



消化道恶性肿瘤 化学治疗

主编◎金懋林

CHEMOTHERAPY FOR
GASTROINTESTINAL TUMORS



北京大学医学出版社

国家科学技术学术著作出版基金资助出版

消化道恶性肿瘤化学治疗

主 编 金懋林

副主编 沈 琳 张晓东 凌启柏

北京大学医学出版社

图书在版编目 (CIP) 数据

消化道恶性肿瘤化学治疗/金懋林主编. —北京: 北京大学医学出版社, 2007

ISBN 978-7-81116-283-7

I. 消… II. 金… III. 消化系统疾病: 肿瘤—药物治疗
IV. R735.05

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2007) 第 140285 号

消化道恶性肿瘤化学治疗

主 编: 金懋林

出版发行: 北京大学医学出版社 (电话: 010-82802230)

地 址: (100083) 北京市海淀区学院路 38 号 北京大学医学部院内

网 址: <http://www.pumpress.com.cn>

E - mail: booksale@bjmu.edu.cn

印 刷: 北京佳信达艺术印刷有限公司

经 销: 新华书店

责任编辑: 韩忠刚 责任校对: 杜 悦 责任印制: 郭佳兰

开 本: 889mm×1194mm 1/16 印张: 32 字数: 991 千字

版 次: 2008 年 1 月第 1 版 2008 年 1 月第 1 次印刷 印数: 1—3000 册

书 号: ISBN 978-7-81116-283-7

定 价: 115.00 元

版权所有, 违者必究

(凡属质量问题请与本社发行部联系退换)

本书由

北京大学医学部科学出版基金

资助出版

编者名单 (按姓氏笔画排序)

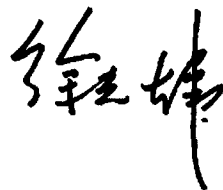
邓 薇	北京大学临床肿瘤学院
白 羽	北京大学第一医院
刘士辰	北京大学临床肿瘤学院
朱 军	北京大学临床肿瘤学院
吴晓江	北京大学临床肿瘤学院
宋玉琴	北京大学临床肿瘤学院
张 述	北京大学临床肿瘤学院
张 联	北京大学临床肿瘤学院
张小田	北京大学临床肿瘤学院
张晓东	北京大学临床肿瘤学院
李 洁	北京大学临床肿瘤学院
李 健	北京大学临床肿瘤学院
李 燕	北京大学临床肿瘤学院
李萍萍	北京大学临床肿瘤学院
杨 丽	北京市通州区潞河医院
杨仁杰	北京大学临床肿瘤学院
沈 琳	北京大学临床肿瘤学院
陆宇晗	北京大学临床肿瘤学院
范丽昕	大连市第三人民医院
季加孚	北京大学临床肿瘤学院
宗祥龙	北京大学临床肿瘤学院
金懋林	北京大学临床肿瘤学院
徐 博	北京大学临床肿瘤学院
郭 军	北京大学临床肿瘤学院
唐丽丽	北京大学临床肿瘤学院
凌启柏	北京大学临床肿瘤学院
曹宝山	北京大学第三医院
龚继芳	北京大学临床肿瘤学院

序

消化道恶性肿瘤是众多癌症中危害最甚的常见肿瘤，据统计，在城市及农村中食管、胃、肝、大肠四种癌症的死亡率分别占全部癌症死亡率的 49.14% 及 68.05%。虽然该类肿瘤以手术治疗为首选，但由于当其确诊时往往病期偏晚，已失治疗之良机，非单纯手术可以奏效。因此，化学治疗在消化道恶性肿瘤中仍具有重要的地位。可是较长时期以来，人们对此未能予以足够的重视。一是消化道癌症有异于白血病或淋巴瘤，是属于对化疗欠敏感的肿瘤，缺乏有效的药物或方案；二是受囿于过多地考虑肿瘤的局部疗效，以致有志于消化道恶性肿瘤化疗的专业人员不多，工作也相对较滞后。

近年来，随着新药及有效治疗方案的不 断推出，以及化疗与多种其他治疗方法的结合，尤其与外科治疗的结合，使胃、肠癌的疗效有了很大的提高，消化道肿瘤的 化学治疗日益受到人们重视，已从过去的改善症状、延长生存期，逐渐向提高治愈率迈进。可以预见，随着人们对癌症研究的深入，新的药物不断涌现，消化道肿瘤的化疗地位将会随之提高，这一老的学科将会焕发更有活力的新春。

北医肿瘤医院建院伊始就以胃癌等消化道肿瘤作为重点发展的专业，尤其以金懋林教授为首的多位从事化疗的消化内科同道多年来孜孜不倦地从事消化道恶性肿瘤的临床研究工作，从无到有，经过历时 30 年的努力，终于建立了一个拥用 60 张床位的专业学科，踏踏实实地进行了卓有成效的临床研究工作，在大量的实践中，积累了丰富的经验。本书不但是作者们多年临床经验的结晶，同时也较系统而全面地介绍了国内外的最新进展，是一本较好的专业性参考书，也是一本临床医师的继续教育教材，有助于填补国内的空白，推动并提高国内消化道肿瘤化疗的水平。



2007 年 7 月 11 日

前言

我国消化道恶性肿瘤（包括来源于上皮的癌及来自间叶组织的肉瘤）发病率及死亡率高，均居各系统肿瘤之首。当前，临床最常见的消化道癌诊治的基本状况是早期诊断率低，手术切除率低，术后复发转移率高。对于局部进展及转移期（晚期）消化道癌而言，全身化学治疗是主要的治疗方法。由于消化道癌对化学药物仅相对敏感，故其临床治疗效果不及化疗敏感的实体瘤，处于滞后状态。近年开发研制了众多新药并设计出了新化疗方案，在有效性与安全性方面均使消化道癌的治疗取得了显著进步。国内肿瘤学界对晚期消化道癌化学治疗也十分关注，在临床治疗与研究方面做了许多工作，但与国际研究与治疗水平特别是规范化治疗方面尚存在差距。目前，随着肿瘤化学治疗的研究进展，确需有一部系统介绍消化道癌化学治疗的专业参考书。在一般的肿瘤学或抗癌药物治疗书籍中，对消化道癌化疗阐述过简，内容陈旧，而专门论述消化道肿瘤化疗的专著似未见出版。为了适应从事消化道肿瘤专业医师的实际需求，我们尝试从化学治疗这一层面编写本书。写作宗旨为努力求新、求专、求实，重点介绍国内现状，国际动态以及著作者的一些临床实践经验与心得，期望广大读者结合临床实际能从本书中得到一些有益的启迪，以求更为正确合理、规范地运用化学治疗这一治疗手段，使我国众多消化道癌患者得到高水平的化学治疗和综合治疗，并从中获得最大受益。

本书内容包括消化道的食管、食管与胃结合部（E-GJ，贲门部）、胃、小肠、结直肠（含肛门部）、胰腺、胆囊胆道以及腹腔恶性肿瘤，不含肝脏肿瘤。上篇是总论部分，介绍消化道恶性肿瘤化学治疗历史、作用与地位、研究进展、发展方向、常用药物、规范合理用药、不良反应等，还阐述了化学治疗与其他疗法包括手术治疗、放射治疗、分子靶向药物治疗、免疫治疗、中医药治疗以及介入治疗、局部药物治疗等的联合应用。下篇为各论，叙述各部位常见肿瘤以及少见的非上皮性肿瘤。每种肿瘤均介绍概况与治疗现状，点评传统化疗方案，并重点介绍新药新方案，以及对新化疗方案的循证医学随机对照试验（RCT）的高水平证据结果。

本书的写作得到了中国工程院院士、中国医学科学院协和医科大学肿瘤医院孙燕教授及中国抗癌协会理事长、北京大学临床肿瘤学院徐光炜教授的热情鼓励与支持，并获得了2006年度国家科学技术学术著作出版基金及北京大学医学部科学出版基金资助。在本书编写过程中，各位作者查阅大量文献，总结临床经验，付出了大量时间和精力，使得本书能呈献在读者面前。在此诚恳感谢孙燕教授、徐光炜教授，并向参加编写的各位同事致以衷心谢意。当广大读者阅读本书时必定会发现诸多不足、遗漏乃至错误之处，实系我们水平有限、能力不足所致，殷切盼望广大读者提出宝贵意见，对谬误之处予以指正。

金懋林

2007年5月

目 录

上 篇

第一章 消化道癌化学治疗概论	(3)
第二章 消化道癌化学治疗临床研究	(10)
第一节 循证肿瘤治疗学	(10)
第二节 肿瘤化学治疗临床试验	(11)
第三节 药品临床试验管理规范	(13)
第四节 实体瘤治疗效果评价标准	(15)
第五节 消化道癌化学治疗临床问题	(20)
第三章 消化道恶性肿瘤常用抗肿瘤药物	(23)
第一节 5-FU 及其衍生物	(23)
第二节 铂类	(27)
第三节 蒽环类抗生素	(29)
第四节 TOPO 酶抑制剂	(30)
第五节 紫杉类	(33)
第六节 亚硝脲类烷化剂	(34)
第七节 分子靶向药物	(35)
第八节 其他抗恶性肿瘤药物	(39)
第四章 消化道恶性肿瘤靶向药物治疗	(46)
第五章 消化道恶性肿瘤耐药	(67)
第六章 消化道癌化疗的不良反应	(76)
第七章 消化道恶性肿瘤化学疗法与其他疗法的联合应用	(93)
第一节 放化疗联合应用	(93)
第二节 化疗与热疗联合	(103)
第三节 消化道肿瘤的免疫治疗	(125)
第四节 化学治疗与中医药联合	(149)
第五节 消化道肿瘤患者的营养支持	(155)
第六节 化学治疗与心理治疗	(159)
第八章 消化道癌区域治疗	(166)
第一节 光动力学疗法	(166)
第二节 内镜下化学治疗	(172)
第三节 介入化学治疗	(174)
第四节 腹腔化疗	(186)

下 篇

第九章 食管癌	(199)
第十章 胃癌	(229)

第一节 概况与进展	(229)
第二节 传统化学治疗药物与方案	(239)
第三节 新药化学治疗晚期胃癌	(251)
第四节 国内胃癌新化学治疗方案推荐	(267)
第五节 综合治疗	(270)
第六节 胃癌化学治疗展望	(280)
第十一章 小肠癌	(291)
第十二章 结直肠癌	(297)
第一节 概述	(297)
第二节 结直肠癌的化学治疗药物	(298)
第三节 结直肠癌的分子靶向治疗	(305)
第四节 结直肠癌的联合化疗方案	(311)
第五节 结直肠癌的辅助化疗	(318)
第六节 进展期结直肠癌的化疗进展	(324)
第十三章 肛管癌的化学治疗	(337)
第十四章 胰腺癌	(342)
第一节 进展期胰腺癌的姑息治疗	(342)
第二节 局部晚期胰腺癌的治疗	(346)
第三节 胰腺癌的辅助治疗策略	(347)
第四节 胰腺癌化学治疗展望	(350)
第十五章 胆系(胆囊、胆管、壶腹)癌化学治疗	(355)
第一节 胆系癌概述及化学治疗史	(355)
第二节 胆系癌化学治疗进展	(356)
第十六章 消化系非上皮性肿瘤	(367)
第一节 胃肠淋巴瘤	(367)
第二节 胃肠道间质瘤	(378)
第三节 类癌	(398)
第四节 胃肠道黑色素瘤	(405)
第五节 恶性腹膜间皮瘤	(409)
第六节 腹膜假粘液瘤	(416)
附录一 静脉持续输注给药方法及护理	(420)
附录二 RECIST(肿瘤疗效评价标准)快速参考	(424)
附录三 体力状况与生活质量评分	(427)
附录四 不良反应常见术语标准(v3.0版CTCAE)	(428)
附录五 缩写词总表	(490)
附录六 各国及国际抗癌机构名称	(493)

上篇

SHANG PIAN

第一章 消化道癌化学治疗概论

一、消化道癌化学治疗史

在消化道恶性肿瘤中 95% 以上是上皮来源的肿瘤，一般称之为“癌”。因此本书主要叙述消化道癌的化学治疗。消化道癌是世界上最常见的恶性肿瘤，以 2007 年全球统计：食管癌、胃癌、结直肠癌发病病例占全部癌症总数的 25%。在我国食管癌、胃癌的发病率高于全球平均水平，结直肠癌低于全球平均水平，但有上升趋势。我国消化道癌发病例数占全部癌总数的 41%。作为实体瘤最常见的消化道癌的治疗，历史上手术切除是最早根治肿瘤的方法。1877 年，Czerny 切除颈段食管癌；1913 年 Torek 切除胸段食管癌；1922 年 Hedblom 胸腹联合切口切除贲门癌；1881 年 Billroth 胃癌切除；1833 年 Reybard 乙状结肠切除；直肠癌 1907 年 Mile 首创经腹会阴联合切除及 1948 年 Dixon 保肛手术。百年手术切除消化道癌的历史证明单纯从手术技术改进仅对早期局限者可获得治愈，大多数患者单独手术切除不能防止复发与转移，与手术疗法几乎同时，1895 年 Roentgen 发现了 X 线，20 世纪初放射治疗用于恶性肿瘤。对于消化道癌，放射治疗仅起局部作用，只是辅助治疗措施，且对胃癌与结肠癌不太敏感，而对于食管鳞癌与直肠癌的治疗作用较为重要。术前放化疗可以提高手术切除率，术后放化疗可以减少局部复发的危险，但对远处转移没有作用。消化道癌经淋巴管与血行发生远处转移，是危及患者生命的主要因素，局部治疗手段难以发挥作用。经过半个世纪的探索，肿瘤学家认识到恶性实体瘤如胃肠道癌是起始于局部并向全身扩散与转移的全身性疾病，单一局部治疗不能提高治愈率，所以综合治疗是必要的手段。从 20 世纪发现化学药物可以治癌以来，肿瘤的综合治疗已得到全球肿瘤学界共识。对于消化道癌而言，运用手术、放疗、化疗以及免疫、中医药等疗法综合治疗尤为重要，综合治疗的概念是根据患者的全身状况、肿瘤的病理类型、侵犯的范围及发展趋向，有计划合理地运用各科治疗手段，以循证医学方法、科学、明确、明智地决定最佳治疗方案，使患者获得最大受益，最终目标是提高治愈率（表 1-1）。

表 1-1 消化道癌综合治疗进展

肿 瘤	20 世纪前叶	20 世纪后叶	21 世纪
食管癌	手 术	手术+放疗	放化疗+手术+化疗
胃 癌	手 术	手术+化疗	围手术化疗（放疗）+手术
结肠癌	手 术	手术+化疗	围手术化疗+手术
直肠癌	手 术	手术+放化疗	围手术放化疗+手术

化学药物的产生与发展体现出了其在癌症治疗中的重要地位与作用，远古时期的中外医书已有药物治疗癌症的记载，如用银、锌、汞等金属治疗肿瘤。1865 年 Lissauer 用亚砷酸钾溶液（Forler's solution）治疗慢性白血病。现代化学治疗学历史较短，认为应由 1942 年美国耶鲁大学 Gilman、Goodman 及 Linds kog 等首次用氮芥治疗晚期恶性淋巴瘤获得疗效开始，开启了现代肿瘤化疗的新纪元。至今已有 60 余年历史。比起手术、放疗发展史晚了半个多世纪。第二个化疗药是 1947 年 Sidney、Farber 等用氨蝶呤治疗儿童急性白血病获得成功。至 1949 年 Seeger 又合成了抗癌作用强、不良反应小的叶酸拮抗剂甲氨蝶呤，也是最早用于治疗胃癌的化疗药物之一。由于发现肿瘤细胞较多利用尿嘧啶合成核酸，那么阻断尿嘧啶核苷转化为胸腺嘧啶核苷，干扰 DNA 合成，就可以抑制肿瘤细胞增殖。1957 年 Hei-

delberger 合成了 5-氟尿嘧啶,是首个在临床上治疗胃肠道癌的嘧啶拮抗剂。抗生素的临床应用及其作用机制研究对抗生素抗癌起到了推动与促进作用。1956 年研制成功丝裂霉素;1968 年产生阿霉素以及 1990 年代表的阿霉素、吡喃阿霉素都是治疗胃肠道癌的重要药物。从天然植物中发现抗癌药物是从长春花开始的,这一观赏植物民间用于治疗高血压与糖尿病。其提取物长春花生物碱有导致白细胞减少、骨髓抑制的作用。1963 年 Johnson 发现长春生物碱有抗癌作用,长春碱与长春新碱对小鼠白血病有治疗作用。此后有人工半合成的长春碱酰胺(长春地辛)及失碳长春碱(诺维本),以后的鬼臼乙叉甙、鬼臼噻吩甙,这些药物过去多有治疗食管癌或胃癌的报告。从植物提出的重要抗癌有效成分还有喜树碱类。1954 年 Wall 发现分布在中国的珙桐科喜树其提取物有抑癌作用。1966 年提取抗癌成分喜树碱,1977 年后又研制出羟基喜树碱,抗癌效应强,不良反应轻,对胃癌肠癌效果好。至 20 世纪 80 年代阐明了其作用是抑制拓扑异构酶 I,从而干扰 DNA 链的解旋、复制和修复,此后在国外人工半合成了同类药物伊立替康(Irinotecan, CPT-11)及拓扑替康(Topotecan, TPT),还有 9-氨基喜树碱(9-aminocamptothecin, 9-AC)。近 10 年 HCPT 与 CPT-11 成为了治疗胃肠道癌最常用的药物。另一从植物提取的药物是紫杉醇,早在 1977 年就被 Wani 及 Wall 从太平洋紫杉中提取出,至 1983 年临床证明紫杉醇对乳腺癌与卵巢癌有显著疗效,其作用机制是诱导和促进微管蛋白聚合,1990 年以后又证明治疗食管癌、胃癌有效。此外对肺癌、头颈部肿瘤、恶性淋巴瘤及膀胱癌也有疗效。与紫杉醇同属的紫杉特尔(Docetaxel),同期研制成功。

金属化合物抗癌始于 20 世纪 60 年代,1960 年 Rosenberg 在研究电流对细菌的繁殖影响时,在电解槽中含有 O₂、铂(Pt)与 Cl⁻有明显的抗菌作用,而 Pt 是主要成分。研制合成铂化合物,发现二氨二氯铂(顺铂, CDDP)有强抗菌作用,还有明显的抗癌作用。1972 年临床证明顺铂的广谱抗癌效果,三十年来顺铂已成为治疗食管癌、胃癌及结直肠癌的主要药物。至 20 世纪末研制出第三代铂类抗癌药——奥沙利铂,成为铂类治疗消化道癌的主要进步。

从 1949 年合成甲氨蝶呤用于胃癌化疗至今 50 余年,已有多种化学药物用于治疗消化道癌,现将主要的抗癌化疗药物按年代列于表 1-2。

表 1-2 50 年中化学药物治疗消化道癌

年 代	药 物	主 要 治 疗 方 案
1940 年代	甲氨蝶呤(MTX)	FAMTX(胃癌, 1992), MF(大肠癌, 1986)
1950 年代	环磷酰胺(CTX)	FMVC(胰腺癌, 1980)
	丝裂霉素(MMC)	MF(胃癌, 1986), MFA(胰腺癌, 1983)
	氟尿嘧啶(5-FU)	FMC(胃癌, 1976), LV/5-FU(胃癌, 1986)
		LV5FU2(胃癌, 1992), LV/5-FU(大肠癌, 1989)
1960 年代	呋氟啶(FT-207)	Neo-MFC(胃癌, 1973)
	博莱霉素(BLM)	PB(食管癌, 1982), MBP(食管癌, 1981)
	长春新碱(VCR)	FMVC(胰腺癌, 1980), MOF(大肠癌, 1975)
		FMV(胃癌, 1980)
	阿糖胞苷(Ara-C)	FMC(胃癌, 1976)
	阿霉素(ADM)	FAM(胃癌, 1980), EAP(胃癌, 1987)
1970 年代	氯乙亚硝脒(BCNU)	FAMTX(胃癌, 1992), FAP(食管癌、胃癌, 1983), MFA(胰腺癌, 1983)
	甲环亚硝脒(MeCCNU)	FAB(胃癌, 1979)
		MOF(大肠癌, 1975), FAMe(胃癌, 1979)

续表

年 代	药 物	主 要 治 疗 方 案
		FMe (胃癌, 1976)
	顺氯氨铂 (CDDP)	PB (食管癌, 1982), PF (食管癌、胃癌、大肠癌, 1983), FAP (食管癌、胃癌, 1983)
	羟基喜树碱 (HCPT)	HLFP (胃癌, 1997)
	鬼臼叉乙甙 (VP-16)	ELF (胃癌, 1989)
1980 年代	UFT	UFTM (胃癌, 1983), PMU (胃癌, 1988), LV/UFT (胃癌, 大肠癌, 1997)
	表阿霉素 (EPI)	ECF (胃癌, 1991), LFEP (胃癌, 1994)
	长春酰胺 (VDS)	PV (食管癌, 1984), PVB (食管癌, 1982)
	卡莫氟 (HCFU)	HAM (胃癌, 1995)
	5'-脱氧氟尿苷 (5'-DFUR)	FAM (胃癌, 1998)
1990 年代-至今	紫杉醇 (TAX)	PFC (胃癌, 1999), PC (胃癌, 2000), PCF (食管癌, 1998), PCM (食管癌, 2004)
	多西紫杉醇 (TXT)	TCF (胃癌, 2003)
	依林特肯 (CPT-11)	FORFIRI (大肠癌, 2000), IFL (大肠癌, 2000), LV5FU2I (胃癌, 2003), ILF (胃癌, 2003)
	双氟脱氧胞苷 (GEM)	GEM (胰腺癌, 1997), GF (胰腺癌, 2002), GP (胰腺癌, 2003)
	卡培他滨 (CAPE)	CP (胃癌, 2001), XP/XT (胃癌, 2004), XEIRI (大肠癌, 2004)
	S-1	S-1+P (胃癌, 2005), S-1+IRI (胃癌, 2002), S-1+OXA (胃癌, 2007)
	奥沙利铂 (OXA)	FOLFOX (胃、大肠癌, 2000), XELOX (胃、大肠癌, 2003), GEMOX (胰腺癌, 2002), FOLFOXIRI (胰腺癌, 2005)

我国抗癌药物研究起步晚, 在 1966—1976 年间, 对喜树、斑蝥、三尖杉、农吉利、秋水仙及三棱莪术六种来自天然植物的药物展开研究, 其中喜树碱类主要用于治疗消化道癌。现在羟基喜树碱已是国内治疗胃癌最常用的药物之一。1966 年 Wall 从我国喜树提出 CPT 与 HCPT, 1967 年上海药物所提取 CPT 及 HCPT 成功, 1975 年出品 CPT; 1977 年 HCPT 被批准上市, 1985 年美国阐明喜树碱的抗癌机制是拓扑异构酶的抑制作用。据报道 HCPT 联合方案治疗胃癌有效率为 46.9%, HLFP 方案治疗胃癌有效率为 49%, FH 方案治疗大肠癌有效率为 38.8%。

二、消化道癌化学治疗的作用与地位

(一) 晚期胃肠道癌全身化学治疗使患者受益

临床分期 T4N3M1 的复发转移性 (晚期) 胃肠道癌手术已不可切除, 化学治疗为主的综合疗法虽不能彻底治愈, 但可以控制肿瘤生长, 改善症状, 提高生活质量并延长生存期。五十年来化学治疗晚期胃肠道癌的有效性与安全性研究是一项重要课题, 是关系到晚期患者切身利益的问题。十多年来多项随机对照临床试验对晚期胃癌和结直肠癌进行了研究, 受试者体力状况 0~2 级, 无化疗禁忌证, 随机分组将全身化疗与最佳支持治疗 (best supportive care, BSC) 患者生存期进行对比, 化学治疗方案为当时认为最佳者, 晚期胃癌从 1993—1997 年进行了四项对照研究, 总例数 179 人, 全身化疗组 mOS 比 BSC 组延长了 1~4 倍, 统计学均有显著差异, mTTP 延长了 1~2 倍, 两项试验还报告化疗组生活质量有改善。晚期结直肠癌自 1993—1998 年开展了五项对照试验, 包括一线或二线全身化疗与 BSC 比较, mOS

化疗组延长了 50% 至 200%，统计学均有显著差异，并改善了 QOL。

（二）食管癌化学治疗的作用与地位

对于食管癌手术切除是主要的治疗方法。由于患者早期无症状，当出现进行性咽下困难时已至进展期。侵至浆膜外伴有淋巴结转移者占 70%~80%，手术切除率仅 20%~30%。食管鳞状上皮癌对放射治疗敏感，晚期患者或因部位过高或全身状况不宜手术者，放射治疗是首选的非手术方法。化疗与放射治疗结合还可以在围手术期进行，以提高手术切除率或防止术后局部复发。晚期患者出现远隔部位淋巴结转移（颈部、腋窝、腹腔）者占 45%，还可出现血行转移至肝、肺、骨及肾脏。这些患者已失去手术切除机会，行全身化学治疗或局部放射治疗结合可获姑息效果。食管鳞状上皮癌对化疗不太敏感，对一些抗癌药有天然抗药性，应选用敏感化疗药联合使用。晚期患者化学治疗是主要措施，但应强调综合治疗原则，以达到控制癌灶、缓解症状、改善生活质量及延长生存期的目标。

（三）胃癌化学治疗的地位与作用

胃癌早诊率低，临床确诊属于晚期（IV 期）者占 39%，获得手术切除后约 50% 复发转移不能再切除，以后进入晚期阶段，这些患者接受全身化学治疗可获得延长生存期的机会。完全彻底的切除是胃癌唯一治愈的方法。外科努力扩大切除范围的超根治术并未能提高生存率。癌症是全身性疾病，胃癌早期即可存在亚临床微转移灶，是术后复发转移的根源。早在 20 世纪 60—70 年代，日本与中国针对微转移开展术后辅助化疗，减少复发危险性。在 1962 年日本学者已开展术前化疗期望提高切除率，减少术后复发。比 1982 年提出的将术前化疗定名为“新辅助化疗”（neoadjuvant chemotherapy）早 20 年。所称“新辅助化疗”定位并不准确，作为辅助化疗应是围手术期化疗。胃癌由于对化疗相对敏感，至今没有标准方案。以致进行了 40 年的术后辅助化疗得不出一致结论。从众多随机对照试验与十多项 Meta 分析来看辅助化疗已从分歧走向共识，特别是新药方案规范化研究将会确立围手术期辅助化疗的作用与地位。

（四）结直肠癌化学治疗的地位与作用

结直肠癌化疗起步与胃癌同期，对化疗药物不太敏感，有效药的种类比胃癌少。如蒽环类、紫杉类药物在结直肠癌的化疗中均没有地位。晚期结直肠癌全身化疗经历了四十余年，居主导地位的是抗代谢药物中的胸苷酸合成酶抑制剂 5-FU 类，以及与铂类或拓扑异构酶 I 抑制剂组成的联合方案，其成效在消化道癌中是最突出的，主要进步有以下几点：

1. 晚期结直肠癌有公认的标准规范方案：通过老药新用、衍生新药、开发新药，以循证医学的方法得出规范化疗方案，即以 LV/5-FU + OXA/IRI 的联合方案：FOLFOX 或 FOLFIRI，以及衍化出的 CapOX 或 CapIRI。

2. 显著提高近期有效率与终点目标：新药新标准方案使起始目标近期有效率从 10% 提高到了 50%，mOS 从 10 个月延长至 20 个月，生活质量改善；作为终点目标延长寿命在消化道癌化疗是最显著的。

3. 由于提高了化疗的安全性，不良反应减少，使老年患者（≥65 岁）化疗受益，对比 ≥65 岁与 <65 岁患者的血液学及胃肠反应相似，扩大了治疗患者人群，使更多晚期患者得到了治疗机会。

4. 围手术期辅助化疗由分歧走到共识有了规范的辅助化疗方案：由于有了晚期结直肠癌标准化疗方案，使术后辅助化疗方案有法可依。在 20 世纪 90 年代 HD/LD LV/5-FU（Mayo Clinic）成为标准辅助化疗方案，降低了复发率，提高了生存率。2005 年 MOSAIC 研究 FOLFOX4 vs LV5FU2（RCT 已证实优于 Mayo 方案）辅助化疗 II、III 期结直肠癌，复发风险下降了 20%~24%。欧洲与美国已批准 FOLFOX4 为 III 期结直肠癌辅助化疗标准方案。

5. 结直肠癌分子靶向药物治疗成就领先：在消化道癌中首先报告阻断血管内皮生长因子的抗体——贝伐单抗（Bevacizumab, Avastin）+ IFL 治疗晚期结直肠癌的显著疗效（2003, ASCO），并于 2004 年 2 月美国批准一线治疗晚期结直肠癌。2005 年 ASCO 又报告 Avastin + LV/5-FU 或 + FOLFOX4 治疗晚期结直肠癌的优势。此外如西妥昔单抗（Cetuximab, C225）及 PTK/ZK 等分子靶向药物

也首先在结直肠癌开展临床试验,其他消化道癌如胃癌、胰腺癌相继跟进。

(五) 胰腺癌化学治疗的地位与作用

胰腺癌对化学药物不敏感,晚期胰腺癌不论单药或联合化疗有效率仅10%~30%,mOS仅4~8个月,很少超过1年,均比其他消化道癌化疗效果差,新药吉西他滨(Gemcitabine, GEM)属于嘧啶核苷类似物,为DNA多聚酶抑制剂,多中心报告治疗晚期胰腺癌3023例,RR12.1%,mOS4.8个月,症状改善18.4%,疼痛缓解43.0%,其他新药与GEM联合如OXA、CAPE、IRI、TXT等RR稍有提高,CBR可达40%~70%,但OS延长不明显,化疗与分子靶向药物联合试验在进行中。

三、消化道癌化学治疗的研究进展

1. 消化道癌化学治疗的发展状况:消化道癌对化学药物相对敏感,晚期阶段化学治疗不可治愈。半个世纪以来,开展化学治疗晚期消化道癌起步早,进展慢。虽然近期目标RR%有了提高,但终点目标OS多延长不理想。从化疗安全性观察,胃为后天之本,发生在胃肠道的恶性肿瘤特别是胃癌,影响了食物消化吸收功能,化疗药物对胃粘膜的损伤加重了不良反应,患者的耐受性及药物的毒性反应均比其他系统肿瘤为重。近年开发研究了能选择性杀伤肿瘤,高效、低毒、安全、方便的化学新药,使消化道癌化疗研究开创了新局面。

2. 单药化疗的临床应用:单药治疗消化道癌在早年使用,至20世纪80年代联合化疗成为主流。在新药完成临床前试验后,必须进行单药I期及II期临床试验,I期试验决定最大耐受剂量和剂量限制性毒性以及推荐剂量;II期试验评判单药对特定肿瘤的有效性与安全性,并平行对照单药与联合用药的结果。对消化道癌单药近期客观有效率至少应 $\geq 10\%$ 才有实用价值,才可参与联合化疗。联合化疗在提高疗效的同时也加重了毒性。临床上需要化疗的患者又不能承受联合化疗的不良反应时,可选用高效低毒的单药化疗。在序贯化疗时先选用联合化疗后用单药巩固化疗。如de Gramont设计治疗晚期结直肠癌采用FOLFOX7 $\times 6\text{cy}$ →LV5FU2 $\times 12\text{cy}$ →FOLFOX7 vs FOLFOX4,在保证疗效的前题下,不良反应明确降低。

3. 联合化疗增强杀灭癌细胞:化学药物的抗癌机制是在细胞水平对细胞增殖周期不同时相的干扰、阻断或抑制,达到杀灭癌细胞的目的。单药只对一个增殖环节起作用,联合用药对多个环节作用,从生化机制分序贯抑制、互补抑制与同时抑制;从细胞增殖动力学角度联合细胞周期特异性药与细胞周期非特异性药,可避免联合药物毒性相加。对消化道癌联合化疗的临床实践证明了几点:单药有效,联合以2~3药为佳,更多药物联合未必增效反而增毒;避免毒性相加,选用不交叉耐药的药物序贯给药;联合方案必须经规范随机对照试验确定其有效性与安全性。

4. 药物与肿瘤的接触时间(T)与药物浓度(C)决定了消灭癌细胞的力度:对敏感肿瘤药物剂量愈高疗效愈好,对不太敏感的消化道癌加大剂量不一定获得高效,但应保持一定剂量强度(dose intensity, DI),即每周药物按体表面积每平方米的剂量 $[\text{mg}/(\text{m}^2 \cdot \text{w})]$,保持有效剂量强度。延长药物与肿瘤接触时间也是最好的选择,如5-FU采用Mayo Clinic DI是 $531\text{mg}/(\text{m}^2 \cdot \text{w})$,bolus; de Gramont LV5FU2 $1000\text{mg}/(\text{m}^2 \cdot \text{w})$,bolus+civ,DI后者高,采用civ与肿瘤细胞接触时间长(24小时),治疗晚期结直肠癌RR%、TTP与OS后者均高于Mayo,且不良反应低,说明药物TC是决定杀灭癌细胞的重要因素。

5. 消化道癌化疗给药途径的进步:最常用的全身给药途径是静脉给药,有iv推注、iv bolus、drip数小时、12~24小时输注(civ)及时辰给药。依据药物对肿瘤细胞周期的作用决定给药方式,属于细胞周期非特异性药物,采用一次剂量大间歇给药;属于细胞周期特异性药物,采用连续重复用药或civ给药以及口服给药最受患者欢迎。药物在小肠吸收,进入体循环,药物在体循环量与口服剂量之比是生物利用度,其高低直接影响疗效。动脉介入给药可将药物经导管送入靶器官的供血动脉,高浓度药物大量杀灭癌细胞且全身不良反应轻。近十多年来消化道介入化学治疗进展很快,已形成独立学科。腔内给药主要是腹腔化疗,比全身给药腹腔内浓度可高8倍,并与腹腔内肿瘤直接接触时间长。晚期双路化

疗、围手术腹腔化疗在中国广泛应用,其他还有肌肉给药、皮下给药、内镜下注药等。

6. 给药周期、间歇与停药指征:实体瘤细胞增殖大于丢失并呈指数方式生长,以肿瘤倍增时间表示,一个增殖周期内间隔用药使癌细胞反复受到打击与杀伤。如胃癌的倍增时间是40~60天,结肠癌是90天,一个增殖周期中间隔用药2~3次,即2~4周一个治疗周期既有效杀灭癌细胞又在间隔期有利于化疗损伤的修复。从早年小剂量化疗每日连续给药到间隔周期用药是一大进步。晚期消化道癌化疗不可治愈,但可控制肿瘤生长及延长生存期。应尽可能最大限度地杀灭癌细胞,达到完全缓解,当癌细胞倍增达到细胞数 10^9 时,可形成直径约1cm的肿块,此时临床可诊断。化疗以对数杀灭,达到5个对数时获得完全缓解(CR),体内仍残留 10^4 癌细胞。如中断治疗,残留癌细胞再倍增或增殖导致复发。因此化学治疗不应获得CR或PR而停止,应继续巩固治疗,中止本次化疗方案的指征是病变进展(PD)或不可控制的3/4级毒性反应。当前化学治疗状况中位周期数约8次,仅进行2~3个周期即放弃是不恰当的。

7. 化学治疗的个体化原则:按照肿瘤分型、分级、分类及分期选定药物。分型是病理组织类型,如食管鳞状细胞癌对化疗较不敏感,腺癌对化疗相对敏感,粘液细胞或印戒细胞化疗敏感性差;分级即恶性度分低、中、高三度,高度恶性者化疗药物选抗癌作用强的药物;分类是以肿瘤组织发生分为上皮性肿瘤及间叶组织肿瘤,消化道肿瘤来自上皮最多见,极少数来自间叶的肉瘤对化疗不敏感。病期以TNM分期,晚期(Ⅳ期)者以化疗为主要治疗方法,瘤负荷愈大化疗效果愈差,患者的全身状态是个体化选择化学治疗方案的主要方面,参照体力状况分级(preformance status, PS),主要脏器功能状况包括心、肝、肾及造血机能,以及年龄因素、心理状态、既往治疗情况等决定化疗计划。化学药物选择要有根据,选定方案应依循证医学方法,采用大样本多国多中心随机对照试验在有效性与安全性胜出的最佳化疗方案。总之化学治疗方案确定要考虑肿瘤、宿主、药物三方面因素而决定,这是化疗应用进展的重要内容。

8. 有计划、合理的综合治疗:百年治癌历史发展形成了多种有效的治疗手段。治疗消化道癌的主要方法有:手术治疗、放射治疗、化学治疗、生物治疗(生物反应调节剂,基因治疗)、分子靶向治疗、中药治疗、心理治疗、营养支持治疗、局部非手术治疗(激光、电切、微波、射频等)。半个世纪以前手术切除是治疗消化道癌的唯一选择,近半个世纪形成手术+化疗、手术+放疗、化疗+放疗、手术+放疗+化疗为主的综合治疗模式。对于Ⅲ期及局部进展的Ⅳ期更提倡术前化疗→手术→术后化疗,术前放化疗→手术→术后化疗以及术中放化疗等程序治疗,目标是争取治愈性切除,减少术后复发转移,提高生存率。至复发转移阶段,综合治疗更为重要,手术切除全部病灶已不可能,但依据机体状况与肿瘤局部情况,姑息性肿瘤切除、改道以及出血、穿孔、梗阻等合并症的手术治疗都对患者有益。晚期患者化学治疗为主导措施,如不可手术时结合非手术局部治疗方法有可能控制肿瘤生长。中医扶正固本,生血养血、调理脾胃或活血化淤治法与化疗结合也可能有益。生物治疗、支持治疗及心理治疗也同样重要。分子靶向药物治疗消化道癌是近年的新热点,与化疗联合或单用已见成效。

四、消化道癌化学治疗的发展方向

1. 开发研制新化学药物:回顾五十余年消化道癌化学治疗的历史,化疗的作用、地位与效果的进步与新药发现及应用紧密相关,按消化道癌化疗临床应用进展分类大致分为四阶段:①20世纪50—60年代以5-FU为主,单药或与少数化疗药MMC、CTX、MTX联合;②至70—80年代出现多种5-FU衍生物新药如FT-207、UFT、HCFU、5'-DFUR及铂类CDDP、蒽环类ADM,形成5-FU为主+铂类或蒽环类联合方案;③90年代值得重视的新药有三类即紫杉类、拓扑异构酶Ⅰ、Ⅱ抑制剂及第三代铂OXA,组成多项联合方案,显著提高了有效性与安全性;④进入21世纪后,化学治疗与分子靶向药联合开始了药物治疗的新时代。

2. 改造老药衍生出高效低毒的新药:对已经上市用于临床的原有药物,通过改变结构与活性基团,使之发挥更大杀灭癌细胞的力度,并减少药物毒性反应。在消化道癌治疗中最主要的药物5-FU改造、