

抗肿瘤药物在伴第三间隙积液患者中的药动学研究进展

许高奇, 杨迪虹, 辛文秀, 丁海樱, 朱俊峰, 钟里科, 何超能, 方罗* (浙江省肿瘤医院, 中国科学院杭州医学研究所, 杭州 310022)

摘要: 第三间隙积液(third space fluid, TSF)是晚期恶性肿瘤常见的并发症之一, 主要包括恶性胸腔积液、恶性腹腔积液等。TSF 是影响抗肿瘤药物药动学(pharmacokinetics, PK)的潜在因素。药物可经体循环分布于 TSF, 对 TSF 产生治疗作用; 可能导致血药浓度减少, 或可降低全身抗肿瘤疗效; 若在 TSF 中蓄积则可能引发毒性反应。本文综述抗肿瘤药物在恶性肿瘤伴 TSF 患者中的 PK 研究进展, 总结药物在血液和 TSF 中的 PK 特征, 以期为患者安全、有效地应用抗肿瘤药物提供参考。

关键词: 抗肿瘤药物; 第三间隙积液; 药动学

中图分类号: R969.1

文献标志码: A

文章编号: 1007-7693(2023)12-1596-07

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.20231440

引用本文: 许高奇, 杨迪虹, 辛文秀, 等. 抗肿瘤药物在伴第三间隙积液患者中的药动学研究进展[J]. 中国现代应用药学, 2023, 40(12): 1596-1602.

Research Progress of Pharmacokinetics Studies of Anti-tumor Drugs in Patients with Third Space Fluid

XU Gaoqi, YANG Dihong, XIN Wenxiu, DING Haiying, ZHU Junfeng, ZHONG Like, HE Chaoneng, FANG Luo* [Zhejiang Cancer Hospital, Hangzhou Institute of Medicine(HIM), Chinese Academy of Sciences, Hangzhou 310022, China]

ABSTRACT: Third space fluid(TSF) is a common complication of advanced malignancies, including malignant pleural effusion, malignant ascites, intracranial effusion, and pelvic effusion, etc. The pharmacokinetics(PK) of anti-tumor drugs *in vivo* are influenced by various factors, and TSF is one of the potential factors that contributes to PK variations, which may consequently affect the efficacy and safety of anti-tumor drugs. This paper aimed to comprehensively investigate PK studies related to anti-tumor drugs in patients with malignant tumors accompanied by TSF. The paper summarized the PK characteristics of common cytotoxic drugs, small molecule targeted drugs, and monoclonal antibodies in both blood and TSF.

The results showed that the plasma concentrations of pemetrexed are similar between patients with or without TSF, with no statistically significant differences observed in clearance(CL) and volume of distribution(V). The drug concentration in pleural effusion is approximately half of that in plasma, and the half-life($t_{1/2}$) is similar. In patients with TSF, the concentration of paclitaxel in ascites gradually increased within 24 h after administration, reaching levels similar to those in plasma. It remained within the therapeutic concentration range for up to 72 h, and TSF don't significantly impact the PK of paclitaxel. Docetaxel reached its peak concentration in ascites approximately 7 h after intravenous administration. The ratio of drug concentration in TSF to plasma concentration for doxorubicin is approximately 0.5. The metabolites of doxorubicin exhibited lower CL in the peritoneal cavity compared to serum, leading to their accumulation in the ascites. In patients with ascites, the plasma drug concentration of methotrexate is higher compared to those without ascites, although the difference is not statistically significant. The drug concentration in ascites is higher than that in plasma within 6–12 h. The PK of methotrexate correlated with TSF and renal function. The duration of 5-fluorouracil in pleural effusion is longer than in blood. The ratio of drug concentration area under the curve(AUC) in pleural effusion to plasma AUC is 0.5. In patients with a higher volume of ascites, the peak concentration of total platinum in plasma is lower for oxaliplatin. The ratio of AUC for total platinum in ascites to plasma is 0.26, and the ratio of AUC for free platinum in ascites to plasma is 0.59. At 26 h after administration, the concentration of free platinum in ascites is similar to that in plasma. The CL of topotecan exhibited significant interindividual variability, but there is no difference in the same patient with or without TSF. The average lag time for drug entry into pleural and peritoneal effusions is 1.61 h. The concentration ratio of topotecan in TSF to plasma increased over time after administration. The ratio of AUC in TSF to plasma is 0.55. The concentrations of gemcitabine and its metabolites are similar in patients with or without ascites. Teniposide exhibits significant inter-individual variability in concentration within the abdominal effusion. Peak concentration is achieved within 6 h after completing the infusion, and its elimination rate in the abdominal effusion is slower compared to the serum. TSF led to a decrease in plasma concentrations of pazopanib and sunitinib, with drug accumulation occurring in ascites. On the first and eighth days, the average penetration rate of erlotinib from plasma to pleural effusion is 18% and 112%, respectively, while the average penetration rate of OSI-420, a metabolite of erlotinib, is 9.5% and 131%, respectively. With repeated administration, erlotinib and OSI-420 significantly accumulated in pleural effusion. The concentration ratio of ramucirumab in ascites to serum ranged from 0.24 to 0.35. The concentration ratio of nivolumab in ascites to serum ranged from

基金项目: 浙江省卫生健康科技计划(2022KY107); 浙江省药学会医院药学专项(2021ZY19)

作者简介: 许高奇, 男, 硕士, 主管药师 E-mail: xugq@zjcc.org.cn

*通信作者: 方罗, 男, 博士, 主任药师

E-mail: fangluo@zjcc.org.cn

0.17 to 0.55, and peritoneal drainage eliminated 15.3% to 30.3% of ramucirumab and 5.2% to 27.4% of nivolumab. The concentration ratio of bevacizumab in ascites to serum ranged from 0.24 to 0.32, and peritoneal drainage eliminated 12% to 16% of bevacizumab. The concentration ratio of rituximab in ascites to serum is 0.008 at 3 h and 0.15 at 24 h. The concentration ratio of mogamulizumab in ascites to plasma ranged from 0.1 to 0.15.

In conclusion, it is important to consider the PK changes in patients with malignant tumors accompanied by TSF when administering anti-tumor drugs clinically. For drugs with a narrow therapeutic window, monitoring concentrations, and then draining TSF or adjusting dosage regimens based on therapeutic windows or effective trough concentrations is recommended. This review provides a valuable reference for the safe and effective use of anti-tumor drugs in patients with malignant tumors accompanied by TSF.

KEYWORDS: anti-tumor drugs; third space fluid; pharmacokinetics

第三间隙积液(third space fluid, TSF)是晚期恶性肿瘤常见的并发症之一, 主要包括恶性胸腔积液、恶性腹腔积液、颅内积液和盆腔积液等^[1]。其中, 恶性胸腔积液是由原发于胸膜的恶性肿瘤或其他部位恶性肿瘤转移至胸膜而引起的胸腔内异常体液潴留, 常见于肺癌、乳腺癌和恶性淋巴瘤等^[2]; 恶性腹腔积液是由腹腔原发恶性肿瘤或其他部位恶性肿瘤扩散转移至腹腔引起的腹腔内异常体液潴留, 常见于卵巢癌、肝胆胰恶性肿瘤、胃癌、食管癌、结直肠癌以及乳腺癌等^[3]。

抗肿瘤药物的体内药动学(pharmacokinetics, PK)过程受到多种因素的影响, 包括药物理化性质、患者肝肾功能、患者疾病状态等^[4], 而 TSF 是导致药物 PK 变化的潜在因素之一。抗肿瘤药物全身给药后, 经体循环分布于 TSF 中, 可能对 TSF 具有治疗效果, 如导致 TSF 减少或消失; 药物分布于 TSF 亦可导致血药浓度减少, 可能影响药物的全身抗肿瘤疗效; 而药物若在 TSF 中过度蓄积, 则易导致药物不良反应。因此, TSF 与抗肿瘤药物的相互影响是复杂且多面的。

本文综述抗肿瘤药物在恶性肿瘤伴 TSF 的患者中的 PK 研究进展, 总结药物在血液和 TSF 中的 PK 特征, 以期为患者安全、有效地应用抗肿瘤药物提供参考。

1 细胞毒药物

1.1 培美曲塞

培美曲塞是多靶点叶酸拮抗剂, 适用于治疗非小细胞肺癌和恶性胸膜间皮瘤等恶性肿瘤。Dickgreber 等^[5]纳入 31 例患有复发、Ⅲ/Ⅳ期非小细胞肺癌或恶性胸膜/腹膜间皮瘤且伴有胸腔积液或腹腔积液的患者, 静脉给予 2 周期培美曲塞($500 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$, q21d, ivgtt)。培美曲塞的分布容积(volume of distribution, V)为 16.8 L(范围: 11.4~25.5 L)。培美曲塞在有/无 TSF 患者中血药浓度相似, 清除率(clearance, CL)和 V 的差异无统计学意义; 患者对药物耐受性良好, 不良反应可预测

且可控。因此, 在给予培美曲塞之前无需进行排液处理。Honoré 等^[6]纳入 8 例非小细胞肺癌伴胸腔积液的患者, 静脉给予培美曲塞($500 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$ once ivgtt)。非房室模型分析结果显示, 培美曲塞的 CL 为 $3.2 \text{ L} \cdot \text{h}^{-1}$, 稳态分布容积(volume at steady state, Vss)为 14.2 L, 消除半衰期(half-life, $t_{1/2}$)为 3.1 h。培美曲塞在胸腔积液中药物浓度与血浆药物浓度比值约为 0.5, 其在腹腔积液和血浆中的 $t_{1/2}$ 相似。Honoré 等^[6]提出, 培美曲塞不易在胸腔积液中发生蓄积, 故培美曲塞给药前无需排空胸腔积液。

1.2 紫杉醇

紫杉醇是微管蛋白活性抑制剂, 常用于治疗卵巢癌、乳腺癌、非小细胞肺癌等多种恶性肿瘤。Kobayashi 等^[7]纳入 2 例晚期胃癌伴腹腔积液的患者, 静脉给予紫杉醇(分别为 60, 80 $\text{mg} \cdot \text{m}^{-2}$ once ivgtt)。紫杉醇经静脉给药后在血浆中迅速达到峰值, 并在 24 h 内快速下降至骨髓抑制阈值浓度以下; 而在腹腔积液中, 药物浓度在给药后 24 h 内逐渐增加, 直至与血浆药物浓度相似, 并在 72 h 内一直维持在治疗浓度范围内。Joerger 等^[8]纳入 168 例非小细胞肺癌、卵巢癌等实体瘤患者, 利用非线性混合效应模型法构建了紫杉醇群体 PK 模型, 定量评估了患者性别、年龄、肝功能及 TSF 对 PK 的影响。协变量分析结果显示, 有/无 TSF 对紫杉醇 PK 无显著影响。

1.3 多西他赛

多西他赛是紫杉烷类抗肿瘤药, 适用于治疗乳腺癌、非小细胞肺癌、前列腺癌、胃癌等恶性肿瘤。Tamegai 等^[9]纳入了 12 例晚期胃癌伴腹腔积液的患者, 每组 6 例患者分别静脉给予 40, 60 $\text{mg} \cdot \text{m}^{-2}$ 多西他赛。在 40, 60 $\text{mg} \cdot \text{m}^{-2}$ 多西他赛剂量组中, 分别有 4 例患者和 5 例患者的腹腔积液中检测到多西他赛; 多西他赛静脉给药约 7 h 后, 在腹腔积液中达到峰浓度。多西他赛在 40, 60 $\text{mg} \cdot \text{m}^{-2}$ 剂量组的腹腔积液中平均药时曲线下面积(area under the concentration-time curve, AUC)

分别为 $108.1 \text{ ng}\cdot\text{h}\cdot\text{mL}^{-1}$ 和 $555.9 \text{ ng}\cdot\text{h}\cdot\text{mL}^{-1}$; 在血浆中 AUC 分别为 $1\,726.8 \text{ ng}\cdot\text{h}\cdot\text{mL}^{-1}$ 和 $2\,768.9 \text{ ng}\cdot\text{h}\cdot\text{mL}^{-1}$ 。

1.4 多柔比星

多柔比星是蒽环类抗肿瘤药, 适用于治疗急性白血病、恶性淋巴瘤、乳腺癌、肺癌、卵巢癌等多种恶性肿瘤。Lazo 等^[10]纳入 2 例卵巢癌伴胸腔积液、腹腔积液的患者, 静脉给予多柔比星 ($50 \text{ mg}\cdot\text{m}^{-2}$ once i.v.)。多柔比星在 TSF 中药物浓度与血浆中药物浓度比值约为 0.5。Gotlieb 等^[11]纳入 7 例卵巢癌伴腹腔积液的患者, 发现多柔比星代谢产物腹腔内 CL 比血清 CL 小, 导致易在腹腔积液中发生蓄积。

1.5 甲氨蝶呤

甲氨蝶呤是叶酸还原酶抑制剂, 适用于治疗急性白血病、头颈部癌、肺癌、乳腺癌、卵巢癌等多种恶性肿瘤。Donehower 等^[12]纳入 17 例卵巢癌患者(其中 8 例患者伴腹腔积液), 静脉给予甲氨蝶呤 ($200 \text{ mg}\cdot\text{m}^{-2}$ q14~21d, ivgtt)。有腹腔积液的患者甲氨蝶呤血浆药物浓度高于无腹腔积液的患者, 但差异无统计学意义; 腹腔积液中的药物浓度在给药后 6~12 h 高于血浆药物浓度。Pauley 等^[13]报道了 1 例急性淋巴细胞白血病患者, 静脉给予高剂量甲氨蝶呤 ($1.63 \text{ g}\cdot\text{m}^{-2}$ once ivgtt), 出现胸腔积液、腹腔积液和肾功能障碍。该患者甲氨蝶呤的初始 CL 为 $107 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{m}^{-2}$ 。接受甲氨蝶呤后第 9 天, 该患者的血药浓度已降至检测下限, 但随着患者肾功能的下降, 血药浓度逐渐升高, 且在第 15 天达到峰值。因此, 在甲氨蝶呤用药期间, 若患者出现腹腔积液并伴有肾功能障碍, 应持续监测血药浓度直至 $<0.1 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 。Wright 等^[14]纳入 75 例中枢神经系统肿瘤患儿, 静脉给予高剂量甲氨蝶呤 ($5\,000$ 或 $2\,000 \text{ mg}\cdot\text{m}^{-2}$ once ivgtt)。甲氨蝶呤的 CL 为 $96 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{m}^{-2}$, 中央室 V 为 $19.7 \text{ L}\cdot\text{m}^{-2}$, 周边室 V 为 $1.42 \text{ L}\cdot\text{m}^{-2}$ 。58 例患者合并颅内积液, 其中 24 例患儿出现了甲氨蝶呤排泄延迟; 而在 17 例无颅内积液的患儿中, 仅 2 例患儿出现排泄延迟, 提示颅内积液与甲氨蝶呤排泄延迟有关。然而在有/无不良反应的患儿之间, 颅内积液差异无统计学意义。因此, Wright 等^[14]提出, 对有颅内积液的患儿, 高剂量甲氨蝶呤仍可安全使用。但对于 ≤ 1 岁的患儿可能需要额外监测, 以避免不良反应的发生。

1.6 5-氟尿嘧啶

5-氟尿嘧啶是抗嘧啶类抗代谢药, 适用于治疗消化道肿瘤、绒毛膜上皮癌、乳腺癌、卵巢癌、肺癌、宫颈癌、膀胱癌、皮肤癌等多种恶性肿瘤。Wagner 等^[15]纳入 9 例乳腺癌伴胸腔积液的患者, 静脉给予 5-氟尿嘧啶 ($600 \text{ mg}\cdot\text{m}^{-2}$ once i.v.)。5-氟尿嘧啶在胸腔积液中的持续时间比血液中长; 药物在胸腔积液中的 AUC 与血浆 AUC 比值为 0.5(范围: 0.27~0.85)。Wagner 等^[15]提出, 对于乳腺癌伴胸腔积液的患者, 当静脉给予 5-氟尿嘧啶时, 无需额外增加剂量。

1.7 奥沙利铂

奥沙利铂是左旋反式二氨环己烷草酸铂, 适用于治疗结直肠癌、肝细胞癌等恶性肿瘤。Kochi 等^[16]纳入 5 例胃肠癌伴腹腔积液的患者, 静脉给予奥沙利铂 ($85 \text{ mg}\cdot\text{m}^{-2}$ once ivgtt)。腹腔积液较多的患者血浆中总铂峰浓度较小; 腹腔积液中总铂 AUC 与血浆总铂 AUC 比值为 0.26, 腹腔积液游离铂 AUC 与血浆游离铂 AUC 比值为 0.59。给药后 26 h, 腹腔积液中的游离铂浓度与血浆中的游离铂浓度相似, 而且 4 例患者的腹水减少或消失。因此, 奥沙利铂静脉给药对胃肠癌伴有恶性腹腔积液的患者具有治疗效果。

1.8 拓扑替康

拓扑替康是拓扑异构酶 I 的抑制剂, 适用于治疗小细胞癌和卵巢癌等恶性肿瘤。Gelderblom 等^[17]纳入 4 例恶性实体瘤患者, 在有或无胸腔/腹腔积液情况下口服拓扑替康 (0.45 或 $1.50 \text{ mg}\cdot\text{m}^{-2}$)。拓扑替康 CL 具有显著的个体差异, 而同一患者在有/无 TSF 时则无差异[有 TSF 患者的 CL 为 $(110\pm55.6) \text{ L}\cdot\text{h}^{-1}\cdot\text{m}^{-2}$, 无 TSF 患者的 CL 为 $(118\pm31.1) \text{ L}\cdot\text{h}^{-1}\cdot\text{m}^{-2}$]; 药物进入胸腔积液和腹腔积液的平均滞后时间为 1.61 h(范围: 1.37~1.86 h); 药物在 TSF 中的浓度与血浆浓度的比值随给药后时间的增加而增加; 药物在 TSF 中的 AUC 与血浆中 AUC 比值为 0.55(范围: 0.26~0.87)。

1.9 吉西他滨

吉西他滨是嘧啶类抗代谢药, 适用于治疗非小细胞肺癌、胰腺癌、乳腺癌等恶性肿瘤。Delauter 等^[18]报道了 1 例胰腺癌伴有恶性腹腔积液的患者, 静脉给予 2 周期吉西他滨 ($1\,500 \text{ mg}\cdot\text{m}^{-2}$, qw, 连用 3 周, 休息 1 周, 每 4 周为 1 个周期, ivgtt)。第 1 周期吉西他滨的 CL 为 $135.6 \text{ L}\cdot\text{h}^{-1}\cdot\text{m}^{-2}$, $t_{1/2}$ 为 0.4 h;

第2周期吉西他滨的CL为72.2 L·h⁻¹·m⁻², t_{1/2}为0.5 h。在有/无腹腔积液的患者中,吉西他滨及其代谢产物的浓度相似,说明吉西他滨不会在腹腔积液中蓄积。

1.10 替尼泊苷

替尼泊苷是表鬼臼毒的半合成衍生物,适用于治疗恶性淋巴瘤、急性淋巴细胞白血病、中枢系统恶性肿瘤如神经母细胞瘤、胶质瘤和星形细胞瘤及转移瘤、膀胱癌等多种恶性肿瘤。Canal等^[19]纳入9例卵巢癌伴腹腔积液的患者,静脉给予替尼泊苷(30 mg·m⁻² once ivgtt)。替尼泊苷的CL为(16.8±5.35)mL·min⁻¹·m⁻², V_{ss}为(29.75±9.63)L·m⁻²。药物在腹腔积液中浓度存在显著个体差异;在输注结束6 h后达到峰浓度;说明药物在腹腔积液中

的消除速率低于血清。

关于细胞毒药物在TSF的PK研究汇总结果见表1。

2 小分子靶向药物

2.1 帕唑帕尼和舒尼替尼

帕唑帕尼是酪氨酸酶抑制剂,适用于治疗晚期肾细胞癌;舒尼替尼也是酪氨酸酶抑制剂,适用于治疗晚期肾细胞癌、胃肠间质瘤和胰腺神经内分泌瘤等恶性肿瘤。这2种药物均有明确的目标谷浓度。Krens等^[20]报道了1例转移性乳头状肾细胞癌伴有恶性腹腔积液的患者。患者初始接受帕唑帕尼进行治疗。由于存在腹腔积液及3次穿刺引流,即使帕唑帕尼从400 mg qd调整到600 mg qd直至400 mg bid,患者血药浓度仍低于目标谷浓度

表1 细胞毒药物在第三间隙积液的药动学研究

Tab. 1 Pharmacokinetics studies of cytotoxic drugs in third space fluid

药物	研究者	疾病类型	第三间隙积液类型	患者例数	药动学
培美曲塞	Dickgreber等 ^[5]	非小细胞肺癌或恶性胸膜/腹膜间皮瘤	胸腔积液、腹腔积液	31	培美曲塞在有/无TSF患者中的血药浓度相似,清除率和中央分布容积差异无统计学意义
	Honoré等 ^[6]	非小细胞肺癌	胸腔积液	8	培美曲塞在胸腔积液中药物浓度与血浆药物浓度比值约为0.5,消除半衰期约为3.1~3.2 h
紫杉醇	Kobayashi等 ^[7]	胃癌	腹腔积液	2	紫杉醇静脉给药后在血浆中迅速达到峰值,并在24 h内快速下降至骨髓抑制阈值浓度以下;在腹腔积液中,药物浓度在给药后24 h内逐渐增加,直至与血浆药物浓度相似,并在72 h内一直维持在治疗浓度范围内
	Joerger等 ^[8]	非小细胞肺癌、卵巢癌等实体瘤	胸腔积液、腹腔积液	168	有/无TSF对紫杉醇PK无显著影响
多西他赛	Tamegai等 ^[9]	胃癌	腹腔积液	12	多西他赛静脉给药后,约7 h后在腹腔积液中达到峰浓度
多柔比星	Lazo等 ^[10]	卵巢癌	胸腔积液、腹腔积液	2	多柔比星在TSF中药物浓度与血浆药物浓度比值约为0.5
	Gotlieb等 ^[11]	卵巢癌	腹腔积液	7	多柔比星代谢产物腹腔内清除率比血清清除率小,易在腹腔积液中发生蓄积
甲氨蝶呤	Donchower等 ^[12]	卵巢癌	腹腔积液	17	有腹腔积液的患者甲氨蝶呤血浆药物浓度高于无腹腔积液的患者,但差异无统计学意义;药物在腹腔积液中的浓度在6~12 h内高于血浆药物浓度
	Pauley等 ^[13]	急性淋巴细胞白血病	胸腔积液、腹腔积液	1	TSF患者在接受甲氨蝶呤后第9天,血药浓度降至检测下限,但随着患者肾功能的下降,血药浓度逐渐升高,且在第15天达到峰值
	Wright等 ^[14]	中枢神经系统肿瘤(婴幼儿)	颅内积液	75	颅内积液与甲氨蝶呤排泄延迟有关
5-氟尿嘧啶	Wagner等 ^[15]	乳腺癌	胸膜积液	9	5-氟尿嘧啶在胸腔积液中的持续时间比血液中长;药物在胸腔积液中的AUC与血浆AUC比值为0.5(范围:0.27~0.85)
奥沙利铂	Kochi等 ^[16]	胃肠癌	腹腔积液	5	腹腔积液较多的患者血浆中总铂峰浓度较小;腹腔积液中总铂AUC与血浆总铂AUC比值为0.26,腹腔积液游离铂AUC与血浆游离铂AUC比值为0.59;给药后26 h,腹腔积液中的游离铂浓度与血浆中的游离铂浓度相似
拓扑替康	Gelderblom等 ^[17]	恶性实体瘤	胸腔积液、腹腔积液	4	拓扑替康清除率具有显著的个体差异,而同一患者在有/无TSF时则无差异;药物进入胸腔积液和腹腔积液的平均滞后时间为1.61 h(范围:1.37~1.86 h);药物在TSF中的浓度与血浆浓度的比值随给药后时间的增加而增加;药物在TSF中的AUC与血浆中AUC比值为0.55(范围:0.26~0.87)
吉西他滨	Delauter等 ^[18]	胰腺癌	腹腔积液	1	在有/无腹腔积液的患者中,吉西他滨及其代谢产物的浓度相似
替尼泊苷	Canal等 ^[19]	卵巢癌	腹腔积液	9	药物在腹腔积液中浓度存在显著个体差异;在输注结束6 h后达到峰浓度;药物在腹腔积液中的消除速率低于血清

(帕唑帕尼的目标谷浓度为 20.5 mg·L⁻¹); 药物在腹腔积液中的浓度与血浆中浓度相似, 且治疗结束后在腹腔积液中仍保持较高的浓度。患者更换使用舒尼替尼时, 也观察到血药浓度下降及药物在腹腔积液中蓄积的现象。因此, 患者若发生腹腔积液和胸腔积液, 可能导致帕唑帕尼和舒尼替尼血药浓度低于治疗目标浓度下限(舒尼替尼的目标谷浓度为 37.5 μg·L⁻¹), 从而影响抗肿瘤疗效。因此, 建议对存在 TSF 使用帕唑帕尼和舒尼替尼治疗的患者进行定期血药浓度监测。

2.2 厄洛替尼

厄洛替尼是酪氨酸激酶抑制剂, 适用于治疗非小细胞肺癌。Masago 等^[21]纳入 9 例非小细胞肺癌伴胸腔积液的患者, 口服给予厄洛替尼(150 mg qd)。在第 1 天和第 8 天, 厄洛替尼从血浆到胸腔积液的平均渗透率分别为 18%和 112%, OSI-420 的平均渗透率分别为 9.5%和 131%; 重复给药时, 厄洛替尼和 OSI-420 在胸腔积液中显著蓄积。然而, Masago 等^[21]提出, 从疗效和安全性角度, 厄洛替尼在恶性胸腔积液患者中仍可安全使用。

关于小分子靶向药物在 TSF 的 PK 研究汇总结果见表 2。

3 单克隆抗体

3.1 雷莫芦单抗和纳武利尤单抗

雷莫芦单抗是人血管内皮生长因子受体 2 拮抗剂, 适用于治疗胃或胃食管结合部腺癌、肝细胞癌等恶性肿瘤; 纳武利尤单抗是针对程序性死亡 1 受体的人源化单克隆抗体, 适用于治疗非小

细胞肺癌、颈部鳞状细胞癌、胃癌等多种恶性肿瘤。Kaneko 等^[22]纳入 3 例晚期胃癌伴腹腔积液的患者, 静脉给予雷莫芦单抗(8 mg·kg⁻¹ ivgtt)和纳武利尤单抗(240 mg·kg⁻¹ ivgtt)。雷莫芦单抗在腹腔积液中浓度与血清中浓度比值为 0.24~0.35, 纳武利尤单抗在腹腔积液中浓度与血清中浓度比值为 0.17~0.55; 腹腔积液可分别消除 15.3%~30.3%的雷莫芦单抗和 5.2%~27.4%的纳武利尤单抗。因此, 雷莫芦单抗和纳武利尤单抗可分布于腹腔积液; 腹腔积液的滞留或排出均可能导致雷莫芦单抗和纳武利尤单抗的血药浓度降低。

3.2 贝伐珠单抗

贝伐珠单抗是人源化-人血管内皮生长因子单克隆抗体, 适用于治疗转移性结直肠癌、非小细胞癌、复发性胶质母细胞瘤等多种恶性肿瘤。Kaneko 等^[23]报道了 1 例升结肠癌并有肝脏和腹膜转移伴腹腔积液的患者, 静脉给予 2 周期贝伐珠单抗(5 mg·kg⁻¹ once ivgtt)。贝伐珠单抗的 CL 为 9.6~10 d, V 为 6.6~7.4 L, t_{1/2} 为 9.6~10 d。贝伐珠单抗在腹腔积液中的浓度与血清中浓度比值为 0.24~0.32; 腹腔积液可消除 12%~16%的贝伐珠单抗。然而, 尽管贝伐珠单抗分布于腹腔积液中, 但患者并未出现如胃肠道穿孔等严重不良反应。

3.3 利妥昔单抗

利妥昔单抗是抗 CD20 的人源化单克隆抗体, 适用于非霍奇金淋巴瘤、慢性淋巴细胞白血病等恶性肿瘤。Hiroshima 等^[24]报道了 1 例滤泡性 B 细胞淋巴瘤伴腹腔积液的患者, 静脉给予利妥昔单

表 2 小分子靶向药物和单克隆抗体在第三间隙积液的药动学研究

Tab. 2 Pharmacokinetics studies of small molecule targeted drugs and monoclonal antibodies in third space fluid

分类	药物	研究者	疾病类型	第三间隙 积液类型	患者 例数	药动学
小分子靶向 药物	帕唑帕尼和舒 尼替尼	Krens 等 ^[20]	乳头状肾细胞癌	腹腔积液	1	TSF 导致帕唑帕尼和舒尼替尼血药浓度下降; 药物在腹腔 积液中出现蓄积
	厄洛替尼	Masago 等 ^[21]	非小细胞肺癌	胸腔积液	9	在第 1 天和第 8 天, 厄洛替尼从血浆到胸腔积液的平均渗 透率分别为 18%和 112%, OSI-420 的平均渗透率分别 为 9.5%和 131%; 重复给药时, 厄洛替尼和 OSI-420 在 胸腔积液中显著蓄积
单克隆抗体	雷莫芦单抗/纳 武单抗	Kaneko 等 ^[22]	胃癌	腹腔积液	3	雷莫芦单抗在腹腔积液中浓度与血清中浓度为 0.24~ 0.35, 纳武利尤单抗在腹腔积液中浓度与血清中浓度比 值为 0.17~0.55; 腹腔积液可分别消除 15.3%~30.3%的 雷莫芦单抗和 5.2%~27.4%的纳武利尤单抗
	贝伐珠单抗	Kaneko 等 ^[23]	升结肠癌	腹腔积液	1	贝伐珠单抗在腹腔积液中浓度与血清中浓度比值为 0.24~0.32; 腹腔积液可消除 12%~16%的贝伐珠单抗
	利妥昔单抗	Hiroshima 等 ^[24]	滤泡性 B 细胞 淋巴瘤	腹腔积液	1	药物在 3 h 时腹腔积液中浓度与血清中浓度比值为 0.008, 在 24 h 时为 0.15
	莫格利珠单抗	Shima 等 ^[25]	成人 T 细胞白血 病/淋巴瘤	腹腔积液	1	莫格利珠单抗在腹腔积液中浓度与血浆中浓度比值为 0.1~0.15

抗。药物在 3 h 时腹腔积液中浓度与血清中浓度比值为 0.008, 在 24 h 时为 0.15。利妥昔单抗输注 3 d 后, 腹腔积液消退。因此, 利妥昔单抗可从循环中再吸收至腹膜腔, 并可能对腹腔积液具有治疗作用。

3.4 莫格利珠单抗

莫格利珠单抗是人源化 CC 趋化因子受体 4 单克隆抗体, 适用于蕈样肉芽肿或塞扎里综合征等皮肤 T 细胞淋巴瘤。Shima 等^[25]报道了 1 例难治性成人 T 细胞白血病/淋巴瘤的患者, 静脉给予莫格利珠单抗($1.0 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, qw, ivgtt), 治疗过程中患者发生腹腔积液。莫格利珠单抗在腹腔积液中的浓度与血浆中浓度比值为 0.1~0.15。Shima 等^[25]提出, 莫格利珠单抗可能是引发该患者腹腔积液的发病机制之一。

关于单克隆抗体在 TSF 的 PK 研究汇总结果见表 2。

4 小结

TSF 是晚期恶性肿瘤常见的并发症之一, 可能影响抗肿瘤药物的 PK 特征, 甚至影响抗肿瘤药物的疗效和安全性。本研究通过综述细胞毒药物、小分子靶向药物、单克隆抗体等抗肿瘤药物在恶性肿瘤伴 TSF 患者中的 PK 研究进展, 总结其在患者血液和 TSF 中的 PK 特征, 并探讨 TSF 对药物 PK 的影响。结果显示, 抗肿瘤药物可经体循环进入 TSF 中; 其中, 多柔比星、帕唑帕尼、舒尼替尼和厄洛替尼等药物还可能在 TSF 中明显蓄积; 奥沙利铂、利妥昔单抗等药物进入 TSF 中, 对 TSF 具有治疗作用; 而 TSF 亦可导致帕唑帕尼、舒尼替尼等药物的血药浓度明显下降, 影响其抗肿瘤疗效。

因此, 对于恶性肿瘤伴 TSF 的患者, 应关注其抗肿瘤药物的 PK 变化。对于治疗窗窄的药物, 建议进行血药浓度监测, 并结合药物治疗窗或有效谷浓度来进行适当的排泄处置或给药方案调整。本综述可为恶性肿瘤伴 TSF 的患者安全、有效应用抗肿瘤药物提供参考。

REFERENCES

- [1] LI J X, SHI Y M, AN L Y, et al. Quality assessment of the guidelines for the management of malignant pleural effusions and ascites[J]. *World J Surg Oncol*, 2020, 18(1): 331.
- [2] ROBERTS M E, NEVILLE E, BERRISFORD R G, et al. Management of a malignant pleural effusion: British thoracic

- society pleural disease guideline 2010[J]. *Thorax*, 2010, 65(Suppl 2): ii32-ii40.
- [3] BARNI S, CABIDDU M, GHILARDI M, et al. A novel perspective for an orphan problem: Old and new drugs for the medical management of malignant ascites[J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2011, 79(2): 144-153.
- [4] BECHTOLD B, CLARKE J. Multi-factorial pharmacokinetic interactions: Unraveling complexities in precision drug therapy[J]. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 2021, 17(4): 397-412.
- [5] DICKGREBER N J, SORENSEN J B, PAZ-ARES L G, et al. Pemetrexed safety and pharmacokinetics in patients with third-space fluid[J]. *Clin Cancer Res*, 2010, 16(10): 2872-2880.
- [6] HONORÉ P H, JOENSEN S J, OLSEN M, et al. Third-space fluid distribution of pemetrexed in non-small cell lung cancer patients[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2014, 74(2): 349-357.
- [7] KOBAYASHI M, SAKAMOTO J, NAMIKAWA T, et al. Pharmacokinetic study of paclitaxel in malignant ascites from advanced gastric cancer patients[J]. *World J Gastroenterol*, 2006, 12(9): 1412-1415.
- [8] JOERGER M, HUITEMA A D, VAN DEN BONGARD D H, et al. Quantitative effect of gender, age, liver function, and body size on the population pharmacokinetics of Paclitaxel in patients with solid tumors[J]. *Clin Cancer Res*, 2006, 12(7 Pt 1): 2150-2157.
- [9] TAMEGAI H, KAIGA T R, KOCHI M, et al. Pharmacokinetics of docetaxel in gastric cancer patients with malignant ascites[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2013, 71(3): 727-731.
- [10] LAZO J S, SCHWARTZ P E. Rapid distribution of adriamycin in the ascitic and pleural fluid of women with ovarian carcinomas[J]. *Gynecol Oncol*, 1985, 21(1): 65-72.
- [11] GOTLIEB W H, BRUCHIM I, BEN-BARUCH G, et al. Doxorubicin levels in the serum and ascites of patients with ovarian cancer[J]. *Eur J Surg Oncol EJSO*, 2007, 33(2): 213-215.
- [12] DONEHOWER R C, ROSENSHEIN N B, ROTMENSCH J, et al. Sequential methotrexate and 5-fluorouracil in advanced ovarian carcinoma[J]. *Gynecol Oncol*, 1987, 27(1): 90-96.
- [13] PAULEY J L, PANETTA J C, SCHMIDT J, et al. Late-onset delayed excretion of methotrexate[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2004, 54(2): 146-152.
- [14] WRIGHT K D, PANETTA J C, ONAR-THOMAS A, et al. Delayed methotrexate excretion in infants and young children with primary central nervous system tumors and postoperative fluid collections[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2015, 75(1): 27-35.
- [15] WAGNER T. Die pharmakokinetik von 5-fluorouracil und seine permeation in pleuraergüsse Bei der therapie des metastasierenden mamma-karzinoms[J]. *Oncol Res Treat*, 1984, 7(1): 22-26.
- [16] KOCHI M, FUJII M, KANAMORI N, et al. Pharmacokinetics of oxaliplatin in gastrointestinal cancer patients with malignant ascites[J]. *J Chemother*, 2011, 23(1): 28-31.
- [17] GELDERBLOM H, LOOS W J, VERWEIJ J, et al. Topotecan

- lacks third space sequestration[J]. Clin Cancer Res, 2000, 6(4): 1288-1292.
- [18] DELAUTER B J, RAMANATHAN R K, EGORIN M J, et al. Pharmacokinetics of gemcitabine and 2', 2'-difluorodeoxyuridine in a patient with ascites[J]. Pharmacotherapy, 2000, 20(10): 1204-1207.
- [19] CANAL P, BUGAT R, MICHEL C, et al. Pharmacokinetics of teniposide (VM 26) after IV administration in serum and malignant ascites of patients with ovarian carcinoma[J]. Cancer Chemother Pharmacol, 1985, 15(2): 149-152.
- [20] KRENS S D, MULDER S F, VAN ERP N P. Lost in third space: Altered tyrosine-kinase inhibitor pharmacokinetics in a patient with malignant ascites[J]. Cancer Chemother Pharmacol, 2022, 89(2): 271-274.
- [21] MASAGO K, TOGASHI Y, FUKUDO M, et al. Plasma and pleural fluid pharmacokinetics of erlotinib and its active metabolite OSI-420 in patients with non-small-cell lung cancer with pleural effusion[J]. Clin Lung Cancer, 2011, 12(5): 307-312.
- [22] KANEKO T, DOKI K, YAMADA T, et al. Distribution of therapeutic monoclonal antibodies into ascites in advanced gastric cancer patients with peritoneal metastasis: Case reports and literature review[J]. Cancer Chemother Pharmacol, 2022, 90(5): 421-426.
- [23] KANEKO T, DOKI K, YAMADA T, et al. Bevacizumab distribution into ascitic fluid decreases serum drug exposure: A case of metastatic colon cancer[J]. Ther Drug Monit, 2021, 43(6): 813-814.
- [24] HIROSHIMA Y, TAJIMA K, SHIONO Y, et al. Rituximab pharmacokinetics in ascites and serum in the treatment of follicular lymphoma with massive ascites[J]. Ann Hematol, 2012, 91(9): 1499-1500.
- [25] SHIMA T, KAMEZAKI K, HIGASHIOKA K, et al. Ascites retention during mogamulizumab treatment in a patient with adult T-cell leukemia/lymphoma[J]. Intern Med, 2016, 55(13): 1793-1796.
- 收稿日期: 2023-05-25
(本文责编: 李艳芳)