

低剂量氟尿嘧啶联合小剂量顺铂治疗晚期胃癌疗效观察

夏晓阳, 叶爱和, 陈爱民, 许 静

[摘要] 目的: 评价低剂量氟尿嘧啶 (5-Fu) 持续输注联合小剂量顺铂 (PDD) 治疗晚期胃癌的疗效及其毒副作用。方法: 5-Fu 250 mg·m⁻²·d⁻¹, 通过便携式微量输液泵持续深静脉输注 3 周; PDD 6 mg·m⁻²·d⁻¹, 静脉输注 1 h 每周 5 天, 连用 3 周, 每 4 周为 1 周期。治疗 2 周期以上评价疗效及毒副作用。结果: 有效率为 52.8%。初治和复治患者的疗效差异无统计学意义 (P>0.05)。毒性反应主要为 I~II 度血液学毒性及胃肠道黏膜反应。结论: 低剂量 5-Fu 持续输注联合小剂量顺铂是治疗晚期胃癌的一种有效低毒的化疗方案, 适用于晚期胃癌的治疗。

[关键词] 胃肿瘤; 肿瘤 药物治疗, 联合; 氟尿嘧啶; 顺铂

[中国图书资料分类法分类号] R 735.2 R 730.53 [文献标识码] A

Continuous venous infusion of low-dose of 5-fluorouracil and cisplatin for treatment of advanced gastric cancer

XIA Xiaoyang YE Aihé CHEN Aimín XU Jìng

(Department of Oncology Chuzhou Second People's Hospital Chuzhou 239001, China)

[Abstract] Objective: To assess the efficacy and toxicity of a combination therapy of continuous venous infusion (civ) of low-dose of 5-fluorouracil (5-Fu) and cisplatin in treatment of advanced gastric cancer. Methods: The regimen consisted of 5-Fu 250 mg·m⁻²·d⁻¹ civ and PDD 6 mg·m⁻²·d⁻¹, 5 d/w which were used for 3 weeks. The effect and the toxicity were evaluated after 2 cycles of treatment. Results: Gross efficiency rate was 52.8% in the case of CR and 18 cases of PR. The major toxic effect was gastrointestinal tract reaction. Repression of marrow was light. Conclusion: The chemotherapy regimen mentioned above is effective and has little toxic effect. It is suitable for treatment of advanced gastric cancer.

[Key words] stomach neoplasms; neoplasms drug therapy; combination; 5-fluorouracil; cisplatin

晚期胃癌的化疗至今仍未确定标准化疗方案, 顺铂 (PDD) 联合氟尿嘧啶 (5-Fu) 持续静脉输注是联合化疗的基础。5-Fu 一直是联合化疗方案的核心, 通过生化调节等方法可明显提高疗效, 毒性很少增加。对 5-Fu 具有生化调节作用的药物有左旋咪唑 (Lev)、顺铂、甲氨蝶呤 (MTX)、干扰素 (IFN)、四氢叶酸 (CF) 等^[1]。我科自 1999 年 8 月~2004 年 10 月开展以生物化学为基础的低剂量 5-Fu 持续联合小剂量 PDD 的化疗方案治疗晚期胃癌 36 例, 取得了较好的疗效, 现作报道。

1 资料与方法

1.1 一般资料 晚期胃腺癌不能手术或术后转移的患者 36 例, 男 26 例, 女 10 例; 年龄 37~76 岁。均经病理学及影像学诊断, 并有可测量病灶, 其中左锁骨上淋巴结转移 10 例, 肺转移 6 例, 肝转移 10 例, 腹腔淋巴结转移 28 例。初治 11 例, 复治 25 例

曾接受过多次以 5-Fu 和 (或) 顺铂为基础的联合化疗, 均已停止化疗 4 周以上; 化疗 2 周期以上评价疗效及副作用, Kamasky 评分均在 60 分以上, 预计生存期 3 个月以上。化疗前血常规、肝肾功能无异常。

1.2 治疗方法 采用美国 ARROW 中心静脉套管, 于锁骨下深静脉内置中心静脉导管, 使用英国佳士比便携式微量注射泵, 5-Fu 250 mg/m² 持续 24 h 输注, 连续 3 周; 顺铂 6 mg·m⁻²·d⁻¹, 每周连用 5 天, 连用 3 周, 每 4 周为 1 周期, 第 2 周期结束后 1 周评价疗效及毒副作用。

1.3 疗效及副作用评价标准 参照 1981 年 WHO 实体瘤疗效评价标准, 疗效分为完全缓解 (CR)、部分缓解 (PR)、无变化 (NC)、进展 (PD), 以 CR 和 PR 为有效。按 1981 年 WHO 抗癌药物毒性反应评价标准进行评价, 分为 0~IV 度。

1.4 统计学方法 采用秩和检验。

2 结果

2.1 疗效评价 本组有效率为 52.8%。初治与复治患者疗效差异无统计学意义 (P>0.05) (见表 1)。

表 1 初治与复治患者联合化疗疗效比较 (1)

分组	n	CR	PR	NC	PD	有效率(%)	χ^2	P
初治	11	1	6	2	2	63.6		
复治	25	0	12	8	5	48.0	0.90	>0.05
合计	36	1	18	10	7	52.8		

2.2 副作用 主要副作用为白细胞减少 14例 (38.9%), 恶心呕吐 15例 (41.7%), 血小板减少 9例 (25.0%), 口腔黏膜炎 8例 (22.2%), 腹泻 6例 (16.7%), 丙氨酸氨基转移酶升高 3例 (8.3%), 均为 I、II 度副作用。患者多能耐受, 无需特殊处理, 不影响继续治疗。无一例发生尿素氮或肌酐异常。因采用了深静脉置管, 无一例静脉炎发生。

3 讨论

5-Fu 属于抗代谢类抗癌药, 也是周期特异性药物, 药代动力学研究表明, 其血浆半衰期较短, 仅 15~30 min, 而周期特异性药物作用强度与其在体内稳定长时间的血药浓度有关, 所以 5-Fu 长时间静脉持续给药的疗效优于静脉短时间注射^[2]。1973年木村、下山等利用 L-1210 白血病细胞对 5-Fu 的细胞杀伤活性与药物接触时间进行了体外研究, 结果提示尽管浓度很低, 但只要延长药物的接触时间, 就能达到较强的细胞杀伤效应。日本金丸龙之介等^[3]建立了小鼠持续静注体系的点滴法, 可以自由地测定血中 5-Fu 浓度。研究发现, 5-Fu 小剂量长时间投用时效果最佳, 而副作用也较轻。体内外研究均提示 5-Fu 以小剂量、长时间持续投用为佳。

顺铂作为细胞毒药物已广泛应用于肿瘤治疗中, 既往研究认为顺铂的细胞毒作用具有浓度依赖性, 因此大剂量用药一直被沿用。Kojima 等证明, 顺铂的抗肿瘤活性除具有浓度依赖性之外, 也存在时间依赖性。在总用药量和血液中游离顺铂一时间曲线下部分 (AUC) 一定情况下, 一次性大剂量和小剂量用药疗效相同。为了减轻顺铂的毒副作用, 小剂量分次用法被认为是一种较为理想的用药方法^[4]。

近年来 5-Fu 籍生物化学修饰作用与小剂量 PDD 联合使用是较为理想的联合疗法, 既增加了疗效, 又减轻了副作用。其特点是长时间持续性静脉滴注 5-Fu 及小剂量 PDD 的数日间隔持续投用法, 在此 PDD 的作用不是作用剂, 而是作为 5-Fu 的修饰剂, PDD 能够通过与细胞膜上蛋氨酸转运蛋白结

合而阻止蛋氨酸进入细胞内, 使得细胞内蛋氨酸水平下降, 活化了高半胱氨酸的合成路径, 因此还原性叶酸增加, 使之络合体也上升^[3], 故两者合用, 抗癌作用增强。

目前 5-Fu PDD 疗法作为各种实体癌的治疗方案被欧美及日本多家医疗机构所采用。经大量试验证明, 5-Fu 持续滴注与小剂量顺铂合用对恶性肿瘤尤其是进展期消化道腺癌有较好疗效。Tsuji 等^[5]报道应用低剂量 5-Fu 持续静注联合低剂量 DDP 治疗胃癌的有效率为 65.9%, 该方案可以耐受, 最常见的毒副反应为食欲减退 (40.3%)。陈嘉等^[6]报道 FB 治疗晚期肿瘤 28 例, 有效率 53.57%; 陆网坤等^[7]报道治疗晚期胃癌 21 例, 有效率 57.1%; 黄勇等^[8]报道治疗晚期胃癌 32 例, 有效率 40.7%。本组治疗 36 例晚期胃癌, 有效率 52.8%, 与文献报道基本相近。值得注意的是, 本组病例中初治与复治疗效差异无统计学意义, 提示本方案对于既往应用 5-Fu 联合化疗的复治胃癌病例也有效, 值得临床考虑使用。

本治疗方案的毒性反应以消化道黏膜反应为主, 多为 I~II 度口腔黏膜炎和腹泻, 血液学毒性低, 因深静脉输注, 无明显静脉炎发生。副作用较轻, 患者多能耐受, 无需特殊处理, 无一例因副作用而中断治疗。

[参 考 文 献]

- [1] 李玉升. 晚期胃癌的化疗与用药 [J]. 中华医学杂志, 2004, 84 (24): 2139-2141.
- [2] Meta analysis Group in Cancer. Efficacy of intravenous continuous infusion of fluorouracil compared with bolus administration in advanced colorectal cancer [J]. J Clin Oncol, 1998, 16(1): 301-308.
- [3] 金丸龙之介, 小西敏郎主编. 癌症化学中生物化学修饰作用的基础与临床 [M]. 香港: 世界医药出版社, 2000, 40-42.
- [4] 唐成德, 徐弘. 顺铂在胃癌化疗中的作用 [J]. 国外医学·肿瘤学分册, 1999, 26(4): 234-236.
- [5] Tsuji A, Morita S, Horimi T, et al. Chemotherapy with low-dose cDDP and continuous 5-Fu for the treatment of advanced gastric cancer [J]. Gan To Kagaku Ryoho, 1999, 26(7): 933-938.
- [6] 陈嘉, 陆建伟, 陆禹溶, 等. 低剂量 5 氟尿嘧啶持续输注治疗晚期肿瘤 [J]. 临床肿瘤学杂志, 1999, 4(2): 39-41.
- [7] 陆网坤, 黄新华, 徐丽芳, 等. 低剂量氟尿嘧啶及顺铂持续输注治疗晚期胃癌的近期疗效 [J]. 中国癌症杂志, 2000, 10(6): 519-520.
- [8] 黄勇, 秦叔逵, 何泽明, 等. 低剂量 5 氟尿嘧啶持续静注联合顺铂治疗晚期胃癌的临床研究 [J]. 临床肿瘤学杂志, 2004, 9 (1): 35-37.