

去氧氟尿苷治疗晚期胃癌、大肠癌近期疗效及副作用观察

方嘉华

[摘要]目的: 观察去氧氟尿苷治疗老年晚期胃癌、大肠癌患者疗效和副作用。方法: 去氧氟尿苷 200 mg 每天 4 次口服, 连用 14 天, 休息 7 天, 重复 2~3 周期。结果: 20 例晚期胃及大肠癌患者, 完全缓解 0 例, 部分缓解 6 例, 好转 9 例, 无效 5 例, 总有效率 30%, 毒副反应轻微, 白细胞 I~II 度减少 5 例, 血小板 I 度减少 2 例, 恶心、呕吐反应 I~II 度 3 例, 无明显心、肝、肾脏器毒性。结论: 去氧氟尿苷治疗晚期老年胃癌大肠癌有一定疗效, 毒副反应轻微。

[关键词] 胃肿瘤; 结肠肿瘤; 去氧氟尿苷; 肿瘤 药物治疗

[中国图书资料分类法分类号] R 753.2 R 753.34 [文献标识码] A

Study on the efficacy and safety of doxifluridine in treatment of advanced gastric cancer and colorectal cancer

FANG Jiuhua

(Department of Oncology Anqing Second People's Hospital Anqing 246003 China)

[Abstract] Objective: To evaluate the efficacy and safety of doxifluridine in treatment of old and weak patients with advanced gastric and colorectal cancer. Methods: Twenty cases of advanced gastric and colorectal cancer were given doxifluridine 200 mg four times daily for 14 days followed by a week rest. The regime was repeated for 2-3 cycles. Results: Among the patients CR was found in 0 cases, PR in 6 cases, SD in 9 cases and PD in 5 cases, the overall response rate was 30%. There were few adverse events. WHO grade I/II leukopenia occurred in 5 cases (25%), grade I thrombocytopenia occurred in 2 cases (10%), grade I/II nausea and vomiting in 3 cases (15%), and the damage to the liver and kidney and heart function was not obvious. Conclusions: Doxifluridine has certain effect on patients with advanced gastric and colorectal cancer with slight toxin or side effects.

[Key words] stomach neoplasms; colonic neoplasms; doxifluridine; neoplasms/drug therapy

胃癌、大肠癌是我国最常见的消化道恶性肿瘤, 发病率和死亡率均占肿瘤疾患的前位^[1], 随着治疗技术的进步, 消化道肿瘤的治疗效果已得到明显的提高, 但晚期消化道肿瘤患者, 尤其是年老体弱的患者治疗仍感棘手。2005年 6月~2006年 3月, 我科采用去氧氟尿苷治疗无法手术的或手术中没有完全切除干净或术后复发的晚期胃癌、大肠癌患者, 尤其是体质虚弱不能耐受常规化疗的老年患者, 获得较为满意的疗效, 现作报道。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本组 20 例中, 男 14 例, 女 6 例; 年龄 51~75 岁。其中胃癌 13 例, 大肠癌 7 例, 均经组织学及细胞学检查证实, 治疗前均有客观肿瘤体征。临床分期 III~IV 期, Kamofsky 评分 40~70 分。其中无法手术者 6 例, 手术未能完全切除者 3 例, 术后复发者 11 例; 肝转移 4 例, 肺转移 3 例, 腹腔淋巴结转移 5 例, 骨转移 2 例, 腹壁转移 1 例; 近期消化道出血 3 例, 腹痛 5 例, Hb < 60 g/L 2 例, Hb 60~95

g/L 10 例, 肝功能轻度损伤者丙氨酸氨基转移酶 40~60 U/L 者 3 例。

1.2 治疗方法 单药去氧氟尿苷每天 800 mg 分 4 次口服, 用 14 天, 停药 7 天, 为 1 周期, 配合对症、支持治疗。重复使用 2~3 周期, 评定疗效。待患者一般情况有所改善后, 再采用联合化疗, 可选用羟基喜树碱、顺铂、丝裂霉素等。

1.3 疗效评定 主要采用 B 超、钡餐、CT 观察病灶大小, 按照世界卫生组织 (1981 年) 实体瘤近期客观疗效评价标准分为完全缓解 (CR)、部分缓解 (PR)、稳定 (SD) 和进展 (PD), 以完全缓解加部分缓解为有效率。毒副反应则按世界卫生组织抗癌药物毒副反应标准 (I~IV 级) 观察记录。

2 结果

2.1 客观疗效 20 例接受 2~3 个周期口服去氧氟尿苷药物化疗, 其中 13 例胃癌患者 CR 0 例, PR 5 例, SD 6 例, PD 2 例, 有效率 (CR+PR) 38.4%; 大肠癌 7 例中 CR 0 例, PR 1 例, SD 3 例, PD 3 例, 合并胃癌及肠癌总有效率 30%。

2.2 毒副反应 去氧氟尿苷毒副反应轻微, 服药后, WBC 下降 I~II 度 5 例 (25%), BPC I 度 2 例

[收稿日期] 2006-03-10

[作者单位] 安徽省安庆市第二人民医院 肿瘤科, 246003

[作者简介] 方嘉华 (1962-), 女, 副主任医师。

(10%)，Hb下降I度1例(5%)，恶心、呕吐I~II度3例(15%)，无明显心、肝、肾等脏器毒副作用。

3 讨论

在胃癌及大肠癌的临床治疗中，抗癌药的化疗仍占举足轻重的地位，但不少该类患者就诊时已属晚期，失去了手术时机，或手术不能完全切除及术后复发，体质较差，尤其是年老患者，难以耐受全身化疗的不良反应而不得不放弃治疗。

氟尿嘧啶(5-Fu)作为主要的化疗药物广泛用于消化道肿瘤的治疗，但疗效低，毒性较大，对机体正常组织细胞也有不同程度的杀伤，尤其是胃肠道副作用大，重者有因血性腹泻而死亡的报道，所以年老体弱的肿瘤患者更难以承受。另外，5-Fu半衰期短，其为细胞周期特异性药物，故具有时间依赖性，延长药物的滴注时间，就能达到较强的肿瘤细胞杀伤效应。ELF方案(VP-16+CF+5-Fu)治疗晚期胃癌51例，完全缓解12%，总有效率52%，且此方案毒副反应轻微，适用于高龄患者，但仍有少数患者具有III~IV度的血液学毒性^[2]。20世纪80年代中期，FAMTX方案(5-Fu+ADM+MTX+CF)曾一度被认为是治疗胃癌的“金标准”方案，Klein报道100例转移性胃癌采用本方案治疗，完全缓解12%，总有效率59%，但本方案具有骨髓抑制、黏膜炎及肾功能不全等毒副反应，并且近年来，重复试验却表明该方案并没有理想的疗效，故较少使用^[2]。Preusser报道EAP方案(VP-16+ADM+DDP)治疗胃癌晚期患者，完全缓解21%，总有效率64%，但其毒副反应极大，有较严重的骨髓抑制，甚至致使患者死亡^[2]。目前，大肠癌基本治疗方案为LF(5-Fu/CF)，单药5-Fu有效率为11%，而5-Fu/CF为23%^[2]。我科所用的去氧氟尿苷是一种新型的口服氟尿嘧啶类衍生物，它是由在肿瘤组织内显示高活性的嘧啶核苷酸磷酸化酶(PyNPase)转化为氟尿嘧啶，而发挥选择性的抗肿瘤作用^[3]，是尿苷磷酸化酶和胸苷磷酸化酶的总称，与核酸合成关系密切。一般认为，癌细胞增殖旺盛，核酸合成活跃，PyNPase的活性也高，其中在肿瘤组织内的活性远远高于正常组织和血清，去氧氟尿苷在肿瘤组织中分解活跃，使5-Fu在肿瘤组织局部大量出现，本药对肿瘤组织具有高选择性而对正常组织的毒副作用较低。系列研究显示去氧氟尿苷转化为5-Fu浓度分布为肿瘤组织>正常组织>血清^[3]。另研究发现，去氧氟尿苷通过降低肿瘤组织和血浆中的白细胞介素-6的水平来抑制晚期恶性肿瘤的恶病质发展^[4]，故去氧氟尿苷用

于治疗全身一般情况较差的晚期肿瘤患者不但疗效较好，而且可以改善其生活质量，认为其适用于年老体弱的不适于常规化疗的患者。文献报道，小剂量(600~800 mg/d)去氧氟尿苷单独、长时间使用对乳腺癌、肝癌、胃癌、肠癌及胆囊癌等治疗有效，且持续用药无蓄积现象，避免了药物累积对血液系统产生的毒副作用，另一方面又可以保证去氧氟尿苷的长期使用，从而保证了其持续的抗肿瘤作用^[5]。而且，与静脉滴注化疗相比，患者更愿意接受在家中口服化疗。而家庭化疗与改善晚期恶性肿瘤患者的生活质量密切相关^[6~8]。本组20例晚期胃癌及大肠癌患者，由于年老体弱，一般情况较差，难以承受较为剧烈的静脉化疗，采用去氧氟尿苷口服后，6例有较好的疗效，9例病情稳定无进展。一方面服用去氧氟尿苷能有效起到抗肿瘤生长的作用，同时又避免了因静脉药物化疗引起的较为严重的消化及血液系统的毒副反应。去氧氟尿苷服用1~3周期，配合对症、支持治疗，患者恶液质及一般情况得到一定的改善，贫血也有所纠正。然后再联合亚叶酸钙、顺铂、丝裂霉素、羟基喜树碱等药物，以提高抗肿瘤效果，并尽可能减少药物对机体的副作用。

综上所述，去氧氟尿苷对胃癌、大肠癌疗效肯定，比同类药物中毒副反应轻微，价格适中，使用方便，利于门诊治疗，尤其适用于年老体弱的晚期胃、肠道癌症患者，值得在临床继续观察研究。

[参考文献]

- [1] 孙燕主编. 内科肿瘤学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2004: 395-549-593
- [2] 储大同主编. 当代肿瘤内科治疗方案评价[M]. 第2版. 北京: 北京大学医学出版社, 2004: 83-85-87-89
- [3] 王宝成, 毕经旺, 李志. 靶向化疗——氟尿嘧啶类药物的研究进展[J]. 国外医学·肿瘤学分册, 2004, 28(6): 447-451
- [4] Bajetta E, Bizzanzoli L, Camaschi C, et al. Oral doxifluridine plus leucovorin in elderly patients with advanced breast cancer[J]. Cancer 1998, 83(6): 1136-1141
- [5] Sonoo H, Semo T, Nishiki M, et al. Usefulness of low dose 5'-DFUR(5'-deoxy-5-fluorouridine) for advanced or recurrent breast cancer[J]. Gan To Kagaku Ryoho 1999, 26(7): 951-958
- [6] Payne SA. A study of quality of life in cancer patients receiving palliative chemotherapy[J]. J Soc Sci Med 1992, 35(12): 1505-1509
- [7] Liu G, Franssen E, Fitch MJ, et al. Patient Preferences for oral versus intravenous palliative chemotherapy[J]. J Clin Oncol 1997, 15(1): 110-115
- [8] Bomer MM, Schoffski P, de Wit R, et al. Patient preference and pharmacokinetics of oral modulated UFT versus intravenous fluorouracil and leucovorin[J]. Eur J Cancer 2002, 38(3): 349-358