

恶性肿瘤药物治疗 毒副反应及处理

主编 胡艳萍



Adverse Effects of
Anticancer Drugs and Management



人民卫生出版社
PEOPLE'S MEDICAL PUBLISHING HOUSE

恶性肿瘤药物治疗 毒副反应及处理

主 编 胡艳萍

副主编 杨 彬 胡 胜 杨 玲 伍 刚 谢丛华

编 委 (按姓氏汉语拼音排列)

陈 元	付 强	戈 伟	韩 蓝	胡 杨
刘 珊	刘 羽	龙 成	骆志国	马 虹
聂艳丽	冉凤鸣	饶智国	任 辉	孙银银
陶卫平	王志军	魏友英	杨 柳	易铁男
张 靖	钟 易			

人民卫生出版社

图书在版编目 (CIP) 数据

恶性肿瘤药物治疗毒副反应及处理 / 胡艳萍主编. —北京: 人民卫生出版社, 2016

ISBN 978-7-117-22394-2

I. ①恶… II. ①胡… III. ①肿瘤-药物治疗-药物副作用-防治 IV. ①R730.53

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2016) 第 074386 号

人卫智网	www.ipmph.com	医学教育、学术、考试、健康, 购书智慧智能综合服务平台
人卫官网	www.pmph.com	人卫官方资讯发布平台

版权所有, 侵权必究!

恶性肿瘤药物治疗毒副反应及处理

主 编: 胡艳萍

出版发行: 人民卫生出版社 (中继线 010-59780011)

地 址: 北京市朝阳区潘家园南里 19 号

邮 编: 100021

E - mail: pmph@pmph.com

购书热线: 010-59787592 010-59787584 010-65264830

印 刷: 北京铭成印刷有限公司

经 销: 新华书店

开 本: 850×1168 1/32 印张: 21.5 插页: 2

字 数: 522 千字

版 次: 2016年6月第1版 2016年6月第1版第1次印刷

标准书号: ISBN 978-7-117-22394-2/R·22395

定 价: 126.00 元

打击盗版举报电话: 010-59787491 E-mail: WQ@pmph.com

(凡属印装质量问题请与本社市场营销中心联系退换)

主编简介



胡艳萍

湖北省肿瘤医院肺癌内科首席专家、主任医师、肿瘤内科副主任、胸部肿瘤内科二病区主任。中国抗癌协会肺癌专业委员会委员、湖北省抗癌协会肿瘤内科治疗专业委员会副主任委员、湖北省抗癌协会肺癌专业委员会常务委员、国际肺癌研究协会会员、湖北省医师协会理事。从事肿瘤

工作 30 余年,临床经验丰富,熟悉恶性肿瘤的诊断和治疗,尤其擅长肺癌、乳腺癌、恶性淋巴瘤、胃肠道肿瘤和多发性骨髓瘤等恶性肿瘤的内科治疗。发表学术论文 30 多篇,论文在全国和省内多次获奖,参与编著学术著作五部,先后主持和参加 20 多项科研课题和临床多中心试验,其中主持的两项课题通过鉴定,达国际先进水平和国内领先水平。

近年来,随着各种抗肿瘤新药的上市,外科手术技术的提高及器械的改进,以及精准放疗技术的应用,恶性肿瘤患者的5年生存率有了明显提高,我国的恶性肿瘤患者5年生存率已达30.9%,越来越多的恶性肿瘤患者可长期生存。

药物治疗是抗肿瘤治疗的一个重要手段,近年来,涌现了一批不同于传统细胞毒药物的新型药物,如小分子靶向药物和免疫检查点抑制剂。如何处理这些传统的或新出现的药物种类所伴随的毒副反应,是临床医生面临的难题。如大多数细胞毒药物会引起骨髓抑制、恶心呕吐和肝肾毒性等,有些药物会引起心脏毒性、肺毒性、过敏和神经毒性等。随着患者的生存期延长,除了药物的近期毒副反应外,药物的远期毒性亦成为需要高度重视的问题。如对乳腺癌患者而言,化疗可影响生育功能,导致提前绝经,进而增加骨质疏松症的发生风险;儿童及青少年恶性肿瘤患者虽然通过高强度的化疗有取得治愈的可能,但可能会出现严重的远期不良反应,如心功能不全、生育问题和第二原发恶性肿瘤等。许多靶向药物看似安全,不良反应轻,但亦可导致严重的毒副反应。譬如,利妥昔单抗所致超敏反应,吉非替尼所致肝脏毒性,厄洛替尼所致皮疹毒性,表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂(EGFR-TKIs)所致间质性肺炎,克唑替尼所致眼毒性等。针对免疫检测点的单抗如Ipilimumab和Nivolumab,在肺鳞癌、腺癌中均取得了较好的疗效,但这些药物亦具有较严重的毒性,尤其是免疫介导的毒副反应。前列腺癌患者接受内分泌治疗可出现性欲下降、勃起障碍,以

及类似女性绝经的症状如潮热、盗汗、烦躁和乳房发育等;抗雄激素治疗也增加了贫血、骨质疏松和代谢综合征的发生风险。总之,恶性肿瘤患者生存时间的延长将突显生存质量的重要性,而生存质量的高低直接与抗肿瘤治疗的近、远期毒副反应息息相关,如何预防及降低药物的毒性是当前恶性肿瘤治疗最需考虑的因素之一。

临床医生平素工作繁忙,少有时间系统查阅抗肿瘤药物毒副反应及治疗方法,特别是少见的毒性。为了方便广大医生快速查阅抗肿瘤药物的毒性及处理方法,胡艳萍教授作为主编,组织了许多知名教授及一线青年骨干医生,他们参考国内外最新研究文献,紧密结合各自多年的临床经验,花费了大量时间撰写本书。其特色有:①抗肿瘤药物涵盖范围广,包括细胞毒药物、肿瘤辅助药物、内分泌药物、靶向药物及生物免疫治疗药物等,并且重点介绍了靶向药物的应用;②不良反应谱广,包括常见的和罕见的毒性;③内容充实,主要从发生机制、临床表现及治疗方法三方面全面、重点阐述每种毒副反应。胡教授学风严谨、务实,相信本书能让临床医生全面知晓抗肿瘤药物毒副反应的有关知识,切实解决应用抗肿瘤药物时所面临的疑惑,以及面对毒副反应时解“燃眉之急”。

本书的出版,填补了国内这方面专著的空白,有助于提升我国临床医生抗肿瘤药物应用水平以及毒副反应处理能力,是一部具有较高学术价值的专科著作。



2016年6月

前言

恶性肿瘤是严重影响人类健康的疾病之一。尽管恶性肿瘤的死亡率高,治疗不尽如人意,但肿瘤学家们一直在不懈努力,寻找治疗的方法,已经取得了明显的进展,生存率不断提高。近年来,肿瘤的药物治疗进展迅速,在肿瘤综合治疗中占有越来越重要的地位。随着抗肿瘤药物和肿瘤辅助药物在临床上的广泛应用,药物的毒副反应不容忽视。如何预防和处理这些药物的毒副反应,对提高患者的治疗依从性和疗效,改善患者的生活质量尤为重要,这是临床医师必须掌握的技能 and 重视的问题。

恶性肿瘤的治疗药物种类繁多,新的药物层出不穷,让人目不暇接,药物产生的毒副反应更是复杂多样,但迄今仍缺乏全面系统介绍恶性肿瘤治疗药物毒副反应方面的著作。为此我们组织了一批长期从事临床工作、有丰富临床经验的专家和年轻有为的业务骨干,查阅了国内外大量文献,结合临床实践观察和经验,编写了此书。本书将肿瘤治疗药物分为化疗药物、肿瘤辅助药物、内分泌药物、靶向药物和生物免疫药物五大类,对每类药物所致的毒副反应从发病机制、临床表现及处理措施三方面详细论述,内容丰富,涵盖面广,便于临床医师在最短时间内全面系统地查阅,快速了解药物毒副反应的相关知识,及时处理肿瘤治疗过程中出现的药物毒副反应,将治疗风险降到最低。本书同时也介绍了一些新药(尤其是靶向药物)的适应证及毒副反应发生率,为临床医师合理选择药物提供参考。希望本书的出版能够为临床一线的肿瘤医师提供有价值的参考。

在本书的编写过程中,各位专家同仁在繁忙的临床工作之余,牺牲宝贵的休息时间,付出了辛勤劳动,在此表示衷心的感谢! 特别感谢中国著名肿瘤学家吴一龙教授在百忙之中为本书写序! 由于时间仓促,水平有限,书中难免存在欠缺和不足,欢迎同行们批评指正,以便今后不断修订、补充和完善。

胡艳萍

2016年6月

目 录

第一章 总论	1
第1节 恶性肿瘤药物治疗的发展历程与进展	1
一、恶性肿瘤药物治疗的发展历程	2
二、恶性肿瘤药物治疗的进展	6
第2节 恶性肿瘤药物治疗毒副反应的管理	22
一、认识恶性肿瘤药物治疗毒副反应及处理的 重要性	22
二、恶性肿瘤药物治疗毒副反应的影响因素	24
三、恶性肿瘤药物治疗毒副反应评估标准	29
四、抗肿瘤新药临床研究毒副反应评估现状及 问题	31
第二章 化疗药物的毒副反应及处理	46
第3节 化疗药物的分类	46
一、传统分类	46
二、根据细胞增殖动力学分类	57
三、根据分子作用水平分类	59
第4节 化疗药物的毒副反应及处理	62
一、消化系统毒性	62
二、骨髓毒性	104
三、心脏毒性	122
四、肝脏毒性	138
五、肾脏毒性	150
六、肺毒性	164
七、外周神经毒性	188

八、耳毒性·····	205
九、过敏反应·····	217
十、刺激性毒性·····	249
十一、脱发·····	267
十二、乏力·····	273
十三、生殖系统毒性·····	278
十四、内分泌毒性·····	286
十五、诱发第二肿瘤·····	300

第三章 靶向药物的毒副反应及处理 305

第5节 靶向药物的分类 ·····	305
一、克隆抗体·····	305
二、小分子酪氨酸激酶抑制剂·····	307
三、其他·····	308
第6节 靶向药物的应用 ·····	309
一、克隆抗体·····	309
二、小分子酪氨酸激酶抑制剂·····	334
三、其他·····	369
第7节 靶向药物的毒副反应及处理 ·····	389
一、皮肤毒性·····	389
二、心脏毒性·····	408
三、肺毒性·····	416
四、内分泌毒性·····	433
五、肾毒性·····	444
六、消化系统毒性·····	449
七、血液系统毒性·····	464
第8节 靶向药物罕见或特殊的毒副反应 ·····	470
一、神经系统毒性·····	470
二、胃肠道穿孔·····	471
三、眼毒性·····	472
四、水肿·····	472

第四章 内分泌药物的毒副反应及处理 476

第9节 内分泌药物的分类与应用	476
一、雌激素受体拮抗剂	477
二、芳香化酶抑制剂	479
三、LHRH 类似物	481
四、雄激素受体拮抗剂	482
五、孕激素	483
第10节 内分泌药物的毒副反应及处理	488
一、潮热	488
二、骨丢失和骨质疏松症	491
三、阴道出血与分泌物增加	495
四、关节痛	497
五、阴道干燥与性功能障碍	499
六、认知功能障碍	501
七、心血管不良事件	503
八、中医在治疗内分泌药物毒副反应中的 作用	506
九、雄激素剥夺治疗的其他毒副反应	508

第五章 肿瘤辅助治疗药物的 毒副反应及处理 515

第11节 双膦酸盐的毒副反应及处理	515
一、发热、流感样症状	516
二、低钙血症	517
三、肾毒性	518
四、下颌骨坏死	520
第12节 造血生长因子的毒副反应及处理	528
一、骨骼肌肉疼痛	529
二、水肿	533
三、心律失常	534
四、高血压	536

五、血栓形成·····	537
六、其他·····	539
第 13 节 治疗胃肠反应药物的毒副反应及 处理 ·····	545
一、止吐药·····	545
二、止泻药·····	554
三、黏膜保护剂:阿米福汀 ·····	561
四、抑酸药·····	564
第 14 节 保护心脏及肝脏药物的毒副反应及 处理 ·····	574
一、右丙亚胺·····	574
二、异甘草酸镁·····	577
三、还原型谷胱甘肽·····	578
四、硫普罗宁·····	580
第 15 节 化疗解毒药物的毒副反应及处理 ·····	584
一、亚叶酸钙·····	584
二、羧肽酶 -G2 ·····	586
三、美司钠·····	586
第 16 节 癌痛治疗药物的毒副反应及处理 ·····	591
一、阿片类药物的毒副反应及处理·····	591
二、非甾体类抗炎药物的毒副反应及处理·····	606
三、神经病理性疼痛辅助药物的毒副反应及 处理·····	613

第六章 生物免疫治疗的毒副 反应及处理 621

第 17 节 肿瘤生物免疫治疗的分类 ·····	621
第 18 节 肿瘤生物免疫治疗的应用及毒性 ·····	624
一、细胞因子·····	624
二、肿瘤疫苗·····	627
三、过继免疫细胞治疗·····	629
四、免疫检查点抑制剂·····	635

第 19 节 肿瘤免疫治疗药物的毒副反应及	
处理	651
一、一般症状	651
二、皮肤毒性	652
三、胃肠道毒性	654
四、肝毒性	656
五、内分泌系统毒性	658
六、免疫相关的其他毒性	662

第一章

总 论

第 1 节 恶性肿瘤药物治疗的发展历程与进展

恶性肿瘤是严重威胁人类健康的疾病之一,据 2014 年全球最新统计,全世界有 1490 万新发癌症病例和 820 万癌症死亡病例,癌症成为继心血管疾病之后全球第二大死亡原因。世界范围内因癌症死亡人数的比例从 1990 年的 12% 增加到 2013 年的 15%。肺癌、胃癌和肝癌仍然是两性三大主导癌症死亡原因。肺癌死亡人数增加了 56%,胃癌增加了 10%,肝癌增加了 60%。《2014 年中国肿瘤登记年报》公布,我国 2010 年全国估计新发恶性肿瘤病例 309 万,死亡病例 196 万;肺癌、乳腺癌、结直肠癌和女性甲状腺癌呈上升趋势,肺癌、肝癌、胃癌、食管癌、结直肠癌、女性乳腺癌和胰腺癌是主要的肿瘤死因;我国常见的恶性肿瘤是肺癌、女性乳腺癌、胃癌、肝癌、食管癌、结直肠癌和宫颈癌。年报中称人的一生中患恶性肿瘤的概率是 22%,城市肿瘤发病率高于农村,但死亡率低于农村。

尽管恶性肿瘤发病率和死亡率逐渐增高,但随着科学的发展和进步,肿瘤治疗的手段和方法也越来越多,肿瘤患者的生存时间也有所改善。我国晚期肿瘤患者较多,内科治疗在恶性肿瘤治疗中占有很重要的地位,内科药物治疗也经历着翻天覆地的变化,从早年的单一化学药物治疗发展到现在包括靶向治疗、生物免疫治疗、内分泌治疗和肿瘤辅助用药等多种治疗手

段,肿瘤药物治疗在恶性肿瘤治疗中扮演着越来越不可缺少的角色。

一、恶性肿瘤药物治疗的发展历程

(一) 近代化疗的开端

1943 年 Gilman 及同事使用氮芥成功治疗恶性淋巴瘤,当时由于氮芥涉及第二次世界大战时期的秘密化学武器(芥子气)项目而未能公开,直到 1946 年研究结果才得以正式发表,文章发表后在美国引起很大轰动,氮芥是最早用于临床并取得突出疗效的抗肿瘤药物。1947 年美国儿童医生、“现代化疗之父”Farber 报道通过使用抗代谢药甲氨蝶呤可以暂时缓解儿童急性白血病。1949 年美国食品药品监督管理局(FDA)正式批准氮芥用于癌症治疗。由于氮芥和甲氨蝶呤成功治疗肿瘤的效果,20 世纪 40 年代被认为是近代肿瘤化学药物治疗的开端。

(二) 嘌呤类、氟尿嘧啶和环磷酰胺

20 世纪 50 年代,具有代表性的药物有嘌呤类、氟尿嘧啶和环磷酰胺。美国科学家伊莱昂(Gertrude Elion)和希钦斯(George Hitchings)研发出的抑制腺嘌呤代谢类药物 6- 硫代鸟嘌呤和 6- 巯基嘌呤。6- 巯基嘌呤一直广泛应用于急性淋巴瘤和白血病等血液系统肿瘤,巯基嘌呤类和其他相关药物目前不仅用于治疗癌症,也广泛用于治疗病毒感染、器官移植等。为了表彰两位科学家的特殊贡献,1988 年伊莱昂和希钦斯被授予诺贝尔生理学或医学奖。5- 氟尿嘧啶是 20 世纪 50 年代由 Heidelberger 和同事研发出的一种重要化疗药物,直到今天仍然是治疗结直肠癌的主要化疗药物。环磷酰胺是 20 世纪 50 年代由 Arnold 等合成的另一种重要的化疗药物,半个多世纪过去了,环磷酰胺在肿瘤化疗中的地位仍很重要。

(三) 植物药、甲基苄胍、联合化疗模式成熟

20 世纪 60 年代,肿瘤化疗的主要进展有两方面:

突破性进展是研发出植物碱类药物和甲基苄胍(丙卡巴胍);其次是化疗药物联合治疗模式日益成熟。当时单个化学药物治疗肿瘤效果仍不理想,如单药治疗儿童急性淋巴瘤的完全缓解率约 25%,仅维持几个月。60 年代初期有学者开始尝试联合使用 6- 巯基嘌呤和甲氨蝶呤治疗急性淋巴瘤,疗效不尽如人意。之后的研究者将联合方案的药物数量增加,并加入植物碱类或甲基苄胍,疗效得到明显提高。VAMP(长春新碱、甲氨蝶呤、6- 巯基嘌呤、泼尼松)方案将儿童急性淋巴瘤治疗有效率提高到 60% 以上,并且维持数年,有些患者达到 10 年以上。MOMP(氮芥、长春新碱、甲氨蝶呤、泼尼松)和 MOPP(氮芥、长春新碱、甲基苄胍、泼尼松)方案的问世使晚期霍奇金淋巴瘤的治疗取得显著效果,60% 的晚期霍奇金淋巴瘤患者达到完全缓解,并长期不复发。从此人们开始认可儿童急性淋巴瘤和晚期霍奇金淋巴瘤是可以通过药物治疗达到治愈的疾病。

这一时期还发生了一个重要事件,以 Arnoldus Goudsmit 为首的临床医师成立了美国临床肿瘤学学会(American Society of Clinical Oncology, ASCO),不同于基础研究,ASCO 以肿瘤内科临床研究为主,ASCO 的成立促进了肿瘤内科学这个新领域的形成。目前 ASCO 是全球最具影响力的肿瘤学会之一,每年一次的年会吸引了全球 2 万以上的学者参加,成为肿瘤学界的盛世之一。

(四) 顺铂、多柔比星、他莫昔芬、辅助化疗发展以及肿瘤内科学成立

进入 20 世纪 70 年代,随着顺铂和多柔比星(阿霉素)等化疗药物的问世,使肿瘤化疗的疗效显著提高,有更多的肿瘤通过药物治疗达到治愈,如绒毛膜癌、睾丸癌等。Einhorn 等应用顺铂、长春碱(长春花碱)和博来霉素联合治疗晚期睾丸癌,治愈率由 10% 提高到 60%。

1971 年 Cole 等报道了他莫昔芬治疗晚期乳腺癌临床试验的初步结果,46 例患者中 10 例(22%)有效。

这是第一个抗雌激素药物他莫昔芬的临床试验,奠定了他莫昔芬在乳腺癌内分泌治疗的地位,成为乳腺癌内分泌治疗的里程碑。40多年过去了,他莫昔芬仍是雌激素受体阳性乳腺癌患者内分泌治疗的主要药物。

20世纪70年代另一个重要进展是辅助化疗的发展。辅助化疗最早从乳腺癌开始,初期受到大多数外科医生的抵触,最后在Fisher及他的小组大力支持下开始了乳腺癌术后辅助化疗的临床试验,结果显示乳腺癌术后辅助化疗明显降低死亡率,之后结直肠癌的术后辅助治疗也得到同样显著效果。为了表彰Fisher在乳腺癌治疗,尤其是乳腺癌辅助治疗方面的贡献,1985年Fisher被授予仅次于诺贝尔奖的美国阿尔伯特-拉克斯医学奖。

肿瘤药物治疗经过30多年的风风雨雨,逐渐成熟和完善。1971年ASCO正式向美国内科医师委员会提出成立肿瘤内科专科的建议,1972年获得批准,并同时成立肿瘤内科专科委员会,委员会确定了肿瘤内科的临床职责范围并确立了肿瘤内科医师培训细则。从此肿瘤药物治疗和肿瘤内科学科进入快速发展阶段,药物治疗成为肿瘤治疗中非常重要的一种治疗手段,肿瘤内科学在肿瘤综合治疗中的地位日益提升。

(五) 紫杉类、吉西他滨、第三代芳香化酶抑制剂和肿瘤辅助用药

进入20世纪80和90年代,有更多的化疗药进入临床,其中最重要的进展是紫杉类药物,1981年紫杉醇进入临床试验,1992年美国FDA批准其上市并用于复发耐药的晚期卵巢癌治疗,之后适应证逐渐扩大,含紫杉醇化疗方案成为绝大多数实体瘤化疗的主要方案,使许多肿瘤化疗的疗效得到提高。90年代后期多西他赛(多西紫杉醇)的上市,进一步巩固了紫杉类药物在肿瘤化疗中的地位。多西他赛是对紫杉醇的结构进行改造,然后经人工结构修饰后获得的一种新型抗肿瘤药物,与紫杉醇作用靶点类似,但抗肿瘤活性高于紫杉醇,并与