

米诺环素用于食管癌同步放化疗导致的中重度乏力的临床观察

周磊, 胡广原, 席青松

(华中科技大学同济医学院附属同济医院, 湖北 武汉 430000)

摘要: [目的] 评价同步放化疗中出现中重度癌症相关性乏力的食管鳞癌患者使用米诺环素能否改善其乏力程度以及评估用药的安全性。[方法] II B~III C 期食管鳞状细胞癌患者在同步放化疗期间每周一次晨起使用数字评分法评估其乏力程度, 如患者乏力程度达到中重度开始给予米诺环素 100mg, 口服, 每日 2 次, 直至同步放化疗结束。采用开放型双向序贯 t 检验方法比较口服米诺环素治疗 2 周后晨起乏力程度, 并观察治疗安全性。[结果] 共入组 12 例, 服用米诺环素后, 乏力未改善 4 例(33.3%), 改善 8 例(66.7%)。由于试验线触及上界 U , 且有 $\sum di = 12 > 0$, 可以认为米诺环素能够显著性改善患者的乏力程度。研究期间, 未发现患者出现菌群失调、过敏、明显消化道反应及明显肝肾毒性。[结论] 食管鳞癌患者在同步放化疗期间出现中重度乏力使用米诺环素能够改善患者的乏力程度, 且治疗安全。

关键词: 食管癌; 同步放化疗; 乏力; 米诺环素

中图分类号: R735.1 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2018)09-0871-04

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2018.09.B005

Effect and Safety of Minocycline for Moderate and Severe Fatigue During Concurrent Chemoradiotherapy in Patients with Esophageal Cancer

ZHOU Lei, HU Guang-yuan, XI Qing-song

(Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430000, China)

Abstract: [Objective] To evaluate the efficacy and safety of minocycline for moderate or severe cancer-related fatigue in patients with esophageal squamous cell carcinoma during concurrent chemoradiotherapy. [Methods] Patients with stage IIB~IIIC esophageal squamous cell carcinoma were assessed for their degree of fatigue by using the digital scoring method once a week during concurrent chemoradiotherapy. Patients with moderate or severe fatigue were given 100mg minocycline q.d orally until the therapy was completed. The efficacy and safety of medication were assessed. [Results] Among 12 cases receiving minocycline the degree of fatigue was significantly improved in 8 cases, and not improved in 4 cases. Because the test line touched the upper bound U , and $\sum di = 12 > 0$, minocycline was considered to significantly improve the patient's degree of fatigue. During the study, no adverse reactions, including flora imbalance, allergy, significant gastrointestinal reaction, liver and kidney toxicity were observed. [Conclusion] Administration of minocycline can significantly improve the degree of fatigue in patients with esophageal squamous cell carcinoma during concurrent chemoradiotherapy and the treatment is safe.

Subject words: esophageal cancer; concurrent chemoradiotherapy; fatigue; minocycline

乏力是癌症患者的常见症状,也是抗肿瘤治疗如化疗、放疗、靶向治疗和免疫治疗等抗癌治疗的

常见不良反应。美国国立综合癌症网络(national comprehensive cancer network, NCCN)对癌症相关性乏力(cancer-related fatigue, CFR)的定义:一种与癌症或癌症治疗相关的痛苦、持续、主观的躯体、情感和/或认知疲劳或耗竭感,且与近期的活动不成比

通讯作者: 席青松, 副主任医师, 博士; 华中科技大学同济医学院附属同济医院肿瘤科, 湖北省武汉市解放大道 1095 号 (430030); E-mail: xiqingsong_cn@163.com

收稿日期: 2018-02-08; **修回日期:** 2018-07-29

例,并干扰日常的机能。癌症相关性乏力在肿瘤临床活动中非常常见,但是并未引起临床医生足够重视。同步放化疗在肿瘤治疗中广泛应用,较单纯化疗或放疗更容易引起更程度的 CFR。本研究观察了在接受同步放化疗出现严重 CRF 的食管鳞癌患者使用米诺环素改善 CRF 的疗效和安全性。

1 资料与方法

1.1 研究对象

2016 年 10 月至 2017 年 4 月武汉同济医院经细胞学或病理学确诊的 II B~III C 期食管鳞状细胞癌接受同步放化疗的患者,年龄<75 岁,认知功能正常,能够独立完成乏力评估并签署知情同意书。

1.2 癌症相关性乏力评估工具

使用数字评分法^[1]评估患者乏力程度。评估表由患者本人完成,按过去 24 小时平均乏力程度 0 至 10 分进行评分,完全无乏力评分 0 分,能想象最严重的乏力评分 10 分。乏力程度划分如下:无乏力 0 分;轻度乏力 1~3 分;中度乏力 4~6 分;重度乏力 7~10 分。

1.3 研究方法

1.3.1 癌症相关性乏力的评估

所有患者均行调强放射治疗,同步化疗方案均为奈达铂 75mg/m²,分 3d 执行,每 21d 一周期。同步放化疗开始后每周晨起使用数字评分法对其乏力程度进行追踪评估,如果患者乏力程度达到中重度时开始予以干预。

1.3.2 治疗

患者经口服或胃/空肠造瘘管内注入米诺环素 100mg,每日 2 次直至同步放化疗结束。治疗期间每周复查血常规、血生化,及时纠正出现的粒细胞、血红蛋白、血小板下降以及肝肾功能不良、电解质紊乱,同时保证患者每日能量和蛋白质摄入,询问并记录患者有无腹泻,鼓励患者每日进行可耐受的体力活动。

1.3.3 疗效评估

口服米诺环素治疗 2 周后晨起使用数字评分法评估患者乏力程度。通过比较患者使用米诺环素治疗前后乏力程度的变化评估疗效。

1.4 统计学处理

采用开放型双向序贯 t 检验方法。本试验为自身配对设计,对子内接受 A 未予米诺环素治疗和 B 接受米诺环素治疗 2 周两种处理。试验标准所规定的显著和不显著水平是以对子内乏力评分差值的标准差为单位。如处理 A 的评分为 x ,处理 B 的评分为 y ,则 A、B 处理的评分之差为 $d=x-y$, d 的标准差为 α ,令 $\delta=d/\alpha$,规定试验标准:(1)若 $\delta=1$,认为使用米诺环素后乏力评分下降;(2)若 $\delta=-1$,认为使用米诺环素后乏力评分升高;(3)若 $\delta=0$,认为试验前后无差异;(4)检验水准: $2\alpha=\beta=0.05$ 。

按试验标准,查“Armitage 双向序贯 t 检验边界坐标”,绘出序贯图(Figure 1):在坐标上画出上下两界限,上界 U 代表 A 高于 B 或 B 高于 A 的界限;下界 M 近似直线,代表 A 与 B 无差别的界限;横轴 n 为对子数,纵轴 $Z=(\sum di^2)/(\sum di^2)$,其中 di 为第 i 对子内 A 与 B 的评分之差, $di=xi-yi$ 。当试验线触及上界 U ,结论为 A 高于 B 或 B 高于 A(根据 $\sum di$ 的情况而定),触及下界 M ,结论为 A 与 B 无差别,则试验可终止。

2 结果

2.1 癌症相关性乏力改善

入组 12 例患者全部有乏力症状,其中,轻度乏力 0 例,中度乏力 7 例 (58.3%),重度乏力 5 例 (41.7%)。服用米诺环素后,乏力未改善 4 例(33.3%),改善 8 例(66.7%)(Table 1)。

序贯试验结果显示:当入组到第 12 例时,由于试验线触及上界 U ,且有 $\sum di=12>0$,可以认为食管鳞癌患者在同步放化疗期间出现中重度乏力,使用

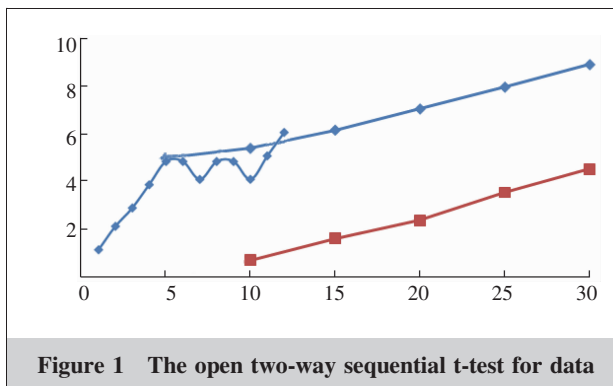


Figure 1 The open two-way sequential t-test for data

Table 1 Comparison of fatigue scores before and after using minocycline

No	Fatigue score		di=xi-yi	Σ di	di ²	Σ di ²	$Z=\frac{(\sum di)^2}{(\sum di^2)}$
	Before (x)	After 2 weeks(y)					
1	9	7	2	2	4	4	1.00
2	8	6	2	4	4	8	2.00
3	6	5	1	5	1	9	2.78
4	5	3	2	7	4	13	3.77
5	7	5	2	9	4	17	4.76
6	6	6	0	9	0	17	4.76
7	5	6	-1	8	-1	16	4.00
8	8	7	1	9	1	17	4.76
9	5	5	0	9	0	17	4.76
10	6	7	-1	8	-1	16	4.00
11	7	5	2	10	4	20	5.00
12	6	4	2	12	4	24	6.00

米诺环素能够显著性改善患者的乏力程度。

2.2 治疗安全性

研究期间,3例(25%)患者出现恶心呕吐,5例(41.67%)患者出现皮肤瘙痒,未发现患者出现菌群失调,明显的肝肾毒性和耳毒性等。

3 讨论

癌症相关性乏力在肿瘤患者中相当常见,在接受同步放化疗的患者中更加常见且更加严重^[2],严重影响患者的生活质量。CRF 确切的发病机制目前尚不明确。对 CRF 的病理生理学发病机制认识的不足是目前对乏力症状缺乏有效治疗措施的主要原因。目前已经认识到的 CRF 可能发病机制包括:肌肉代谢产物的异常堆积、炎性细胞因子异常、神经肌肉功能改变、三磷酸腺苷合成异常、5-羟色胺调节异常、迷走神经传入冲动异常、皮质醇水平降低、神经内分泌免疫功能异常等^[3-7]。近年来,对 CRF 发病机制研究的热点集中在炎性细胞因子网络,研究发现肿瘤患者血清中促炎性细胞因子包括细胞因子白介素-1、白介素-6、可溶性肿瘤坏死因子受体-1、白介素-1 受体拮抗剂以及 C 反应蛋白与患者的乏力明显相关^[7,8],中、重度 CRF 患者有可能从药物治疗中获益,尤其是生活质量或日常生活能力受损的患者。目前研究有数种药物可能带来获益。Siu 等^[9]采用 5mg/d 哌醋甲酯治疗中国人 CRF,在年龄≤65 岁和重度乏力的患者中有效。一项在不可切除肠癌患者中,

随机双盲安慰剂对照研究显示^[11],接受口服低塞米松(2mg/d,连续 28d),对比安慰剂,中重度 CRF 发生率分别为 19.4%和 38.9%($P=0.0695$)^[10]。

米诺环素是一种半合成的四环素类抗生素,兼具抗菌及抗炎作用,能够抑制中性白细胞趋化性和抑制参与炎症的氧中间体,抑制活化 T 细胞促炎性细胞因子的产生^[11]。在 2016 年美国临床肿瘤学会(American society of clinical oncology,ASCO)大会上学者公布了一项 II 期双盲随机对照临床研究的结果,49 例非小细胞肺癌患者在同步放化疗期间随机接受米诺环素和安慰剂治疗,使用米诺环素 12 周能够显著性降低患者乏力评分($P=0.025$)。米诺环素全身

给药可能有一定的不良反应,有菌群失调、胃肠道症状、过敏、色素沉着、肝肾功能损伤等。大多数不良反应在停药后症状可迅速消失,胃肠道不良反应可通过饭后服用米诺环素来减轻症状^[12]。

我们针对食管鳞癌同步放化疗过程中出现中重度乏力的患者的临床试验,采取了序贯试验的方式,其特点是逐一试验逐一分析,一旦可下结论时即可停止试验;其优点是节约病例样本,能够较快速地获得试验结果。根据序贯试验图可以得知,试验至第 12 例时即可终止,由于实验线触及上界 U,且有 $\sum di=12>0$,可以认为食管鳞癌患者在同步放化疗期间出现中重度乏力使用米诺环素能够显著性改善患者的乏力程度。

由于肿瘤患者的乏力是由多种因素导致的症状,包括但不局限于疼痛、抑郁、贫血、低蛋白血症、电解质紊乱、营养不良及恶病质等因素,针对这些因素的治疗都可能在一定程度上改善患者的乏力症状,试验中患者乏力的改善有可能是治疗期间其他治疗和米诺环素的共同作用,这还包括在患者出现中重度乏力后我们鼓励患者每日进行力所能及的体力活动,虽然在试验中我们尽量给予这些患者同样的处理手段,但仍然无法避免这些因素造成的偏倚;同时,试验中并没有采用盲法设计,也可能影响试验结果。因此,虽然在本研究当中我们证实米诺环素能够改善食管鳞癌患者在同步放化疗期间出现的中重度乏力,但我们认为还是应该谨慎地看待试验结果。

本试验的结论需要通过大规模的多中心随机对照双盲的研究进一步证实。考虑到癌症相关性乏力严重影响癌症患者的生活质量且临床缺乏有效的治疗手段,同时米诺环素价格低廉,易于获取,同时安全性较高,我们在临床工作当中处理患者癌症相关性乏力时可以尝试使用米诺环素。

参考文献:

- [1] Butt Z, Wagner LI, Beaumont JL, et al. Use of a single-item screening tool to detect clinically significant fatigue, pain, distress, and anorexia in ambulatory cancer practice [J]. J Pain Symptom Manage, 2008, 35(1): 20-30.
- [2] Hofman M, Morrow GR, Roscoe JA, et al. Cancer patients' expectations of experiencing treatment-related side effects: a university of Rochester Cancer Center-Community Clinical Oncology Program study of 938 patients from community practices [J]. Cancer, 2004, 101(4): 851-857.
- [3] Bower JE. Cancer-related fatigue: links with inflammation in cancer patients and survivors [J]. Brain Behav Immun, 2007, 21(7): 863-871.
- [4] Schubert C, Hong S, Natarajan L, et al. The association between fatigue and inflammatory marker levels in cancer patients: a quantitative review [J]. Brain Behav Immun, 2007, 21(4): 413-427.
- [5] Miller AH, Ancoli-Israel S, Bower JE, et al. Neuroendocrine-immune mechanisms of behavioral comorbidities in patients with cancer [J]. J Clin Oncol, 2008, 26(6): 971-982.
- [6] Inagaki M, Isono M, Okuyama T, et al. Plasma interleukin-6 and fatigue in terminally ill cancer patients [J]. J Pain Symptom Manage, 2008, 35(2): 153-161.
- [7] Wang XS, Williams LA, Krishnan S, et al. Serums TNFR1, IL6 and the development of fatigue in patients with gastrointestinal cancer undergoing chemoradiation therapy [J]. Brain Behav Immun, 2012, 26(5): 669-705.
- [8] Bowe JE, Ganz PA, Tao ML, et al. Inflammatory biomarkers and fatigue during radiation therapy for breast and prostate cancer [J]. Clin Cancer Res, 2009, 15(1): 5534-5540.
- [9] Siu SW, Law M, Liu RK, et al. Use of methylphenidate for the management of fatigue in Chinese patients with cancer [J]. Am J Hosp Palliat Care, 2014, 31(3): 281-286.
- [10] Tanioka H, Miyamoto Y, et al. Prophylactic effect of dexamethasone on regorafenib-related fatigue and/or malaise: a randomized, placebo-controlled, double-blind clinical study in patients with unresectable metastatic colorectal cancer (KSCC1402/HGCSG1402) [J]. Oncology, 2018, 94(5): 289-296.
- [11] Giuliani F, Hader W, Yong VW. Minocycline attenuates T cell and microglia activity to impair cytokine production in T cell-microglia interaction [J]. J Leukoc Biol, 2005, 78(1): 135-143.
- [12] Abbas S, Mahendra J, Ari G. Minocycline ointment as a local drug delivery in the treatment of generalized chronic periodontitis-a clinical study [J]. J Clin Diagn Res, 2016, 10(6): 15-19.

坚决贯彻执行《发表学术论文“五不准”》规定

为弘扬科学精神,加强科学道德和学风建设,抵制学术不端行为,端正学风,维护风清气正的良好学术生态环境,重申和明确科技人员在发表学术论文过程中的科学道德行为规范,中国科协、教育部、科技部、卫生计生委、中科院、工程院和自然科学基金委共同研究制定并联合下发了《发表学术论文“五不准”》的通知。

(1)不准由“第三方”代写论文。科技工作者应自己完成论文撰写,坚决抵制“第三方”提供论文代写服务。

(2)不准由“第三方”代投论文。科技工作者应学习、掌握学术期刊投稿程序,亲自完成提交论文、回应评审意见的全过程,坚决抵制“第三方”提供论文代投服务。

(3)不准由“第三方”对论文内容进行修改。论文作者委托“第三方”进行论文语言润色,应基于作者完成的论文原稿,且仅限于对语言表达方式的完善,坚决抵制以语言润色的名义修改论文的实质内容。

(4)不准提供虚假同行评议人信息。科技工作者在学术期刊发表论文如需推荐同行评议人,应确保所提供的评议人姓名、联系方式等信息真实可靠,坚决抵制同行评议环节的任何弄虚作假行为。

(5)不准违反论文署名规范。所有论文署名作者应事先审阅并同意署名发表论文,并对论文内容负有知情同意的责任;论文起草人必须事先征求署名作者对论文全文的意见并征得其署名同意。论文署名的每一位作者都必须对论文有实质性学术贡献,坚决抵制无实质性学术贡献者在论文上署名。

希望广大科技工作者、读者和作者,以及本刊编委、审稿专家和有关工作人员都应加强学术道德自律,共同努力,捍卫学术尊严,维护良好学风。