

临床处方分析与合理用药丛书

肿瘤内科 处方分析与合理用药

ZHONGLIU NEIKE
CHUFANG FENXI YU HELIYONGYAO

● 主 编 赵作伟 陈 骏 李荣宽



军事医学科学出版社

临床处方分析与合理用药丛书

肿瘤内科处方分析与合理用药

主编 赵作伟 陈 骏 李荣宽

军事医学科学出版社

· 北 京 ·

图书在版编目(CIP)数据

肿瘤内科处方分析与合理用药 / 赵作伟, 陈骏, 李荣宽主编.

—北京: 军事医学科学出版社, 2015.5

(临床处方分析与合理用药丛书)

ISBN 978-7-5163-0472-3

I. ①肿… II. ①赵… ②陈… ③李… III. ①肿瘤—用药法

IV. ①R730.5

中国版本图书馆CIP数据核字(2014)第177505号

策划编辑: 李霞 责任编辑: 曹继荣

出版: 军事医学科学出版社

地址: 北京市海淀区太平路27号

邮编: 100850

联系电话: 发行部: (010) 66931049

编辑部: (010) 66931053, 66931039, 66931038

传真: (010) 63801284

网址: <http://www.mmssp.cn>

印装: 北京宏伟双华印刷有限公司

发行: 新华书店

开本: 850mm × 1168mm 1/32

印张: 15

字数: 345千字

版次: 2015年9月第1版

印次: 2015年9月第1次

定价: 40.00元

本社图书凡缺、损、倒、脱页者,本社发行部负责调换

编委会

主 编 赵作伟 陈 骏 李荣宽

副主编 王 峰 范广俊

编 者 (按姓氏笔画排序)

王 峰 大连医科大学附属第一医院

孔繁莉 大连市中心医院

乔京京 大连医科大学附属第二医院

孙利敏 大连医科大学附属第二医院

李 丹 大连医科大学附属第二医院

李荣宽 大连医科大学附属第二医院

宋 晨 大连医科大学附属第二医院

陈 骏 大连医科大学附属第二医院

范广俊 大连医科大学附属第二医院

赵丹懿 大连医科大学附属第二医院

赵作伟 大连医科大学附属第二医院

赵欣欣 中国医科大学附属第四医院

姚璐璐 大连医科大学附属第二医院

谢 宇 大连医科大学附属第二医院

前 言

肿瘤是一个古老的疾病，但现代肿瘤学的历史也就几十年，近20年来，肿瘤的药物治疗得到了飞跃式的发展。究其原因，一方面，在全球范围内，特别在发达国家，肿瘤已跃居为第一死亡原因，成为了一个亟需解决的难题；另一方面，近年来，生物化学、分子生物学等学科的迅猛发展为生物制药领域提供了更高更广阔的技术平台，每年都有很多抗肿瘤新药问世。这些药物在临床的广泛应用，提高了肿瘤患者的生存期，改善了肿瘤患者的生存质量，是肿瘤学发展的重要推动力之一。

但是，我们应清醒地认识到，常用的抗肿瘤药物多为细胞毒性药物，作为“双刃剑”，这些药物在杀灭肿瘤细胞的同时，也经常会对正常的组织、细胞造成一定的伤害，这些伤害有些是可以恢复的，有些则很难恢复，从而给患者的肉体及精神造成很大的伤害，严重影响患者的生存质量，给患者的下一步治疗设下层层障碍。我们经常看到，许多低年资医师、药师因为忌惮这些抗肿瘤药物的毒副作用，往往对一些新药物、新方案、新用法“敬而远之”，即使应用，也往往是很谨慎地以很小的剂量、很短的疗程草率完成治疗，从而影响了患者的生存期。

本书首先对常见的肿瘤做一概述，分析各种肿瘤的临床特点；继之提供了具体、典型的病例，针对每种情形“对症下药”并做详尽的处方分析；最后为了避免药物配伍禁忌，尽量减轻毒副作

用，提供了一个合理用药的准则。参编人员均为具有多年肿瘤治疗经验的临床医师及临床药师，每一章节的字里行间无不凝聚着他们的心血，更是他们宝贵临床经验的结晶，相信会对低年资医师及药师的临床工作提供一定帮助。

尽管我们了解临床的需求，但我们深知自己的知识及编写经验有限，加之时间较短，书中难免有缺点和不足之处，恳请大家批评指正。

本书在编写过程中得到了军事医学科学出版社的大力支持和帮助，同时大连医科大学的包晓薇、尹惠敏、龚海燕也对部分章节进行了校对，在此一并表示感谢！

编 者

目

录 CONTENTS

第一章 乳腺癌.....	1
第二章 肺 癌.....	62
第三章 胃 癌.....	80
第四章 食管癌.....	98
第五章 大肠癌.....	106
第六章 原发性肝癌.....	128
第七章 胰腺癌.....	135
第八章 前列腺癌.....	151
第九章 肾 癌.....	182
第十章 膀胱癌.....	197
第十一章 卵巢癌.....	227
第十二章 子宫颈癌.....	261
第十三章 子宫内膜癌.....	278
第十四章 头颈部恶性肿瘤.....	289
第十五章 骨及软组织肉瘤.....	302

第十六章 恶性淋巴瘤.....	342
第十七章 恶性黑色素瘤	394
第十八章 肿瘤急症及并发症	422
第十九章 肿瘤副综合征	453
参考文献.....	467

第一章

乳腺癌

第一节 疾病概述

乳腺癌是指原发于乳腺上皮或间叶组织的恶性肿瘤。其中浸润性导管癌、浸润性小叶癌、小管癌占乳腺癌病理的大部分；其他如髓样癌、黏液癌、炎性乳癌、血管肉瘤、脂肪肉瘤、乳头Paget病等病理类型均较少见。乳腺癌的发病率目前居女性恶性肿瘤发病率的第1位。其病因被认为与乳腺癌家族史、初潮早、绝经晚、未生育、生育晚、少母乳喂养、高脂少纤维素饮食、少运动、乳腺受电离辐射、补充外源性雌激素等因素相关。临床表现主要包括乳房肿块、乳头溢液、乳头内陷、乳房皮肤橘皮样改变，其中出现典型的皮肤橘皮样改变为晚期乳腺癌的表现。其侵袭及转移方式主要为直接蔓延、淋巴道转移及血行播散转移。乳腺癌的影像学诊断包括：①X线钼靶：为非致密型乳房最有效的诊断方法，可检出隐匿性及微小病灶，并且在良恶性肿瘤的鉴别方面优势明显。早期乳腺癌的主要表现为局部致密影或结构紊乱、微小钙化，钼靶对恶性钙化的检出率是30%~50%，但对致密型

乳腺诊断的敏感性和特异性均较低。根据美国放射协会提出的 BI-RADS 将病变分为 5 级：I 级，阴性；II 级，良性；III 级，可疑良性；IV 级，可疑恶性；V 级，高度恶性。诊断主要从肿块形态、边缘、密度、钙化和腺体组织的结构等方面进行分析，其阳性率达 60% ~ 70%，但也有 10% 左右的假阳性率。②超声：传统的 B 超在乳腺癌诊断方面的特异性较低，彩色多普勒的应用提高了超声在乳腺癌诊断上的阳性率，能定性显示乳腺病变的特征，并能观察肿瘤血管的结构及分布，彩超还可用于乳腺组织活检的定位。彩超的应用大大提高了乳腺活检的准确性。X 线钼靶与彩超多普勒结合应用可提高乳腺癌诊断的阳性率。③乳腺 MRI：是近几年应用于乳腺癌诊断的方法，是乳腺钼靶及彩色多普勒的补充诊断办法，在监测保乳术后复发、分级、原发灶不明的腋窝淋巴结转移的确诊上有临床价值。其他如 CT 也可作为乳腺癌的确诊办法。

除影像学诊断外，查到乳腺癌细胞为确诊的金标准，方法为细针活检或手术切除活检。具体的治疗措施有新辅助化疗、手术治疗、化疗、放疗、内分泌治疗、靶向治疗。在实际临床工作中同样大小的乳腺癌预后不同，这就为乳腺癌的治疗提出了新的挑战。为细化乳腺癌的治疗，临床上常采用两种分类方案。

1. 根据 2007 年 St. Gallen 乳腺癌复发风险分级，分为低、中、高危三类人群，详见表 1-1-1。

表 1-1-1 2007 年 St. Gallen 乳腺癌复发风险分级

危险等级	具体内容
低危患者	淋巴结阴性且符合以下标准：肿瘤直径 ≤ 2 cm 肿瘤组织学分级 I 级 无脉管瘤栓 HER-2 基因无表达或扩增 患者年龄 ≥ 35 岁
中危患者	淋巴结阴性且符合以下标准：肿瘤直径 > 2 cm 肿瘤组织学分级 II ~ III 级 有脉管瘤栓 HER-2 基因高表达或扩增 患者年龄 < 35 岁 腋淋巴结阳性 (1 ~ 3 个淋巴结转移且 HER-2 基因无表达或扩增)
高危患者	腋淋巴结阳性 (1 ~ 3 个淋巴结转移且 HER-2 基因高表达或扩增) 腋淋巴结阳性 (≥ 4 个淋巴结转移)

2. 根据 2011 年 St. Gallen 乳腺癌专家共识将乳腺癌分为四个亚型，这是按生物学亚型进行的分类。理论上需用基因表达微阵列分析的方法对乳腺癌进行亚型分类，但由于技术上的限制，在临床上用此类方法分型的可行性差，Cheang 等提议运用一种简单的分类方法，接近基因表达微阵列分析，原则就是根据术后病理中免疫组化法定义 ER、PR、HER-2、Ki-67 指数水平来区分各亚型。表 1-1-2 即各亚型的定义。

表 1-1-2 乳腺癌亚型的临床病理学替代定义

亚型	临床-病理学定义
Luminal A	ER 和 (或) PgR 阳性 HER-2 阴性 Ki-67 低 ($< 14\%$)

续表

亚型	临床-病理学定义
Luminal B	Luminal B (HER-2 阴性) ER 和 (或) PgR 阳性 HER-2 阴性 Ki-67 高 ($\geq 14\%$)
HER-2 过表达	Luminal B (HER-2 阳性) ER 和 / (或) PgR 阳性 任何 Ki-67 HER-2 过表达或扩增 HER-2 阳性 (非导管型) HER-2 过表达或扩增 ER 与 PgR 阴性
基底细胞样癌	三阴性 (导管型) ER 与 PgR 阴性 HER-2 阴性

目前第二种分类方案已开始取代第一种分类方案, 成为临床分类标准。

第二节 处方分析

病例1

女, 63岁, 退休教师, 2011年4月因发现右乳包块并疼痛6个月就诊。查乳腺彩超: 右乳外上象限10点钟位腺体层内可见低回声光团, 大小为 $1.8\text{ cm} \times 1.3\text{ cm}$, 边界尚清, 形态欠规则, 内部见血流信号, 提示: 右乳腺实性肿物伴钙化灶 (BI-RADS 分级5级)。2011年4月8日于全麻下行右乳癌简化根治术, 术中见肿

物大小为 2.0 cm × 2.0 cm，术后病理：(右乳肿物) 浸润性导管癌级，部分为高级别导管原位癌，脉管内可见癌栓，右侧腋窝淋巴结内未见癌转移 0/9；免疫组化：ER (+)，PR (-)，HER-2 (++)，Ki-67 指数约 30%，FISH 检测 HER-2 (+)。诊断：右乳外上象限浸润性导管癌简化根治术后 I 期 PT1N0M0。

处方

术后辅助化疗为 CEF 方案化疗 6 个周期，具体用药为 5-FU 500 mg/m²，d1、8；EPI 75 mg/m²，d1；CTX 500 mg/m²，d1。术后辅助内分泌治疗：来曲唑 2.5 mg 每日 1 次口服。化疗后开始用曲妥珠单抗靶向治疗，28 天为 1 个周期，首次用量 8 mg/kg，以后每次用量 6 mg/kg，共 1 年。

处方分析

该病例为早期 HER-2 (+)、ER (+) 绝经后乳腺癌术后患者，根据 2007 年 St. Gallen 分级为中危，亚型为 HER-2 过表达型。针对其病例特点制订个体化治疗模式：选择术后辅助化疗 + 内分泌 + 靶向治疗。依据 2011 NCCN 乳腺癌指南，HER-2 阳性 (FISH 扩增)、淋巴结阴性、肿瘤 ≥ 1 cm 的患者应考虑曲妥珠单抗治疗 (1 类证据)，本例患者术后辅助化疗应用 CEF 方案，考虑到曲妥珠单抗与蒽环类药物均有心脏毒性，联合应用会加重其心脏毒性反应，因此曲妥珠单抗与蒽环类药物未同时使用，化疗后才开始应用曲

妥珠单抗靶向治疗，曲妥珠单抗的应用时间为1年。其ER(+)，并且 ≥ 60 岁，已判定为绝经，无心血管疾病、骨质疏松和骨关节疾病等芳香化酶抑制剂的禁忌证，选择来曲唑内分泌治疗5年。

关于术后辅助化疗的选择，依据2011 NCCN指南选择化疗方案，高危人群化疗方案的选择：

① $AC \times 4 \rightarrow T \times 4$ (具体用药：ADM $60 \text{ mg/m}^2 \text{ d1}$ ，CTX $600 \text{ mg/m}^2 \text{ d1}$ ，21天为1个周期，共4个周期；序贯TXT $100 \text{ mg/m}^2 \text{ d1}$ ，21天为1个周期，共4个周期)。

② $FEC \times 3 \rightarrow T \times 3$ (具体用药：5-Fu $500 \text{ mg/m}^2 \text{ d1}$ ，EPI $100 \text{ mg/m}^2 \text{ d1}$ ，CTX $500 \text{ mg/m}^2 \text{ d1}$ ，21天为1个周期，共3个周期；序贯TXT $100 \text{ mg/m}^2 \text{ d1}$ ，21天为1个周期，共3个周期)。

③ $TAC \times 6$ (具体用药：TXT $75 \text{ mg/m}^2 \text{ d1}$ ，ADM $50 \text{ mg/m}^2 \text{ d1}$ ，CTX $500 \text{ mg/m}^2 \text{ d1}$ ，21天为1个周期，共6个周期，所有周期均需G-CSF支持)。

④密集化疗AC-P(2W)(具体用药：ADM $60 \text{ mg/m}^2 \text{ d1}$ ，CTX $600 \text{ mg/m}^2 \text{ d1}$ ，14天为1个周期，共4个周期；序贯TAX $175 \text{ mg/m}^2 \text{ d1}$ ，14天为1个周期，共4个周期，需G-CSF支持)。

中危人群化疗方案的选择：CAF $\times 6$ 、CEF $\times 6$ 、TC $\times 4$ 等方案。

低危人群化疗方案的选择：CMF $\times 6$ 、AC $\times 4$ 、EC $\times 4$ 。

本例患者为早期乳腺癌，术后辅助化疗方案的选择应该依据早期乳腺癌专家共识。根据N9831试验结果选择蒽环类药物与曲妥珠单抗联合化疗。由于其淋巴结阴性，为中危人群，因此选择CEF方案化疗。

HER-2是表皮生长因子家族成员之一，它的活化会激活胞内

的 RAS/RAF/MAPK 传导通路，从而加速肿瘤细胞的增殖。HER-2 阳性的乳腺癌患者具有预后差、生存期短、易耐药的特点。罗氏公司于 20 世纪 90 年代末研发出针对表皮生长因子 HER-2 为靶点的治疗药物曲妥珠单抗，应用于临床后提高了该类患者的治疗效果。该患者术后应用曲妥珠单抗辅助靶向治疗 1 年。依据是 HERA 研究证据，其研究结果显示辅助化疗后曲妥珠单抗治疗 1 年可改善生存，HERA 研究入组了 32% 的腋淋巴结阴性患者，亚组分析显示腋淋巴结阴性、HER-2 阳性的患者能从曲妥珠单抗治疗中获益，曲妥珠单抗治疗 1 年能带来总生存（OS）方面的显著获益，而 4 年的随访数据也证实获益显著且持续，但 1 年组、2 年组的疗效未显示出差异。后续 3 ~ 6 年的随访报道证实，曲妥珠单抗 1 年治疗组的不良事件发生率仍较低。曲妥珠单抗的不良事件主要是心脏毒性，单药使用时中至重度心功能不全（NTHA 分级 III / IV）的发生率为 5%，使用前应评估心脏功能，使用时需监测左室射血分数水平，若小于 50% 则需停药。根据 2012 年 HER-2 阳性乳腺癌临床诊疗专家共识，LVEF 持续下降超过 8 周，或者 3 次以上因心脏问题而中断曲妥珠单抗治疗，应永久停止使用曲妥珠单抗。若出现心脏功能减退的症状和体征，可选择利尿药、强心苷类药、血管紧张素转换酶抑制剂类药治疗心功能不全，大部分患者症状可缓解。因蒽环类药物也同时存在心脏毒性反应，因此不推荐同时应用。同大多数生物制剂类似，曲妥珠单抗第一次输注时可能会出现输液相关症状，发生率大约为 40%，包括寒战、发热等症状，因发生症状时多为轻、中度，并且可用解热镇痛药如对乙酰氨基酚或抗组胺药如苯海拉明预防其发生，因此没有因

为发生输液相关症状而停药报道。其他尚有血液学毒性、肝肾毒性、胃肠道反应、神经系统异常（焦虑、抑郁、眩晕、失眠、感觉异常、嗜睡）、水肿、关节痛、肌肉疼痛、过敏及皮肤瘙痒、呼吸困难、咳嗽加重等少见的不良反应。因其与葡萄糖溶液配伍时使蛋白凝固，选择加入 250 ml 0.9% 氯化钠溶液中输注。儿童用药的安全性无报道，在孕妇应用时检测到可通过胎盘屏障，故不推荐使用。其也可通过乳汁排泄，用药期间不宜母乳喂养。在我们关注曲妥珠单抗的心脏毒性时，不能忽视对此类药物过敏的患者，其药品说明书明确指出禁忌应用于对其过敏的患者。任何药物都存在耐药的可能，曲妥珠单抗也不例外，对发生耐药的转移性乳腺癌患者，估且称之为“后曲妥珠单抗时代”我们用什么药呢？随着新药研发的加速，针对 HER-2 靶点的帕妥珠单抗、抗体-药物偶联物 T-DM1、同时作用于 HER-1 和 HER-2 的拉帕替尼均已应用于临床，并取得了一定的效果，这些成果都为 HER-2 阳性的乳腺癌患者带来新的希望。

关于曲妥珠单抗的使用时机，根据 2012 年 NCCN 乳腺癌专家的共识，曲妥珠单抗越早使用获益越明显，即术前新辅助化疗 > 术后辅助化疗 > 晚期乳腺癌。

乳腺癌的发生与雌激素水平存在密切联系，在没有化疗药物治疗乳腺癌的时代，1894 年 Beaston 对 3 例晚期乳腺癌的患者实施了双侧卵巢切除术，发现转移灶有缩小现象，这为乳腺癌的内分泌治疗提供了最早的临床证据。近 30 年，激素受体的测定应用于临床，区别出激素治疗敏感型及非敏感型病例，是乳腺癌内分泌治疗的实验室依据。在 ER (+) 患者中应用抗雌激素治疗可延

长生存期，减少复发及转移概率。乳腺癌的内分泌治疗药物大致分为以下几种类型：

1. 抗雌激素药物 他莫昔芬片（10 mg，每日2次）或托瑞米芬片（60 mg，每日1次）、氟维司群注射剂（250 mg，28天为1个周期）。

2. 雌激素受体合成抑制剂 非甾体类芳香化酶抑制剂如来曲唑片（2.5 mg，每日1次）或阿那曲唑片（1 mg，每日1次），甾体类芳香化酶抑制剂如依西美坦片（25 mg，每日1次）。两类药物之间无交叉耐药性，一类耐药后可选择另一类药物继续治疗。芳香化酶抑制剂不能应用于绝经前患者，因绝经前患者卵巢分泌大量雌激素，而芳香化酶抑制剂只阻断绝经后由肾上腺产生的雄激素的芳香化过程，从而抑制雌激素的生成，对控制绝经前患者的雌激素水平无效。

3. 药物卵巢去势 戈舍瑞林植入剂（3.6 mg，28天为1个周期）。

4. 黄体酮类药物 甲羟孕酮片（500 mg，每日1次）。

本例为绝经后患者，绝经后患者的卵巢不再产生雌激素，其雌激素是由肾上腺分泌雄激素，然后雄激素经过芳香化过程转化而来的。芳香化酶抑制剂可阻断雄激素的芳香化过程。该患者为HER-2（+）、高复发风险、绝经后乳腺癌，是应用芳香化酶抑制剂的适应证。BIG1-98 试验结果回答了AI初始及序贯辅助治疗模式，该研究中位随访8年的转换性分析发现，与单用来曲唑相比，来曲唑序贯TAM治疗和TAM序贯来曲唑治疗有相似的疗效。此结果得到专家共识，并被写入NCCN指南。此患者应用来曲唑内分泌治疗是依据BIG1-98试验结果。来曲唑的不良反应多为轻度或