩噻嗪类药物(甲氧氯普胺)行解救治疗。

1.3 疗效及安全性评估

记录所有患者每日恶心、呕吐和解救治疗的情况,分别按照急性观察期(化疗后 0~24 h),迟发性观察期(化疗后 24~120 h)及总观察期(化疗后 0~120 h)评价患者止吐效果。

治疗效果的主要评价标准:完全缓解率(CR),CR 指无呕吐、无需解救治疗的发生率。

治疗效果的次要评价标准:恶心控制率、呕吐控制率以及解救治疗发生率。恶心控制率指无恶心的发生率;呕吐控制率是指无呕吐的发生率;解救治疗发生率是指需要行解救治疗患者在各组中所占的比例。

记录观察期间所有不良反应,依据 CST-AE(4.0

Table 1 The clinical data of patients in aprepitant group and control group

Characteristics	Aprepitant group (n=39)	Control group (n=41)	χ^2/t	P
Gender			0.045	0.832
Male	20	22		
Female	19	19		
Age(years old)	38.8 $\pm$ 5.3	40.5 $\pm$ 4.2	-0.527	0.599
Motion sickness history			0.055	0.841
Yes	5	6		
No	34	35		
Pathological types			2.272	0.893
Osteosarcoma	14	12		
Synovial sarcoma	9	13		
Undifferentiated pleomorphic sarcoma	9	7		
Fibrosarcoma	3	5		
Leiomyosarcoma	2	1		
Liposarcoma	1	1		
Others	1	2		
Clinical stage			0.986	0.805
Stage I	2	2		
Stage II	18	15		
Stage III	16	19		
Stage IV	3	5		

Table 2 Outline of antiemetic therapy

Group	Antiemetic regimen	Single daily dose given before chemotherapy			
		Day 1	Day 2	Day 3	Day 4
Aprepitant group	Aprepitant	125mg, oral	80mg, oral	80mg, oral	—
	Palonosetron	0.25mg, iv drip	—	—	—
	Dexamethasone	12mg, iv drip	8mg, iv drip	8mg, iv drip	8mg, iv drip
Control group	Palonosetron	0.25mg, iv drip	—	—	—
	Dexamethasone	20mg, iv drip	8mg, iv drip	8mg, iv drip	8mg, iv drip

版)评估止吐药物的安全性。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 21.0 软件进行统计分析, 对阿瑞匹坦组和对照组间计数资料比较采用卡方检验, 计量资料进行 t 检验。双侧检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学差异。

2 结果

2.1 疗效分析

两组共入组患者共 81 例, 除对照组 1 例因不能耐受消化道反应而退出, 其余均按计划完成治疗。

在急性观察期, 阿瑞匹坦组 33 例 (84.6%) 达到完全缓解, 34 例 (87.2%) 无呕吐, 5 例 (12.8%) 需要解救治疗; 对照组 26 例 (63.4%) 达到完全缓解, 28 例 (68.3%) 无呕吐, 13 例 (31.7%) 需要解救治疗。阿瑞匹坦组和对照组 CR 率、呕吐控制率和解救治疗发生率均具有统计学差异 ($P < 0.05$); 而恶心控制率两组之间无明显差异 ($P > 0.05$) (Table 3)。

在迟发性观察期, 阿瑞匹坦组 CR 率为 74.4% (29/39), 恶心控制率为 61.5% (24/39), 呕吐控制率为 76.9% (30/39); 对照组 CR 率为 51.2% (21/41), 恶心控制率为 36.6% (15/41), 呕吐控制率为 56.1% (23/41); 经 t 检验, 两组的 CR 率、呕吐控制率和恶心控制率均具有统计学差异 ($P < 0.05$); 而两组的解救治疗发生率无明显差异 ($P > 0.05$) (Table 4)。

在总观察期, 阿瑞匹坦组与对照组比较, CR 率、恶心控制率和呕吐控制率分别为 69.2% vs. 46.3%, 56.4% vs. 34.1%, 74.4% vs. 51.2%, 均有统计学差异 ($P < 0.05$); 而两组解救治疗发生率无统计学差异 ($P > 0.05$) (Table 5)。

2.2 药物安全性分析

不良反应包括乏力、头痛、便秘、腹泻、呃逆、厌食等, 但两组之间均无统计学差异 ($P > 0.05$) (Table 6)。

Table 3 The efficiency of antiemetic regimens in the prevention of CINV in acute phase

Efficiency	Aprepitant group[% (n)]	Control group[% (n)]	χ^2	P
Complete response rate	84.6 (33)	63.4 (26)	4.641	0.031
No nausea	79.5 (31)	65.9 (27)	1.863	0.172
No emesis	87.2 (34)	68.3 (28)	4.089	0.043
Rescue therapy	12.8 (5)	31.7 (13)	4.089	0.043

Table 4 The efficiency of antiemetic regimens in the prevention of CINV in delayed phase

Efficiency	Aprepitant group[% (n)]	Control group[% (n)]	χ^2	P
Complete response rate	74.4 (29)	51.2 (21)	4.566	0.033
No nausea	61.5 (24)	36.6 (15)	4.981	0.026
No emesis	76.9 (30)	56.1 (23)	3.877	0.049
Rescue therapy	23.1 (9)	41.5 (17)	3.080	0.079

Table 5 The efficiency of antiemetic regimens in the prevention of CINV in overall phase

Efficiency	Aprepitant group[% (n)]	Control group[% (n)]	χ^2	P
Complete response rate	69.2 (27)	46.3 (19)	4.285	0.038
No nausea	56.4 (22)	34.1 (14)	4.003	0.045
No emesis	74.4 (29)	51.2 (21)	4.566	0.033
Rescue therapy	28.2 (11)	43.9 (18)	2.131	0.144

Table 6 The incidence of treatment-related adverse events

Adverse events	Aprepitant group[% (n)]	Control group[% (n)]	χ^2	P
Fatigue	12.8% (5)	4.9% (2)	1.579	0.209
Headaches	7.7% (3)	4.9% (2)	0.270	0.603
Constipation	12.8% (5)	9.8% (4)	0.188	0.665
Diarrhea	2.6% (1)	2.4% (1)	0.001	0.971
Hiccup	5.1% (2)	7.3% (3)	0.163	0.686
Anorexia	12.8% (5)	12.2% (5)	0.007	0.933

3 讨论

化疗相关恶心呕吐(chemotherapy induced nausea and vomiting, CINV)不仅会给患者带来生理、心理等方面的影响,而且部分患者还可能因不能耐受CINV而终止化疗。国内外多项基础研究结果表明,化疗药物的致吐作用是通过神经递质(5-HT₃、P物质、多巴胺、组胺等)作用于中枢、外周通路的结果^[6]:在外周通路,神经递质5-HT₃与肠道部位相应受体结合产生神经冲动,并传入大脑呕吐中枢而导致恶心呕吐;在中枢通路,神经递质P物质激活大脑呕吐中枢的NK-1受体,进而导致CINV。经典止吐药5-HT₃受体拮抗剂可抑制5-HT₃受体来阻断外周通路,而近年来的新型止吐药NK1受体抑制剂则通过抑制中枢通路发挥止吐作用。因此理论上NK1受体抑制剂阿瑞匹坦与5-HT₃受体拮抗剂、地塞米松联合,可同时调节外周和中枢通路而发挥更强的止吐作用^[7,8]。

Hesketh等^[9]开展的一项随机双盲三期临床试验证实,在接受高剂量顺铂化疗的多种实体瘤患者中,阿瑞匹坦使高致吐化疗药物顺铂的CR率由52.3%提高到72.7%;Poli-Bigelli等^[10]也进行了一项523例患者入组的大型临床观察,涉及了包含大剂量顺铂在内的多种化疗方案,结果表明阿瑞匹坦组的CR率(62.7%)显著性高于对照组(43.3%)。基于上述两项研究结果,阿瑞匹坦2003年被美国食品和药物管理局批准适用于预防高度致吐性抗肿瘤化疗的初次和重复治疗过程中出现的急性和迟发性恶心和呕吐^[11]。此后研究者们于2005年探讨了阿瑞匹坦在857例乳腺癌患者接受高致吐AC方案(阿霉素联合环磷酰胺)的止吐效果,发现阿瑞匹坦组与对照组的CR率分别为50.8%和42.5%^[12],该结果再次肯定了阿瑞匹坦在预防高致吐化疗药物引起恶心呕吐中的作用。目前MASCC/ESMO、NCCN等临床应用指南均推荐三联用药(阿瑞匹坦、5-HT₃受体抑制剂联合地塞米松)预防高致吐化疗药物导致的CINV^[5,13]。

骨肉瘤和软组织肉瘤均是高度恶性肿瘤,易复发转移,死亡率高^[14,15]。化疗在其治疗中有着至关重要的地位,常用化疗药物阿霉素和异环磷酰胺为高致吐化疗药物。目前临床上常规的止吐治疗方案是

5-羟色胺受体3(5-HT₃)拮抗剂联合地塞米松的二联止吐方案,但对CINV的控制效果不佳^[16]。考虑到目前多项国内外临床研究表明阿瑞匹坦可显著性降低大部分高致吐化疗药物引起的CINV,我们推测阿瑞匹坦如果联合5-HT₃受体拮抗剂及地塞米松,可能会更有效地防治AI方案所致的CINV。

基于以上依据,我们在本中心进行了一项小样本随机对照观察。我们共募集了本中心2014年3月至2016年3月接受AI方案化疗的骨肉瘤和软组织肉瘤患者81例,其中对照组有1例因不能耐受化疗引起的消化道反应而退出试验,最后入组患者共80例。患者随机分为两组,对照组41例采用帕洛诺司琼及地塞米松预防性止吐,阿瑞匹坦组39例在对照组基础上加用阿瑞匹坦。两组人群在性别、年龄、临床分期、病理类型、晕车史等基线材料上无统计学差异。研究结果显示阿瑞匹坦组的完全缓解率明显优于对照组,CR率由46.3%提升到69.2%;呕吐的控制率也明显提高,由51.2%升高为74.4%;恶心的控制率由34.1%提升到56.4%。同时我们发现急性期两组CR率分别为84.6%和63.4%;迟发期两组CR率分别为74.4%和51.2%;阿瑞匹坦组和对照组在恶心呕吐急性期和迟发期均有统计学差异,表明阿瑞匹坦对急性期和迟发期恶心呕吐均有较好的疗效。本临床试验研究结果表明,在高致吐化疗药AI方案引起的CINV中,阿瑞匹坦联合帕洛诺司琼及地塞米松能提高止吐疗效。

药物的不良反应也是临床必须关注的问题之一。既往研究报道的阿瑞匹坦相关不良反应包括头晕、便秘、腹泻、皮疹、呃逆、厌食、乏力、心悸等,均为可耐受的1、2级反应,无3、4级不良反应出现^[17]。本次研究并未发现患者有头晕、皮疹、心悸等表现,副反应主要为乏力、头痛、便秘、腹泻、呃逆、厌食等,其中腹泻的发生率最低,仅为2.6%。即便是发生率相对较高乏力、便秘、厌食等也仅为12.8%,且出现的相关不良反应均为I级,两组间亦无明显差异。另外,本研究中对对照组有1例患者因不能耐受消化道反应而退出,阿瑞匹坦组均按计划完成治疗。由此可见阿瑞匹坦的安全性良好。

综上所述,阿瑞匹坦作为一种新型中枢性止吐药,与传统5-HT₃受体拮抗剂及地塞米松联用,能降低AI方案化疗引起的CINV,且不良反应可耐受,

可考虑其用于骨肉瘤和软组织肉瘤患者 AI 方案所致 CINV 的预防。但本研究为小样本、单中心研究,观察指标有限,本研究结果仍需通过大型临床试验进一步证实。

参考文献:

- [1] Aapro M, Carides A, Rapoport BL, et al. Aprepitant and fosaprepitant: a 10-year review of efficacy and safety [J]. *Oncologist*, 2015, 20(4): 450–458.
- [2] Popovic M, Warr DG, Deangelis C, et al. Efficacy and safety of palonosetron for the prophylaxis of chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV): a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *Support Care Cancer*, 2014, 22(6): 1685–1697.
- [3] Constantinidou A, Pollack S, Loggers E, et al. The evolution of systemic therapy in sarcoma [J]. *Expert Rev Anti-cancer Ther*, 2013, 13(2): 211–223.
- [4] Kusaba H, Kumagai H, Inadomi K, et al. Efficacy analysis of the aprepitant-combined antiemetic prophylaxis for non-round cell soft-tissue sarcoma patients received adriamycin and ifosfamide therapy [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2016, 95(49): e5460.
- [5] National Comprehensive Cancer Network, Antiemesis Version 2 [EB/OL]. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/antiemesis.pdf, 2016.
- [6] Davis MP. New therapies for antiemetic prophylaxis for chemotherapy [J]. *J Community Support Oncol*, 2016, 14(1): 11–20.
- [7] Rojas C, Slusher BS. Pharmacological mechanisms of 5-HT₃ and tachykinin NK₁ receptor antagonism to prevent chemotherapy-induced nausea and vomiting [J]. *Eur J Pharmacol*, 2012, 684(1–3): 1–7.
- [8] Rojas C, Raje M, Tsukamoto T, et al. Molecular mechanisms of 5-HT₃ and NK₁ receptor antagonists in prevention of emesis [J]. *Eur J Pharmacol*, 2014, 722: 26–37.
- [9] Hesketh PJ, Grunberg SM, Gralla RJ, et al. The oral neurokinin-1 antagonist aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting: a multinational, randomized, double-blind, placebo-controlled trial in patients receiving high-dose cisplatin—the Aprepitant Protocol 052 Study Group [J]. *J Clin Oncol*, 2003, 21(22): 4112–4119.
- [10] Poli-Bigelli S, Rodrigues-Pereira J, Carides AD, et al. Addition of the neurokinin 1 receptor antagonist aprepitant to standard antiemetic therapy improves control of chemotherapy-induced nausea and vomiting. results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial in Latin America [J]. *Cancer*, 2003, 97(12): 3090–3098.
- [11] Garcia-Recio S, Gascon P. Biological and pharmacological aspects of the NK₁-receptor [J]. *Biomed Res Int*, 2015, 2015: 495704.
- [12] Warr DG, Hesketh PJ, Gralla RJ, et al. Efficacy and tolerability of aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients with breast cancer after moderately emetogenic chemotherapy [J]. *J Clin Oncol*, 2005, 23(12): 2822–2830.
- [13] Roila F, Molassiotis A, Herrstedt J, et al. 2016 MASCC and ESMO guideline update for the prevention of chemotherapy- and radiotherapy-induced nausea and vomiting and of nausea and vomiting in advanced cancer patients [J]. *Ann Oncol*, 2016, 27 (suppl 5): v119–v133.
- [14] Wu PK, Chen WM, Chen CF, et al. Primary osteogenic sarcoma with pulmonary metastasis: clinical results and prognostic factors in 91 patients [J]. *Jpn J Clin Oncol*, 2009, 39(8): 514–522.
- [15] Lindsey BA, Markel JE, Kleinerman ES. Osteosarcoma Overview [J]. *Rheumatol Ther*, 2016. [Epub ahead of print]
- [16] Hu W, Fang J, Nie J, et al. Addition of aprepitant improves protection against cisplatin-induced emesis when a conventional anti-emetic regimen fails [J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2014, 73(6): 1129–1136.
- [17] Schmoll HJ, Aapro MS, Poli-Bigelli S, et al. Comparison of an aprepitant regimen with a multiple-day ondansetron regimen, both with dexamethasone, for antiemetic efficacy in high-dose cisplatin treatment [J]. *Ann Oncol*, 2006, 17(6): 1000–1006.