

现代高新技术 治疗恶性肿瘤

XIANDAI
GAOXINJISHU
ZHILIAO EXINGZHONGLIU

主编◎李力军 马 林 吕大鹏 王连元



人民军医出版社

PEOPLE'S MILITARY MEDICAL PRESS

现代高新技术治疗恶性肿瘤

XIANDAI GAOXIN JISHU ZHILIAO EXING ZHONGLIU

主 编 李力军 马 林
吕大鹏 王连元



人民军医出版社

People's Military Medical Press

北 京

图书在版编目(CIP)数据

现代高新技术治疗恶性肿瘤/李力军主编. —北京:人民军医出版社,2003.10
ISBN 7-80194-017-2

I. 现… II. 李… III. 癌-治疗 IV. R730.5

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2003)第 078871 号

主 编:李力军

出 版 人:齐学进

策划编辑:姚 磊

加工编辑:赵晶辉

责任审读:李 晨

版式设计:赫英华

封面设计:吴朝洪

出 版 者:人民军医出版社

(地址:北京市复兴路 22 号甲 3 号,邮编:100842,电话:(010)66882586,51927252,

传真:68222916,网址:www.pmmmp.com.cn)

印 刷 者:三河市印务有限公司

装 订 者:春园装订厂

发 行 者:新华书店总店北京发行所发行

版 次:2003 年 10 月第 1 版 2003 年 10 月第 1 次印刷

开 本:787×1092mm 1/16

印 张:22

字 数:527 千字

印 数:0001~3000

定 价:55.00 元

(凡属质量问题请与本社联系,电话:(010)51927289,51927290)

内 容 提 要

本书系统介绍了当前国内外肿瘤治疗的新技术、新方法、新经验。全书共分 20 章,分别详述了 20 种高新技术,如氙氦靶向治疗、化疗缓释粒子植入、适形调强放射治疗技术等的基础理论、治疗原则及临床应用,并对其应用前景进行了展望。作者汲取了近年来肿瘤治疗领域研究和临床的最新成果和经验,从技术角度阐明了肿瘤综合治疗的发展趋势。本书是在现代临床医学迅速发展,临床医生需要不断充实新理论、掌握新技术的形势下,由知识结构新、临床经验丰富的中青年学者撰写的。内容新颖,叙述全面,重点突出,实用性强。适合肿瘤科医师、内外科医师、科研人员及有关专科医师阅读参考。

姚 磊 赵晶辉

前 言

21 世纪是生命科学的世纪,恶性肿瘤已成为人类健康的头号杀手。据统计,恶性肿瘤居全球人类死亡原因的第 3 位。特别是自 20 世纪后期以来,世界恶性肿瘤的发病率一直呈逐年上升之势。世界卫生组织的资料显示,世界每年有 600 万人死于癌症,在未来 20 年全球恶性肿瘤新发病例约为 1 500 万。我国每年恶性肿瘤发病人数约为 200 万。提高恶性肿瘤治疗的有效率并彻底根治恶性肿瘤是广大肿瘤工作者面临的艰巨任务。

手术治疗仍是目前治疗恶性肿瘤的主要手段,有人估计,60%以上的肿瘤仍需要采取以手术为主的治疗措施。然而对于绝大多数肿瘤患者而言,手术不是治愈肿瘤的惟一方法。手术治疗作为单一治疗手段的时代已经过去了。恶性肿瘤是全身性疾病,需要综合治疗的观念得到广泛认可。提高恶性肿瘤患者治疗的有效率、延长病人生存期和改善生存质量是肿瘤综合治疗的发展趋势。探讨如何根据肿瘤患者的具体病情采取适当有效的技术、合理选择综合治疗模式仍是今后肿瘤治疗的主流。

随着社会的发展和科技的进步,各种高新技术的出现和不断改进,为恶性肿瘤的综合治疗提供了新手段。高新技术的应用(如无创或微创治疗技术)给手术不能切除或不能彻底切除肿瘤、肿瘤邻近重要脏器、病人不接受或无法耐受手术的患者带来了福音。这些新技术包括氩氦靶向治疗技术、化疗缓释粒子植入技术、适形调强放射治疗技术等,尤其是新近出现的分子靶向治疗是人们所期待的,不同于传统手术、放疗和化疗的恶性肿瘤治疗的新方法。已有专家指出,靶向治疗有望使人类在攻克癌症的征途上跨出关键的一大步。

近年来,各种肿瘤治疗技术发展很快,且已应用到临床治疗中。本书比较系统地介绍了部分肿瘤治疗技术的理论基础、治疗原则及临床应用,特别是把当前国内外肿瘤治疗的新技术、新方法介绍给读者,使其能够对各种肿瘤治疗最新技术有所了解,以便在临床工作中结合患者具体病情恰当地选择治疗技术。

全书共分 20 章,约 40 万字,参加本书编写的作者主要是我国中青年学者,他们以自己的工作经验为基础,结合国内外肿瘤治疗的进展撰写各章节。内容新颖,文笔流畅,叙述全面,重点突出。本书适用于肿瘤治疗科医师、内科医师、科研人员及有关专科医师阅读参考。

由于作者的文学水平有限,加之时间仓促,经验不足,书中错误和不当之处难免,期盼广大读者及医学同道见谅并广为指正。

李力军 马 林

2003 年 4 月 6 日

目 录

第 1 章 新辅助化疗治疗恶性肿瘤	(1)
第一节 化学治疗肿瘤的历史回顾	(1)
第二节 肿瘤综合治疗的原则和模式	(1)
第三节 新辅助化疗的历史	(2)
第四节 新辅助化疗的理论基础	(3)
第五节 新辅助化疗在乳腺癌治疗中的应用	(3)
第六节 新辅助化疗在卵巢癌治疗中的应用	(5)
第七节 新辅助化疗在宫颈癌治疗中的应用	(6)
第八节 新辅助化疗在胃癌治疗中的应用	(6)
第九节 新辅助化疗在大肠癌治疗中的应用	(7)
第十节 新辅助化疗在鼻咽癌治疗中的应用	(8)
第十一节 新辅助化疗在非小细胞肺癌治疗中的应用	(8)
第十二节 小结	(9)
第 2 章 内分泌疗法治疗恶性肿瘤的现代观念	(12)
第一节 恶性肿瘤内分泌治疗的历史回顾	(12)
第二节 乳腺癌的内分泌治疗	(12)
第三节 前列腺癌的内分泌治疗	(21)
第四节 胃肠癌性激素受体的研究情况	(23)
第五节 雌激素受体与原发性肝癌	(25)
第六节 胆囊癌的性激素受体表达情况	(26)
第七节 骨肉瘤病人的激素受体表达情况	(26)
第 3 章 生物治疗	(31)
第一节 肿瘤免疫学	(31)
第二节 肿瘤的免疫治疗	(35)
第 4 章 基因治疗	(53)
第一节 基因治疗的概况	(53)
第二节 基因治疗的主要方法	(57)
第三节 肿瘤的基因治疗	(62)

第四节	获得性免疫缺陷综合征的基因治疗	(68)
第5章	立体定向放射外科(γ、X刀)	(76)
第一节	发展简史	(76)
第二节	方法学	(78)
第三节	质量保证和质量控制	(80)
第四节	物理剂量学	(82)
第五节	临床应用	(86)
第6章	调强放射治疗	(91)
第一节	调强放疗的目的及意义	(91)
第二节	实现调强放疗的几种方法	(92)
第三节	逆向治疗计划	(94)
第四节	调强治疗的验证	(96)
第五节	临床应用概况和展望	(98)
第7章	重粒子放射治疗	(100)
第一节	快中子放疗	(100)
第二节	中子俘获治疗	(105)
第三节	质子治疗	(106)
第四节	其他重粒子治疗	(110)
第8章	术中放射治疗	(117)
第一节	概况	(117)
第二节	术中放疗的技术特点	(118)
第三节	正常组织耐受性	(123)
第四节	术中放射治疗的临床应用	(124)
第五节	展望	(131)
第9章	放射性粒子组织间植入近距离治疗	(133)
第一节	概述	(133)
第二节	粒子植入治疗的基本概念	(134)
第三节	放射性粒子植入治疗的生物学优势	(135)
第四节	放射性粒子的物理学特点	(136)
第五节	放射性粒子治疗恶性肿瘤的临床应用	(137)
第六节	植入放射性粒子应当了解的内容	(148)
第七节	放射性粒子植入治疗的安全管理	(150)

第 10 章 放射性核素治疗	(155)
第一节 ^{131}I 治疗功能性甲状腺癌转移灶	(155)
第二节 ^{131}I -MIBG 治疗肾上腺素能肿瘤	(157)
第三节 放射性核素治疗转移性骨痛	(158)
第四节 放射性胶体治疗肿瘤	(160)
第五节 核素动脉内介入治疗	(164)
第六节 放射免疫导向治疗	(173)
第七节 结语	(176)
第 11 章 介入治疗	(180)
第一节 介入放射学简介	(180)
第二节 恶性肿瘤血管介入治疗技术	(180)
第三节 支架置入技术在恶性肿瘤中的应用	(190)
第四节 经皮椎体成形术的临床应用	(194)
第五节 介入放射学治疗恶性肿瘤展望	(196)
第 12 章 氩氦靶向治疗	(206)
第一节 肿瘤冷冻结合热疗技术的进展	(206)
第二节 氩氦靶向肿瘤治疗的机制和影响因素	(216)
第三节 肿瘤氩氦靶向治疗的基本原则	(220)
第四节 B 超、CT 在肿瘤氩氦靶向治疗中的应用	(223)
第五节 氩氦靶向治疗肝癌	(226)
第六节 氩氦靶向治疗肺癌	(233)
第七节 超声引导下氩氦靶向治疗肾癌	(239)
第八节 氩氦靶向技术在脑肿瘤治疗中的应用	(241)
第九节 氩氦靶向治疗卵巢肿瘤	(242)
第十节 氩氦靶向治疗在盆腔肿瘤中的运用	(244)
第十一节 氩氦靶向治疗前列腺疾病	(246)
第 13 章 术中腹腔内温热化疗综合治疗胃肠道恶性肿瘤	(250)
第一节 腹腔内温热化疗抗癌原理	(250)
第二节 腹腔内温热化疗方法	(253)
第三节 腹腔内温热化疗的临床应用	(255)
第四节 腹腔内温热化疗的现状和应用前景	(260)
第 14 章 肿瘤全身热疗	(263)
第一节 概况	(263)
第二节 全身热疗治疗肿瘤的原理	(264)

第三节	技术方法	(271)
第四节	全身热疗的临床应用	(277)
第五节	结论和前景展望	(280)
第 15 章	局部植入缓释化疗药物治疗恶性肿瘤	(284)
第一节	概况	(284)
第二节	植入化疗药物缓释系统治疗恶性肿瘤的机制	(285)
第三节	植入缓释系统的种类及药物导入途径	(287)
第四节	植入化疗药物缓释系统局部间质化疗的临床应用	(287)
第 16 章	超声聚焦治疗	(292)
第一节	超声聚焦与肿瘤治疗的历史	(292)
第二节	高强度超声聚焦治疗肿瘤的临床应用原则	(293)
第三节	临床应用	(294)
第四节	展望	(298)
第 17 章	射频消融治疗肝肿瘤	(299)
第一节	历史发展和现状	(299)
第二节	射频消融的临床应用原则	(300)
第三节	射频消融治疗肝肿瘤的临床应用	(302)
第四节	展望	(303)
第 18 章	电化学治疗	(305)
第一节	概况	(305)
第二节	电化学治疗恶性肿瘤的原理	(306)
第三节	电化学治疗恶性肿瘤的技术	(308)
第四节	电化学治疗恶性肿瘤的临床应用	(310)
第五节	展望	(312)
第 19 章	光动力学疗法	(314)
第一节	概况	(314)
第二节	机制	(314)
第三节	临床应用	(316)
第四节	展望	(318)
第 20 章	纳米技术与肿瘤防治	(321)
第一节	纳米技术的相关概念和特性	(321)
第二节	纳米材料的分类及应用	(323)

第三节	纳米生物医学工程的研究内容.....	(326)
第四节	纳米技术在肿瘤防治中的应用.....	(330)
第五节	展望.....	(335)

新辅助化疗治疗恶性肿瘤

第一节 化学治疗肿瘤的历史回顾

回顾历史,化学药物用于肿瘤治疗还不到 60 年,因此化疗是一门新兴的年轻学科。在这短短的几十年里,化疗已成为治疗肿瘤的常用治疗手段之一。在血液系统的肿瘤治疗中,它的地位尤为重要。近 60 年来化疗药物的种类不断丰富,配伍不断完善,新的化疗药物层出不穷,给药时间、途径和治疗周期更新,使肿瘤的化学治疗已成为医学中发展最快的学科之一。近年来,新辅助化疗在肿瘤的综合治疗中的作用已经得到肯定并且被日益广泛地应用,取得了良好的治疗效果。该方法越来越受到大家的重视,现将其近年来的研究进展作一简介。

近代药物治疗肿瘤的开始时间为第二次世界大战后期。由于偶然发现氮芥引起人的骨髓抑制,于是用于治疗白血病。Gilman 和 Philips 于 1946 年发表该报告以后得到学术界的广泛关注,因此被认为是近代肿瘤化疗的开端。但氮芥及后来用于临床的甲氨蝶呤和巯嘌呤当时只用于造血系统的肿瘤治疗,疗效也很有限。直到 1957 年,Arnold 合成了环磷酰胺,Duschinsky 合成了氟尿嘧啶,在临床治疗上取得了较好疗效,对一些实体瘤也有一定的效果,肿瘤化疗受到了更广泛的重视。这种根据一定理论而合成的有效抗肿瘤药物的阶段,被认为是肿瘤化疗发展中的第二个里程碑。于 20 世纪 70 年代初进入临床的顺铂和多柔比星(阿霉素),由于其适应证广,使疗效进一步得到提高,被认为是肿瘤化疗发展中的第三个里程碑。这时,由于经验的积累,肿瘤化疗在睾丸肿瘤、子宫内膜滋养叶细胞肿瘤和儿童白血病的治疗中已经取得了根治性疗效。从那时起,人们不再把化疗仅仅作为姑息治疗的手段,而是追求根治肿瘤。近些年来,几种作用机制新颖的抗癌药物已进入临床,其中最重要的有抑制微管蛋白解聚的紫杉类和拓扑异构酶 I 抑制剂喜树碱衍生物,使得肿瘤化疗成为学术界最活跃的研究领域之一。

第二节 肿瘤综合治疗的原则和模式

肿瘤综合治疗是指根据病人的机体状况、肿瘤的病理类型、侵犯范围(病期)和发展趋向,有计划地、合理地应用现有的治疗手段,以期在保证较高生存质量的同时,较大幅度地提高治愈率。

一、肿瘤综合治疗的原则

合理并有计划的综合治疗已经在相当多的肿瘤治疗中取得了较好的疗效。30年来,综合治疗已经取代了传统的单一手段(手术、放疗、药物)治疗,而且在相当多的肿瘤治疗中提高了治愈率。肿瘤的综合治疗主要有以下几项原则:

1. 治疗目的要明确,不同治疗手段的顺序要符合肿瘤细胞生物学规律。要注意避免肿瘤治疗失败的几点因素。①肿瘤局部治疗不彻底或治疗后局部复发;②肿瘤远处播散;③机体免疫功能低下为肿瘤复发转移创造有利条件。

2. 治疗顺序的安排要合理。在充分权衡正邪、局部与整体的情况下,如何制定合理而有计划的综合治疗方案非常重要。这往往需要通过多学科的医生充分讨论协商达成一致意见。对于某些肿瘤,局部治疗相对重要,例如皮肤癌通过局部治疗可将其治愈,就没有必要再加入其他治疗。而在其他一些肿瘤,如骨肉瘤和小细胞肺癌,虽尽量扩大照射,都不能消除远处转移的可能性。因此,必须采用必要的全身治疗措施,才能达到根治治疗的目的。还有一些肿瘤,如白血病和某些淋巴瘤,在诊断时即属全身性疾病,所以化疗是首选方法。而一些以局部复发为主要问题的肿瘤,如头颈部癌,辅助治疗可在一定程度上提高手术的治愈率。另外,即使是同一种肿瘤,也需要根据其不同发展阶段的趋向,估计局部复发与远处转移的可能性哪个更大,从而采取适当的治疗措施。

二、肿瘤综合治疗的几种模式

经过多年的探索和研究,目前临床上常常采用以下几种综合治疗模式:

1. 经典模式 对于病灶比较局限的肿瘤,采取先手术,然后根据手术情况和病理情况,加用化疗和(或)放疗。该模式为最传统的肿瘤综合治疗模式。

2. 术前放化疗 对于肿瘤病灶较大或已有区域性转移的病人,可以先行化疗或放疗,控制局部病灶,再手术切除肿瘤。

3. 通过放疗和(或)化疗使不能手术的病灶变得可以手术切除,达到提高手术切除率的目的。

4. 尤因肉瘤模式 即放疗和化疗同时进行。如果先放疗,则因放疗后所致的组织纤维化,引起血管闭塞,从而使药物较难进入。所以多数学者主张先化疗后放疗的顺序,或者化疗与放疗同时进行。

5. 术中放疗和(或)化疗 在切除肿瘤手术的同时,行手术野照射的术中放疗,目前已是一种较为经典的放疗方式,有时在术中同时应用化疗,以杀灭术中可能脱落的肿瘤细胞。

第三节 新辅助化疗的历史

在以手术治疗为主的实体瘤的治疗中,化疗一直被认为是一种有效的辅助治疗手段。它可以减少手术后的复发率,抑制乃至消灭不能切除的原发或复发肿瘤病灶,从而减轻病人痛苦,改善病人生活质量,提高患者的生存率。在不断的临床实践中,先辈们考虑能否对较大的肿瘤,采取手术前化疗,使肿瘤缩小再手术,从而增加手术切除率,保留器官及其功能。他们对阴茎癌的病人采用这种方法,效果较好,首先是局部感染得到控制,肿瘤灶变小,使手术操作容

易,增加了手术切除率,减少了感染率,提高了生存率;同时注意到手术前化疗并没有对手术区组织愈合有不良影响。随后,手术前化疗逐渐开始应用于各个部位的肿瘤,如鳞状细胞肺癌和乳腺癌等均取得了令人满意的治疗效果。应用于乳腺癌,还可达到减少切除乳房范围的目的,从而为保留乳房手术起到了保驾护航的作用。

新辅助化疗(neoadjuvant chemotherapy)中的“neo”来自于希腊语中的“neo”,即“新”的意思;而 adjuvant 为拉丁语 adjuvare 转来,其意义为“救助”。新辅助化疗是指在对恶性肿瘤实施局部治疗(手术治疗或放射治疗)之前,采取的全身化疗,过去称为术前化疗。由于这种治疗应用在局部治疗之前及在综合治疗的最早期,所以也称为早期化疗。由于以往的概念比较混乱,所以,国际上于 20 世纪 80 年代末,将上述各种名称统一确定为新辅助化疗。

第四节 新辅助化疗的理论基础

新辅助化疗有以下优点:

1. 可以控制和减少肿瘤原发灶 通过术前化疗,可以不同程度地减轻肿瘤负荷,减轻组织反应性水肿,使肿瘤缩小,临床分期降低,减轻肿瘤与周围组织的粘连,从而有利于手术切除,增加手术切除率。
2. 控制微小转移灶 对于实行肿瘤姑息性切除的患者,手术切除肿瘤对残留病变有刺激作用,可以刺激并引发肿瘤的迅速转移,有人认为还可引发肿瘤细胞的突变,产生耐药的肿瘤细胞克隆。术前化疗可以避免机体内残余病灶在肿瘤原发灶切除后迅速播散的可能性,并对微小转移灶有杀伤作用,可增加化疗的敏感性,从而延长术后生存期。
3. 了解化疗药物的敏感性和估计预后 可以根据手术后标本的情况,明确该肿瘤对术前化疗药物的敏感性,帮助术后选择合适的化疗方案。对术前化疗效果不明显者,应放弃原方案。
4. 与手术后化疗相比,肿瘤区药物含量更高 由于手术后,原发灶部位的血液供应被极大地改变,其周围的瘢痕及改变的供应血管可导致手术后化疗药物不易在手术区内到达有效浓度,使化疗效果大打折扣。
5. 消灭部分免疫细胞 化疗可消灭部分免疫抑制细胞,从而加强机体免疫力。

第五节 新辅助化疗在乳腺癌治疗中的应用

全身性化疗用于乳腺癌的综合治疗已有 40 余年的历史,最初被用于杀灭由于手术操作引起的全身播散的癌细胞,故只在术后短期使用。自从 20 世纪 70 年代起,随着概念的不断更新,乳腺癌被认为是一种全身性疾病。乳腺癌在被诊断的同时就可能已经存在远处的亚临床转移灶,从而可能导致单纯手术治疗的失败。近年来由于保留乳房手术的不断应用,使人们对新辅助化疗的应用产生了很大兴趣。因为新辅助化疗能缩小乳腺肿瘤体积,使更多的乳腺癌患者可以实施保留乳房手术。当早期乳腺癌保留乳房手术已经成为国际上成熟治疗方法的同时,对较晚期的乳腺癌则可通过新辅助化疗,降低分期,也得以保留乳房,并获得较好疗效。

1980 年 Jacquillot 等最早报告了应用新辅助化疗治疗 250 例可手术的 I ~ III 期乳腺癌。1987 年美国 Fisher 教授领导的 NSABP(national surgical adjuvant breast cancer project)开始

对Ⅰ、Ⅱ期乳腺癌进行新辅助化疗的前瞻性随机分组研究。该研究的试验组为术前应用多柔比星(阿霉素, ADM)和环磷酰胺(AC方案)4个疗程后行全乳房切除或肿瘤切除加放疗, 对照组行全乳房切除加腋窝淋巴结清扫或肿块切除加腋窝淋巴结清扫加放疗, 然后再用4个疗程AC方案, 1997年的报告结果: 1523例病例随机分组, 747例为术前化疗组, 36%的患者达到临床完全有效(cCR), 44%的患者达到临床部分有效(cPR); cCR病例中26%病理检查无肿瘤(pCR); 肿瘤越小术前化疗反应率越高, 且腋窝淋巴结阳性的病例中89%对化疗有反应; 73%的病例达到cCR, 病理淋巴结阴性率增加37%; 保留乳房手术病例较术后辅助化疗组增加12%, 特别是肿瘤大于5.1cm时, 保留乳房手术增加175%。

临床上应用于乳腺癌的新辅助化疗主要集中于两个方面:

1. 早期可手术的乳腺癌 肿瘤多为 $T_{2-3}N_{0-1}M_0$ 的病例, 采用的化疗方案各异, 多为CMF或CAF方案, 3或4个疗程, 其反应率(CR+PR)为62%~85.6%, 化疗后63%~85%的病例可行保留乳房手术。Scholl等报告了414例绝经前 $T_{2-3}N_{0-1}M_0$ 患者随机分组治疗结果, 术前CAF方案4个疗程化疗后作保留乳房手术, 对照组为放疗和(或)手术, 然后4个周期CAF方案化疗。结果治疗组的5年生存率为86%, 对照组为78%。Buzdar等将174例 $T_{1-3}N_{0-1}M_0$ 乳腺癌患者随机分组, 采用紫杉醇和CAF2种方案进行4个周期的新辅助化疗, 术后再给予4个周期的CAF化疗。CAF组和紫杉醇组的有效率相似, 分别为79%和80%。

2. 局部晚期乳腺癌 以往这类病例单纯手术或放疗, 其5年生存率不足10%, 75%~80%的病例死于肺转移。新辅助化疗对这组病例的目的是控制微转移灶的生长和降低乳腺病灶和腋下淋巴结的分期, 对Ⅲ期的病例能保留乳房, Ⅲ_b的病例可提高切除率。在2001年的美国ASCO会议上, 来自希腊的Ardavanis等报道了新辅助性顺序化疗方案(E→D)治疗28例局部晚期乳腺癌的可行性和有效性。具体方法是, 表柔比星(表阿霉素)(E)100 mg/m², 静脉输注10min, 每2周给药1次, 共4次; 多西他赛(多西紫杉醇)(D)100 mg/m², 静脉输注60min, 每3周给药1次, 共3次, 必要时给予粒细胞集落刺激因子。诱导化疗完成后3~4周内进行外科手术, 依照临床和(或)病理反应选择术后放疗化疗[病理完全缓解: 用多西他赛4次; 病理部分缓解病情稳定: 联合应用吉西他滨(G, 健泽)1200 mg/m²和长春瑞滨(N)30 mg/m², 每2周给药1次, 共6次]。所有患者均出现了疗效和不良反应。共给予了112个E, 84个术前D, 20个术后D及105个GN疗程。表柔比星的毒性反应温和, 主要表现在造血系统。70%的患者于第10~15天出现Ⅲ~Ⅳ级中性粒细胞减少症。5例患者在13个疗程中出现中性粒细胞减少引起的发热反应; 15例患者在43个疗程中需要使用G-CSF。多西他赛在术前和术后均很少出现毒性反应, GN方案也具有较好的可耐受性。89%的患者出现临床效果, 临床完全缓解率为57%, 病理完全缓解率为18%。

国内第二军医大学对40例各期乳腺癌患者采取新辅助化疗3个疗程, 方案以NF为主, 其中氟尿嘧啶(5-FU)500mg/m²、长春瑞滨(NVB, 诺维本)25mg/m², 肿瘤>T₃者加用表柔比星(EPI)40mg/m², 化疗中白细胞低下者使用集落刺激因子(G-CSF)75μg, 皮下注射, 1/d至正常。手术后化疗根据病情和术前化疗结果而定。结果: 新辅助化疗总有效率95.0%, 术前化疗达到临床完全缓解3例, 占7.5%, 部分缓解35例, T₃、T₄各有1例无效。术后随访4~37个月, 平均20个月, 无死亡病例, 4例出现局部复发或转移。他们认为, 新辅助化疗最大的受益者是原本不可手术病例可以手术切除, 以及部分拟行保乳手术病例可以更安全地保留乳房。

复旦大学对 31 例Ⅱ_b至Ⅲ_b期的乳腺癌病人采用新辅助化疗,化疗用药为 NVB,40mg,第 1,8 天,+ADM,40mg,第 1 天,每 3 周为一疗程,术前用药 2 疗程。结果,化疗总有效率为 67.7%,肿瘤原发灶完全缓解(CR)1 例,部分缓解(PR)20 例,无变化(SD)10 例;腋窝淋巴结临床 CR12 例,PR14 例,SD5 例。术后中位随访期 36 个月,术后死亡 6 例,复发 9 例,健在 16 例。他们认为,长春瑞滨加多柔比星的联合术前化疗能使局部晚期乳腺癌的原发灶和腋窝淋巴结缩小,肿瘤分期降低,亦能减少肿瘤复发和远处转移。

关于实施新辅助化疗对乳腺癌患者长期生存的影响,是一个很重要的研究课题。2002 年,Fisher 等对 1 523 例乳腺癌大样本的随机分组研究的结果进行了进一步的报道,其中 1 234 例(81%)患者有病理学证据。第一组 626 例患者接受术后辅助化疗,另一组 608 例患者接受新辅助化疗,化疗方案均为 AC(多柔比星和环磷酰胺),随访时间为 9 年。新辅助化疗组的总生存率和无瘤生存率分别为 69%和 55%;术后辅助化疗组的总生存率和无瘤生存率分别为 70%和 53%,两组的生存率几乎相同。

2001 年,van-der-Hage 等报道了欧洲组织的癌症研究和治疗试验 10902 的结果。他们对可手术的乳腺癌采用新辅助化疗,目的是研究是否新辅助化疗可以提高乳腺癌的总生存率和无瘤生存率,以及是否能够增加实施保留乳房手术的可能性。共有 698 例(T_{1c}、T₂、T₃、T_{4b}、N₀₋₁和 M₀)患者进入了Ⅲ期临床试验,分为术后辅助化疗组和新辅助化疗组,化疗药物为氟尿嘧啶、表柔比星和环磷酰胺,化疗 4 个周期,平均随访时间 56 个月。两组总生存率($P=0.38$)和无瘤生存率($P=0.27$)均无明显差别。新辅助化疗组中有 57 例(23%)患者肿瘤分期降低,可以使更多的患者接受保留乳房的手术而避免乳房切除术。他们认为新辅助化疗与传统的术后辅助化疗相比,并不能改善疾病的预后。将来的研究重点应集中在确认该治疗模式能够改善患者的生存质量。Mauriac 等在 1991 年发表文章报道了对于大体积肿瘤行Ⅰ期保留乳房手术的可能性。他们(Institut Bergonie Bordeaux Groupe Sein,IBBGS)于 1999 年又报道了对这些病例治疗的长期随访(>10 年)结果。他们对 T₂ 大于 3 cm 或 T₃ N₀₋₁ M₀ 肿瘤的患者行乳房切除术加辅助化疗(对照组)或新辅助化疗后再局部切除肿瘤(试验组),两组化疗方案相同。结果显示,新辅助化疗组和对照组的保留乳房的手术率分别为 63%和 45%,两组患者的生存率无显著差异。单因素和多因素分析结果显示肿瘤体积小于 4cm、IHC-ER 小于 10% 和 Mib1 大于 40%,对化疗反应效果良好,c-erb-B2 大于 0 是一个独立的预后指标。他们认为,采用该治疗模式可以在保证不降低患者生存率的同时,有 1/2 以上的病例可以实施保留乳房的手术。

第六节 新辅助化疗在卵巢癌治疗中的应用

早中期卵巢癌的治疗原则为手术切除加化疗。对于晚期的卵巢癌病例,由于往往有广泛盆腔转移、腹膜播散,病灶较固定,邻近组织受侵,解剖关系不清,手术切除极为困难,如果勉强手术切除肿瘤也不能达到理想的减瘤目的。新辅助化疗可使肿瘤局限、缩小、腹水减少,从而有利于手术操作,减少出血,提高减瘤术的成功率。苏州大学对 18 例估计首次手术无法切除干净或不能达到理想减瘤术的晚期卵巢上皮性癌,首先采用新辅助化疗方法治疗,随后行肿瘤细胞减灭术,术后给予含铂类药物为主的联合化疗。结果显示,14 例有效(77.8%),11 例达到理想的减瘤术标准(61.1%),术后辅以正规化疗,生存时间明显延长。Schwartz 等的研究结

果显示晚期卵巢癌新辅助化疗组与常规组(先手术后化疗)相比,尽管其总的生存率和无瘤生存期方面无显著差别,但是比化疗后不手术者的生存率有所提高。一般认为新辅助化疗用于晚期卵巢癌的指征如下:①盆腔肿块巨大而固定,有直肠及膀胱的浸润,手术难以切除干净;②大量腹水,腹盆腔广泛转移播散;③首次手术失败;④有腹水细胞学诊断依据或者经腹腔镜取得病理学诊断根据。另外需要指出的是,由于卵巢癌的扩散方式主要是盆腹腔脏器表面的弥漫性种植,然后再向远处转移。因此,晚期卵巢癌多合并大量腹水,经腹腔途径的化疗效果更好,因为腹腔局部的药物浓度高于静脉用药的10~1000倍,药物与盆腔癌灶广泛而直接接触,并渗入细胞中,从而有效清除癌灶,减少腹水,且血液内药物浓度低,全身反应较轻。但由于腹腔用药仅作用于肿瘤浅表层,难以达到其深部,所以应联合全身化疗,提高疗效。

第七节 新辅助化疗在宫颈癌治疗中的应用

宫颈癌的新辅助化疗多采用介入途径实施。复旦大学附属肿瘤医院采用新辅助介入化疗治疗巨块型和中晚期宫颈癌95例,FIGO分期,I_b期12例、II_a期45例、II_b期28例、III期4例及IV期6例。化疗方案为DDP 80mg+5-FU 1500mg+AT 1258[硝卡芥(消瘤芥)]或ADM 60mg,化疗后根据检查决定手术或放疗。术后病理发现有宫旁浸润、盆腔淋巴结转移、脉管癌栓或阴道切缘阳性者均给予术后辅助放疗。结果显示,总有效率为89%(85/95),其中完全缓解26例(27%),部分缓解59例(62%)。化疗后行宫颈癌根治术85例,行根治性放疗10例。术后辅助放疗33例。5年生存率分别为I_b期100%、II_a期91%、II_b期75.5%、III期39%和IV期21%,其中24例II_b期化疗后行手术治疗的5年生存率为77.4%,而化疗后放疗组仅为51%,两者有显著性差异。该研究结果表明,新辅助化疗有效率高,可增强治疗效果;化疗联合手术可有效提高II_b期宫颈癌的生存率。上海市第一人民医院对I~II_b期的大菜花型或内生颈管型12例宫颈癌于术前先行新辅助化疗。按FIGO分期,I_b4例、II_a3例、II_b5例,肿瘤最大直径≥4cm者7例,3~4cm者4例,1例颈管扩大至4cm。新辅助化疗采用动脉灌注给药,化疗后均施行子宫广泛切除术及盆腔淋巴结清扫术,3例有淋巴结转移者术后追加放射治疗。结果显示,化疗后4例肿瘤完全消退,其中1例手术后病理标本中未见残留癌,8例肿瘤明显消退,患者全部存活,最长者已8年余,2年存活率11/11。对大菜花型或内生颈管型宫颈癌在术前给予动脉灌注化疗能使肿瘤缩小,宫旁组织浸润消退,从而提高手术的彻底性,为改善长期预后,对淋巴结转移的患者术后有必要追加放射治疗。

第八节 新辅助化疗在胃癌治疗中的应用

对胃癌的新辅助化疗最先开始于1989年。它的给药方式一般可分为2种:全身给药和局部给药。

全身给药又分为静脉给药和口服给药。Kobayashi等用去氧氟尿苷(氟铁龙)对胃癌进行新辅助化疗的对照研究。试验分为2组,共171例,第1组91例,口服去氧氟尿苷[610mg/(m²·d),>10d];第2组80例,未实施新辅助化疗。2组术后1~2d开始接受2年的静脉MMC化疗和口服去氧氟尿苷。治疗组和对照组5年生存率分别为63.4%和64.9%,差异不显著。作者认为这可能与去氧氟尿苷用量小有关。但第1组的胸苷磷酸化酶(PyNPase)活