

奥氮平预防非小细胞肺癌化疗顺铂方案所致恶心呕吐

Efficacy of Olanzapine in Prevention of Cisplatin-induced Nausea and Vomiting in Patients with Non-small Cell Lung Cancer // WU Xi-lin, WANG Jun-hui, CHEN Jian-xin

吴锡林, 王均惠, 陈建新
(衢州市人民医院, 浙江 衢州 324000)

摘要: [目的] 探讨奥氮平用于预防非小细胞肺癌化疗中顺铂方案所致恶心呕吐的临床疗效。[方法] 纳入 2014 年 11 月至 2017 年 5 月住院的非小细胞肺癌接受含顺铂的双药联合化疗患者, 随机分组为奥氮平联合托烷司琼治疗组和单用托烷司琼组。根据方案设定相应予化疗及止吐药物干预, 治疗过程中采用国立癌症研究所的常规毒性判定标准(NCI CTC version 3.0)版常见不良反应分级标准对恶心/呕吐症状进行分级, 同时在第 0, 5 天分别填写 EORTC QLQ C-30 version 3.0 问卷调查表对两组患者的生存质量进行评估。[结果] 迟发性恶心试验组和对照组完全缓解率为 71.05% 和 42.20% ($P=0.003$)。迟发性呕吐试验组和对照组完全缓解率为 79.14% 和 63.22% ($P=0.037$)。生存质量方面单药组中总健康状况量表、躯体功能和角色功能在化疗后存在较为明显的恶化 ($P<0.05$)。在试验组中, 相关生存质量未显示出明显恶化 ($P>0.05$)。[结论] 奥氮平联合 5-羟色胺受体阻滞剂在非小细胞肺癌患者接受顺铂方案化疗进程中可能引起恶心/呕吐症状的预防方面存在一定的应用价值。

关键词: 奥氮平; 非小细胞肺癌; 顺铂; 恶心; 呕吐

中图分类号: R730.53 **文献标识码:** B **文章编号:** 1671-170X(2019)03-0264-04

doi: 10.11735/j.issn.1671-170X.2019.03.B019

化疗仍然是晚期非小细胞肺癌最主要的治疗手段之一^[1]。然而, 在化疗过程中, 相当一部分患者会出现化疗诱导的恶心/呕吐反应, 并严重影响了患者的治疗依从性, 降低了患者的生活质量。恶心/呕吐等症状的控制和预防已越来越受到重视。包括 5-羟色胺受体阻滞剂、NK-1 受体拮抗剂以及激素等药物的对症处理, 化疗相关恶心/呕吐反应已明显下降, 但仍存在部分顽固性呕吐、精神性呕吐和迟发性呕吐等治疗效果差等的问题。本研究旨在探讨奥氮平用于预防非小细胞肺癌化疗中顺铂方案所致恶心呕吐的临床疗效。

1 资料与方法

1.1 研究对象

2014 年 11 月至 2017 年 5 月住院的非小细胞肺癌接受含顺铂的双药联合化疗患者, 每周期化疗

作为一个独立周期病例。所有患者均为组织学或细胞学确诊的非小细胞肺癌病例。纳入/排除标准包括: (1) 足够的骨髓功能储备(中性粒细胞 $\geq 1.5 \times 10^9/L$; 血小板 $\geq 100 \times 10^9/L$; 血红蛋白 $\geq 90g/L$); (2) 足够的肾功能储备(血清肌酐 $\leq 1.5mg/dl$); (3) 肝功能储备(血清总胆红素 $\leq 1.5mg/dl$); (4) 心脏功能正常(无器质性病变, 左心室射血分数 $\geq 60\%$); (5) PS ≤ 2 分; (6) 化疗前 24h 无恶心、呕吐症状; (7) 意识清晰, 无中枢神经系统病变; (8) 无糖尿病病史; (9) 无自身免疫病史; (10) 除肿瘤相关疾病外, 无消化道其他病史; (11) 对奥氮平无过敏史; (12) 患者均在治疗前签署知情同意书。

本研究初始纳入 119 例病例, 1 例病例因化疗过程中感染发热导致化疗中断, 1 例病例因化疗过程中乏力明显导致化疗中断。符合方案 117 例患者, 随机分配至试验组 ($n=61$) 和对照组 ($n=56$)。试验组(奥氮平联合托烷司琼)男性 38 例, 女性 23 例, 年龄 41~71 岁。PS 评分 0 分 17 例, 1 分 35 例, 2 分 9 例。腺癌 39 例, 鳞癌 22 例。腺癌中 EGFR 突变型 15 例, 野生型 24 例。本研究为一线化疗 32 例, 二线化疗 26 例, 三线及以后 3 例。吸烟史 34 例, 无吸烟史 27 例。对照组(单用托烷司琼)男性 31 例, 女性

基金项目: 衢州市科技局资助项目(2016094)

通信作者: 陈建新, 主治医师, 硕士; 衢州市人民医院肿瘤内科, 浙江省衢州市柯城区钟楼底 2 号(324000); E-mail: cjsx8137@163.com; 王均惠, 医师, 硕士; 衢州市人民医院肿瘤放疗科, 浙江省衢州市柯城区钟楼底 2 号(324000); E-mail: wangjunhui7526@163.com

收稿日期: 2017-12-03; **修回日期:** 2018-04-17

25例,年龄42~67岁。PS评分为0分11例,1分32例,2分13例。腺癌31例,鳞癌25例。腺癌中EGFR突变型17例,野生型14例。本研究为一线化疗29例,二线化疗22例,三线及以后5例。有吸烟史37例,无吸烟史患者19例(Table 1)。

Table 1 Characteristics of patients in two groups

| Characteristics | Olanzapine + 5HT-3 group | 5HT-3 group | P |
|--------------------|--------------------------|-------------|-------|
| Gender | | | 0.446 |
| Male | 38 | 31 | |
| Female | 23 | 25 | |
| Age(years old) | | | 0.931 |
| Male | 56 (46~71) | 51(42~67) | |
| Female | 59 (41~68) | 55 (48~64) | |
| ECOG-PS | | | 0.380 |
| 0 | 17 | 11 | |
| 1 | 35 | 32 | |
| 2 | 9 | 13 | |
| Disease | | | 0.344 |
| AC | 39 | 31 | |
| SC | 22 | 25 | |
| EGFR status of AC | | | 0.172 |
| Positive | 15 | 17 | |
| Negative | 24 | 14 | |
| Lines of treatment | | | 0.681 |
| First line | 32 | 29 | |
| Second line | 26 | 22 | |
| Further line | 3 | 5 | |
| Smoking status | | | 0.253 |
| Smoking | 34 | 37 | |
| No smoking | 27 | 19 | |

1.2 方法

所有纳入患者采用简单随机数字法随机分配至试验组和对照组,并接受含顺铂(剂量强度 25mg/m², d₁₋₃)的双药联合化疗。试验组化疗第1天即开始在顺铂输注期间配合使用托烷司琼 5mg, d₁₋₅, 联合奥氮平 10mg, d₁₋₅ 呕吐预防方案。对照组化疗第1天开始在顺铂输注期间配合使用托烷司琼 5mg, d₁₋₅ 进行呕吐预防。在化疗药物输注中如出现恶心呕吐症状加重(NCI CTC 等级≥2级恶心或呕吐),允许即刻加强止吐处理。

1.3 观察指标

主要观察指标为恶心/呕吐症状的完全缓解率和生活质量改善情况。恶心/呕吐症状的发生及分级参考国立癌症研究所的常规毒性判定标准(NCI CTC version 3.0)版常见不良反应分级

标准。生活质量评估采用欧洲癌症研究和治疗组织肿瘤患者生存质量量表(EORTC QLQ C-30 version 3.0)进行问卷调查评估。

所有纳入患者在治疗开始第1天开始计算,第0(即化疗前)、5天(即化疗结束后)分别填写E-ORTC QLQ C-30 version 3.0 问卷调查表。第0~72h(即1~3天)发生的恶心/呕吐视为急性恶心/呕吐。第70~120h(即4~5天)发生的恶心/呕吐视为迟发性恶心/呕吐。所有恶心/呕吐的发生由患者报告、主管医师及护士核实,并参照NCI CTC version 3.0进行分级及记录。

生活质量评估采用欧洲癌症研究和治疗组织肿瘤患者生存质量量表(EORTC QLQ C-30 version 3.0)进行问卷调查评估,该表格由患者在第0、5天分别填写。

1.4 统计学处理

数据分析采用SPSS 17.0软件进行。患者基线水平均衡性评估及恶心/呕吐完全缓解率均采用 χ^2 检验。其中PS评分视为等级资料采用秩和检验。化疗前后的生活质量评分采用均数±标准差进行表示,并采用独立样本t检验。P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 奥氮平预防恶心/呕吐的疗效

奥氮平对预防恶心/呕吐症状的完全缓解情况见Table 2。试验组对于迟发性恶心/呕吐的预防效果更为明显(P<0.05)。迟发性恶心,试验组和对照组完全缓解率分别为71.05%和42.20%(P=0.003)。对于迟发性呕吐,试验组和对照组完全缓解率分别为79.14%和63.22%(P=0.037)。

2.2 化疗前后生活质量改变情况

对照组中总健康状况量表、躯体功能和角色功

Table 2 Complete response of chemotherapy-induced nausea and vomiting in two group

| Group | Complete response rate (%) | | | |
|------------------------|----------------------------|----------------|----------------|------------------|
| | Acute nausea | Acute vomiting | Delayed nausea | Delayed vomiting |
| Olanzapine+5-HT3 group | 86.15 | 82.91 | 71.05 | 79.14 |
| 5-HT group | 81.36 | 76.28 | 42.20 | 63.22 |
| χ^2 | 0.492 | 0.481 | 9.111 | 3.712 |
| P | 0.483 | 0.488 | 0.003 | 0.037 |

能在化疗后存在较为明显的恶化 ($P < 0.05$)。在试验组中, 相关生存质量未显示出明显恶化 ($P > 0.05$) (Table 3)。

Table 3 Mean changes of QOL scores before and after chemotherapy

| Index | Olanzapine + 5HT-3 group | | | | 5HT-3 group | | | |
|-----------------------|--------------------------|--------------------|-------|-------|---------------------|--------------------|-------|-------|
| | Before chemotherapy | After chemotherapy | t | P | Before chemotherapy | After chemotherapy | t | P |
| Global health | 5.36±1.13 | 5.18±1.06 | 0.887 | 0.377 | 5.49±0.89 | 4.77±1.24 | 3.629 | 0.000 |
| Physical functioning | 1.37±0.58 | 1.52±0.95 | 1.040 | 0.300 | 1.22±0.76 | 2.08±1.15 | 4.809 | 0.000 |
| Role functioning | 1.15±0.26 | 1.21±0.40 | 0.969 | 0.334 | 1.09±0.17 | 1.83±0.39 | 13.49 | 0.000 |
| Emotional functioning | 2.55±0.64 | 2.79±1.14 | 1.419 | 0.159 | 2.36±1.33 | 2.60±0.64 | 1.226 | 0.223 |
| Cognitive functioning | 1.05±0.22 | 1.09±0.17 | 1.093 | 0.276 | 1.14±0.17 | 1.17±0.20 | 0.876 | 0.383 |
| Social functioning | 2.76±0.35 | 2.52±0.88 | 1.968 | 0.051 | 3.14±0.27 | 3.22±0.31 | 1.492 | 0.139 |

2.3 奥氮平相关的不良反应

试验组嗜睡和头晕的发生率较对照组 (5HT-3) 明显增加 (均 $P < 0.001$), 其余如体重增加、食欲增加、肝功能损伤、便秘等方面在两组中未观察到显著性差异 (均 $P > 0.05$) (Table 4)。

Table 4 Adverse events in two group

| Adverse events | Olanzapine + 5HT-3 (n=61) | 5HT-3 (n=56) | χ^2 | P |
|-------------------|---------------------------|--------------|----------|-------|
| Somnolence | 39 | 5 | 37.648 | 0.000 |
| Weight gain | 14 | 8 | 1.436 | 0.231 |
| Dizziness | 43 | 19 | 15.669 | 0.000 |
| Constipation | 47 | 41 | 0.230 | 0.631 |
| Xerostomia | 15 | 9 | 1.299 | 0.254 |
| Appetite increase | 17 | 11 | 1.085 | 0.298 |
| ALT elevation | 26 | 31 | 1.895 | 0.169 |
| AST elevation | 19 | 18 | 0.013 | 0.908 |

3 讨论

目前在非小细胞肺癌中, 无论是围手术期或晚期患者化疗, 以顺铂为基础的双药联合化疗方案仍然是主体, 使大约 1/3 晚期患者可以从中获益^[2,3]。化疗所导致的恶心呕吐是化疗过程中难以回避的话题。相当部分的患者在接受化疗过程的同时可能存在不同程度的恶心/呕吐, 频繁而剧烈的呕吐会导致进食困难, 影响进食量, 并继而引发营养缺乏, 机体免疫力进一步下降, 严重者短期内还可能造成水、电解质紊乱, 酸碱平衡失调等危及患者生命^[4]。

化疗药物引起的恶心呕吐症状的机制较为复杂, 目前认为多数细胞毒药物会引起肠道黏膜细胞损伤, 尤其是从胃体至回肠段肠道黏膜上的嗜铬细胞的破坏, 导致细胞内 5-羟色胺的释放。5-羟色胺与其受体结合后, 产生神经冲动经迷走神经传导至中枢神经系统中的呕吐中枢, 最后导致呕吐的发生。同时, 化疗药物及其代谢产物还会刺激化学感受器, 并将信号传导至呕吐中枢, 继而引起恶心/呕吐症状的出现。目前研究认为参与呕吐发生的相关受体有组胺受体、毒蕈碱样受体、多巴胺受体、5-羟色胺受体等^[5]。此外, 包括视觉、嗅觉等感官因素和心理因素在内的精神因素通过大脑皮层反射也能加重恶心呕吐症状, P 物质通过 NK-1 受体在化疗相关性呕吐的发生方面也发挥着重要作用^[6]。

目前临床上应用较为广泛的止吐药物为 5-羟色胺受体阻滞剂、NK-1 受体拮抗剂以及激素类药物。其中以 5-羟色胺受体阻滞剂的使用最为广泛, 司琼类止吐药物可以控制大约 70% 急性呕吐的发生, 但仍有 30% 左右的急性呕吐和迟发性呕吐效果欠佳。NK-1 受体拮抗剂目前应用较多的是阿瑞匹坦, 其止吐效果确切, 尤其对于精神/心理性呕吐和迟发性效果良好, 但是其价格较高, 限制了其在基层医院的使用。地塞米松是较为常用的止吐类激素, 有研究认为其可能通过改变血脑屏障对清蛋白的通透性, 从而降低 5-羟色胺在化学感受器周围的浓度, 进而改善呕吐症状的发生^[7]。也有研究认为其仅仅是通过抑制免疫反应来实现止吐治疗^[8]。由于其良好的联合止吐效果, 美国临床肿瘤学协会建议激素联合其他机制止吐药物用于化疗期间的止吐处理^[9]。但同时, 对于糖尿病及高血压或部分自身免疫性疾病患者, 以及激素类药物禁止使用的患者, 止吐手段相对就单一, 止吐效果难以保证。

本研究结果显示在非小细胞肺癌患者接受铂二联方案化疗中, 5-羟色胺受体阻滞剂联合奥氮平能较为明显地改善恶心/呕吐症状的发生, 尤其是用于迟发性呕吐的预防方面存在较大的临床应用价值, 其较对照组能降低 28.85% 的迟发性恶心发生率 ($P =$

0.003)和 15.92%的迟发性呕吐发生率($P=0.037$)。该研究结果与类似的相关研究结果相吻合^[10-12]。

在奥氮平用于预防化疗相关恶心呕吐等的症状控制相关临床研究中,部分研究也探讨了奥氮平剂量从 2.5mg/d 至 10mg/d 不等。一项 II 期临床研究采用奥氮平 2.5mg/d 或 5mg/d 探讨奥氮平用于预期性和突破性化疗相关恶心呕吐的疗效,结果显示在止吐药物治疗失败后给予奥氮平解救治疗,恶心和呕吐的 CR 率分别为 100%和 35%^[13]。2016 年发表在新英格兰杂志上的奥氮平 III 期临床研究进一步证实了奥氮平在化疗相关性呕吐方面的疗效,但该研究中奥氮平用量为 10mg/d,同时该研究结果提示奥氮平 10mg/d 的剂量强度下并未观察到严重不良反应(SAE)的发生,这也是本研究参考其剂量强度的依据之一^[14]。总体而言,如果 5mg/d 的剂量强度能达到预期的止吐疗效,低剂量使用可能进一步降低不良反应的发生率,尤其是在年老体弱等患者群体中^[15]。因此,未来的相关研究可能会从奥氮平不同剂量强度对于预防化疗相关性恶心呕吐的疗效和安全性等方面进行探讨。

本研究同时通过问卷调查的形式观察了两组患者在化疗前后的生存质量情况。结果显示对照组(在包括总健康状况量表、躯体功能和角色功能等方面均有较为明显的恶化($P<0.05$),但在试验组中(即奥氮平联合托烷司琼),化疗前后所观察的相关心理和躯体功能方面均维持在较好的水平($P>0.05$),提示奥氮平通过预防恶心/呕吐的发生,从而维持了肿瘤患者的生存质量,但远期生存是否因此而有改善仍需要相关的临床研究设计进行远期的探讨。

总之,奥氮平联合 5-羟色胺受体阻滞剂在非小细胞肺癌患者接受顺铂方案化疗进程中可能引起恶心/呕吐症状的预防方面存在一定的应用价值。

参考文献:

[1] Wisner W, Berger A. Practical management of chemotherapy-induced nausea and vomiting [J]. *Oncology (Williston Park)*, 2005, 19(5): 637-645.

[2] Nakashima K, Murakami H, Yokoyama K, et al. A phase II study of palonosetron, aprepitant, dexamethasone and olanzapine for the prevention of cisplatin-based chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients with thoracic malignancy[J]. *Jpn J Clin Oncol*, 2017, 47(9): 840-843.

[3] Fisher MD, D'orazio A. Phase II and III trials: compari-

son of four chemotherapy regimens in advanced non-small-cell lung cancer(ECOG 1594)[J]. *Clin Lung Cancer*, 2000, 2(1): 21-22.

- [4] 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.
- [5] Gregory RE, Ettinger DS. 5-HT₃ receptor antagonists for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting. a comparison of their pharmacology and clinical efficacy[J]. *Drugs*, 1998, 55(2): 173-189.
- [6] Munoz M, Gonzalez-Ortega A, Covenas R. The NK-1 receptor is expressed in human leukemia and is involved in the antitumor action of aprepitant and other NK-1 receptor antagonists on acute lymphoblastic leukemia cell lines[J]. *Invest New Drugs*, 2012, 30(2): 529-540.
- [7] Zhu M, Zhou C, Huang B, et al. Granisetron plus dexamethasone for prevention of postoperative nausea and vomiting in patients undergoing laparoscopic surgery: a meta-analysis[J]. *J Int Med Res*, 2017, 45(3): 904-911.
- [8] Chu CC, Hsing CH, Shieh JP, et al. The cellular mechanisms of the antiemetic action of dexamethasone and related glucocorticoids against vomiting [J]. *Eur J Pharmacol*, 2014, 722: 48-54.
- [9] Azzoli CG, Giaccone G, Temin S. American society of clinical oncology clinical practice guideline update on chemotherapy for stage IV non-small-cell lung cancer[J]. *J Oncol Pract*, 2010, 6(1): 39-43.
- [10] Navari RM, Loprinzi Ch L. Olanzapine for chemotherapy-induced nausea and vomiting[J]. *N Engl J Med*, 2016, 375(14): 1396.
- [11] Deremer DL, Clemmons AB, Orr J, et al. Emerging role of olanzapine for prevention and treatment of chemotherapy-induced nausea and vomiting[J]. *Pharmacotherapy*, 2016, 36(2): 218-229.
- [12] Sato J, Kashiwaba M, Komatsu H, et al. Effect of olanzapine for breast cancer patients resistant to triplet antiemetic therapy with nausea due to anthracycline-containing adjuvant chemotherapy[J]. *Jpn J Clin Oncol*, 2016, 46(5): 415-420.
- [13] Chiu L, Chow R, Popovic M, et al. Efficacy of olanzapine for the prophylaxis and rescue of chemotherapy-induced nausea and vomiting(CINV): a systematic review and meta-analysis[J]. *Support Care Cancer*, 2016, 24(5): 2381-2392.
- [14] Navari RM, Qin R, Ruddy KJ, et al. Olanzapine for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting [J]. *N Engl J Med*, 2016, 375(2): 134-142.
- [15] Abe M, Hirashima Y, Kasamatsu Y, et al. Efficacy and safety of olanzapine combined with aprepitant, palonosetron, and dexamethasone for preventing nausea and vomiting induced by cisplatin-based chemotherapy in gynecological cancer: KCOG-G1301 phase II trial[J]. *Support Care Cancer*, 2016, 24(2): 675-682.