

## 我国吉西他滨治疗晚期乳腺癌的应用

【作者】 李慧慧 徐兵河

中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院内科 (北京 100021)

【摘要】 吉西他滨是一种新的胞嘧啶核苷衍生物,属于抗嘧啶核苷酸代谢的化疗药物,目前主要用于非小细胞肺癌、胰腺癌、乳腺癌、膀胱癌和一些妇科肿瘤的治疗。吉西他滨单药或其他化疗药物联合使用治疗晚期乳腺癌疗效确切。

【关键词】 吉西他滨; 乳腺癌; 长春瑞滨; 紫杉醇

【中图分类号】 R737.9

【文献标识码】 A

【文章编号】 1672-3384(2011)-02-0057-04

乳腺癌的发病率在女性恶性肿瘤中居首位,并有逐年增加趋势<sup>[1]</sup>。目前,含蒽环类及紫杉类药物化疗方案是治疗晚期乳腺癌的首选方案。尽管疗效显著,但仍有 20%~30% 的患者发生耐药。一旦出现耐药,临床治疗就相当困难。吉西他滨(gemcitabine)作为一种嘧啶类抗代谢药,主要作用于 DNA 合成期和晚 G<sub>1</sub> 期,并可阻止细胞由 G<sub>1</sub> 期进入 S 期,可干扰 DNA 的复制和转录,最终导致细胞凋亡,因而对多种实体瘤具有独特的抗瘤活性<sup>[2]</sup>。初步临床观察显示吉西他滨单药治疗晚期乳腺癌有效率为 14%~27%<sup>[3-5]</sup>。另外,吉西他滨因其固有抑制 DNA 复制和修复的特性,适合与损伤 DNA 的药物联合应用,与铂类等药物联用具有协同细胞毒作用。联合用药的总有效率达 26%~54.5%<sup>[6-8]</sup>。目前该药已被批准用于晚期乳腺癌的一线治疗。

### 1 吉西他滨联合顺铂方案

实验室研究显示:吉西他滨与顺铂联合对多种培养的人肿瘤细胞有高度抗肿瘤协同作用<sup>[6]</sup>。国外文献报道<sup>[6-9]</sup>,吉西他滨与顺铂联合化疗方案治疗晚期乳腺癌有效率为 26%~54.5%,且耐受性好。研究表明:吉西他滨和顺铂在体外实验中表现出协同作用,在体内实验中表现出累加效应。

近年来国内临床使用吉西他滨联合顺铂方案治疗复治耐药晚期乳腺癌,取得了较好的疗效。我院曾组织全国 4 家医院用吉西他滨联合顺铂方案

治疗蒽环类药物耐药性晚期乳腺癌 50 例,总有效率(CR+PR)为 42.6%,中位肿瘤进展时间(TTP)为 4.5 个月。主要化疗毒性:恶心、呕吐与骨髓抑制均可耐受<sup>[10]</sup>。为进一步探讨此方案疗效,蓝晓珊等<sup>[11]</sup>用此方案治疗了蒽环类和紫杉类药物耐药的晚期乳腺癌患者 30 例,总有效率为 50.0%;化疗毒性与前研究类似。刘明恒等<sup>[12]</sup>报道在蒽环类和(或)紫杉类药物治疗失败的 HER-2 阳性转移性乳腺癌中,吉西他滨联合顺铂(GP)方案的近期疗效较好,总有效率为 53.1%,TTP 为 4.8 个月,但未进一步随访观察生存时间和肿瘤进展时间。而王忱等<sup>[13]</sup>观察了 GP 方案治疗对蒽环类及紫杉类药物均耐药转移性乳腺癌 35 例,有效率为 37.1%(13/35),中位生存时间为 15.1(95% CI 13.2~17.0)个月,TTP 为 5.7 个月。1 年生存率为 65.7%。主要不良反应为骨髓抑制及胃肠道反应,与前研究类似。

此外,国内其他多家单位分别进行了类似的临床研究,均取得了较好的疗效<sup>[14-16]</sup>。由此认为,GP 方案治疗晚期乳腺癌疗效较好,毒性反应可耐受,是治疗晚期乳腺癌的有效方案。

### 2 吉西他滨联合长春瑞滨方案

长春瑞滨是 1974 年由法国学者 Potier 半合成的新型长春碱类药物,它通过阻止微管蛋白聚合成微管和诱导微管解聚,使细胞停止于有丝分裂中期,导致癌细胞死亡。长春瑞滨单药治疗乳腺癌的

疗效为 30% ~ 45%<sup>[17]</sup>, 且与蒽环类药物无交叉耐药, 对难治性晚期乳腺癌的治疗具有重要意义。吉西他滨和长春瑞滨作用靶点不同, 不良反应不重叠, 两药联合有可能提高疗效。国外的一些研究也显示这两种药物联合具有一定疗效<sup>[18-25]</sup>。于晓明等<sup>[26]</sup>应用长春瑞滨联合吉西他滨治疗对紫杉类和(或)蒽环类药物耐药的乳腺癌患者 21 例取得较好疗效, 总有效率为 42.86%, 疾病控制率(CR + PR + MR + SD)为 85.71%, 主要毒性反应为胃肠道反应和骨髓抑制, 严重不良反应少见。但其例数较少, 且缺乏生存期的资料。周宁宁等<sup>[27]</sup>进行了类似的试验, 入组 34 例转移性乳腺癌患者, 虽然有效率不高(26.47%), 但是有 55.9% (19/34) 的患者病情稳定, 中位生存期达 17.8 个月, 1 年生存率 68% (95% CI 50% ~ 86%), 2 年生存率 46% (95% CI 26% ~ 66%)。患者用药后不良反应轻, 均可以耐受。为探讨此方案对于晚期三阴性乳腺癌的疗效, 杨晨等<sup>[28]</sup>观察了 37 例患者, 总体客观有效率达 24.3%, 中位总生存期(OS)为 24 个月(95% CI 11 ~ 37 个月), 1 年生存率(66.24 ± 8.43)%, 3 年生存率(28.77 ± 11.96)%, 与国外的研究结果相似<sup>[23]</sup>。董宁宁等<sup>[29]</sup>的研究进一步证实, 长春瑞滨联合吉西他滨是治疗转移性乳腺癌的有效方案, 且不良反应可耐受。因此, 此方案值得在临床应用, 并且可以进一步扩大病例数进行观察。

### 3 吉西他滨联合紫杉醇方案

近年来研究表明, 紫杉类药物是单药治疗晚期乳腺癌客观疗效最高的药物。紫杉类药物已成为晚期复发转移乳腺癌和高危术后乳腺癌的重要治疗选择<sup>[30-31]</sup>。O'shaughnessy<sup>[32]</sup>在 2004 年 ASCO 会议上报告的 III 期临床试验证实吉西他滨联合紫杉醇对进展期(蒽环类药物失败)乳腺癌优于紫杉醇单药。联合方案的中位生存时间, TTP 和 18 个月生存率均明显优于单药组(分别为 18.5 个月对 15.8 个月; 5.2 个月对 2.9 个月; 50.7% 对 41.9%)。2004 年美国食品药品监督管理局(FDA)批准吉西他滨联合紫杉醇用于转移性乳腺癌的一线

治疗。方庆丰等<sup>[33]</sup>用紫杉醇联合吉西他滨方案治疗对蒽环类药物耐药晚期乳腺癌 26 例, 总有效率为 53.8%, 中位生存时间为 18 个月, 中位肿瘤进展时间为 7 个月, 不良反应主要表现为骨髓抑制、肝功能损害等, 但均可耐受。国内关于此方案的研究较少, 期待更多的临床试验来验证其疗效。

### 4 吉西他滨联合卡培他滨方案

卡培他滨是新一代口服氟尿嘧啶类药物, 口服经肠道吸收后, 在肝脏及肿瘤中经三种酶的活化, 最后经胸苷磷酸化酶(TP 酶)转化成氟尿嘧啶, TP 酶活性在乳腺癌组织中明显高于正常组织。因此卡培他滨的细胞毒作用有较高的选择性。临床研究结果显示: 对蒽环类或紫杉类药物治疗失败的乳腺癌患者, 应用卡培他滨治疗可获得 20% ~ 40% 的有效率<sup>[34]</sup>。国外有统计显示, 吉西他滨联合卡培他滨治疗晚期乳腺癌有效率为 36% ~ 45.5%<sup>[35]</sup>。

多项国内研究<sup>[36-39]</sup>将吉西他滨联合卡培他滨方案用于晚期耐药性乳腺癌的二、三线治疗, 取得了较好的疗效, 有效率为 36.7% ~ 67.3%, TTP 为 6.5 ~ 10 个月, 中位生存期为 12.5 ~ 14 个月, 最常见的不良反应为手足综合征和骨髓抑制, 均可耐受。吉西他滨联合卡培他滨二线治疗有较好的疗效, 毒副反应能耐受, 安全性好, 值得临床选择应用及进一步扩大临床研究。

### 5 其他联合方案

国外有学者<sup>[40-41]</sup>使用吉西他滨联合卡铂或者奥沙利铂治疗进展期乳腺癌, 取得了较好的疗效, 毒性反应可耐受。除了与化疗药物联合外, 吉西他滨还可以与单克隆抗体曲妥珠单抗联合治疗乳腺癌。O'shaughnessy<sup>[42]</sup>报道 64 例蒽环类药物和紫杉醇经治的表皮生长因子受体-2(HER-2)过表达的进展期乳腺癌, 吉西他滨联合曲妥珠单抗的有效率(PR)为 38%, 其中 HER-2(+++)者为 44%, TTP 为 5.8 个月, 总生存期为 14.7 个月。国内尚缺乏此类联合方案的研究。

吉西他滨具有抗癌谱广、作用机制独特、毒性

反应低、与其他化疗药物无交叉耐药且毒性反应无叠加等特点,值得临床进一步研究和推广。众多国内外研究使用该药联合其他化疗药物治疗晚期转移性乳腺癌疗效确切,毒副反应可耐受。该药已被批准用于转移性乳腺癌的一线治疗。其联合方案在转移性乳腺癌的二线治疗中也显示了较好的前景。我们期待更多设计良好的前瞻性多中心临床试验来进一步研究该药在晚期转移性乳腺癌中的疗效及生存情况,为更多的患者带来获益。

# 【参考文献】

- [1] Jemal A, Taylor T, Samuels A, et al. Cancer statistics, 2003 [J]. CA Cancer J Clin, 2003, 53: 5-26.
- [2] Tripathy D. Gemcitabine as single agent therapy for advanced breast Cancer [J]. Clin Breast Cancer, 2002, 1: S8- S11.
- [3] Spielmann M, Llombart, Kalla S, et al. Single agent gemcitabine is active in previously treated metastatic breast cancer [J]. Oncology, 2001, 60: 303- 307.
- [4] Blackstein M, Vogel C L, Ambinder R, et al. Gemcitabine as first line therapy in patient with metastatic breast cancer: a phase II trial [J]. Oncology, 2002, 62: 2- 8.
- [5] Zielinski C, Beslija S, Mrcic Krmpotic Z, et al. Gemcitabine, epirubicin, and paclitaxel versus fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide as first - line chemotherapy in metastatic breast cancer: a Central European Cooperative Oncology Group international, multicenter, prospective, randomized phase III trial [J]. J Clin Oncol, 2005, 23: 1401- 1408.
- [6] Nagoumey RA. Gemcitabine plus cisplatin in breast cancer [J]. Oncology, 2001, 15: S28- S33.
- [7] Heinemann V. Gemcitabine plus cisplatin for the treatment of metastatic breast cancer [J]. Clin Breast Cancer, 2002, 3: 24- 29.
- [8] Mohran TZ. Gemcitabine and cisplatin combination chemotherapy as a first - line treatment in patients with metastatic breast cancer [J]. J Egypt Natl Canc Inst. 2004; 16(1): 8- 14.
- [9] Nagourney RA, Link JS, Blitzer J, et al. Gemcitabine plus cisplatin repeating double therapy in previously treated relapsed breast cancer patients [J]. J Clin Oncol, 2000, 18: 2245- 2249.
- [10] 徐兵河, 李凯, 刘瑞琪, 等. 盐酸吉西他滨联合顺铂治疗 50 例蒽环类耐药性晚期乳腺癌 [J]. 中国癌症杂志, 2003, 13: 579- 581.
- [11] 蓝晓珊. 吉西他滨联合顺铂方案治疗耐药晚期乳腺癌 [J]. 中国癌症杂志, 2005, 15: 52- 54.
- [12] 刘明恒, 陈旭. 吉西他滨联合顺铂治疗 Her2 阳性转移性乳腺癌疗效观察 [J]. 实用癌症杂志, 2007, 22: 75- 77.
- [13] 王忱, 佟仲生, 郝希山, 等. 吉西他滨联合顺铂对蒽环类及紫杉类耐药转移性乳腺癌的疗效观察 [J]. 天津医科大学学报, 2007, 13: 546- 548.
- [14] 洪国标. 吉西他滨联合顺铂二线治疗晚期乳腺癌的临床观察 [J]. 实用肿瘤学杂志, 2008, 22: 142- 144.
- [15] 朱益平, 程静, 吉兆宁, 等. 吉西他滨联合顺铂治疗蒽环类及紫杉类耐药转移性乳腺癌的临床观察 [J]. 皖南医学院学报, 2009, 28: 109- 111.
- [16] 尹向前, 许平, 龙国贤. 吉西他滨联合顺铂治疗对蒽环类耐药的晚期乳腺癌 30 例临床分析 [J]. 实用医学杂志, 2009, 25: 1880- 1881.
- [17] Weber B L, Vogel C, Jones S, et al. Intravenous vinorelbine as first - line and second - line therapy in advanced breast cancer [J]. J Clin Oncol, 1995, 13: 2722- 2730.
- [18] Gennatas C, Michalaki V, Mouratidou D, et al. Gemcitabine in combination with vinorelbine for heavily pretreated advanced breast cancer [J]. Anticancer Res, 2006, 26: 549- 552.
- [19] Dinota A, Bilancia D, Romano R, et al. Biweekly administration of gemcitabine and vinorelbine as first line therapy in elderly advanced breast cancer [J]. Breast Cancer Res Treat, 2005, 89: 1- 3.
- [20] Donadio M, Ardine M, Berruti A, et al. Gemcitabine and vinorelbine as second - line treatment in patients with metastatic breast cancer: a phase II study [J]. Cancer Chemother Pharmacol, 2003, 52: 147- 152.
- [21] Morabito A, Filippelli G, Palmeri S, et al. The combination of gemcitabine and vinorelbine is all active re - men as second - line therapy in patients with metastatic breast cancer pretreated with taxanes and/or anthracyclines: a phase I - II study [J]. Breast Cancer Res Treat, 2003, 78: 29- 36.
- [22] Hortobagyi GN. Gemcitabine in combination with vinorelbine for treatment of advanced breast cancer [J]. Clin Breast Cancer, 2002, 3: 34- 38.
- [23] Sanal SM, Gokmen E, Karabulut B, et al. Gemcitabine and vinorelbine combination in patients with metastatic breast cancer [J]. Breast J, 2002, 8: 171- 176.
- [24] Mariani G, Tagliabue P, Zucchinelli P, et al. Phase I/II study of gemcitabine in association with vinorelbine for metastatic breast cancer [J]. Breast Cancer Res Treat, 2001, 70: 163- 169.
- [25] Nicolaides C, Dimopoulos MA, Samantas E, et al. Gemcitabine and vinorelbine as second - line treatment in patients with metastatic breast cancer progressing after first - line taxane based chemotherapy: a phase II study conducted by the Hellenic Cooperative Oncology Group [J]. Ann Oncol, 2000, 11: 873- 875.

# 我院现阶段 TPN 处方分析

【作者】 张黎 蔡佳 秦晖

北京大学人民医院药剂科 (北京 100044)

【摘要】 目的 分析我院常用 TPN 处方中存在的问题,以达到药师与医师共同探讨,合理用药的目的。方法 对我院 2009 年 3-4 月,来源于各监护病房共 126 张处方进行分析调查。结果 目前我院 TPN 处方基本合理,但在液体总量、成分组成、电解质质量、药物配伍等方面还有待改善。结论 药师应该从药理学角度协同医师共同开具合理的 TPN 处方,增加 TPN 的稳定性,保证用药安全,提高医疗质量。

【关键词】 配方合理性; 药物稳定; 液体总量; 处方组成; 电解质; 配伍禁忌; 用药干预

【中图分类号】 R459.3

【文献标识码】 A

【文章编号】 1672-3384(2011)-02-0060-03

静脉营养支持是在病人不能进食或进食不充分情况下补充营养物质,抢救危重病人的重要手段。营养支持时只有肠外营养液的配方合理、药液稳定,才能使肠外营养液发挥支持治疗的作用。目前已有数例应用全静脉营养(TPN)导致病人急性

死亡的报道<sup>[1]</sup>,这对 TPN 的安全使用提出了警示,而药师对医师所开具处方的审核作用也在日益加强。为此我们对 2009 年 3-4 月我院 126 张 TPN 处方进行分析,为 TPN 合理用药提供参考。

[26] 于晓明,高巍,刘春水,等. 长春瑞滨联合吉西他滨治疗晚期乳腺癌 21 例临床观察[J]. 临床肿瘤学杂志,2006,11:787-788.

[27] 周宁宁,滕小玉,姜文奇,等. 吉西他滨联合长春瑞滨治疗转移性乳腺癌 34 例的疗效和毒副作用[J]. Chinese Journal of Cancer,2007,26:1373-1376.

[28] 杨晨,姚阳,赵晖,等. 吉西他滨联合长春瑞滨治疗晚期三阴性乳腺癌的临床观察[J]. 临床肿瘤学杂志,2009,1:425-429.

[29] 董宁宁,王明玉,刘志芳,等. 长春瑞滨联合吉西他滨治疗蒽环类和紫杉类药物耐药的转移性乳腺癌的临床疗效分析[J]. 肿瘤,2009,29:386-388.

[30] Corwn J, O'Leary M. The taxanes: An update[J]. Lancet,2000,355:1176-1178.

[31] Martin M, Pienkowski T, Mackey J, et al. Adjuvant docetaxel for node-positive breast cancer[J]. N Engl J Med,2005,352:2302-2313.

[32] O'shaughnessy J, Nag S. Gemzar plus Paclitaxel (GT) versus Paclitaxel (T) as first-line treatment for anthracycline pre-treated metastatic breast cancer (MBC): Interim results of a global phase III study[J]. Proc Am Soc Clin Oncol,2003, Abat#25:7.

[33] 方庆丰,邵志华,林伟,等. 紫杉醇加吉西他滨治疗蒽环类耐药的晚期乳腺癌[J]. 中华普通外科杂志,2005,20:657-659.

[34] Talbot DC, Moiseyenko V, Van Belle S, et al. Randomised, phase II trial comparing oral capecitabine (Xeloda) with paclitaxel in patients with metastatic/advanced breast cancer pretreated with anthracyclines[J]. Br J Cancer,2002,86:1367-1372.

[35] Benekli M, Yildiz R, Uner A, et al. Gemcitabine plus capecitabine combination in metastatic breast cancer patients previously treated with anthracyclines and taxanes[J]. Oncology,2007,72:308-313.

[36] 李春青,张巍巍,李泽宇. 吉西他滨联合希罗达治疗方案治疗耐药晚期乳腺癌[J]. 现代肿瘤医学,2006,14:1088-1091.

[37] 郝代钧,樊建淑,张海燕. 吉西他滨联合卡培他滨二线治疗晚期乳腺癌[J]. 中国癌症杂志,2007,17:647-650.

[38] 王建中,张长春,许平. 健择联合卡培他滨治疗晚期乳腺癌 55 例临床观察[J]. 中华肿瘤防治杂志,2007,14:1585-1586.

[39] 陈志军,鞠文翠. 吉西他滨联合卡培他滨治疗一线耐药乳腺癌的临床观察[J]. 中华肿瘤防治杂志,2008,15:1824-1825.

[40] Nasr FL, Chahine GY, Kattan JG, et al. Gemcitabine plus carboplatin combination therapy as second-line treatment in patients with relapsed breast cancer[J]. Clin Breast Cancer,2004,5:117-122.

[41] Delphine B, Frank C, Ioana K, et al. Gemzar - Oxaliplatin: a new combination in advanced breast cancer. 33rd European Symposium on Clinical Pharmacy: Risk Management in Pharmacotherapy [J]. Pharm World Sci,2005,27:A44.

[42] O'shaughnessy JA, Vukelja S, Marsland T, et al. Phase II Study of Trastuzumab plus Gemcitabine in Chemotherapy - Pretreated Patients with Metastatic Breast Cancer[J]. Clin Breast Cancer,2004,5:142-147.