

雷替曲塞联合伊立替康二线治疗晚期结直肠癌疗效与安全性的 Meta 分析^Δ

马中骏^{1*}, 孙颖琳¹, 王 婧¹, 苏 强², 曹邦伟^{1#} (1. 首都医科大学附属北京友谊医院肿瘤中心, 北京 100050; 2. 首都医科大学附属北京友谊医院肿瘤中心放疗科, 北京 100050)

中图分类号 R979.1 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2024)02-0218-04

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2024.02.020



摘要 目的: 评价雷替曲塞联合伊立替康方案对比 5-氟尿嘧啶+亚叶酸钙+伊立替康(FOLFIRI)方案二线治疗晚期结直肠癌的疗效及安全性。方法: 计算机检索建库至 2023 年 7 月的 PubMed、Embase、the Cochrane Library、中国知网、中国生物医学文献服务系统、万方数据库、维普数据库, 查找雷替曲塞联合伊立替康方案对比 FOLFIRI 方案二线治疗晚期结直肠癌的临床随机对照试验, 按纳入与排除标准筛选文献、评价文献质量、提取数据, 应用 RevMan 5.4 软件进行 Meta 分析, 应用 Stata 13.1 MP 软件分析发表偏倚。结果: 共纳入 7 篇文献, 涉及 449 例患者。在客观缓解率($OR=3.06, 95\%CI=1.96\sim4.80, P<0.000\ 01$)和疾病控制率($OR=2.19, 95\%CI=1.42\sim3.38, P=0.000\ 4$)方面, 雷替曲塞联合伊立替康组均高于 FOLFIRI 组, 差异均有统计学意义。I—IV 级不良反应中, 在中性粒细胞减少发生率($OR=0.22, 95\%CI=0.05\sim0.89, P=0.03$)及黏膜炎发生率($OR=0.30, 95\%CI=0.17\sim0.54, P<0.000\ 1$)方面, 雷替曲塞联合伊立替康组均低于 FOLFIRI 组, 而在肝功能损伤发生率($OR=2.81, 95\%CI=1.45\sim5.43, P=0.002$)方面, 雷替曲塞联合伊立替康组高于 FOLFIRI 组, 上述差异均有统计学意义。在其余 I—IV 级不良反应发生率及 III/IV 级不良反应发生率方面, 两组的差异均无统计学意义($P>0.05$)。结论: 雷替曲塞联合伊立替康方案在二线治疗晚期结直肠癌的应用中, 客观缓解率、疾病控制率均优于 FOLFIRI 方案, 不良反应方面仅肝功能异常发生率高于 FOLFIRI 方案, 雷替曲塞联合伊立替康方案有望成为晚期结直肠癌二线治疗的理想方案。

关键词 雷替曲塞; 伊立替康; FOLFIRI 方案; 结直肠癌; 化疗; Meta 分析

Meta-Analysis on Efficacy and Safety of Raltitrexed Combined with Irinotecan in the Second-Line Treatment of Advanced Colorectal Cancer^Δ

MA Zhongjun¹, SUN Haolin¹, WANG Jing¹, SU Qiang², CAO Bangwei¹ (1. Cancer Center, Beijing Friendship Hospital, Capital Medical University, Beijing 100050, China; 2. Dept. of Radiotherapy of Cancer Center, Beijing Friendship Hospital, Capital Medical University, Beijing 100050, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To evaluate the efficacy and safety of raltitrexed combined with irinotecan regimen compared with 5-fluorouracil + calcium folinate + irinotecan (FOLFIRI) regimen in the second-line treatment of advanced colorectal cancer. **METHODS:** Clinical randomized controlled trials on raltitrexed combined with irinotecan regimen compared with FOLFIRI regimen in the second-line treatment of advanced colorectal cancer were collected by retrieving PubMed, Embase, the Cochrane Library, CNKI, SinoMed, Wanfang Data and VIP database from base-building to Jul. 2023, literature screening, quality evaluation and data extraction were conducted according to the inclusion and exclusion criteria, Meta-analysis was performed by using RevMan 5.4 software and publication bias was analyzed by adopting Stata 13.1 MP software. **RESULTS:** A total of 7 studies were enrolled, including 449 patients. The raltitrexed combined with irinotecan group was higher than the FOLFIRI group in terms of objective remission rate ($OR=3.06, 95\%CI=1.96-4.80, P<0.000\ 01$) and disease control rate ($OR=2.19, 95\%CI=1.42-3.38, P=0.000\ 4$), both with statistically significant differences. Among the grade I to IV adverse drug reactions, the raltitrexed combined with irinotecan group was lower than the FOLFIRI group in terms of the incidence of neutropenia ($OR=0.22, 95\%CI=0.05-0.89, P=0.03$) and the incidence of mucositis ($OR=0.30, 95\%CI=0.17-0.54, P<0.000\ 1$), while the raltitrexed combined with irinotecan group was higher than the FOLFIRI group in terms of the incidence of liver function injury ($OR=2.81, 95\%CI=1.45-5.43, P=0.002$), with statistically significant differences. In terms of the incidences of the

^Δ 基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (No. 82173056); 北京市消化内科学科协同发展中心特色项目 (No. XXTO1)

* 硕士研究生。研究方向: 恶性肿瘤的放射治疗。E-mail: mazhongjun@ccmu.edu.cn

通信作者: 主任医师。研究方向: 恶性肿瘤的综合诊治。E-mail: oncology@ccmu.edu.cn

rest grade I to IV adverse drug reactions and grade III/IV adverse drug reactions, the differences were not statistically significant between two groups ($P>0.05$). CONCLUSIONS: The application of raltitrexed combined with irinotecan regimen in the second-line treatment of advanced colorectal cancer is higher than the FOLFIRI regimen in terms of objective remission rate and disease control rate, and is only higher than the FOLFIRI regimen in terms of the incidence of abnormal liver function in adverse drug reactions, the raltitrexed combined with irinotecan regimen is expected to become an ideal regimen for the second-line treatment of advanced colorectal cancer.

KEYWORDS Raltitrexed; Irinotecan; FOLFIRI regimen; Colorectal cancer; Chemotherapy; Meta-analysis

结直肠癌是常见的恶性肿瘤,在全球范围内,结直肠癌的发病率在恶性肿瘤中居第3位,仅次于乳腺癌及肺癌,而死亡率则高居第2位,仅次于肺癌^[1]。根据我国国家癌症中心的统计数据,结直肠癌在我国的发病率仅次于肺癌,而死亡率则居第4位,位于肺癌、肝癌、胃癌之后^[2]。结直肠癌的早期治疗以内镜治疗及手术治疗加以术后辅助化疗为主,但多数患者就诊时肿瘤已进展至中晚期或出现局部、远处转移,此时主要应用以化疗为主的综合治疗方法。美国国立综合癌症网络(NCCN)的结直肠癌指南推荐以5-氟尿嘧啶(5-FU)为基础的联合化疗方案如5-FU+亚叶酸钙+伊立替康(FOLFIRI方案)及5-FU+亚叶酸钙+奥沙利铂(FOLFOX方案)进行晚期结直肠癌的化疗。有文献指出,FOLFIRI、FOLFOX方案可互为一线、二线化疗方案^[3]。但当结直肠癌患者经含5-FU一线治疗进展后或一线治疗无效时,含5-FU二线治疗的总缓解率多无明显改善^[4]。

雷替曲塞是一种喹唑啉叶酸类似物,可以选择性地抑制胸苷酸合成酶,从而阻断嘧啶合成途径,进而全面抑制DNA的合成^[5]。雷替曲塞与伊立替康通过不同的机制起到抗肿瘤作用,其联合方案相比FOLFIRI方案更方便、毒性更低。早期一项体外实验研究结果提示,在人结肠癌细胞中,雷替曲塞与伊立替康在细胞毒作用方面显示出协同效应^[6]。此前以及近年来的一些II期临床研究结果已表明,雷替曲塞联合伊立替康在晚期结直肠癌的一线及二线治疗应用中有着突出表现,雷替曲塞联合伊立替康方案被认为是治疗结直肠癌的一种高效、方便且毒性可接受的方案^[7-13]。本次Meta分析旨在通过收集目前已发表的随机对照试验,比较晚期结直肠癌患者应用FOLFIRI方案与雷替曲塞联合伊立替康治疗的临床疗效与不良反应,为晚期结直肠癌患者的二线治疗提供思路。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

研究对象经病理学或组织学检查证实为结直肠癌;文献内容为对比二线应用雷替曲塞联合伊立替康(研究组)与FOLFIRI方案(对照组)的随机对照试验;观察内容为患者临床疗效及不良反应;可获取全文;排除非随机对照试验、非对

比二线应用雷替曲塞联合伊立替康(研究组)与FOLFIRI方案(对照组)的随机对照试验、观察内容不包含患者临床疗效和不良反应以及不可获取全文的文献。

1.2 文献检索方法

检索2023年7月之前发表的对比雷替曲塞联合伊立替康与FOLFIRI方案二线治疗结直肠癌患者的临床疗效与不良反应的随机对照试验,手动检索PubMed、Embase、the Cochrane Library、中国知网、中国生物医学文献服务系统、万方数据库、维普数据库,阅读相关文献摘要,并将符合要求的文献下载全文。

1.3 文献质量评价及数据提取

文献的质量评价部分应用改良Jadad量表进行评估,阅读文献后通过随机序列的产生、盲法、随机化隐藏、撤出与退出等4个方面进行评估。提取的数据包括:文献的基本信息;研究对象的基本信息;临床疗效,包括客观缓解率(ORR)及疾病控制率(DCR);不良反应相关数据。

1.4 统计学方法

应用RevMan 5.4软件进行统计学分析。计数资料应用比值比(OR)及95%CI为效应分析统计量。进行异质性检验时,当 $P>0.1$,且 $I^2\leq 50\%$ 时,采用固定效应模型;当 $P\leq 0.1$,或 $I^2>50\%$ 时,采用随机效应模型。应用Stata 13.1 MP进行Begg's检验和Egger's检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 纳入文献的基本特征与质量评价

共检索出126篇非重复文献,按照纳入与排除标准筛选得到24篇文献,下载全文进行阅读,通过改良Jadad量表进行文献质量分析,剔除改良Jadad量表评分<3分的文献,最终得到7篇符合标准的文献^[14-20]。纳入文献的基本特征见表1;纳入文献的改良Jadad量表评分见表2。

2.2 临床疗效的Meta分析

2.2.1 ORR:7篇文献均报告了ORR,涉及449例患者,其中研究组225例,对照组224例。进行异质性检验, $P=0.69$, $I^2=0\%$,研究间无异质性,采用固定效应模型进行评价。结果显示,研究组患者的ORR高于对照组,差异有统计学意义

表1 纳入文献的基本特征

文献	病例数		干预措施		结局指标
	研究组	对照组	研究组	对照组	
王俊斌等(2014年) ^[14]	25	26	雷替曲塞联合伊立替康	FOLFIRI方案	①②③
刘君等(2015年) ^[15]	40	38	雷替曲塞联合伊立替康	FOLFIRI方案	①②③
张微等(2015年) ^[16]	22	22	雷替曲塞联合伊立替康	FOLFIRI方案	①②③
刘奥航(2017年) ^[17]	29	29	雷替曲塞联合伊立替康	FOLFIRI方案	①②③
尚红娟等(2017年) ^[18]	26	26	雷替曲塞联合伊立替康	FOLFIRI方案	①②③
吕海栋等(2017年) ^[19]	34	34	雷替曲塞联合伊立替康	FOLFIRI方案	①②③
桑志坤(2019年) ^[20]	49	49	雷替曲塞联合伊立替康	FOLFIRI方案	①②③

注:①ORR;②DCR;③不良反应。

表 2 纳入文献的改良 Jadad 量表评分

文献	随机序列的产生	盲法	随机化隐藏	撤出与退出	改良 Jadad 量表评分/分
王俊斌等 (2014 年) ^[14]	不恰当	不清楚	不清楚	描述	3
刘君等 (2015 年) ^[15]	不清楚	不清楚	不清楚	描述	4
张微等 (2015 年) ^[16]	不清楚	不清楚	不清楚	描述	4
刘冀航 (2017 年) ^[17]	不清楚	不清楚	不清楚	未描述	3
尚红娟等 (2017 年) ^[18]	恰当	不清楚	不清楚	未描述	4
吕海栋等 (2017 年) ^[19]	不清楚	不清楚	不清楚	未描述	3
桑志坤 (2019 年) ^[20]	不清楚	不清楚	不清楚	未描述	3

($OR=3.06, 95\%CI=1.96\sim4.80, P<0.000\ 01$), 见图 1。漏斗图基本对称, 偏倚可控, 见图 2。ORR 的 Begg's 检验结果显示, $P=0.548$; Egger's 检验结果显示, $P=0.679$, 提示无显著发表偏倚。

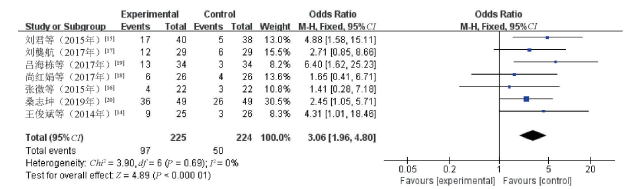


图 1 两组患者 ORR 比较的 Meta 分析森林图

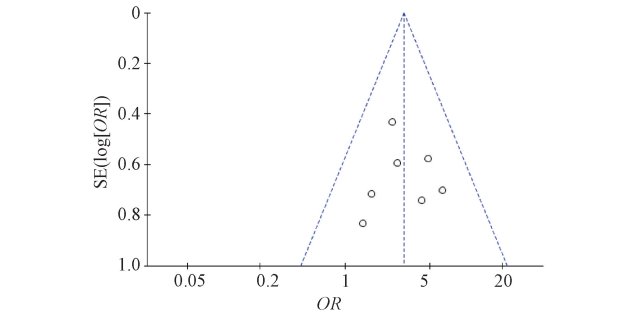


图 2 ORR 的漏斗图

2.2.2 DCR: 7 篇文献均报告了 DCR。进行异质性检验, $P=0.93, I^2=0\%$, 研究间无异质性, 采用固定效应模型进行评价。结果显示, 研究组患者的 DCR 高于对照组, 差异有统计学意义 ($OR=2.19, 95\%CI=1.42\sim3.38, P=0.000\ 4$), 见图 3。漏斗图基本对称, 偏倚可控, 见图 4。DCR 的 Begg's 检验结果显示,

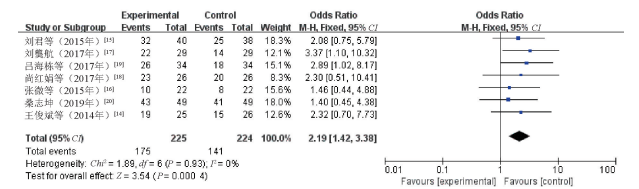


图 3 两组患者 DCR 比较的 Meta 分析森林图

表 3 两组患者 I—IV 级不良反应发生率比较的 Meta 分析

不良反应	文献数量/篇	病例数 (n/N)		异质性分析		OR	95%CI	P	效应模型
		研究组	对照组	P	I ² /%				
中性粒细胞减少	3	45/85	78/86	0.03	71	0.22	0.05~0.89	0.03	随机效应
白细胞减少	8	30/62	31/60	0.58	0	0.88	0.42~1.84	0.74	固定效应
血小板减少	6	30/176	30/175	0.87	0	1.00	0.55~1.82	0.99	固定效应
贫血	4	37/122	41/120	0.04	63	0.90	0.34~2.40	0.84	随机效应
恶心呕吐	6	74/176	88/175	0.52	0	0.71	0.47~1.09	0.12	固定效应
腹泻	6	48/176	62/175	0.41	1	0.68	0.43~1.08	0.10	固定效应
肝功能损伤	5	36/147	16/146	0.30	18	2.81	1.45~5.43	0.002	固定效应
乏力	2	20/47	29/48	0.20	40	0.47	0.16~1.39	0.17	固定效应
黏膜炎	5	20/147	50/146	0.44	0	0.30	0.17~0.54	<0.000 1	固定效应
胆碱能症状	2	8/65	9/64	0.87	0	0.87	0.31~2.43	0.79	固定效应

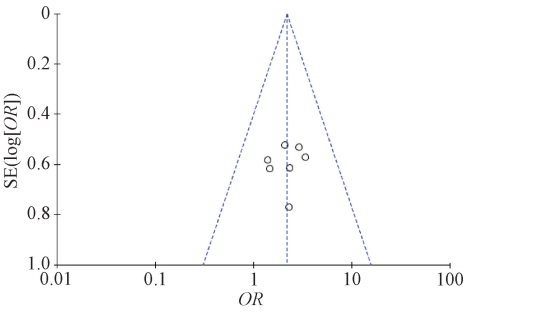


图 4 DCR 的漏斗图

$P=0.764$; Egger's 检验结果显示, $P=0.752$, 提示无显著发表偏倚。

2.3 不良反应的 Meta 分析

两组治疗方案的常见不良反应包括中性粒细胞减少、白细胞减少、血小板减少、贫血、恶心呕吐、腹泻、肝功能损伤和黏膜炎等。以 I—IV 级不良反应以及 III/IV 级不良反应为研究对象, 将至少 2 篇文献报告的不良反应分别进行 Meta 分析。

2.3.1 I—IV 级不良反应: 在 I—IV 级不良反应中, 研究组患者的中性粒细胞减少、黏膜炎的发生率较对照组明显降低, 差异均有统计学意义 ($P<0.05$); 但研究组患者的肝功能损伤发生率较对照组明显升高, 差异有统计学意义 ($P<0.05$); 在白细胞减少、血小板减少、贫血、恶心呕吐、腹泻、乏力、胆碱能症状等发生率方面, 两组的差异无统计学意义 ($P>0.05$), 见表 3。

2.3.2 III/IV 级不良反应: 在 III/IV 级不良反应中, 两组患者的中性粒细胞减少、白细胞减少、恶心呕吐、腹泻、肝功能损伤、乏力、黏膜炎等不良反应发生率比较, 差异均无统计学意义 ($P>0.05$), 见表 4。

3 讨论

FOLFIRI 方案常作为一线应用 FOLFOX 方案进展后的晚期结直肠癌患者的二线治疗方案, 但由于长期应用 5-FU, 造成体内浓度蓄积, 易发生多种严重的不良反应。雷替曲塞作为嘧啶核苷酸类似物, 与 5-FU 均对胸苷酸合成酶有抑制作用, 但两

表 4 两组患者Ⅲ/Ⅳ级不良反应发生率比较的 Meta 分析

不良反应	文献数量/篇	病例数(<i>n</i> / <i>N</i>)		异质性分析		<i>OR</i>	95% <i>CI</i>	<i>P</i>	效应模型
		研究组	对照组	<i>P</i>	<i>I</i> ² / <i>%</i>				
中性粒细胞减少	2	6/51	9/52	0.78	0	0.64	0.21~1.94	0.43	固定效应
白细胞减少	2	6/62	6/60	0.57	0	0.97	0.29~3.19	0.96	固定效应
恶心呕吐	4	5/113	7/112	0.95	0	0.72	0.23~2.24	0.57	固定效应
腹泻	4	4/113	9/112	0.89	0	0.45	0.14~1.43	0.17	固定效应
肝功能损伤	2	2/51	0/52	0.99	0	3.18	0.32~31.59	0.32	固定效应
乏力	2	1/47	6/48	0.38	0	0.21	0.04~1.30	0.09	固定效应
黏膜炎	2	4/51	9/52	0.86	0	0.40	0.11~1.41	0.15	固定效应

者的作用途径并不相同^[21]。本研究中,应用雷替曲塞联合伊立替康二线治疗的患者共 225 例,ORR 为 43.11%(97 例);应用 FOLFIRI 方案二线治疗的患者共 224 例,ORR 为 22.32%(50 例),两者的差异有统计学意义(*OR*=3.06,95%*CI*=1.96~4.80,*P*<0.000 01);雷替曲塞联合伊立替康组患者的 DCR 为 77.78%(175 例),FOLFIRI 方案组为 62.95%(141 例),两者的差异有统计学意义(*OR*=2.19,95%*CI*=1.42~3.38,*P*=0.000 4)。在 I—Ⅳ级不良反应方面,雷替曲塞联合伊立替康组患者的中性粒细胞减少、黏膜炎的发生率较 FOLFIRI 方案组降低,而肝功能损伤发生率较 FOLFIRI 方案组升高,差异均有统计学意义(*P*<0.05);而在Ⅲ/Ⅳ级不良反应方面,两组患者各不良反应发生率的差异均无统计学意义(*P*>0.05)。

综上所述,雷替曲塞联合伊立替康在二线治疗晚期结直肠癌患者的临床疗效方面优于 FOLFIRI 方案。在安全性方面,雷替曲塞联合伊立替康方案的中性粒细胞减少、黏膜炎的发生率比 FOLFIRI 方案更低,但肝功能损伤发生率更高,提示应用雷替曲塞联合伊立替康方案进行二线治疗时,应对患者肝功能加强随访、预防性应用保肝药物等。对于 5-FU 类药物化疗后进展的结直肠癌患者,以雷替曲塞为基础的二线化疗方案不失为一种理想的选择。

参考文献

[1] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, et al. Global cancer statistics 2020; GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3): 209-249.

[2] ZHENG R S, ZHANG S W, ZENG H M, et al. Cancer incidence and mortality in China, 2016[J]. J Natl Cancer Cent, 2022, 2(1): 1-9.

[3] YOSHINO T, ARNOLD D, TANIGUCHI H, et al. Pan-Asian adapted ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer: a JSMO-ESMO initiative endorsed by CSCO, KACO, MOS, SSO and TOS[J]. Ann Oncol, 2018, 29(1): 44-70.

[4] TOURNIGAND C, ANDRÉ T, ACHILLE E, et al. FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomized GERCOR study[J]. J Clin Oncol, 2004, 22(2): 229-237.

[5] BATRA A, RIGO R, HANNOUF M B, et al. Real-world safety and efficacy of raltitrexed in patients with metastatic colorectal cancer[J]. Clin Colorectal Cancer, 2021, 20(2): e75-e81.

[6] ASCHELE C, BALDO C, SOBRERO A F, et al. Schedule-dependent synergism between raltitrexed and irinotecan in human colon cancer cells *in vitro* [J]. Clin Cancer Res, 1998, 4(5): 1323-1330.

[7] 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.

[8] CARNAGHI C, RIMASSA L, GARASSINO I, et al. Irinotecan and raltitrexed: an active combination in advanced colorectal cancer [J]. Ann Oncol, 2002, 13(9): 1424-1429.

[9] FELIU J, SALUD A, ESCUDERO P, et al. Irinotecan plus raltitrexed as first-line treatment in advanced colorectal cancer: a phase II study[J]. Br J Cancer, 2004, 90(8): 1502-1507.

[10] CHIARA S, NOBILE M T, TOMASELLO L, et al. Phase II trial of irinotecan and raltitrexed in chemotherapy-naïve advanced colorectal cancer[J]. Anticancer Res, 2005, 25(2B): 1391-1396.

[11] 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.

[12] CHENG K, ZHOU Y W, CHEN Y, et al. Biweekly raltitrexed combined with irinotecan as second-line therapy for patients with metastatic colorectal cancer: a phase II trial[J]. Cancer Control, 2022, 29: 10732748221080332.

[13] 郭志强, 殷丽玲, 冀俊琴. 雷替曲塞联合伊立替康或奥沙利铂在结直肠癌一线治疗失败后的临床应用对比研究[J]. 实用药物与临床, 2022, 25(10): 875-879.

[14] 王俊斌, 吴芳, 邹维艳, 等. 雷替曲塞或氟尿嘧啶联合伊立替康二线治疗晚期结直肠癌疗效分析[J]. 肿瘤防治研究, 2014, 41(12): 1335-1338.

[15] 刘君, 温福刚, 李彬. 雷替曲塞联合伊立替康治疗晚期大肠癌疗效观察[J]. 中国现代医生, 2015, 53(34): 71-73, 封3.

[16] 张微, 邹玺, 胡玥, 等. 雷替曲塞联合伊立替康与 FOLFIRI 方案二线治疗晚期结直肠癌的近期疗效[J]. 现代肿瘤医学, 2015, 23(11): 1550-1552.

[17] 刘夔航. 雷替曲塞联合伊立替康二线治疗大肠癌的疗效及安全性评价[J]. 中国实用医药, 2017, 12(31): 106-107.

[18] 尚红娟, 钟志刚, 黄志强, 等. 雷替曲塞联合伊立替康二线治疗晚期结直肠癌的疗效观察[J]. 中国医院用药评价与分析, 2017, 17(6): 744-746, 749.

[19] 吕海栋, 本巴吉, 刘国庆, 等. 雷替曲塞或氟尿嘧啶联合伊立替康二线治疗晚期结直肠癌的疗效分析[J]. 中国生化药物杂志, 2017, 37(10): 85-87.

[20] 桑志坤. 伊立替康联合雷替曲塞治疗晚期结直肠癌患者的效果[J]. 医疗装备, 2019, 32(24): 142-143.

[21] AVALONE A, DI GENNARO E, SILVESTRO L, et al. Targeting thymidylate synthase in colorectal cancer: critical re-evaluation and emerging therapeutic role of raltitrexed[J]. Expert Opin Drug Saf, 2014, 13(1): 113-129.

(收稿日期:2023-05-29 修回日期:2023-08-02)