

雷替曲塞的临床应用

吴婷婷¹, 陈丁丁¹, 智俊娜¹, 陆建伟^{2*} (1.中国药科大学, 南京 210009; 2.江苏省肿瘤医院, 南京 210009)

摘要: 目的 总结分析雷替曲塞临床应用现状, 寻求雷替曲塞合理用药的方法。方法 通过搜索国内外有关雷替曲塞临床应用的文献资料, 分析总结已公开发表的雷替曲塞临床数据。结果 雷替曲塞($3\text{ mg}\cdot\text{m}^{-2}$)治疗结直肠癌和恶性胸膜间皮瘤疗效较佳, 单药雷替曲塞一线治疗疗效是二线治疗的两倍。老年人和儿童应用雷替曲塞治疗时需减量, 雷替曲塞不良反应相对较少, 但治疗中出现的一过性转氨酶升高需要注意。结论 通过患者的病种、病情和体质等选择雷替曲塞用量与用法能够实现合理用药。

关键词: 雷替曲塞; 5-氟尿嘧啶; 临床疗效; 合理用药

中图分类号: R969.4

文献标志码: A

文章编号: 1007-7693(2014)05-0643-04

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2014.05.033

Clinical Use of Raltitrexed

WU Tingting¹, CHEN Dingding¹, ZHI Junna¹, LU Jianwei^{2*} (1.China Pharmaceutical University, Nanjing 210009, China; 2.Jiangsu Cancer Hospital, Nanjing 210009, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To analysis the clinical application situation of raltitrexed and seek for the method for the rational use of raltitrexed. **METHODS** Through search the clinical document literature of raltitrexed to summarize the published clinical data. **RESULTS** Raltitrexed ($3\text{ mg}\cdot\text{m}^{-2}$) has good effect on colorectal cancer and malignant pleural mesothelioma. Single-agent of raltitrexed first-line treatment efficacy is twice the second-line therapy. The olds and children need reduce the dosage. Although the adverse drug reactions of raltitrexed are relatively less, the transient transaminase lifts need to be paid more attention. **CONCLUSION** It makes sense to select rational dosage and usage based on patient, disease condition and patient's physical quality in order to achieve the best clinical efficacy.

KEY WORDS: raltitrexed; 5-FU; clinical efficacy; rational drug use

雷替曲塞为抗代谢类抗肿瘤药物, 经还原叶酸盐载体系统摄入细胞, 在叶酰聚谷氨酸合成酶作用下转化为谷氨酰胺, 作用于胸腺嘧啶合成酶(thymidilate synthase, TS)靶点的叶酸结合部位, 抑制 TS 活性发挥其抗肿瘤作用^[1-2]。雷替曲塞的临床适应症为晚期结直肠癌, 推荐用于治疗不耐受 5-氟尿嘧啶(5-FU)的晚期结直肠癌患者。5-FU也是作用于 TS 靶点, 与雷替曲塞不同的是其作用于 TS 的嘧啶部位, 需要输液泵持续输注给药, 常见白细胞减少和口腔黏膜炎等不良反应, 有研究表明 5-FU 心脏毒性仅次于蒽环类。相对而言, 雷替曲塞 15 min 静脉滴注, 给药更方便, 便于患者门诊治疗时降低治疗成本, 同时心脏不良反应轻^[3], 为不能耐受 5-FU 治疗的患者提供了新选择。近来, 国内外研究者们探索雷替曲塞在胃癌、白血病、恶性胸膜瘤等实体肿瘤中的疗效, 其中恶性间皮瘤是研究热点, 以期拓宽应用前景。随着

雷替曲塞在临床上的广泛应用, 本研究就雷替曲塞用药领域、用药方案以及不良反应进行综述。

1 雷替曲塞临床适应症与应用前景

1.1 雷替曲塞治疗晚期结直肠癌

虽然美国国立癌症综合网络(national comprehensive cancer network, NCCN)指南推荐晚期结直肠癌治疗方案为氟尿嘧啶联合奥沙利铂或者伊立替康方案^[4], 但是雷替曲塞临床适应症为晚期结直肠癌, 且在一线治疗晚期结直肠癌中, 雷替曲塞联合用药显示了较好的疗效。Santini等^[5]研究中, 44 例患者晚期结直肠癌接受雷替曲塞($3\text{ mg}\cdot\text{m}^{-2}$, d1, 静脉滴注 15 min)联合奥沙利铂($70\text{ mg}\cdot\text{m}^{-2}$, d1, 8)3 周方案的治疗结果显示, 部分缓解率(partial response, PR)为 45.5%, 中位疾病进展时间(median time to progression, mTTP)为 6 个月, 中位总生存时间(median overall survival, mOS)为 14.8 个月, 不良反应可耐受。Aparicio等^[6]

作者简介: 吴婷婷, 女, 硕士生 Tel: 18061604192
13505196620 E-mail: lujw@medmail.com.cn

E-mail: wutt89@126.com

*通信作者: 陆建伟, 男, 博士, 主任医师 Tel:

研究中, 62 例患者接受伊立替康($350 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$)联合雷替曲塞($3 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$)3 周方案, 共 331 周期, 总缓解率(overall response rate, ORR)为 30.6%, mTTP 为 6.3 个月, mOS 为 12.2 个月, III° /IV° 腹泻发生率为 27%, 其中 3 例患者因腹泻和中性粒细胞减少致死。Gebbia 等^[7]报道 70 例年龄 ≥ 65 岁的患者接受雷替曲塞($2 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$)联合亚叶酸和极量/持续滴注 5-FU 的 3 周方案治疗, ORR 为 35%, mTTP 为 6.5 个月, mOS 为 12.5 个月, 不良反应可耐受。Cristina 等^[8]比较了雷替曲塞联合奥沙利铂(TOMOX)和 5-FU 联合奥沙利铂(FOLFOX2)一线治疗晚期结直肠癌的疗效。2 组的 mTTP 分别为 7.7 个月和 8.7 个月, 差异无统计学意义。

临床试验证实雷替曲塞在晚期结肠癌二线治疗中也有一定疗效。Vieitez 等^[9]研究认为: 单药雷替曲塞($3 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$)治疗晚期结直肠癌的 mOS 为 9.7 个月, ORR 为 5.3%。Vyzula 等^[10]研究中, 51 例晚期结直肠腺癌患者接受雷替曲塞($3 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$)联合奥沙利铂($130 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$)方案治疗, ORR 为 17%, mTTP 为 4.5 个月, mOS 为 13.6 个月。Aparicio 等^[11]采用伊立替康($350 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$, 1 h 滴注)联合雷替曲塞($3 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$, 15 min 滴注), 3 周方案治疗 52 例患者, 共 313 个化疗周期, ORR 为 15.4%, mTTP 为 4.6 个月, mOS 为 11.9 个月, III° /IV° 腹泻、乏力、中性粒细胞减少、呕吐、感染发生率分别为 23.1%, 21.2%, 17.3%, 13.4%, 7.7%, 未发生治疗相关的死亡。

上述研究结果表明, 雷替曲塞单药或联合用药一线治疗晚期结直肠癌的 ORR 约为二线治疗的 2 倍。一线治疗中雷替曲塞联合用药的 ORR 明显高于单药组, 而在二线治疗中单药与联合用药组的 ORR 相似。与 5-FU 相比, 雷替曲塞联合奥沙利铂方案与 5-FU 联合奥沙利铂方案的 ORR 相似, 而 Decoster 等^[12]研究中 5-FU 治疗雷替曲塞失败后的晚期结直肠癌 ORR 为 6%, Tsavaris 等^[13]研究中雷替曲塞治疗 5-FU 失败的晚期结直肠癌 ORR 为 15%, 表明雷替曲塞与 5-FU 之间不存在交叉耐药。因此, 针对 5-FU 一线治疗失败的晚期结直肠癌患者, 二线选择雷替曲塞治疗仍可能获得较好的疗效。

1.2 雷替曲塞应用前景

1.2.1 晚期胃癌

NCCN 指南推荐以 5-FU 为基础方案治疗晚期胃癌, 同时国外研究者一般认为, 与 5-FU 相比雷替曲塞方案不适合推广到 III 期临床

研究^[14]。我国霍丹等^[15]却认为雷替曲塞可以使中国患者获益, 该研究中 40 例晚期胃癌患者采用雷替曲塞($2.5 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$, d1)联合多西他赛($75 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$, d1, 8, 15)3 周方案, ORR 为 52.5%。虽然该研究样本量少, 但欧美人与中国人在生理上存在差异, 雷替曲塞可能是中国晚期胃癌患者的新希望。

1.2.2 白血病

蒽环类、甲氨蝶呤和阿糖胞苷是目前治疗白血病的主要药物。其中甲氨蝶呤易引起二氢叶酸还原酶扩增导致耐药, 而雷替曲塞不存在这种耐药性。Horton 等^[16]选择 18 例多次化疗后的晚期白血病患者, 分别应用单药雷替曲塞 $1.3 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$ (6 例)、 $1.6 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$ (3 例)、 $2.1 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$ (6 例)、 $2.8 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$ (3 例) 方案治疗, 结果 2 例 PR, 1 例急性淋巴性白血病患者接受雷替曲塞 ($2.1 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$) 治疗后获得完全缓解(CR), 并于 2 周期后进行骨髓移植, OS 为 42 个月; 1 例患者皮肤病灶得到清除。其他 14 例患者没有明显受益, 一周后退出实验。该研究探讨了雷替曲塞在白血病患者中的用药剂量和疗效, 让难治白血病患者看到了新希望。

1.2.3 恶性胸膜间皮瘤

恶性胸膜间皮瘤预后差, 临床有效药物较少, 如顺铂、阿霉素和甲氨蝶呤等且疗效不佳。培美曲塞联合顺铂是临床上治疗恶性间皮瘤的标准方案^[17], 单药 ORR 为 10.5%, mOS 为 14.1 个月^[18]。Baas 等^[19]采用单药雷替曲塞($3 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$)3 周方案一线治疗 24 例患者, PR 为 20.8%, 无 III° 以上不良反应发生。一项 III 期临床试验采用雷替曲塞联合顺铂方案治疗恶性胸膜间皮瘤的 ORR 接近单药顺铂方案的 2 倍, 分别为 23.6% 和 13.6%。试验结果表明单药雷替曲塞治疗恶性胸膜间皮瘤疗效优于单药培美曲塞, 雷替曲塞联合顺铂方案疗效更佳, 更为经济^[20]。西班牙肿瘤内科医学会已经认可了雷替曲塞治疗恶性胸膜间皮瘤的疗效^[21]。

2 雷替曲塞临床用药方案

临床上, 雷替曲塞单药或联合用药推荐剂量为 $3 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$, 主要联合方案有雷替曲塞联合奥沙利铂、雷替曲塞联合伊立替康以及雷替曲塞联合顺铂。合理的用药方案除了应依据疾病种类, 还应根据药物药动学特点、不同患者人群间用药种类以及剂量进行调整, 以期达到最佳疗效, 不良反应最小。

雷替曲塞主要通过肾脏清除, 儿童血浆清除

率约为 $139 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{m}^{-2}$ ^[16], 肾功能低、低血清白蛋白患者忌用, 临床应用中需根据肌酐清除率计算雷替曲塞用量。有关雷替曲塞对肝脏影响的研究较少, 有报道认为接受雷替曲塞治疗的患者肝功能会降低, 也有研究认为影响较小, 不用调整剂量。但是肝脏作为药物代谢的重要器官, 临床上应考虑药物不良反应造成的损害。

2.1 老年肿瘤患者应用雷替曲塞

雷替曲塞在老年肿瘤患者(年龄 ≥ 70 岁)中的主要方案有单药雷替曲塞($3 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$, 15 min 滴注)3周方案治疗, 雷替曲塞($2 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$)联合亚叶酸($100 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$)和 5-FU($400 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$ /5-FU $600 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$ 泵 22 h), 2 周方案治疗^[7], 不良反应皆可耐受。老年患者肝肾功能逐渐衰退, 有研究认为其血清肌酐水平可能和肌酐清除率不相关, 临床应用中应根据内生肌酐清除率计算雷替曲塞用量, 并且严密监测肌酐清除率, 当肌酐清除率 $\leq 64.8 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$ 时^[22], 需要及时减量或者停药, 否则容易发生 III°/IV° 不良反应。Pierre 等^[23]发现营养状况差、男性、行动不便、晚期肿瘤是造成老年肿瘤患者生存期缩短的 4 大因素, 因此应用雷替曲塞化疗时可以考虑给予合理的营养支持, 如脂肪乳、保肝药和中药辅助抗肿瘤药物等。

2.2 儿童肿瘤患者应用雷替曲塞

有关雷替曲塞应用于儿童肿瘤患者的研究很少, 说明书中也不推荐用于该类人群。Horton 等^[16] 研究中探讨了雷替曲塞在白血病儿童中的单药剂量, 结果雷替曲塞($2.1 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$)疗效更好, 不良反应可以耐受。因此, 在严格的药学监护下, 雷替曲塞($2.1 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$, 静滴 15 min)3 周方案可能适用于儿童肿瘤患者。

3 雷替曲塞的不良反应及处理

药物不良反应是指正常剂量的药物用于预防、诊断、治疗疾病或调节生理机能时出现的有害的和与用药目的无关的反应。

从雷替曲塞治疗晚期结直肠癌的临床试验中可以发现, 单药雷替曲塞一线或二线治疗的主要 III°/IV° 不良反应为白细胞减少, 中性粒细胞减少, 恶心、呕吐, 乏力, 厌食以及谷丙转氨酶升高, 发生率分别为 9%~13.8%, 23%, 20%, 6.9%~9%, 14%和 7%^[9, 24-25]。雷替曲塞联合用药的不良反应较单药多, 雷替曲塞联合奥沙利铂与雷替曲塞联合伊立替康 2 个治疗方案的血液毒性

相似, 转氨酶升高率分别为 61%和 62%, 腹泻发生率分别为 31%和 52%, 秃头率分别为 4%和 32%^[26]。这些不良反应经对症处理后大部分患者能耐受。

已有的临床试验证实雷替曲塞相比于其他化疗药物更易引起转氨酶升高。雷替曲塞在成年人中造成的肝功能异常主要表现在第 3 周期时转氨酶的可逆性升高, 为剂量累积性毒性, 而在一项儿童应用雷替曲塞的研究中^[16]没有观察到因急性肝脏坏死导致的死亡, 转氨酶异常主要与雷替曲塞剂量相关, 多发生在第 1 周期。虽然这种转氨酶升高一般是无症状和能够自限调节的, 但雷替曲塞导致的肝功能异常常造成患者心理不适和不安, 影响整体化疗疗效。而预防性使用保肝药对治疗疗效是否会产生影响有待进一步研究。

总之, 雷替曲塞给药方便, 便于患者门诊用药, 缓解肿瘤患者住院压力, 也省去患者住院服务费, 相对降低了治疗成本。雷替曲塞作为国内一种抗肿瘤新药, 需要更多的临床试验以及临床医师和药师在临床工作中不断探索, 最终总结出成熟、合理的用药模式。

REFERENCES

- [1] HAGNER N, JOERGER M. Cancer chemotherapy: targeting folic acid synthesis [J]. *Cancer Manag Res*, 2010(2): 293-301.
- [2] JARMULA A. Antifolate inhibitors of thymidylate synthase as anticancer drugs [J]. *Mini Rev Med Chem*, 2010, 10(13): 1211-1222.
- [3] KELLY C, BHUVA N, HARRISON M, 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.
- [4] NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORK. NCCN Clinical Practice Guide-lines in Oncology: Colon Cancer [J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2009, 7(8): 778-831.
- [5] SANTINI D, MASSACESI C, D'ANGELILLO R M, et al. Raltitrexed plus weekly oxaliplatin as first-line chemotherapy in metastatic colorectal cancer: a multicenter non-randomized phase ii study [J]. *Med Oncol*, 2004, 21(1): 59-66.
- [6] APARICIO J, VICENT J M, MAESTU I, et al. First-line treatment with irinotecan and raltitrexed in metastatic colorectal cancer. Mature results of a multicenter phase II study [J]. *Oncology*, 2005, 68(1): 58-63.
- [7] GEBBIA V, VERDERAME F, FERRAU F, et al. Raltitrexed plus levofofinic acid and bolus/continuous infusion 5-fluorouracil on a biweekly schedule for elderly patients with advanced colorectal carcinomas [J]. *Ann Oncol*, 2006, 17(Suppl 7): vii60-65.
- [8] GRAVALOS C, SALUT A, GARCIA-GIRON C, et al. A randomized phase II study to compare oxaliplatin plus 5-fluorouracil and leucovorin (FOLFOX4) versus oxaliplatin plus raltitrexed (TOMOX) as first-line chemotherapy for

- advanced colorectal cancer [J]. Clin Transl Oncol, 2012, 14(8): 606-612.
- [9] VIEITEZ J M, VALLADARES M, PELAEZ I, et al. A randomized phase II study of raltitrexed and gefitinib versus raltitrexed alone as second line chemotherapy in patients with colorectal cancer(1839IL/0143) [J]. Invest New Drugs, 2011, 29(5): 1038-1044.
- [10] VYZULA R, KOCAKOVA I, DEMLOVA R, et al. Raltitrexed plus oxaliplatin in the second-line treatment of metastatic colorectal cancer [J]. Neoplasma, 2006, 53(2): 119-127.
- [11] APARICIO J, VICENT J M, MAESTU I, et al. Multicenter phase II trial evaluating a three-weekly schedule of irinotecan plus raltitrexed in patients with 5-fluorouracil-refractory advanced colorectal cancer [J]. Ann Oncol, 2003, 14(7): 1121-1125.
- [12] DECOSTER L, NEYNS B, AKOUAOUACH H, et al. Efficacy of infusional biomodulated 5-fluorouracil in metastatic colorectal cancer after raltitrexed failure [J]. Anticancer Res, 2004, 24(3b): 2037-2040.
- [13] TSAVARIS N, KOSMAS C, VADIKA M, et al. Raltitrexed (tomudex) administration in patients failing multiple prior chemotherapy regimens in advanced colorectal cancer: a pilot study [J]. Invest New Drugs, 2002, 20(1): 133-136.
- [14] NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORK. NCCN Clinical Practice Guide-lines in Oncology: Gastric Cance, V.2.2013. [S/OL]. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/Gastric_Cance.pdf. Accessed April 25, 2013.
- [15] HUO D, ZHANG X L, MA Y F, et al. Clinical research of raltitrexed combined docetaxel treatment of advanced gastric cancer [J]. Mod Med J China(中国现代医药杂志), 2011, 13(10): 27-29.
- [16] HORTON T M, BLANEY S M, LANGEVIN A M, et al. Phase I trial and pharmacokinetic study of raltitrexed in children with recurrent or refractory leukemia: a pediatric oncology group study [J]. Clin Cancer Res, 2005, 11(5): 1884-1889.
- [17] NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORK. NCCN Clinical Practice Guide-lines in Oncology: Malignant Pleural Mesothelioma, V.1.2014. [S/OL]. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/Malignant_Pleural_Mesothelioma.pdf. Accessed August 12, 2013.
- [18] TAYLOR P, CASTAGNETO B, DARK G, et al. Single-agent pemetrexed for chemo-naïve and pretreated patients with malignant pleural mesothelioma: results of an international expanded access program [J]. J Thorac Oncol, 2008, 3(7): 764-771.
- [19] BAAS P, ARDIZZONI A, GROSSI F, et al. The activity of raltitrexed (Tomudex) in malignant pleural mesothelioma: an EORTC phase II study (08992) [J]. Eur J Cancer, 2003, 39(3): 353-357.
- [20] SURMONT V F, VAN MEERBEECK J P. Raltitrexed in mesothelioma [J]. Expert Rev Anticancer Ther, 2011, 11(10): 1481-1490.
- [21] LIANES P, REMON J, BOVER I, et al. SEOM guidelines for the treatment of malignant pleural mesothelioma [J]. Clin Transl Oncol, 2011, 13(8): 569-573.
- [22] FELIU J, MEL J R, CAMPS C, et al. Raltitrexed in the treatment of elderly patients with advanced colorectal cancer: an active and low toxicity regimen [J]. Eur J Cancer, 2002, 38(9): 1204-1211.
- [23] SOUBEYRAN P, FONCK M, BLANC-BISSON C, et al. Predictors of early death risk in older patients treated with first-line chemotherapy for cancer [J]. J Clin Oncol, 2012, 30(15): 1829-1834.
- [24] NISHISHO I, KIKKAWA N, EBATA T, et al. A late phase II study of raltitrexed(ZD 1694) in chemotherapy-naïve patients with advanced colorectal cancer [J]. Gan To Kagaku Ryoho, 2000, 27(1): 81-91.
- [25] REUTOVA E V. Irinotecan and tomudex in the treatment of patients with advanced cancer of the large intestine [J]. Vopr Onkol, 2001, 47(6): 731-735.
- [26] FELIU J, CASTANON C, SALUD A, et al. Phase II randomised trial of raltitrexed-oxaliplatin vs raltitrexed-irinotecan as first-line treatment in advanced colorectal cancer [J]. Br J Cancer, 2005, 93(11): 1230-1235.

收稿日期: 2013-08-02

本刊有关化合物斜体的使用说明

撰写规范是给论文增光添色的一部分, 也有利于普通读者阅读。在药理学论文中, 化合物和中药名的斜体使用十分常见, 因此, 本刊在此给出此类斜体的使用说明, 供广大读者参考。

(1) 化合物英文名称、缩写符号或少数中文名称前表示位置、异构方式、结合方式等意义的词汇。

(2) 化合物名称中表示与特定原子相连的符号。如 *N*-(与氮原子连接, 大斜), *O*-(与氧原子连接, 大斜), *S*-(与硫原子连接, 大斜)等。化学命名中表示基团位置的 α -, β -, γ -, ω -, 稠环化合物中母体各边编号用 *a*, *b*, *c* 等表示。

(3) 配合物配体中的 π 键以及配体名称前所冠的词头 η -, σ 均为斜体。

(4) 生物分类学中表示属名和种名的拉丁文字母。这在动物学、植物学、微生物学、中草药和病名中较为常见。