



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2023.05.020

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2023.05.020

· 临床诊疗指南解读 ·

《中国肿瘤药物治疗相关恶心呕吐防治专家共识(2022 年版)》 解读

程颖 柳菁菁

【摘要】 肿瘤药物治疗所致的恶心呕吐是肿瘤患者治疗过程中常见且最为困扰的不良反应,也是很多患者恐惧抗肿瘤治疗的重要原因之一,采取积极、合理的措施来预防和处理抗肿瘤药物治疗所致恶心呕吐是肿瘤支持治疗的重要环节。2022 年中国抗癌协会肿瘤临床化疗专业委员会和目前多部指南或共识对抗肿瘤药物相关恶心呕吐的分类、预防和治疗提出了指导意见。2022 年来自全国的肿瘤专家共同撰写了《中国肿瘤药物治疗相关恶心呕吐防治专家共识(2022 年版)》,本共识内容既与国际上重要指南和共识保持一致,又充分结合了我国的临床实践经验,对我国抗肿瘤药物治疗相关恶心呕吐的防治起到了积极的促进作用,本文从发病机制、药物研发进程、临床合理应用等几个方面对本共识进行解读。

【关键词】 肿瘤; 恶心; 呕吐; 预防; 治疗

【中图分类号】 R730.59

【文献标识码】 A

恶心呕吐是肿瘤药物治疗中最为常见的不良反应之一,尤其是化疗所致恶心呕吐(CINV),一直是困扰患者和医生的共同难题。由中国抗癌协会肿瘤临床化疗专业委员会和中国抗癌协会肿瘤支持治疗专业委员会组织撰写的《中国肿瘤药物治疗相关恶心呕吐防治专家共识(2022 年版)》已发表在中华医学杂志(2022 年第 102 卷第 39 期,以下简称本共识)^[1],本共识是在《肿瘤药物治疗相关恶心呕吐防治中国专家共识(2019 年版)》基础上进行的首次更新,不仅新增了 3 年来国内外止吐新药的最新循证医学证据,而且结合了国内临床实践经验,具有中国特色和可及性,内容更为细化和全面,对临床的指导性和实用性较强。本文从发病机制、药物研发进程、临床合理应用等几个方面对本共识进行解读。

一、恶心呕吐的发生机制和分类

恶心的病理生理学机制尚不完全清楚,其为患者的一种主观症状^[2]。化疗药物引发的呕吐反应是由血清素、P 物质和多巴胺等神经递质释放引起,分别激活中枢神经系统和周围神经系统的 5-羟色胺-3(5-HT₃)、神经激肽-1(NK-1)和多巴胺 2 型受体^[3]。恶心呕吐根据发生时间和治疗效果分为急性、延迟性、预期性、爆发性和难治性 5 类。急性呕吐(化疗开始 24 h 以内)主要由胃肠道中的肠色素细胞释放血清素引发,其次是肠道中 5-HT₃ 受体的激活。延迟性呕吐(化疗开始 24 h 之后)主要是通过脑内 P 物质释放激活 NK-1 受体引发。预期性呕吐与条件反射的形成有关,常以恶心为主。

二、恶心呕吐防治在肿瘤治疗中的必要性

抗肿瘤治疗后的恶心呕吐是临床常见的不良反应,不仅易造成患者机体脱水、电解质紊乱、营养失衡、体力和体重下降,严重的还会造成食管黏膜撕裂等后果。此外,也会对患者心理和情感产生明显的负面影响,导致其畏惧、依从性下降甚至拒绝抗肿瘤治疗。较为严重者还可能导致药物减量或延迟给药,进而影响肿瘤药物疗效,缩短患者生存期。因此,在临床实践中加强对抗肿瘤治疗所致恶心呕吐的全程管理,积极、合理、充分地预防和处理,是保证患者顺利接受和完成抗肿瘤治疗、改善治疗期间生活质量、提高诊治满意度和幸福感的重要环节之一,对肿瘤患者的治疗意义重大。因此,在本共识中特别强调了“预防用药”是抗肿瘤药物治疗相关恶心呕吐治疗原则的关键,在止吐方案的选择上要基于抗肿瘤药物的致吐风险分级,并充分评估患者的高危因素和伴随疾病,实施个体化用药并在患者的治疗过程中进行全程管理,及时、动态调整止吐用药方案,以期达到最佳治疗效果。

三、CINV 防治药物的研发进程

许多具有不同作用机制的止吐剂已被开发用于 CINV,其中大多数通常作为预防性药物,本共识中列出了目前临床常用的止吐药物种类。上个世纪 60~70 年代,多巴胺受体拮抗剂如甲氧氯普胺和丙氯哌嗪是治疗 CINV 的主要药物,但这些药物常引发锥体外系症状、肌张力障碍和嗜睡等不良反应^[4]。随后,地塞米松联合疗法被证实可有效防治 CINV,并逐渐替代多巴胺受体拮抗剂成为临床首选药物^[5],但糖皮质激素长期使用会导致失眠、高血糖、体重增加、躁动、上腹不适等不良反应。此外,苯二氮卓类抗精神病药物奥氮平和米氮平在预防急性和延

基金项目:吉林省重大疾病防治重大科技专项项目(20210303002SF)

作者单位:130000 长春,吉林省肿瘤医院胸部肿瘤内科

通讯作者:程颖, E-mail:jl_cheng@163.com

迟性恶心呕吐中显示出显著疗效^[6]。20 世纪 90 年代初,5-HT₃ 受体拮抗剂逐渐进入临床,昂丹司琼、格拉司琼、托烷司琼和多拉司琼等第一代药物与地塞米松的联合方案可选择性阻断外周和中枢的 5-HT₃ 受体,对于急性 CINV 更有效,且不良反应较轻,主要表现为头痛、便秘、肝酶升高,从而成为临床防治 CINV 的首选方案^[7]。随着临床对 CINV 防治的进一步关注重视,进一步研发出亲和力更高、半衰期更长的第二代 5-HT₃ 受体拮抗剂帕洛诺司琼,除急性 CINV 外,对于延迟性 CINV 也有效果。与此同时,NK-1 受体拮抗剂阿瑞吡坦、福沙吡坦和罗拉吡坦也相继问世^[8],这些药物被推荐与 5-HT₃ 拮抗剂及地塞米松联合使用,最常见的不良反应包括疲劳、头痛、厌食、腹泻、打嗝和肝酶升高。虽然防治 CINV 的药物在不断更新,但在临床应用过程中仍面临诸多挑战,二药联合(5-HT₃ 受体拮抗剂+地塞米松/5-HT₃ 受体拮抗剂+NK-1 受体拮抗剂)、三药联合(5-HT₃ 受体拮抗剂+地塞米松+NK-1 受体拮抗剂)方案由于用药相对复杂,NK-1 抑制剂药费负担等原因,降低了患者的依从性,导致对于 CINV 的提前预防不足进而影响了用药效果。2014 年,同时阻断 NK-1/5-HT₃ 受体双通道的口服复方制剂奈妥匹坦/帕洛诺司琼(NEPA)问世,“NEPA±激素”的疗法为患者提供了疗效更强、性价比更高、用药更为方便的治疗选择。

四、抗肿瘤药物相关恶心呕吐治疗的临床合理应用

1. 预防用药的策略选择:预防性使用止吐药物是最为有效的控制抗肿瘤药物相关恶心呕吐的方法。在临床中,CINV 的预防需要精准化管理,患者治疗的全程均应进行风险评估,充分考虑患者的抗肿瘤药物种类、剂量、给药方式、联合用药方案、自身因素、特殊病史、应用场景等,以预防为主。

本共识对于单日和多日抗肿瘤治疗方案在预防给药模式的选择上有所差异。单日静脉抗肿瘤治疗方案所致的急性和延迟性恶心呕吐的治疗,如果患者接受高致吐风险药物,通常推荐采用“5-HT₃ 受体拮抗剂+NK-1 受体拮抗剂+地塞米松”、“帕洛诺司琼+奥氮平+地塞米松”的三联方案,或“5-HT₃ 受体拮抗剂+NK-1 受体拮抗剂+奥氮平+地塞米松”的四联方案。在阿瑞匹坦的 052 研究中,高致吐药物治疗的患者接受阿瑞匹坦+昂丹司琼+地塞米松方案在第 1~5 日完全缓解率显著高于昂丹司琼+地塞米松组(72.7%比 52.3%)^[9]。EASE 研究结果提示,与昂丹司琼和地塞米松联用比较,单剂量福沙吡坦和阿瑞匹坦联用止吐治疗效果相等^[10]。2 项随机 III 期研究结果显示,罗拉匹坦或安慰剂与格拉司琼和地塞米松联用在高致吐性顺铂化疗后的高危期(120 h)内,罗拉吡坦在预防化疗诱导的恶心呕吐方面表现更优^[11]。在 1 项随机 III 期试验中,研究者比较奥氮平与安慰剂、地塞米松、阿瑞吡坦或福沙吡坦及 5-HT₃ 受体拮抗剂联合使用疗效,结果显示与安慰剂相比,接受高致吐性化疗药物的患者使用奥氮平可显著改善恶心的完全缓解率,因此本共识推荐当患者使用经典三药方案仍出现暴发性或难治性恶心呕吐,推荐在原方案基础上增加奥氮平^[12]。

对于接受中致吐风险药物患者,“5-HT₃ 受体拮抗剂+地塞米松”的二联方案为标准推荐,其中已有多项临床研究证明二代 5-HT₃ 受体拮抗剂帕洛诺司琼的优越性^[13]。纳入 4 项应用

帕洛诺司琼随机、双盲 III 期临床研究的 Meta 分析表明,在延迟期及全程(给予抗肿瘤药物 0~120 h),帕洛诺司琼预防 CINV 的完全缓解率、完全控制率均优于一代 5-HT₃ 受体拮抗剂。在患者呕吐次数方面,帕洛诺司琼在急性期、延迟期及全程也较优。另外一项 Meta 分析也得到相似结论,在急性期、延迟期及全程的 CINV 完全缓解率和完全控制率方面,帕洛诺司琼组更有效,并能显著减少解救性治疗需求;在两种治疗方案中均观察到便秘、头痛和腹泻等不良反应,但帕洛诺司琼引起的头晕更少,在平均 QTc 间期延长方面也更安全^[14]。格拉司琼透皮贴剂是格拉司琼预防化疗相关呕吐的新剂型,其作用持续时间长达 5 日,血药浓度更稳定、耐受性更好,基于上述原因帕洛诺司琼和格拉司琼透皮贴剂被作为优选推荐。对于低致吐风险方案,本共识推荐使用单一止吐药物即可,而接受轻微致吐风险方案患者,如无恶心呕吐病史,一般不推荐常规预防性止吐。

对于接受多日静脉抗肿瘤药物所致急性和延迟性恶心呕吐的预防,本共识指出自治疗后第 2 日起,每日均存在急性和延迟性恶心呕吐的双重风险,难以对每日止吐方案作出特定推荐,必须依据患者具体情况制定方案。推荐“5-HT₃ 受体拮抗剂+地塞米松”方案,如患者接受中-高致吐风险药物治疗,可采用“5-HT₃ 受体拮抗剂+NK-1 受体拮抗剂+地塞米松”预防治疗。

2. 地塞米松的合理应用:在临床预防 CINV 方案中,地塞米松给药剂量不足或过量等问题均可引起预防 CINV 尤其是延迟性 CINV 效果不佳或出现地塞米松相关不良反应。本共识中特别指出阿瑞匹坦、福沙吡坦、NEPA 与地塞米松联用会不同程度增加地塞米松血药浓度,因此本共识强调上述药物联用时,应减少地塞米松给药剂量。由于 2 项 Meta 分析结果显示,单日或 3 日地塞米松与帕洛诺司琼联合治疗恶心呕吐的完全缓解率比较差异无统计学意义^[15],所以对于在接受中度致吐风险药物治疗时,或患者存在使用糖皮质激素禁忌证时,可考虑减少地塞米松剂量。此外,近年来地塞米松对于免疫检查点抑制剂疗效的影响也是临床热点话题,一项大样本回顾性研究证实低剂量糖皮质激素不影响免疫治疗疗效,因此地塞米松可用于免疫联合方案的预防性止吐治疗^[16]。但因研究者在一项 II 期研究中发现,大剂量糖皮质激素显著降低了嵌合抗原受体 T 细胞(CAR-T)的活性从而影响疗效,所以本共识特别指出在 CAR-T 治疗前 3~5 日至治疗结束后 90 日内,不推荐使用糖皮质激素^[17]。此外,还需注意地塞米松不仅用于 CINV 防治,还用于淋巴瘤等疾病的治疗、某些化疗药物预处理、药物过敏及其他药物不能控制的发热等情况,这些情况下,如需使用地塞米松防治 CINV,应注意调整给药剂量或不额外加用。

3. 奥氮平的合理应用:奥氮平为苯二氮卓类药物,可同时抑制多种神经递质,包括多巴胺、5-HT、儿茶酚胺、乙酰胆碱及组胺。虽然奥氮平是非典型抗精神病药物,但因其其在 CINV 中的止吐作用已被诸多权威机构和指南推荐应用于单日化疗引起的恶心、呕吐治疗方案。既往多项研究表明,奥氮平 10 mg 与标准止吐方案联用可提高 CINV 控制率,但奥氮平常见不良反应为嗜睡和镇静,影响其临床应用。III 期研究 J-FORCE 探讨了标准三联止吐方案(阿瑞匹坦、帕洛诺司琼及地塞米松)+奥氮平/安慰剂预防顺铂所致延迟期恶心呕吐疗效,结果显示奥氮

平 5 mg 与标准三联止吐方案联用可明显提高延迟期恶心呕吐控制率,为含顺铂的高致吐风险化疗方案提供了一个有效的预防延迟性 CINV 方法,嗜睡不良反应较既往发生率降低^[18]。但即使使用含奥氮平的四联止吐方案,仍有接近半数患者在顺铂化疗后发生延迟性恶心呕吐,预防延迟性 CINV 方案仍值得进一步探索。此外,目前奥氮平联合三联止吐方案对单日化疗引起的恶心已取得较好的临床治疗效果,但多日化疗止吐方案仍有待探索。我国学者开展的Ⅲ期 OFFER 研究探讨了奥氮平联合三联止吐方案预防高致吐药物多日化疗引起恶心呕吐的疗效,考虑到我国人均体重较小及药物导致的眩晕、嗜睡等不良反应,将奥氮平剂量调整为 5 mg,睡前服用,研究表明奥氮平联合三联止吐方案预防多日化疗引起的呕吐效果明显优于安慰剂组,明显改善第 3、4 日出现恶心呕吐情况^[19]。而第 1、2 日恶心呕吐的完全缓解与采用三联 + 安慰剂组相比并无太大差异,表明奥氮平联合三联止吐方案不但能解决既往三联止吐方案能解决的 CINV 急性期问题,还能明显缓解 CINV 延迟期问题。

4. 儿童抗肿瘤药物所致恶心呕吐的预防:在本共识更新部分中加入了儿童抗肿瘤药物所致恶心呕吐的预防推荐。相较于成人,目前儿童相关研究较少,本共识对接受高致吐风险方案的儿童推荐采用 5-HT₃ 受体拮抗剂 + 地塞米松 + NK-1 受体拮抗剂(阿瑞匹坦/福沙匹坦)进行预防治疗^[20]。在一项帕洛诺司琼对比昂丹司琼治疗儿童的研究中,帕洛诺司琼组前 3 日呕吐明显减轻,前 4 日恶心程度明显减轻,两组均有较好的安全性。一项Ⅲ期研究在儿童肿瘤患者中比较了阿瑞匹坦或安慰剂联合昂丹司琼的疗效,允许给予地塞米松,结果显示阿瑞匹坦与昂丹司琼联合或不联合地塞米松可有效预防中度或高度致吐性化疗的儿科患者化疗引起的恶心呕吐^[21]。另外一项随机双盲Ⅲ期研究也证实了福沙匹坦在儿童肿瘤患者 CINV 预防中的疗效,急性期、延迟期福沙匹坦组的完全缓解率均明显高于安慰剂组^[22]。目前尚未有临床证据支持其他 NK-1 受体拮抗剂用于儿童肿瘤药物治疗的止吐预防。本共识还指出,对于接受轻微-低致吐风险药物治疗的儿童患者,目前针对性的相关临床研究较少,缺乏足够的高级别证据。因此,本共识推荐接受低致吐风险方案治疗的儿童患者采用 5-HT₃ 受体拮抗剂单药治疗,轻微致吐风险方案的儿童不推荐采用常规预防性止吐治疗,未来还需开展更多的研究、提供更多循证医学证据,以进一步指导临床。

五、结语

近年来,肿瘤治疗的药物和模式日新月异,但药物所致恶心呕吐仍是肿瘤治疗中常见的问题,做好抗肿瘤药物治疗相关恶心呕吐治疗的全程管理也是提高疗效、改善生活质量、推进合理用药的重要环节。临床医生应及时关注全程管理中未被满足的需求,遵照指南的同时也需要注重个体化,从用药选择、可及性、性价比等方面进行全方位考量,此外还需要医生、护士、药师、患者及家属的通力合作,从用药、饮食、康复、心理、随访等多方面加强规范化管理,推动恶心呕吐防治的全程管理落地,提高患者生存质量。

参 考 文 献

[1] 中国抗癌协会肿瘤临床化疗专业委员会,中国抗癌协会肿瘤支持

- 治疗专业委员会. 中国肿瘤药物治疗相关恶心呕吐防治专家共识(2022 年版)[J]. 中华医学杂志, 2022, 102(39): 15.
- Bošnjak SM, Gralla RJ, Schwartzberg L. Prevention of chemotherapy-induced nausea; the role of neurokinin-1 (NK1) receptor antagonists[J]. Support Care Cancer, 2017, 25(5): 1661-1671.
- Andrews PL, Sanger GJ. Abdominal vagal afferent neurones: an important target for the treatment of gastrointestinal dysfunction[J]. Curr Opin Pharmacol, 2002, 2(6): 650-606.
- Bošnjak SM, Gralla RJ, Schwartzberg L. Prevention of chemotherapy-induced nausea; the role of neurokinin-1 (NK1) receptor antagonists[J]. Support Care Cancer, 2017, 25(5): 1661-1671.
- Shankar S, Roy A, Malik PK, et al. Rath, Prevention of chemotherapy induced nausea and vomiting in cancer patients[J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2015, 16(15): 6207-6213.
- Bymaster FP, Falcone JF, Bauzon D, et al. Potent antagonism of 5-HT(3) and 5-HT(6) receptors by olanzapine[J]. Eur J Pharmacol, 2001, 430(2-3): 341-349.
- Rao KV, Faso A. Chemotherapy-induced nausea and vomiting: optimizing prevention and management[J]. Am Health Drug Benefits, 2012, 5(4): 232-240.
- Rojas C, Raje M, Tsukamoto T, et al. Molecular mechanisms of 5-HT(3) and NK(1) receptor antagonists in prevention of emesis[J]. Eur J Pharmacol, 2014, 722: 26-37.
- Hesketh PJ, Grunberg SM, Gralla RJ, et al. Aprepitant Protocol 052 Study Group. 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.
- Grunberg S, Chua D, Maru A, et al. Single-dose fosaprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting associated with cisplatin therapy: randomized, double-blind study protocol-EASE[J]. J Clin Oncol, 2011, 29(11): 1495-1501.
- Rapoport BL, Chasen MR, Gridelli C, et al. Safety and efficacy of rolapitant for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting after administration of cisplatin-based highly emetogenic chemotherapy in patients with cancer: two randomised, active-controlled, double-blind, phase 3 trials[J]. Lancet Oncol, 2015, 16(9): 1079-1089.
- 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.
- Gupta K, Walton R, Kataria SP. Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting: Pathogenesis, Recommendations, and New Trends[J]. Cancer Treat Res Commun, 2021, 26: 100278.
- Davolos FJC, Modolo NS, Braz LG, et al. Palonosetron versus ondansetron for prophylaxis of postoperative nausea and vomiting in laparoscopic cholecystectomy: a non-inferiority randomized controlled trial[J]. Braz J Anesthesiol, 2021. [Epub ahead of print]
- Celio L, Bonizzi E, Zattarin E, et al. Impact of dexamethasone-sparing regimens on delayed nausea caused by moderately or highly emetogenic chemotherapy: a meta-analysis of randomised evidence[J]. BMC Cancer, 2019, 19(1): 1268.
- Arbour KC, Mezquita L, Long N, et al. Impact of baseline steroids on efficacy of programmed cell death1 and programmed deathligand 1 blockade in patients with nonsmallcell lung cancer[J]. J Clin Oncol, 2018, 36(28): 2872-2878.
- Bonifant CL, Jackson HJ, Brentjens RJ, et al. Toxicity and management in CAR T-cell therapy[J]. Mol Ther Oncolytics, 2016, 3: 16011.
- Hashimoto H, Abe M, Tokuyama O, et al. Olanzapine 5 mg plus standard antiemetic therapy for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting (J-FORCE): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial[J]. Lancet Oncol, 2020, 21(2): 242-249.
- Zhao Y, Yang Y, Gao F, et al. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial of olanzapine plus triple antiemetic regimen for the prevention of multiday highly emetogenic chemotherapy-induced nausea and vomiting (OFFER study)[J]. EcclinicalMedicine, 2022, 55: 101771.
- Sepúlveda-Vildósola AC, Betanzos-Cabrera Y, Lastiri GG, et al. Palonosetron hydrochloride is an effective and safe option to prevent chemotherapy-induced nausea and vomiting in children[J]. Arch Med Res, 2008, 39(6): 601-606.
- Kang HJ, Loftus S, Taylor A, et al. Aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in children: a randomised, double-blind, phase 3 trial[J]. Lancet Oncol, 2015, 16(4): 385-394.
- Radhakrishnan V, Joshi A, Ramamoorthy J, et al. Intravenous fosaprepitant for the prevention of chemotherapy-induced vomiting in children: A double-blind, placebo-controlled, phase III randomized trial[J]. Pediatr Blood Cancer, 2019, 66(3): e27551.

(收稿日期: 2023-02-20)

(本文编辑: 余晓曼)