

· 临床经验 ·

小剂量 5-FU 治疗晚期胃癌伴恶病质的临床观察

王革芳 王咏梅 吴成利 姜程远 陆海洲 石延敏

胃癌是最常见的恶性肿瘤之一,胃癌发展到晚期时多并发腹腔、肝脏等脏器转移以及肠梗阻等,多因不能进食或进食少而出现逐渐消瘦而并发恶病质,体能状况严重下降,尤其是 Karnofsky 评分(KPS)在 50~60 分的患者,不能耐受标准剂量的化疗,如何提高胃癌恶病质患者的疗效和生活质量是一道临床难题,回顾分析我科采用小剂量 5-FU 治疗晚期胃癌 62 例患者,现报道如下。

一、资料和方法

1. 临床资料:所选病例为 2009 年 7 月至 2011 年 10 月我科住院的晚期胃癌患者 62 例,试验组中男 24 例,女 7 例,中位年龄 53 岁,均经组织病理学证实为胃癌,其中未分化腺癌 5 例,低分化腺癌 15 例,中分化腺癌 8 例,高分化腺癌 3 例,伴有肝转移 10 例,肺转移 4 例,腹腔转移 10 例,肠梗阻 5 例,腹腔积液 15 例,胸腔积液 4 例。对照组中男 27 例,女 4 例,中位年龄 55 岁,均经组织病理学证实为胃癌,其中未分化腺癌 4 例,低分化腺癌 16 例,中分化腺癌 9 例,高分化腺癌 2 例,伴有肝转移 9 例,肺转移 5 例,腹腔转移 8 例,肠梗阻 3 例,腹腔积液 12 例,胸腔积液 6 例,62 例均有可测量的原发灶或转移灶,KPS 评分 50~60 分,预计生存期 >3 个月,心功能 ≤3 级,肝肾功能无明显异常。所有病例均在入组以前至少接受 2 种方案化疗。两组间在性别、年龄、TNM 分期及病理类型等方面差异无统计学意义。

2. 治疗方法:对照组采用最佳支持治疗:包括每日应用 TPN,每天给予热量 104.5 kJ/kg,由葡萄糖(50%及 10%)及 20% 脂肪乳分别提供热量的 60% 和 40%,氮 0.14 g/kg(氮源为 11.4% 的乐凡命),每天补充水、维生素、微量元素及氯化钾,按 1 U:(5~6 g)葡萄糖给予胰岛素,在 12 h 内均匀输入。

试验组:采用单药 5-FU 170 mg/m² 静脉滴注,每周第 1,4 天,维持 6 h,连用 3 周为一个周期,同时予以最佳支持治疗,治疗 2 个周期后评价疗效,对于伴有胸腹水患者,仅行单纯排放胸腹水和胸腹腔内注射白细胞介素-2 治疗,每周注射白细胞介素-2 50 万 U,不能进食或进食较少的,在化疗的同时给予最佳营养支持治疗。

3. 疗效评价:两组患者均在治疗前后做胃镜、胸腹部 CT、彩超等,测量病灶变化。按照 RECIST 实体瘤的近期疗效评价标准^[1]分为:完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、无变化或稳定(SD)、进展(PD),CR+PR 为有效,CR+PR+SD 为临床受益。不良反应按 WHO 统一标准分为 0~IV 级。

参照 Ostrowski 制定的标准^[2]评价体腔积液的疗效,CR:体腔积液完全吸收并维持 1 个月以上;CR:体腔积液减少 50% 以上,症状明显改善,1 个月以上不再抽液者;SD:腔积液减少 50% 以上,症状明显改善,1 个月以内需再次抽液者;PD:体腔积液继续迅速产生。

生活质量评价以治疗前后的 KPS 评分作比较^[3],KPS 评分 ≥10 分为改善,降低 ≥10 分为恶化,无变化为稳定。

不良反应以 WHO 毒性分级标准:Ⅰ度为轻度反应,不需要治疗;Ⅱ度为中度反应,需要治疗;Ⅲ度为重度反应,威胁生命,但可恢复;Ⅳ度为严重反应,直接致死或促进死亡。

4. 统计学处理:计数资料采用 χ^2 检验,采用 SPSS 12.0 统计软件。

二、结果

1. 近期疗效评价:试验组 31 例晚期胃癌中,PR 3 例,SD 8 例,PD 20 例,临床受益率 35%;对照组 31 例晚期胃癌中,PR 1 例,SD 4 例,PD 26 例,临床受益率 16%,差异有统计学意义($\chi^2=4.309, P=0.038$)。生活质量评价中,试验组 31 例行小剂量 5-FU 治疗的患者中,生活质量改善的为 15 例,稳定的为 7 例,恶化的为 9 例,生活质量改善率 48%;对照组生活质量改善的为 8 例,稳定的为 6 例,恶化的为 17 例,生活质量改善率 25%,差异有统计学意义($\chi^2=4.549, P=0.033$)。

2. 毒副反应:以腹泻、口腔炎、恶心、呕吐等消化道反应为主,发生率为 28%,多为Ⅰ~Ⅱ度,Ⅲ度发生率为 3.1%,未发生Ⅳ度消化道不良反应;骨髓抑制,其中白细胞减少和血小板降低的发生率分别为 24.2 和 18.6%,Ⅲ度减少为 6.2%,无Ⅳ度骨髓抑制,其他不良反应如乏力等的发生率轻微,见表 1。

表 1 两组不良反应比较(例)

不良反应	试验组				对照组			
	I	II	III	IV	I	II	III	IV
恶心呕吐	10	5	2	0	9	4	1	0
腹泻	6	3	1	0	5	2	0	0
口腔炎	3	1	0	0	2	1	0	0
肝功能损害	4	1	1	0	3	1	1	0
白细胞减少	12	2	1	0	10	1	1	0
血小板减少	8	4	1	0	7	3	1	0
贫血	23	4	4	1	20	7	5	0

三、讨论

胃癌是最常见的恶性肿瘤之一,目前仍处于发病率高、术后复发率高、早期诊断率低、手术切除率低、5 年生存率低的局面。肿瘤恶病质是一种以食欲减退、体重下降、全身衰竭以及糖类、脂肪和蛋白质代谢异常为特征的综合临床综合征,在肿瘤患者中非常普遍,肿瘤患者一旦出现恶病质,不仅对放疗、化疗反应差,降低患者生存期,严重影响患者的生活质量^[4]。恶病质的发病机制中有细胞因子的作用,主要包括肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素(IL-1, IL-6)和 γ -干扰素(IFN- γ)等^[5],其次为转录因子的作用^[6]以及泛素-蛋白酶降解途径^[7],目前对于晚期恶病质患者的治疗主要是缓解患者症状的经验性治疗,一些具有明确理论依据针对性强的治疗手段仍处于实验研究阶段。化疗是晚

期胃癌综合治疗中的主要措施,对于晚期胃癌伴有低 KPS 评分的患者,他们不能承受标准剂量强度的联合化疗或单药化疗,肿瘤的不断进展使得患者的生活质量不断下降,有资料显示晚期肿瘤患者即使是伴有恶病质,使用化疗也优于单纯最佳支持治疗,所以化疗是适用于晚期胃癌伴有低 KPS 评分患者的,具体使用何种药物化疗和使用的剂量强度则是需要临床进一步探讨的。

在胃癌的化疗中,5-FU 是主要的治疗药物之一,5-FU 的作用机制为:在体内先转为 5-氟-2-脱氧尿嘧啶核苷酸,后者抑制胸腺嘧啶核苷酸合成酶,阻断脱氧尿嘧啶核苷酸转变为脱氧胸腺嘧啶核苷酸,从而抑制 DNA 的生物合成,还能通过阻止尿嘧啶和乳清酸参入 RNA 达到抑制 RNA 合成的作用,5-FU 是细胞周期特异性药,主要抑制 S 期瘤细胞,它在胃癌治疗中的有效率达约 20%^[8],国内外报道单药治疗胃癌的较少。依玉丽等^[9]用低剂量 5-FU 持续静脉泵入治疗老年晚期胃癌的治疗中,临床总有效率 17.4%;我们采用小剂量 5-FU 治疗晚期胃癌伴有恶病质患者 31 例,与对照组比较,有效率的差异无统计学意义($P > 0.05$),但临床受益率方面有统计学意义($P < 0.05$),不良反应较小,与对照组比较无统计学意义($P > 0.05$),推测小剂量 5-FU 不能像标准剂量产生较为强大的细胞毒作用,而可能是通过抗肿瘤血管形成所起的作用,晚期胃癌伴有低 KPS 恶病质的患者可以选择的治疗方案之一,该方案患者的耐受性好,对于以改善晚

期胃癌患者生活质量为目的治疗是较为合适的选择。

参考文献

- [1] Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours; revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer*, 2009, 45:228-247.
- [2] 周际昌. 实用肿瘤内科学. 2 版. 北京:人民卫生出版社, 2003: 550-597.
- [3] 张宇, 宋吉宁, 李富秀, 等. 微波深部热疗联合化学治疗晚期胃肠道恶性肿瘤 61 例临床观察. *实用癌症杂志*, 2010, 25:79-80.
- [4] Stewart GD, Skipworth RJ, Fearon KC. Cancer cachexia and fatigue. *Clin Med*, 2006(2):140-143.
- [5] Argilés JM, Busquets S, López-Soriano FJ. Cytokines mediators and targets for cancer cachexia. *Cancer Treat Res*, 2006, 130:199-217.
- [6] Busquets S, Carbo N, Almendro V, et al. Curcumin a natural product present in turmeric, decrease tumor growth but does not behave as anti-cachectic compound in rat model. *Cancer Lett*, 2001, 167:33-38.
- [7] Hasselgren PO, Wray C, Mummen J. Molecular regulation of muscle cachexia; it may be more than the proteasome. *Biochem Biophys Res Commun*, 2002, 290:1-10.
- [8] Shah MA, Ramanathan RK, Ilson DH, et al. Treatment of metastatic esophagus and gastric cancer. *Semin Oncol*, 2004, 31:575.
- [9] 依玉丽, 熊建萍, 孙哲, 等. 低剂量 5-FU 静脉泵入治疗老年晚期胃癌疗效观察. *实用临床医药杂志*, 2011, 15:94-95.

(收稿日期:2012-04-27)

(本文编辑:马超)

王苹芳, 王咏梅, 吴成利, 等. 小剂量 5-FU 治疗晚期胃癌伴恶病质的临床观察[J/CD]. *中华临床医师杂志:电子版*, 2012, 6(15):4532-4533.