

新型氟尿嘧啶类药物的疗效得到了临床认可,显示出广阔的临床应用前景。其中,已陆续上市的氟尿嘧啶类代表药物有5-氟尿嘧啶(5-FU)、替加氟、替吉奥(S-1)、卡培他滨、雷替曲塞、三氟胸苷和 Tipiracil 盐酸片(TAS-102)等。目前,氟尿嘧啶类药物被广泛用于治疗消化系统、乳腺、妇科及头颈部等实体肿瘤的治疗,其不良反应包括腹泻、脱水、腹痛、恶心、口腔黏膜炎、手足综合征、心血管毒性等<sup>[6]</sup>。

## 2 氟尿嘧啶类药物治疗胃癌的研究进展

### 2.1 5-FU

5-FU 为尿嘧啶5位的氢被氟取代而成的衍生物,其结构与胸腺嘧啶、尿嘧啶较为相似,能在血管内迅速被细胞所摄取,且通过多种途径转化为5-氟尿嘧啶三磷酸脱氧核苷、5-氟尿嘧啶脱氧核苷酸等活性代谢物。据文献报道,目前以氟尿嘧啶类药物为基础的化疗方案已广泛应用于实体瘤的治疗,主要包括结肠癌、上消化道肿瘤、乳腺癌及卵巢癌等<sup>[7-8]</sup>。一项多西他赛、顺铂和5-FU联合用于新辅助治疗局部晚期胃癌的Ⅱ期研究结果显示,59例患者中,47例可评价药物疗效,其中部分缓解16例(34.0%)、疾病稳定27例(57.5%)和疾病进展4例(8.5%);总体中位生存期和无病生存期分别为19.1和13.5个月;最常见的Ⅲ—Ⅳ级不良事件为中性粒细胞减少症(52.5%)、发热性中性粒细胞减少症(11.9%)、白细胞减少症(39.0%)、腹泻(10.5%)<sup>[9]</sup>。这再次验证了5-FU在胃癌化疗中的基石地位。

### 2.2 替加氟

替加氟为氟尿嘧啶的衍生物,在体内经肝脏活化逐渐转变为氟尿嘧啶而起抗肿瘤作用,是抗嘧啶类的细胞周期特异性药物,也是一种需经肝药酶代谢的氟化嘧啶衍生物,为5-FU的无活性前体,其抗肿瘤机制与5-FU相似,其代谢产物主要包括双喃氟啶(双呋喃氟尿嘧啶、双呋喃氟尿嘧啶、FD-1)与喃氟啶(呋喃氟尿嘧啶、呋喃氟尿嘧啶、替加氟)<sup>[10]</sup>。一项多中心Ⅱ期临床试验分别给予晚期胃癌患者多烯紫杉醇、顺铂+口服替加氟和亚叶酸钙,主要目标是确定晚期胃癌患者客观缓解率,次要目标包括疾病进展时间等。结果显示,40例患者中,1例完全缓解,22例部分缓解和11例疾病稳定,疾病控制率达85%;中位无进展生存期和总生存期分别为6.8和13.9个月;Ⅲ—Ⅳ级不良反应主要为中性粒细胞减少症(51%)、贫血(22%)、腹泻(16%)、感染(20%),没有患者死于治疗相关不良反应<sup>[11]</sup>。

### 2.3 S-1

S-1是由日本 Taiho 公司最先研制的口服抗肿瘤药,是一种复方制剂,是由替加氟、吉美嘧啶、奥替拉西钾按照1.0:0.4:1.0组成的第3代氟尿嘧啶衍生物口服制剂,其抗肿瘤作用较5-FU强,且能在最大程度上减轻胃肠道反应,从而可极大提高患者的生活质量,延长患者的生存期<sup>[12-13]</sup>。一项针对S-1+顺铂(CS组)与5-FU+顺铂(CF组)的研究评价了S-1的临床疗效,共纳入236例患者。结果显示,CS组和CF组患者的无进展生存期分别为5.13和5.51个月,中位生存期分别为10.03和10.46个月;最常见的不良事件为贫血、白细胞减少症、中性粒细胞减少症、恶心、血小板减少症、呕吐、厌食、腹泻,2组的差异较小<sup>[14]</sup>。这表明S-1的疗效与5-FU相近,且口

服剂型更方便。

### 2.4 卡培他滨

卡培他滨是氟尿嘧啶甲酰胺酯,口服后吸收迅速,并能以完整药物形式经肠黏膜进入肝脏,最后经胸腺嘧啶磷酸化酶催化,转化为5-FU。卡培他滨是到目前为止唯一经FDA批准以及最具生物活性的口服氟尿嘧啶类药物,其疗效与其他氟尿嘧啶类药物静脉给药方式相同;同时,由于其具有特有的三步激活机制,对肿瘤具有高度的选择性与特异性。目前,有研究显示,卡培他滨片单药治疗晚期胃癌的疗效相当于甚至超过5-FU持续静脉滴注<sup>[15]</sup>。一项针对66例初治的复发或转移性晚期胃癌患者的Ⅱ期临床试验,采用卡培他滨+顺铂方案化疗,直到疾病进展或出现不能耐受的不良反应。结果显示,疾病稳定23例(34.8%);中位无进展生存期和总生存期分别为6.5和10.5个月;34例患者(51.5%)出现Ⅲ级以上的治疗相关不良反应,主要为中性粒细胞减少症(15.1%)、贫血(10.6%)、血小板减少症(10.6%)、厌食(7.6%)、呕吐(3.0%)、呕吐(3.0%)<sup>[16]</sup>。研究结果显示,卡培他滨的手足综合征、肝损伤等不良反应在某种程度上会限制其剂量的使用<sup>[17-18]</sup>。

### 2.5 雷替曲塞

雷替曲塞是一种新型水溶性嘧啶叶酸类似物,作为一种直接抑制胸苷合酶的新型抗肿瘤药<sup>[19-21]</sup>,其主要应用于对5-FU化疗不适宜以及不耐受的晚期胃癌与结直肠癌患者,且能够持久、平稳地抑制肿瘤细胞的生长,是治疗晚期胃癌的一个潜在的化疗药<sup>[22]</sup>。虽然雷替曲塞的疗效与5-FU相似,但其不良反应发生率较低。研究结果显示,与5-FU等氟尿嘧啶类药物比较,雷替曲塞具有给药方便、不良反应轻等优点,并且具有更强的抗人胃癌细胞的活性。文献报道,单药雷替曲塞一线治疗的主要不良反应包括恶心、呕吐、中性粒细胞减少症、白细胞减少症、丙氨酸氨基转移酶升高、厌食及乏力等,且联合用药的不良反应较单药多。采用雷替曲塞联合多西他赛治疗52例进展期胃癌患者的研究结果显示,总有效率为44%,疾病控制率为88%,无疾病进展时间为6.17个月,中位生存时间为12.21个月,不良反应主要包括粒细胞减少症(10%)和氨基转移酶升高(21%)<sup>[23]</sup>。

### 2.6 TAS-102

TAS-102则是由三氟胸苷(FTD)与盐酸硫脲嘧啶(TPI)组成的一种全新核苷类抗肿瘤药,主要作用机制是嵌入DNA,造成DNA损伤<sup>[24]</sup>。FTD是TAS-102的活性成分,其可直接与肿瘤细胞的DNA结合,导致DNA功能失常。但是口服FTD后,FTD的绝大部分被降解为非活性形式,而TPI则可有效防止FTD的降解<sup>[25]</sup>。在日本,TAS-102于2014年被批准上市,用于不能切除的晚期或复发性结直肠癌的治疗。一项评价TAS-102与奥沙利铂联合应用在结直肠癌和胃癌的异种移植裸鼠模型中的作用研究结果显示,TAS-102+奥沙利铂联合应用对荷瘤小鼠肿瘤生长抑制活性显著优于单一用药,说明TAS-102与奥沙利铂联合应用对胃癌的治疗具有明显的优势<sup>[26]</sup>。目前的临床前研究数据表明,TAS-102与奥沙利铂联合应用对于胃癌是一种有前景的治疗选择。TAS-102已开始应用于晚期胃癌的临床研究,但还未出现相应的临床研究结果<sup>[26-27]</sup>。

### 3 问题与展望

到目前为止,氟尿嘧啶类药物的研究获得了长足进步。随着新一代药物的不断研发,氟尿嘧啶类药物的疗效得到了不断的提高,且不良反应越来越轻,使用方式也越来越简单,给胃癌患者的临床治疗带来了便利。但是,氟尿嘧啶类药物最新的研究与应用中仍然存在不同程度的不良反应,给患者的生活质量带来了一定的影响。相信未来氟尿嘧啶类药物的不断研发与更新将在胃癌的治疗领域中有着更为广阔的前景。

### 参考文献

[1] Orditura M, Galizia G, Sforza V, et al. Treatment of gastric cancer [J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20(7):1635-1649.

[2] Corso S, Giordano S. How can gastric cancer molecular profiling guide future therapies? [J]. *Trends Mol Med*, 2016, 22(7):534-544.

[3] Davidson M, Okines AF, Starling N. Current and future therapies for advanced gastric cancer [J]. *Clin Colorectal Cancer*, 2015, 14(4):239-250.

[4] Dai W, Gao Q, Qiu J, et al. Quercetin induces apoptosis and enhances 5-FU therapeutic efficacy in hepatocellular carcinoma [J]. *Tumour Biol*, 2016, 37(5):6307-6313.

[5] Sriraksa R, Limpiboon T. TRAIL in combination with subtoxic 5-FU effectively inhibit cell proliferation and induce apoptosis in cholangiocarcinoma cells [J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2015, 16(16):6991-6996.

[6] Focaccetti C, Bruno A, Magnani E, et al. Effects of 5-fluorouracil on morphology, cell cycle, proliferation, apoptosis, autophagy and ROS production in endothelial cells and cardiomyocytes [J]. *PLoS One*, 2015, 10(2):e0115686.

[7] Ichikawa W. Prediction of clinical outcome of fluoropyrimidine-based chemo therapy for gastric cancer patients, in terms of the 5-fluorouracil metabolic pathway [J]. *Gastric Cancer*, 2006, 9(3):145-155.

[8] Bodoky G, Scheulen ME, Rivera F, et al. Clinical benefit and health-related quality of life assessment in patients treated with cisplatin/S-1 versus cisplatin/5-FU; secondary end point results from the first-line advanced gastric cancer study (FLAGS) [J]. *J Gastrointest Cancer*, 2015, 46(2):109-117.

[9] Ozdemir N, Abali H, Vural M, et al. Docetaxel, cisplatin, and fluorouracil combination in neoadjuvant setting in the treatment of locally advanced gastric adenocarcinoma: Phase II NEOTAX study [J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2014, 74(6):1139-1147.

[10] Yamamiya I, Yoshisue K, Ishii Y, et al. Species variation in the enantioselective metabolism of tegafur to 5-fluorouracil among rats, dogs and monkeys [J]. *J Pharm Pharmacol*, 2014, 66(12):1686-1697.

[11] Li CP, Chen JS, Chen LT, et al. A phase II study of weekly docetaxel and cisplatin plus oral tegafur/uracil and leucovorin as first-line chemotherapy in patients with locally advanced or metastatic gastric cancer [J]. *Br J Cancer*, 2010, 103(9):1343-1348.

[12] Hara T, Fujiwara Y, Sugimura K, et al. S-1 plus Cisplatin Combination Therapy for Gastric Cancer with Peritoneal Dissemination [J]. *Gan To Kagaku Ryoho*, 2015, 42(12):1466-1468.

[13] Nonoshita T, Otsuka S, Inagaki M, et al. Complete response obtained with S-1 plus CDDP therapy in a patient with multiple liver metastases from gastric cancer [J]. *Hiroshima J Med Sci*, 2015, 64(4):65-69.

[14] Li YH, Qiu MZ, Xu JM, et al. S-1 plus cisplatin versus fluorouracil plus cisplatin in advanced gastric or gastro-esophageal junction adenocarcinoma patients: a pilot study [J]. *Oncotarget*, 2015, 6(33):35107-35115.

[15] Hata T, Kudo T, Sakai D, et al. Impact of capecitabine and S-1 on anticoagulant activity of warfarin in patients with gastrointestinal cancer [J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2016, 78(2):389-396.

[16] Kim ST, Lee J, Lee SJ, et al. Prospective phase II trial of pazopanib plus CapeOX (capecitabine and oxaliplatin) in previously untreated patients with advanced gastric cancer [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(17):24088-24096.

[17] Lu B, Bao LB, Sun Z, et al. Efficacy and safety of capecitabine as maintenance therapy after capecitabine-based combination chemotherapy for patients with advanced esophagogastric junction adenocarcinoma [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2015, 19(19):3605-3612.

[18] Groom K, Penna M, Arul D, et al. Capecitabine-related liver lesions: sinusoidal dilatation mimicking liver metastasis [J]. *Clin Case Rep*, 2016, 4(6):545-548.

[19] Shen J, Wang H, Wei J, et al. Thymidylate synthase mRNA levels in plasma and tumor as potential predictive biomarkers for raltitrexed sensitivity in gastric cancer [J]. *Int J Cancer*, 2012, 131(6):E938-E945.

[20] Xue S, Chen YX, Qin SK, et al. Raltitrexed induces mitochondrial-mediated apoptosis in SGC7901 human gastric cancer cells [J]. *Mol Med Rep*, 2014, 10(4):1927-1934.

[21] Zhao H, Zhang Y, Sun J, et al. Raltitrexed inhibits HepG2 cell proliferation via G0/G1 cell cycle arrest [J]. *Oncol Res*, 2016, 23(5):237-248.

[22] Schmid KE, Kornek GV, Schüll B, et al. Second-line treatment of advanced gastric cancer with oxaliplatin plus raltitrexed [J]. *Onkologie*, 2003, 26(3):255-258.

[23] 孙静, 胜照杰. 雷替曲塞联合多西他赛治疗进展期胃癌的临床观察 [J]. *现代中西医结合杂志*, 2013, 22(22):2435-2438.

[24] Peters GJ. Therapeutic potential of TAS-102 in the treatment of gastrointestinal malignancies [J]. *Ther Adv Med Oncol*, 2015, 7(6):340-356.

[25] Emura T, Suzuki N, Yamaguchi M, et al. A novel combination antimetabolite, TAS-102, exhibits antitumor activity in FU-resistant human cancer cells through a mechanism involving FTD incorporation in DNA [J]. *Int J Oncol*, 2004, 25(3):571-578.

[26] Nukatsuka M, Nakagawa F, Takechi T. Efficacy of combination chemotherapy using a novel oral chemotherapeutic agent, TAS-102, with oxaliplatin on human colorectal and gastric cancer xenografts [J]. *Anticancer Res*, 2015, 35(9):4605-4616.

[27] Bando H, Doi T, Muro K, et al. A multicenter phase II study of TAS-102 monotherapy in patients with pre-treated advanced gastric cancer (EPOC1201) [J]. *Eur J Cancer*, 2016, 62(5):46-53.

(收稿日期:2016-08-03)