

· 论 著 ·

雷替曲塞以腹腔/静脉给药途径治疗结直肠癌腹水的疗效比较

徐建军, 刘殿明

〔摘要〕 **目的** 探讨雷替曲塞以腹腔/静脉给药途径治疗结直肠癌腹水的疗效。**方法** 经病理或细胞学确诊的 50 例晚期结直肠癌腹水患者分为观察组($n=25$)和对照组($n=25$)。观察组方案:雷替曲塞 3 mg/m^2 腹腔灌注,奥沙利铂 120 mg/m^2 静滴。对照组方案:雷替曲塞 3 mg/m^2 静滴,奥沙利铂 120 mg/m^2 静滴。两方案均 3 周为 1 周期,每周期评价不良反应,每 3 个周期评价疗效,直至疾病进展或毒性不能耐受,最多治疗 12 个周期,比较两组的有效率(RR)、疾病控制率(DCR)、中位肿瘤进展时间(mTTP)及不良反应发生率。**结果** 两组 RR 分别为 20% 和 8% ($P<0.05$),DCR 分别为 92% 和 84% ($P>0.05$) 及 mTTP 分别为 4.5 个月和 3.6 个月 ($P<0.05$)。观察组 1、2 级丙氨酸氨基转移酶(ALT)和天冬氨酸氨基转移酶(AST)升高发生率为 4%,对照组为 24% ($P<0.05$);对照组 1、2 级中性粒细胞减少、口腔黏膜炎的发生率(分别为 48% 与 32%),均高于观察组(20% 与 8%) ($P<0.05$)。**结论** 雷替曲塞腹腔给药疗效优于静脉给药,不良反应更轻,可以作为结直肠癌晚期腹水的有效姑息治疗方案。

〔关键词〕 结直肠肿瘤;药物疗法;雷替曲塞

〔中图分类号〕 R735.34 **〔文献标志码〕** A doi:10.3969/j.issn.1672-271X.2014.06.012

Raltitrexed intraperitoneal/intravenous route of administration, the efficacy of the treatment of colorectal cancer ascites comparison

XU Jian-jun, LIU Dian-ming. Department of General Surgery, 455 Hospital of PLA, Shanghai 200052, China

〔Abstract〕 **Objective** To investigate the effect in peritoneal/intravenous route of administration for the treatment of colorectal cancer ascites by raltitrexed. **Methods** There were histologically or cytologically diagnosed 50 cases of advanced colorectal cancer patients with ascites, which were divided into the trial group ($n=25$) and the control group ($n=25$). The trial group: raltitrexed 3 mg/m^2 intraperitoneal perfusion, oxaliplatin intravenous infusion of 120 mg/m^2 , the first day. The control group: raltitrexed intravenous infusion of 3 mg/m^2 . Oxaliplatin intravenous infusion of 120 mg/m^2 , the first day. The two group were 3 weeks for 1 cycles, and toxicity and curative effect were evaluated every cycle and every 3 cycles until disease progression or intolerant toxicity. The maximum was 12 cycles of treatment. To compared response rate (RR), disease control rate (DCR), the median progression (mTTP) and adverse effects rate of two groups. **Results** RR of two groups was 20% and 8% ($P<0.05$), DCR was 92% and 84% ($P>0.05$) and mTTP was 4.5 months and 3.6 months ($P<0.05$). 1, 2 level incidence of ALT (alanine aminotransferase) and AST (aspartate aminotransferase) of the trial group was 4%, lower than 24% of the control group ($P<0.05$); 1, 2 level neutropenia and mucositis incidence rates of the control group were 48% and 32%, the rates of the trial group were 20% and 8%, the rates of the control group were higher than that of the trial group ($P<0.05$). **Conclusion** The effect of raltitrexed celiac injection was better than intravenous administration, and toxicity was lighter, so it can be used as an effective palliative treatment options for metastatic colorectal cancer in advanced ascites.

〔Key words〕 colorectal cancer; drug therapy; raltitrexed

结直肠癌(colorectal carcinoma, CRC)是最常见的恶性肿瘤之一,术后复发率高,化疗是复发晚期 CRC 的主要治疗手段,以伊立替康或奥沙利铂为主的联合化疗用于晚期结直肠癌初始治疗已被广泛采纳^[1-2]。腹水是影响晚期 CRC 患者生存的主要病痛之一。雷替曲塞(Raltitrexed)是一种喹啉叶酸类似物,属于细胞毒性抗癌药物,为新型的抗肿瘤药物,与 5-氟尿嘧啶(5-Fu)都是通过抑制胸苷酸合成

酶起作用。王佳蕾等^[2]和 Liu 等^[3]的Ⅲ期临床试验显示,雷替曲塞组和 5-氟尿嘧啶组的晚期结直肠癌患者生存期分别为 10.9~12.3 个月和 10.1~10.2 个月,两者有效性相当,但雷替曲塞组不良反应更轻,与 5-氟尿嘧啶相比雷替曲塞具有更强的抗人结肠癌肿瘤细胞的活性。另有报道^[4-6]以雷替曲塞为主腹腔给药,或者以腹腔/静脉给药途径治疗晚期大肠癌可改善生活质量和生存获益。为了探讨雷替曲塞治疗结直肠癌腹水的有效性,我们选择经腹腔/静脉给药途径的化疗方案治疗晚期 CRC 腹水患者,

观察其近期疗效,评价有效率(RR)、疾病控制率(DCR)、中位进展期(mTTP)以及 2 种给药途径的不良反应。现将结果报告如下。

1 对象与方法

1.1 对象 选择 2012 年 1 月 - 2014 年 1 月收治的经病理或细胞学检查确诊的 CRC 50 例,所有患者均符合下列条件:①有可测量实体瘤病灶。②B 超或 CT 检查有腹水,可测量腹围及体重。③预计生存期≥3 个月。④血红蛋白≥95 g/L;白细胞≥4.0 × 10⁹/L;血小板≥100 × 10⁹/L。⑤天冬氨酸氨基转移酶(AST)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)≤2.5 倍正常上限值(有肝转移者≤5 倍正常上限值);血清总胆红素≤1.5 倍正常上限值(有肝转移者≤2.5 倍正常上限值);血清肌酐<正常上限的 1.5 倍,血常规、肝肾功能正常,无化疗禁忌证。且经多个方案化疗后耐药(治疗曾有效,但在 6 个月内进展)的晚期 CRC 病例(均为Ⅳ期),年龄 43 ~ 75 岁,中位年龄 56 岁。分为腹腔组(观察组)和静脉组(对照组)。观察组:25 例,男 16 例,女 9 例,年龄 46 ~ 69 岁,平均年龄 59.1 岁;结肠癌 15 例,直肠癌 10 例;远处转移 23 例,其中肝转移 15 例,盆腔 0 例,淋巴结 11 例,骨转移 2 例;ECOG^[7]评分:0 分 5 例,1 分 20 例。对照组:25 例,男 15 例,女 10 例,年龄 43 ~ 75 岁,平均年龄 54.4 岁;结肠癌 13 例,直肠癌 12 例;远处转移 24 例,其中肝转移 6 例,盆腔 8 例,淋巴结 10 例,骨转移 4 例;ECOG 评分:0 分 6 例,1 分 19 例。两组差异无统计学意义($P > 0.05$)

1.2 治疗方法 观察组以雷替曲塞 3 mg/m² 腹腔灌注,奥沙利铂 120 mg/m² 静滴。对照组以雷替曲塞 3 mg/m² 与奥沙利铂 120 mg/m² 静滴。两方案均一天内完成,3 周为 1 周期。每 3 周期评价疗效,直至疾病进展或毒性不能耐受,最多治疗 12 个周期。

1.3 疗效和不良反应评价 治疗前后均进行血常规肝肾功能和心电图等检查,每 2 个周期进行 CT 或 MRI 检查以评价疗效。近期疗效按实体瘤评价标准^[7]分为缓解(CR)、有效率(RR)、稳定(SD)和进展(PD),以 CR + PR = RR,以 CR + PR + SD = 疾病控制率(DCR)。不良反应按照美国国立癌症研究所常见毒性分级标准(NCI-CTC)4.0 版^[8]分为 0 ~ 4 级,每周评价不良反应。以 CT 测量病灶的最大直径判断疗效,并定期测量腹围及体重。

1.4 统计学处理 采用 SPSS 13.0 软件处理,组间率(%)的比较用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 近期疗效 观察组 CR 1 例,PR 4 例,SD 18 例,PD 2 例;对照组 PR 2 例,SD 19 例,PD 4 例。两组 RR 分别为 20% 和 8% ($P < 0.05$),DCR 分别为 92% 和 84% ($P > 0.05$),中位肿瘤进展时间(mTTP)观察组从治疗到疾病进展平均时间为 4.5 个月,对照组为 3.6 个月,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。

2.2 不良反应 化疗期间主要不良反应为消化道反应(如恶心、呕吐、腹泻)、口腔黏膜炎、肝功能异常和血液学反应(如中性粒细胞减少、贫血),多为 1、2 级,偶见 3、4 级。观察组和对照组的 1、2 级中性粒细胞减少发生率分别为 20% 和 48%,差异有统计学意义($P < 0.05$);1、2 级口腔黏膜炎的发生率分别为 8% 和 32%,差异有统计学意义($P < 0.05$);ALT 和 AST 升高发生率分别为 4% 和 24%,差异有统计学意义($P < 0.05$),且转氨酶升高均可逆,经保肝药物治疗后于下一个周期治疗前均恢复正常。

表 1 两组不良反应(1、2 级)发生率(%)

不良反应	观察组($n = 25$)	对照组($n = 25$)
恶心	34	40
呕吐	21	18
腹泻	23	25
口腔黏膜炎	8*	32
中性粒细胞减少	20*	48
ALT 和 AST 升高	4*	24

注:与对照组比较,* $P < 0.05$

3 讨论

CRC 的腹腔内转移是治疗失败的第二位原因^[9]。国外报道,在结直肠癌术后复发转移中,腹腔复发占 58% ~ 68%,肝转移占 13% ~ 32%;80% 的患者死于腹腔复发,而未发现有远处转移迹象。因此,如何防止癌细胞腹腔内转移,减少腹水生成,延长生存期,减轻病痛,提高生存质量,就成为临床医生关心的问题^[10]。而腹腔化疗正是针对腹腔内癌细胞转移而提出的一种方法,所谓腹腔化疗,就是将化疗药物在体外按要求配置完毕后,在规定的时间内将药物直接注入腹腔,使药物直接与腹腔内残留的癌细胞作用,进而杀伤癌细胞。研究表明,腹腔内化疗能在腹腔内产生较静脉给药高 200 ~ 400 倍的浓度。雷替曲塞为胸苷酸合成酶抑制剂,可抑制

(下转第 60 页)

[9] Undas A, Brummell KE, Musial J, et al. Simvastation dipsrress blood clotting activation of prothrombin, factor V, and factor VII and by enhancing factor Va in activation [J]. Circulation, 2001, 103 (18): 2248-2253.

[10] Capra V, Rovati GE. Rosuvastatin inhibits human airway smooth muscle cells mitogenic response to eicosanoid contractile agents[J]. Pulm Pharmacol Ther, 2014, 27(1): 10-16.

[11] Soyseth V. Statin use is associated with reduced mortalitv in COPD [J]. Eur Respir J, 2007, 29(2): 279-283.

[12] Wang MT, Lo YW, Tsai CL, et al. Statin use and risk of COPD exacerbation requiring hospitalization[J]. Am J Med, 2013, 126(7): 598-606.

[13] Marin L, Traini D, Bebawy M, et al. Multiple dosing of simvastatin inhibits airway mucus production of epithelial cells; implications in the treatment of chronic obstructive airway pathologies[J]. Eur J Pharm Biopharm, 2013, 84(3): 566-572.

[14] 曲昌华, 于凤霞, 杨海燕, 等. 阿托伐他汀对低氧性肺动脉压的影响[J]. 东南国防医药, 2012, 14(2): 120-122.

[15] 庄春香, 张桂, 赵蓓蕾, 等. 喉罩气管导管在慢性阻塞性肺疾病合并Ⅱ型呼吸衰竭患者无创通气中的应用研究[J]. 医学研究生学报, 2012, 25(2): 162-164.

(收稿日期: 2014-07-05; 修回日期: 2014-07-20)

(本文编辑: 齐名; 英文编辑: 王建东)



(上接第 39 页)

肿瘤细胞的 DNA 合成。药物直接与腹腔内的癌细胞作用, 增强杀灭肿瘤细胞的作用, 并消灭腹腔微小转移灶, 从而提高疗效^[11]。国内外学者亦报道腹腔化疗能明显降低腹腔内转移灶的形成概率^[12-13], 同时药物还通过腹膜吸收回流至门脉到血循环, 及淋巴组织吸收至淋巴管和淋巴结, 产生与癌细胞转移相同的途径, 使得高浓度药物跟随癌细胞转移途径作用并杀死癌细胞。本研究认为, 雷替曲塞腹腔给药途径治疗结直肠癌腹水有效率明显优于静脉给药途径。实验中疾病控制率高达 92%, mTTP 为 4.5 个月, 没有与治疗相关死亡病例。腹腔给药途径依靠腹膜对化疗药缓慢吸收进入血循环, 同时机体对药物的排泄增加, 实际全身血循环的浓度明显低于静脉途径给药, 使全身的不良反 应减少。本研究雷替曲塞腹腔给药疗效优于静脉给药, 不良反 应更轻, 虽主要是骨髓抑制, 但没有Ⅲ/Ⅳ度粒细胞减少发生, 此方法可作为转移性结直肠癌晚期腹水的有效姑息治疗方案。

【参考文献】

[1] 梁冲, 王跃华, 李增才, 等. 氟尿嘧啶缓释剂在老年结肠癌术后疗效的观察[J]. 东南国防医药, 2010, 12(4): 299-301.

[2] 王佳蕾, 李进, 秦叔逵, 等. 雷替曲塞或氟尿嘧啶/亚叶酸钙联合奥沙利铂治疗局部晚期或复发转移性结直肠癌的随机对照多中心Ⅲ期临床试验[J]. 临床肿瘤学杂志, 2012, 17(1): 6-11.

[3] Liu Y, Wu W, Hong W, et al. Raltitrexed-based chemotherapy for advanced colorectal cancer[J]. Clin Res Hepatol Gastroenterol, 2014, 38(2): 219-225.

[4] 陈洁, 谢国群, 贺天临, 等. 以雷替曲塞为主双途径化疗治疗晚期大肠癌的临床研究[J]. 中国老年保健医学, 2013, 11(3): 40-42.

[5] Khouri C, Guiu B, Cercueil JP, et al. Raltitrexed and oxaliplatin hepatic arterial infusion for advanced colorectal cancer: a retrospective study[J]. Anticancer Drugs, 2010, 21(6): 656-661.

[6] 覃金莲, 陆永奎, 刘莎, 等. 雷替曲塞对比 5-氟尿嘧啶一线治疗晚期结直肠癌疗效和不良反应的 Meta 分析[J]. 中国现代医学杂志, 2013, 23(14): 84-90.

[7] 杨学宁, 吴一龙. 实体瘤治疗疗效评价标准——RECIST[J]. 循证医学, 2004, 4(2): 85-90.

[8] CTCAEv 4. 0, Common Terminology Criteria for Adverse Events [EB/OL]. [2011/09/01] http://www.calgb.org/Public/meetings/presentations/2009/summer_group/cra_cont_ed/06a_CTCAE-Setser_062009.pdf.

[9] Ransom D, Wilson K, Fournier M, et al. Final results of Australasian gastrointestinal trials group ARCTIC study: an audit of raltitrexed for patients with cardiac toxicity induced by fluoropyrimidines[J]. Ann Oncol, 2014, 25(1): 117-121.

[10] 甘建琛. 结直肠癌的腹腔化疗[J]. 医学综述, 2006, 12(4): 214-217.

[11] Claire K, Neel B, Mark H, et al. Use of raltitrexed as an alternative to 5-fluorouracil and capecitabine in cancer patients with cardiac history[J]. Eur J Cancer, 2013, 49(10): 2303-2310.

[12] Jacquet P, Averbach AM, Stephens AD, et al. Cancer recurrence following laparoscopic colectomy. Report of two patients treated with heated intraperitoneal chemotherapy[J]. Dis Colon Rectum, 1995, 38(10): 1110-1114.

[13] 池畔, 林惠铭, 林舜国, 等. 大肠癌术后行不同腹腔化疗方案的疗效及并发症比较[J]. 中华普通外科杂志, 2000, 15(7): 402-404.

(收稿日期: 2014-08-18; 修回日期: 2014-10-25)

(本文编辑: 张仲书; 英文编辑: 王建东)