

Pirarubicin

吡柔比星的临床应用

王肇炎 王尔东 编著

人民卫生出版社



吐 柔 比 星 的 临 床 应 用

王肇炎

江苏工业学院图书馆
藏书章

人 民 卫 生 出 版 社

图书在版编目(CIP)数据

吡柔比星的临床应用/王肇炎 王尔东编著. —北京:
人民卫生出版社, 2001
ISBN 7-117-04282-6

I. 吡… II. ①王… ②王尔东 III. 抗癌药, 吡柔
比星—临床应用 IV. R979.1

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2001) 第 07578 号

吡柔比星的临床应用

编 著: 王肇炎 王尔东

出版发行: 人民卫生出版社(中继线 67616688)

地 址: (100078) 北京市丰台区方庄芳群园 3 区 3 号楼

网 址: <http://www.pmph.com>

E - mail: pmph@pmph.com

印 刷: 三河市潮河印刷厂

经 销: 新华书店

开 本: 850×1168 1/32 印张: 4.75

字 数: 113 千字

版 次: 2001 年 3 月第 1 版 2001 年 3 月第 1 版第 1 次印刷

印 数: 00 001—10 050

标准书号: ISBN 7-117-04282-6/R·4283

定 价: 10.00 元

著作权所有, 请勿擅自用本书制作各类出版物, 违者必究
(凡属质量问题请与本社发行部联系退换)

序 言

吡柔比星 (Pirarubicin, THP) 是一种半合成的抗肿瘤抗生素, 已列入国家基本药物。此药经日本等不少国家临床观察, 证明对急性白血病、恶性淋巴瘤、头颈部癌、乳腺癌、肺癌及儿童肿瘤等有较好疗效。湖南省肿瘤医院王肇炎教授根据自己多年临床使用经验并参考大量文献撰写的《吡柔比星的临床应用》一书内容详实, 非常实用。我相信此书的出版将使临床医生获得一本详尽的、可供选择的、包含吡柔比星在内的各种治疗方案的手册。会明显推动肿瘤临床化疗的进步。

韩 锐

2000/9/28

前言

当前治疗癌症大致分为手术治疗、放射治疗、化学治疗与生物治疗等四种模式。现代生物技术的发展，作用机制不同的新抗癌药的涌现，使肿瘤内科治疗这种全身疗法倍受关注，它在综合治疗中的地位越来越重要。

阿霉素是目前临床上最为常用的一种蒽环类抗癌药，具有抗瘤谱广、抗癌活性高等特点，但因其不良反应较大，尤其是慢性剂量累积性心脏毒性，严重限制了临床上的广泛和长期应用。吡柔比星（吡喃阿霉素）是新一代的蒽环类药物，其抗癌活性优于或相当于阿霉素，而心脏毒性、脱发和胃肠道不良反应则明显降低，特别是心脏毒性是蒽环类药物中较低的一种药物，因而，引起各国学者的极大兴趣。

为推动临床上合理应用吡柔比星，造福于肿瘤患者而编写本书。本书的治疗方案选自国内、外 1990 年以来的文献，特别注重近年来的报道，重点病种先略述治疗进展，然后介绍吡柔比星和其他抗癌药物联合应用方案。这些方案大多适用于晚期及/或转移性病变的治疗，既论及新辅助化疗，即手术前或放疗前的化疗，亦提及术后与放疗后的辅助化疗。

本书所列方案之用法均有出处，应用时可参考有关文献核对，并在一定的理论、经验的基础上选用。而且，宜根据具体病人的情况，强调个体化原则。为了更好地观察总结，请参阅本手册附录。

非常感谢我国著名的抗癌药理学家韩锐教授在百忙中挤出时间审阅本稿并热情作序。在编写本书时还承蒙郝东磊硕士、

王尔兵药师的支持与帮助，曾玮、李在琼、庞云、冯艳帮助打印与校对，在此表示诚挚的谢意。

限于水平，加之时间仓促，错误之处在所难免，敬希同道指正。

王肇炎

2000年9月

目 录

吡柔比星的实验研究与临床应用概述	1
含 THP 的治疗方案	5
一、白血病	5
二、恶性淋巴瘤	12
三、头颈部恶性肿瘤	22
四、乳腺癌	29
五、肺癌	39
六、食管癌	47
七、胃癌	49
八、肝癌	54
九、胰腺癌	66
十、大肠癌	67
十一、泌尿生殖系统肿瘤	69
(一) 前列腺癌	69
(二) 阴茎癌	71
(三) 膀胱癌	72
(四) 宫颈癌与宫体癌	84
(五) 卵巢癌	87
十二、儿童恶性肿瘤	90
(一) 神经母细胞瘤与肾母细胞瘤	91
(二) 急性淋巴细胞白血病与急性非淋巴细胞白血病等	91
(三) 肝胚细胞瘤	92
(四) 神经母细胞瘤	94
(五) 髓母细胞瘤	97

十三、其他	98
(一) 平滑肌肉瘤	98
(二) 滑膜肉瘤	98
(三) 肾盂癌伴多发性肝转移	99
(四) 难治性恶性肿瘤	99
(五) 结肠、肾癌与恶性黑色素瘤	100
十四、附录	101
(一) 实体瘤的疗效标准	101
(二) 体力状况分级标准	102
(三) 抗癌药急性及亚急性毒性分级标准	102
(四) 缓解期、生存期计算方法	105
(五) 癌症病人三阶梯止痛疗法	105
(六) 肿瘤病人的生活质量评分	107
(七) 常用抗癌药的近期毒性	108
(八) 常用抗癌药的远期毒性	111
(九) 化疗药物中英文名称对照	112

吡柔比星的实验研究 与临床应用概述

吡柔比星 (pirarubicin, THP), 别名吡喃阿霉素, 4'-氧-四氢吡喃阿霉素 (4'-O-Tetrahydropyranyl- Adriamycin, THP-ADM)。它是在阿霉素 (ADM) 氨基糖的 4' 位上加上四氢吡喃的半合成抗生素, 是国家基本药物之一和国家医疗保险基本用药 (2000 年版)。

蒽环类 (Anthracycline) 抗癌药是目前临床广泛使用一类最为有效的化疗药物。ADM 因具有抗癌谱广, 临床应用有确切疗效, 且对乏氧细胞有作用等特点, 颇受欢迎; 但药物蓄积可造成严重的心肌损害, 从而限制了其在临床上的广泛和长期使用。为了解决蒽环类抗癌药的心脏毒性问题, 寻找等效或高效低毒的结构类似物就成为研究的热点。而且随着集落刺激因子的应用, 骨髓抑制得到有效防治, 蒽环类药的剂量累积限制性的心脏毒性也是临床医生普遍关注的问题。THP 比 ADM 具有更大的癌细胞杀灭活性; 临床应用表明 THP 与 ADM 有相当或略高的抗癌效果, 但不良反应, 尤其是心毒性与脱发显著地较 ADM 低。

实验研究表明, THP 作用机制与 ADM 相似, 通过直接嵌入 DNA 双螺旋链, 抑制 DNA 聚合酶, 阻止核酸合成, 使瘤细胞终止于 G_2 期, 导致肿瘤细胞死亡。THP 对白血病 P388、L1210、Lewis 肺癌、吉田肉瘤、黑色素瘤 B16、乳癌 CCMT 等多种动物肿瘤有抑制作用。与 ADM 不同的是: ①小鼠白血病 L15178Y 细胞摄取 THP 的速度比 ADM 快 170 倍。②某些 ADM 无效的瘤株, 如结肠癌 38、黑色素瘤 B16 亦有效, 且可

诱导结肠癌细胞株 SW-260 的凋亡。③对 Lewis 肺癌肺转移有明显的抑制作用, 最大有效量 (5mg/kg) 肺转移瘤平均数 < 1 个; 而 ADM 对照组 46.7 个, 即使在 2.5mg/kg 和 1.25mg/kg 时, 肺转移瘤数目也减少 31% 和 57%; 而 ADM 对照组几乎没有作用。④根据大鼠离体心脏灌注实验、相同剂量下的 EKG 变化与心肌组织的病理损伤程度等观察表明, THP 的心脏毒性要低于 ADM 及 Epi。

一次静脉注射 THP30mg/m² 后血浆浓度迅速降低, 分布相半衰期 ($\alpha_{t_{1/2}}$) 0.89min, 消除相半衰期 ($\beta_{t_{1/2}}$) 0.46hr, 终末相半衰期 ($\gamma_{t_{1/2}}$) 14.2hr (均比 ADM 明显短)。药物迅速转移入各组织器官, 以脾、肺、肾较高, 心脏水平较低。在体内主要代谢为具有生物活性的糖苷和没有活性的甙元, 其代谢物主要通过胆道粪便排出, 给药 48hr 后胆道排出 20%, 肾排出 9%。

蒽环类药物动力学差异如下表所示。THP 的分布很迅速, 终末半衰期大约 15hr, 分布容积超过 2000L/m², 其总血浆廓清率很高, 反映它很快与重要组织结合。腔内应用发现 THP 适于作为内脏内 (如肝动脉) 应用的原因是比 ADM 要迅速穿透进入肿瘤, 实验证明 THP 的肿瘤组织浓度大约高于 ADM 2 倍, 但初步临床经验这种药动学的优点能否转变为治疗益处尚待确定。分次给药可能是降低浓度依赖性毒性的方法之一。THP 每周应用治疗晚期乳腺癌患者, 发现它可代谢成多样相关化合物, 包括糖链及断链, 产生相关的糖配基。同时表明药物动力学研究, 无论对 THP 治疗的个体化原则与恰当应用剂量方案都是有帮助的。用 THP 取代 CAP 方案中的 ADM 治疗转移性乳腺癌患者的 II 期临床和药学研究表明 THP 比 ADM 脱发率低的可能原因。实验与临床表明局部区域内应用较全身应用更为有效。

在临床应用上, 单用或取代 ADM 与其他药物组成联合化

临床应用蒽环类抗癌药的药理学差异

	$t_{1/2\alpha}$ (min)	$t_{1/2\beta}$ (hr)	$t_{1/2\gamma}$ (hr)	Cl_{TB} (1/hr)	VD_{SS} (1/kg)	$t_{1/2}(\text{metab})$ (hr)	AUC ratio
阿霉素	4.50	1.25	26.5	30.2	23.0	31.0	0.57
表阿霉素	3.16	1.06	29.3	45.5	33.8	26.3	0.31
柔红霉素	6.02	1.49	20.6	59.0	35.4	26.7	3.97
去甲氧柔红霉素	9.60	2.97	20.9	60.7	38.5	57.5	2.55
吡柔比星	5.60	0.72	16.0	102.0	53.1	18.6	0.51

Robert 等根据许多发表的文献获得的中位值。相当于“多数估计”药物的药理学差异没有重大意义。AUC 比率: 13-羟代谢物/原药 AUCs $\alpha-\infty$ 的比率; Cl_{TB} : 药物总体清除率; $1/2\alpha$ 、 $t_{1/2\beta}$ 、 $t_{1/2\gamma}$: 从三指数模型获得的顺序半衰期; $t_{1/2}(\text{metab})$ 13-二羟代谢物; VD_{SS} : 稳定状态下的分布容积。

疗方案治疗急性白血病、恶性淋巴瘤、头颈部癌、乳腺癌、肺癌、胃肠道肿瘤以及泌尿生殖系统与儿童肿瘤有较好的疗效,而且本品还可作为动脉插管注药和膀胱内灌注均有较好效果。剂量一般为 $35 \sim 45\text{mg}/\text{m}^2$, 3~4 周为 1 次,亦可 $20\text{mg}/\text{m}^2$, 连用 2 日或每周 $14 \sim 25\text{mg}/\text{m}^2$, 连用 2 周, 3~4 周为一周期。THP 的最大累积或最大耐受剂量 (MTD) 尚需研究确定,但要高于 ADM (ADM 最大累积耐量 $500 \sim 550\text{mg}/\text{m}^2$)。王科明等根据 THP 累积量和心脏毒性关系的研究,提出 THP 累积量以 $700\text{mg}/\text{m}^2$ 为宜。曾应用 THP 最大累积量 6/147 例 $900 \sim 1000\text{mg}/\text{m}^2$, 无一例发生心衰。Suzuki 等报告应用 THP 3/104 例发生心衰 (剂量分别为 1960、1860、 $1740\text{mg}/\text{m}^2$), 认为 THP 的 MTD 应为 $1100\text{mg}/\text{m}^2$ 较好。

不良反应: 主要是骨髓抑制、消化道反应和心脏毒性。骨髓抑制表现为白细胞下降, 低值在用药后 12 天, 3 周可恢复, 血小板下降较轻。消化道反应主要是食欲不振、恶心呕吐、口腔炎与腹泻。心脏毒性表现为心电图异常 (2.8%), 心动过速、心律不齐甚至心衰, 故凡曾因蒽环类药、老年及有心脏病

者、有纵隔、心包放疗史的患者应慎用或减量。其他不良反应尚有乏力,脱发(明显低于ADM),肝、肾功能异常,静脉炎与皮疹等。

在使用时宜以5%葡萄糖溶液或注射用水稀释,因难溶于生理盐水,故避免用生理盐水稀释。静脉注射时避免漏出血管外发生局部炎症与静脉炎。

1. 国家基本药物领导小组编,国家基本药物(西药),北京:人民卫生出版社,1999;185~186

2. 冯奉仪,吡喃阿霉素。引自:周际昌主编,实用肿瘤内科学,北京:人民卫生出版社,1999;263~266

3. 王肇炎,陈正玉,赖清宏,编,阿霉素的临床应用(第二版),北京:人民卫生出版社,1993;1~6

4. 黄慧强,郝东磊,何友兼,吡柔比星(THP)心脏毒性的国外研究概况,中国肿瘤临床,1999;26(8):634~636

5. 王科明,王朝霞,陈挺峰,等,吡喃阿霉素累积量和心脏毒性关系的研究,中国肿瘤临床,1999;26(10):797~798

6. Robert J, Gianni L. Pharmacokinetics and metabolism of anthracyclines. Cancer surv 1993; 17:219~252

7. Mader RM, Zilg H, Schlappach O, et al. Pharmacokinetics of 4'-O-tetrahydropyranyladriamycin given on a weekly schedule in patient with advanced breast cancer. Cancer Chemother pharmacol 1995; 37:91~96

8. Dhingra K, Frye D, Newman RA, et al. Phase II Clinical and pharmacological study of pirarubicin in combination with 5-fluorouracil and cyclophosphamide in metastatic breast cancer. Clin Cancer 1995; 1:691~697

9. Munck JN, Riggi M, Rougier P, et al. pharmacokinetic and pharmacodynamic advantages of pirarubicin over adriamycin after intraarterial hepatic administration in the rabbit Vx2 model. Cancer Res 1993; 53:1550~1554

10. Suzuki M, Hirono M, Majima H, Cardiotoxicity due to prolonged administration of THP (2'' R-4' -O- tetrahydropyranyl-adriamycin). Jpn J Cancer Chemother 1997, 24 (13):1993~1999.

含 THP 的治疗方案

一、白 血 病

目前，化疗仍是急性白血病最重要和最基本的治疗手段，而且是其他治疗的基础。下面介绍含蒽环类（THP）抗癌药组成的联合化疗方案，主要用于急性白血病，亦有应用慢性白血病患者，宜参阅其他专著与原文，审慎应用。

急性白血病

CR + PR = 85%

药 物				治 疗 方 案	
药名	缩写	每日剂量(mg)	给药途径	给 药 日	频 率
吡柔比星	THP	20	ivdrip	d1~5 或 1~7	间歇 7~21 天重复
三尖杉酯碱	HRT	3~4	ivdrip	d1~5	
阿糖胞苷	Arac	100	ivdrip	d1~5 或 1~7	
吡柔比星	THP	20	ivdrip	d1~5 或 1~7	间歇 2~4 周 重复
长春新碱	VCR	2	ivdrip	1	
阿糖胞苷	Arac	100	ivdrip	d1~5 或 1~7	
泼尼松	Pred	60	PO	d1~7	

20 例 ALL 9 例，ANLL 10 例，慢粒急变 1 例。ANLL 以 THA 为主方案（上表），重复 2 次 WBC 下降 < 50%，改换方案。ALL 用 TVAP（表下）方案，对 ALL L3 者加 CTX 600~800mg，d1、21，Pred 60mg × 28 天，MTX 鞘内注射 1-2 次/周。如 CNSL 者 MTX 10mg + DXM 2mg QD 或 QOD 鞘内注射。结果 20 例 AL，CR 15 例（75%），PR 2 例（10%），初治

CR11/13, 复治 4/7, ANLL 诱导治疗 CR 率 81.8%, ALL77.8%, PR11.1%, 并发 CNSL 的 2 例 ALL 皆获 CR。未见心毒性与脱发。

钟建庭, 达万明, 张茜, 等。THP 为主方案治疗急性白血病临床观察。中华血液学杂志, 1996; 17 (2) :85。

急性白血病

CR + PR = 83.4 %

药 物				治 疗 方 案	
药名	缩写	每日剂量(mg)	给药途径	给 药 日	频 率
ANLL					
吡柔比星	THP	20	ivdrip	d1~5 或 1~7	间歇 7~21 天重复
三尖杉酯碱	HRT	3~4	ivdrip	d1~5	
阿糖胞苷	Arac	100	ivdrip	d1~5 或 1~7	
ALL					
吡柔比星	THP	20	ivdrip	d1~5 或 1~7	间歇 2~4 周 重复
长春新碱	VCR	2	ivdrip	1	
阿糖胞苷	Arac	100	ivdrip	d1~5 或 1~7	
强的松	Pred	60	PO	d1~7	

24 例中 ALL12 例, ANLL11 例, 慢粒急变 1 例。ANLL 用 THA 方案 (上表), ALL 用 TVAP 或 TVCP (C=CTX) 方案。CNSL 者加用 MTX10mg 及 DXM 2mg 鞘内注射。结果: 17/24 例 (70.9%) 达 CR, 4/24 例 (12.5%) PR。CR 者初治 14/16, 复治 3/8。THA 方案治疗 CR 率 82.1 % (10/13), TVAP 或 TVCP 方案治疗 CR63.7 % (7/11)。提示以 THP 为主方案对 AL 有较高的 CR 率。

钟建庭, 达万明, 张茜, 等。吡柔比星联合化疗方案治疗急性白血病 24 例临床观察, 癌症, 1996; 15 (6):449~451

急性白血病

CR + PR = 75%

药 物				治 疗 方 案	
药名	缩写	每日剂量 (mg/m ²)	给药途径	给 药 日	频 率
吡柔比星	THP	30~40	ivdrip	d1~3	间歇 7~10
阿糖胞苷	Arac	100~150	ivdrip	d1~7	天

8 例中, ALL4 例, ANLL4 例。难治性 5 例, 复发 3 例。用 TA 方案 (上表) 5 例, 2 例 CR, 1 例 PR。用 TOAP 方案即 TA + VCR 及 Pred2 例均达 CR。THP (20mgd1~2) + HRT (3mgd5~7) + Arac (100mgd5~7 im) 治疗 1 例达 CR。本组病人曾用 DNR, 改用 THP 为主的方案, 亦能达 CR, 提示 THP 和 DNR 无交叉耐药。李英等治疗 21 例难治性 AL CR9 例 (42.38%) PR5 例 (23.38%)。

高冲, 孙耘玉, 金宝翠。吡喃阿霉素为主方案治疗难治性和复发性急性白血病, 肿瘤防治研究, 1998; 25 (1): 55~57

李英, 马兰英, 张凌岩等。吡喃阿霉素治疗难治性急性白血病。肿瘤防治研究, 1998; 25 (2): 5

急性白血病

CR + PR = 71.8%

药 物				治 疗 方 案	
药名	缩写	每日剂量 (mg/m ²)	给药途径	给 药 日	频 率
吡柔比星	THP	30~40	ivdrip	d1~3	间歇 7~10
阿糖胞苷	Arac	150~200	ivdrip	d1~7	天

14 例中, 难治性与复发性 AL 各 7 例, ANLL7 例, ALL6 例, 淋单混合白血病 1 例。以往均曾用化疗。采用 TA 方案 (上表), CR6/14 例 (42.9%), PR4/14 例 (28.9%)。难治

2/7 例；复发 4/7 例达 CR。本组 14 例均经 DNR 等长期治疗，DNR 是 ALL、ANLL 常用药物，换用 TA 方案治疗后 CR42.9%，表明 THP 与 DNR 等无交叉耐药。

宋强，屠振华，张明琪，等。吡喃阿霉素联合阿糖胞苷治疗难治性和复发性急性白血病。中华血液学杂志，1996；17（7）：368～369

急性非淋巴细胞白血病

CR + PR = 58.6%

药 物				治 疗 方 案	
药名	缩写	每日剂量 (mg/m ²)	给药途径	给 药 日	频 率
吡柔比星	THP	20~25	ivdrip	d1~3	间歇 1~2 周
阿糖胞苷	Arac	150	ivdrip	d1~7	重复

THP 组 37 例，初治(29 例)应用 TA 方案(上表)；复治(8 例)剂量有所减少(THP20mg/m², Arac100mg/m²)；E-ADM 组(对照)32 例，初治(26 例)。E-ADM 40~45mg/m², d1~3, Arac 150mg/m², d1~7，复治(6 例)亦有所减少。THP 组初治 11/29 例 CR, 6/29 例 PR, RR58.6%；E-ADM 组初治 8/26 例 CR, 5/26 例 PR, RR50%。两组疗效无明显差别，但 THP 脱发与心脏毒副反应明显低于 E-ADM(P<0.05)。

陈佳和，曾晓颖，胡炯，等，以吡柔比星为主化疗方案治疗急性非淋巴细胞白血病的临床疗效观察。中国肿瘤临床，1998；25（4）：318~319

急性白血病

CR + PR = 56%

药 物				治 疗 方 案	
药名	缩写	每日剂量(mg)	给药途径	给 药 日	频 率
吡柔比星	THP	20	ivdrip	d3~5	间歇 14~21
阿糖胞苷	Arac	100	ivdrip	d5~7	天重复

续表

药 物				治 疗 方 案	
药名	缩写	每日剂量(mg)	给药途径	给 药 日	频 率
吡柔比星	THP	20	ivdrip	d3~5	
长春酰胺	VDS	1	ivdrip	d1	
阿糖胞苷	Arac	100	ivdrip	d5~7	
泼尼松	Pred	45	PO	d7~10	

治疗 16 例, ANLL10 例, 慢粒急变 1 例, 采用 TA 方案(上); ALL5 例, 用 TVAP 方案(下)。16 例中, CR5 例(31%), 其中, ALL1 例, ANLL4 例; PR4 例(25%)中, ALL1 例, ANLL3 例, 复治 2 例皆无效。主要有不同程度的消化道反应与骨髓抑制, 1 例脱发, 1 例心毒性。

蔡广理, 刘家雄。吡柔比星为主方案治疗急性白血病的临床观察。中国肿瘤临床 1998; 5 (10): 776

儿童急性白血病和晚期淋巴瘤

CR + PR = 92.2%

药 物				治 疗 方 案	
药名	缩写	每日剂量 (mg/m ²)	给药途径	给 药 日	频 率
泼尼松	Pred	40	PO	d1~28	每 4 周为 一疗程
长春新碱	VCR	1.4	ivdrip	d1, 8, 15, 22	
吡柔比星	THP	20~30	ivdrip	d1~3	
门冬酰胺酶	ASP	6000u	ivdrip	Q, od(共 10 次)	

本组 12 例, AL8 例, IV 期 T 细胞型 NHL4 例均采用 PVTL 方案, 以 THP 取代经典 PVDL 方案中 DNR 或 ADM。其中 2 例 AML 强化治疗采用 THP20~30mg/m², 连用 2 天, 联合 HD-Arac2g/m²·次, 每日 2 次, 共 6 次。结果表明 4 例 ALL 和 1 例 NHL 经 PVTL 诱导治疗 1 疗程后达 CR; 1 例