



中国科学院教材建设专家委员会规划教材
临床肿瘤学专业系列教材

临床肿瘤内科学

主 编 茅国新 徐小红 周 勤



科学出版社

中国科学院教材建设专家委员会规划教材

临床肿瘤学专业系列教材

临床肿瘤内科学

主 编 茅国新 徐小红 周 勤

科学出版社

北 京

内 容 简 介

本书为五年制临床医学专业肿瘤学方向学生的临床肿瘤内科学教材。全书共分两篇:第一篇总论,介绍了临床肿瘤内科的基础知识、原理和原则;第二篇各论,介绍了临床常见肿瘤的发生发展、临床表现、诊断和规范化内科治疗。本书的特点是系统、全面,理论联系实际,注重临床肿瘤内科实践,重点突出,实用性强,易学,易掌握。

本书除供临床医学专业肿瘤学方向五年制本科生使用外,对肿瘤学研究生和临床肿瘤专业医生具有重要的参考价值。

图书在版编目(CIP)数据

临床肿瘤内科学 / 茅国新, 徐小红, 周勤主编. —北京: 科学出版社, 2015.2
中国科学院教材建设专家委员会规划教材·临床肿瘤学专业系列教材
ISBN 978-7-03-043277-3

I. 临… II. ①茅… ②徐… ③周… III. 肿瘤学-内科学-医学院校-教材
IV. R73

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2015)第 024389 号

责任编辑: 胡治国 杨鹏远 / 责任校对: 李 影
责任印制: 李 利 / 封面设计: 范岩

科学出版社 出版

北京东黄城根北街 16 号

邮政编码: 100717

<http://www.sciencep.com>

三河市骏杰印刷有限公司 印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

*

2015 年 2 月第 一 版 开本: 787×1092 1/16

2015 年 2 月第一次印刷 印张: 31 1/4

字数: 739 000

定价: 89.80 元

(如有印装质量问题, 我社负责调换)

丛书编写委员会

主任委员 倪衡建

副主任委员 (按姓氏笔画排序)

王 华	王志伟	火旭东	朱健华	孙礼侠
沐仁旺	张一心	查文章	柏宏坚	屠文娟
葛艺东	强福林	蔡 晶		

编 委 (按姓氏笔画排序)

王纯斌	王学斌	韦永明	方五旺	兰建云
朱海文	朱颖玲	刘 蓉	孙建群	杨俐萍
何 松	张玉泉	陆玉华	陈 平	陈 莉
茅国新	季 斌	季学磊	周 勤	周广军
钟建国	袁红香	钱金强	徐小红	徐美玉
陶 红	梁晓东	薛金玲	戴 敏	

编委会秘书 奚汉清

临床肿瘤内科学作者名单

主 编 茅国新 徐小红 周 勤
副主编 陈 平 杨 磊 王纯斌 季学磊
钱 俐 王建红

编 委 (按姓氏笔画排序)

丁令池 南通大学附属肿瘤医院
王纯斌 南通大学第六附属医院(盐城市第三人民医院)
王建红 南通大学附属肿瘤医院(南通市肿瘤医院)
王 燕 南通大学附属肿瘤医院(南通市肿瘤医院)
卞伟钢 南通大学第四附属医院(盐城市第一人民医院)
丛智荣 南通大学附属肿瘤医院(南通市肿瘤医院)
刘 凡 南通大学附属医院
刘 军 南通大学附属医院
刘鹏英 南通大学芜湖临床学院(芜湖市第二人民医院)
江 伟 南通大学芜湖临床学院(芜湖市第二人民医院)
江 棋 南通大学附属肿瘤医院(南通市肿瘤医院)
严晓梅 南通大学第四附属医院(盐城市第一人民医院)
苏小琴 南通大学附属肿瘤医院(南通市肿瘤医院)
杨 磊 南通大学附属肿瘤医院(南通市肿瘤医院)
李瑞中 南通大学第四附属医院(盐城市第一人民医院)
吴克伟 南通大学芜湖临床学院(芜湖市第二人民医院)
吴越菲 南通大学芜湖临床学院(芜湖市第二人民医院)
何 烨 南通大学芜湖临床学院(芜湖市第二人民医院)
汪泽兴 南通大学芜湖临床学院(芜湖市第二人民医院)
沈 茜 南通大学附属肿瘤医院(南通市肿瘤医院)
沈 浮 南通大学附属医院
宋 丽 南通大学附属肿瘤医院(南通市肿瘤医院)
张晓东 南通大学附属肿瘤医院(南通市肿瘤医院)
张 章 南通大学芜湖临床学院(芜湖市第二人民医院)

陆俊国	南通大学附属肿瘤医院(南通市肿瘤医院)
陈 平	南通大学第四附属医院(盐城市第一人民医院)
陈传荣	南通大学芜湖临床学院(芜湖市第二人民医院)
茅国新	南通大学附属医院
季丛飞	南通大学附属肿瘤医院(南通市肿瘤医院)
季学磊	南通大学芜湖临床学院(芜湖市第二人民医院)
季建美	南通大学附属肿瘤医院(南通市肿瘤医院)
周 勤	南通大学芜湖临床学院(芜湖市第二人民医院)
姜 珍	南通大学附属医院
顾术东	南通大学附属医院
钱 俐	南通大学附属医院
倪苏婕	南通大学附属医院
徐小红	南通大学附属肿瘤医院(南通市肿瘤医院)
徐爱兵	南通大学附属肿瘤医院(南通市肿瘤医院)
黄月娇	南通大学附属肿瘤医院(南通市肿瘤医院)
曹永峰	南通大学附属肿瘤医院(南通市肿瘤医院)
章 俊	南通大学芜湖临床学院(芜湖市第二人民医院)
盖 领	南通大学附属医院
湛 琴	南通大学芜湖临床学院(芜湖市第二人民医院)
彭春雷	南通大学附属肿瘤医院
谭清和	南通大学附属肿瘤医院
缪捷飞	南通大学附属医院

丛 书 前 言

随着全球人口的日益老龄化以及环境污染不断加重,癌症的发病率持续升高,已成为当前威胁人类健康最严重的疾病之一,癌症死亡已跃居人类死因第1位。我国的肿瘤发病率及病死率亦在逐年增加,这使肿瘤的防治任务十分艰巨。近年来全国各地纷纷建立肿瘤专科医院,综合医院也都设立肿瘤中心、肿瘤科,这使肿瘤专业医学人才的需求激增,加速培养肿瘤防治专业人才也成为当务之急。随着人们对癌症的发生、发展的分子机制认识的加深、人类基因组和蛋白组学研究的兴起、内镜检新技术的应用及CT、MRI、PET-CT等影像技术的不断更新,使得肿瘤的早期诊断率和治疗效果不断提高。而建立多学科专家协作团队(multidisciplinary team)并以外科为主的多学科综合治疗的理念越来越得到临床医生的认可。

目前临床医学专业教学中有关肿瘤学的内容,大都分散于内科学、外科学、妇科学、儿科学等教科书中,不能全面体现肿瘤学的系统性、先进性、关联性、专业型、外延性。例如:肿瘤流行病学内容;快速发展的肿瘤微创治疗、内镜下肿瘤治疗、肿瘤靶向药物治疗、肿瘤生物治疗等治疗学内容;快速扩展的肿瘤标志物、核素诊断与治疗;新兴的肿瘤康复、肿瘤姑息治疗、肿瘤特殊护理等专业内容。上述相关内容有待教材中修改和补充。因此,有必要将临床肿瘤学作为专门的教科书从临床医学教材中独立出来。

为此,南通大学杏林学院在临床医学专业中开设临床肿瘤学专业方向,以培养临床肿瘤学方面专门人才为目标,并重新构建以我国《本科医学教育标准——临床医学专业》为标准,以临床医学专业主干学科和核心课程、临床肿瘤学课程为主体的临床肿瘤学专门人才培养体系。为了实现以上目标,南通大学杏林学院成立了由南通大学七所附属医院相关专业的专家教授组成的“临床肿瘤学系列教材”编委会,经过近3年的调研和探讨,编写出本套适合培养临床肿瘤学专门人才的系列教材。主要由《临床肿瘤学概论》、《临床肿瘤外科学》、《临床肿瘤内科学》、《临床肿瘤妇科学》、《临床肿瘤放射治疗学》、《临床肿瘤病理学》6本教材以及与之相匹配的临床肿瘤学专业学生所用的《内科学》、《外科学》、《妇产科学》、《儿科学》4本教材,后4本教材中省略了相关肿瘤疾病的内容。

临床肿瘤学系列教材借鉴国内、外同类教材的编写模式,遵循“新、全、实用、高质”的总体思路编写而成。旨在提供一套为临床肿瘤学专业学生及有相

关需求的医学工作者所用的教材。力求做到体系创新、理念创新及编写精美。内容上将现有临床医学专业相关教材进行重组和有机融合,按照肿瘤学专门人才培养的逻辑和规律,将教学内容分为普通疾病和肿瘤疾病进行编写。

由于我们的认识深度和编写水平有限,本系列教材在编写过程中可能存在不足之处,欢迎广大医学教育专家及同行们提出宝贵意见。

“临床肿瘤学专业系列教材”编写委员会

2014年12月

前 言

近年来恶性肿瘤已成为我国居民的常见病,也是导致我国居民死亡的首要原因。为适应我国发病疾病谱的改变和患者临床就诊的需求,国内多家高等院校开设了肿瘤学方向的临床医学专业,但目前国内尚少有针对性专业方向的临床肿瘤学教材。因此,南通大学组织编写了“临床肿瘤学系列教材”,《临床肿瘤内科学》就是其中的一本。

临床肿瘤内科学是一门正在不断发展的新兴学科。目前正从姑息性治疗向根治性治疗过渡。近年来,新一代多种化疗药物相继应用于临床,提高了临床化疗的疗效。分子靶向治疗药物在临床的使用,不仅改变了传统抗癌药物的面貌,而且丰富了肿瘤内科药物治疗的内涵。肿瘤基因治疗、免疫治疗、抗肿瘤转移等方面也取得了可喜的进展。肿瘤内科治疗已从经验医学发展到了循证医学,规范化诊治和个体化医疗。各项治疗更加完善,治疗效果也大大提高。多学科综合治疗是肿瘤治疗的发展方向,肿瘤内科治疗在多学科综合治疗中具有非常重要的地位。

本书共分两篇:第一篇总论,介绍了临床肿瘤内科学的基础知识、原理和原则;第二篇各论,介绍了临床常见恶性肿瘤的发生发展、临床表现、诊断和规范的内科治疗。本书的特点是密切结合临床实践,突出重点,易学习、易掌握。同时为拓宽学生视野,介绍了国内外最新的临床肿瘤研究进展。

本书的46名编者,均来自于南通大学各附属医院,他们长期工作在肿瘤内科医疗、教学和科研的第一线,具有丰富的医疗、教学经验。他们以严谨、认真的治学态度,将自己的学识、经验和智慧淋漓尽致地体现在了本书中。在此谨向各位辛勤工作的编写人员表示衷心的感谢。

虽然全体编者为本书付出了辛勤的工作,但由于编者水平有限,书中一定存在不尽完善之处,敬请广大读者批评指正。

茅国新 徐小红 周 勤

2015年1月

目 录

第一篇 总 论

第一章 肿瘤的多学科综合治疗	(1)
第一节 多学科综合治疗的概念	(1)
第二节 恶性肿瘤主要治疗方法的发展与评价	(2)
第三节 多学科综合治疗的基本原则与模式	(6)
第四节 肿瘤综合治疗团队的组成	(9)
第五节 多学科综合治疗存在的问题与发展方向	(10)
第二章 临床肿瘤内科治疗的基本原则	(13)
第三章 抗肿瘤药物	(19)
第一节 抗肿瘤药物的分类	(19)
第二节 抗肿瘤药物的药动学	(21)
第三节 抗肿瘤药物的药理作用和耐药机制	(23)
第四节 细胞毒类抗肿瘤药	(25)
第五节 非细胞毒类抗肿瘤药物	(39)
第四章 恶性肿瘤化疗的适应证和禁忌证	(45)
第一节 化疗药物的应用原则	(45)
第二节 化疗在恶性肿瘤治疗中的应用	(48)
第三节 恶性肿瘤化疗的适应证和禁忌证	(50)
第五章 肿瘤化疗常见毒副作用及处理	(53)
第一节 骨髓抑制	(53)
第二节 恶心、呕吐	(54)
第三节 口腔黏膜炎	(56)
第四节 心脏毒性	(57)
第五节 肺毒性	(58)
第六节 肾和膀胱毒性	(59)
第七节 神经毒性	(60)
第八节 性腺功能障碍	(62)
第九节 第二原发肿瘤	(63)
第六章 肿瘤的多药耐药	(65)
第一节 MDR 的机制	(65)
第二节 逆转 MDR 的研究	(69)
第三节 问题与展望	(72)
第七章 肿瘤的生物治疗	(74)
第一节 肿瘤生物治疗的发展历史	(74)

第二节 肿瘤的免疫治疗	(75)
第三节 肿瘤的基因治疗	(88)
第四节 肿瘤的抗血管生成治疗	(92)
第八章 恶性肿瘤疼痛的治疗	(94)
第一节 概述	(94)
第二节 癌痛的评估	(96)
第三节 癌痛的治疗	(98)
第四节 镇痛药不良反应的防治	(101)
第九章 肿瘤的姑息性治疗	(107)
第一节 姑息性治疗的概念	(107)
第二节 姑息性治疗的形式	(107)
第三节 姑息性治疗在肿瘤治疗中的地位	(108)
第四节 姑息性治疗的方法	(109)
第五节 姑息性治疗需注意的事项	(110)
第六节 常见症状的姑息性治疗	(112)
第十章 肿瘤化疗的护理	(119)
第一节 化疗药物的临床给药途径及护理	(119)
第二节 化疗常见不良反应的护理	(121)
第三节 肿瘤化疗药物的配制与防护	(127)
第四节 肿瘤生物治疗护理	(130)

第二篇 各 论

第十一章 头颈部肿瘤	(133)
第一节 脑瘤	(133)
第二节 鼻咽癌	(141)
第三节 甲状腺癌	(149)
第十二章 胸部肿瘤	(155)
第一节 乳腺癌	(155)
第二节 原发性支气管肺癌	(176)
第三节 恶性胸膜间皮瘤	(195)
第十三章 消化系统疾病	(201)
第一节 食管癌	(201)
第二节 胃癌	(212)
第三节 原发性肝癌	(228)
第四节 胰腺癌	(238)
第五节 结直肠癌	(246)
第六节 胃肠道间质瘤	(256)
第十四章 泌尿、男性生殖系统恶性肿瘤	(264)
第一节 肾癌	(264)
第二节 膀胱癌	(273)

第三节	前列腺癌	(283)
第四节	睾丸肿瘤	(293)
第十五章	妇科恶性肿瘤	(303)
第一节	卵巢癌	(303)
第二节	子宫颈癌	(312)
第三节	子宫内膜癌	(322)
第四节	滋养细胞肿瘤	(328)
第十六章	淋巴、造血系统恶性肿瘤	(338)
第一节	恶性淋巴瘤	(338)
第二节	急性白血病	(363)
第三节	慢性白血病	(377)
第四节	多发性骨髓瘤	(390)
第十七章	骨软组织恶性肿瘤	(409)
第一节	骨肿瘤	(409)
第二节	软组织肿瘤	(418)
第十八章	恶性黑色素瘤	(431)
第十九章	原发灶不明的恶性肿瘤	(440)
第一节	原发灶不明的恶性肿瘤的概述	(440)
第二节	原发灶不明的转移性腺癌	(443)
第三节	原发灶不明的转移性鳞癌	(445)
第四节	原发灶不明的神经内分泌癌	(446)
第二十章	肿瘤内科急症及并发症	(448)
第一节	肿瘤溶解综合征	(448)
第二节	恶性浆膜腔积液	(451)
第三节	高钙血症	(459)
第四节	脊髓压迫症	(462)
第二十一章	恶性肿瘤的营养支持治疗	(467)
附录		(479)
附录一	患者一般状况的评分标准	(479)
附录二	实体肿瘤疗效评定标准	(479)
附录三	抗肿瘤药物不良反应分级标准	(481)
附录四	体表面积计算图	(482)
附录五	常用抗癌药物中英文名称和缩写	(483)
参考文献		(484)

第一篇 总 论

第一章 肿瘤的多学科综合治疗

学习目标

1. 掌握肿瘤多学科综合治疗的概念。
2. 熟悉多学科综合治疗的基本原则与模式。
3. 了解肿瘤综合治疗团队的组成。

2014 年,世界卫生组织(WHO)下属的国际癌症研究机构发表的《2014 年世界癌症报告》显示,全球癌症负担正在以惊人的速度不断加重,平均每 8 个死亡病例中就有 1 人死于癌症。报告指出,2012 年全球新增癌症病例 1400 多万,癌症死亡人数 820 万。预计在未来 20 年达到每年 2200 万的水平,同期癌症死亡人数也将飙升至 1300 万。无论是在发达国家还是在发展中国家,癌症都已经成为人类死亡的主要杀手之一,其中,肝癌、食管癌、肺癌、胃癌为四大癌症。同时报告还指出,中国新诊断的癌症病例为 307 万,占全球总数的 21.8%。癌症死亡人数约 220 万,占全球癌症死亡人数的 26.9%。中国已经成为全世界第一癌症大国(该数据略低于中国本国 2012 年的统计结果,中国肿瘤登记中心记录的每年新增病例为 350 万,死亡人数为 250 万)。面对如此严峻的形势,癌症的治疗进展实在不尽人意,无论是传统治疗“三板斧”——外科手术、化学治疗(化疗)、放射治疗(放疗),还是方兴未艾的生物治疗、靶向治疗、基因治疗、热疗,每一种治疗手段都存在着不足,合理利用多种治疗手段可以取得更加显著的治疗效果。综合治疗的理念由此产生,多学科相互协作互为补充,目前它已成为恶性肿瘤治疗的基本原则,标志着恶性肿瘤的治疗已走向规范化。

第一节 多学科综合治疗的概念

随着现代医学模式对肿瘤治疗方法的演变及人们对肿瘤认识的不断深入,多学科综合治疗的观念在肿瘤治疗中逐渐形成了。国内孙燕早在 1976 年出版的《实用肿瘤学》中就对综合治疗给出了定义:“根据患者的机体状况,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,以期较大幅度地提高治愈率”。1995 年,美国 Abeloff 等在其所著的《临床肿瘤学》中也首次列出了综合治疗章节。其后随着“以人为本”意识在医疗行为中的加深,我们治疗肿瘤的目的不再片面强调治愈率,还应考虑到患者的生活质量。因而目前综合治疗的概念为:根据患者的身心状况,肿瘤的部位、病理类型、侵犯范围(病期)和发展趋势,结合细胞分子生物学的改变,有计划地、合理地应用现有的多学科各种有效治疗手段,以最适当的经济费用取得最大限度地消除或控制肿瘤的治疗效果,同时最大限度地改善患者的生活质量。

这一概念除考虑了肿瘤的情况(部位、类型、进展情况和生物学特性),还强调了患者的机体状况(生理和心理两方面),同时提出的“有计划 and 合理应用不同学科所有有效治疗手段”符合成本效益的社会医学观点及卫生资源的合理应用。治疗上,消灭肿瘤不再是唯一的治疗目的,还可以是控制肿瘤,患者可以带瘤生存,使其与机体处于相对的平衡状态,防止过度治疗,从而为患者谋得较好的生活质量,不致因强烈的治疗手段使机体功能严重受损甚至丧失。

第二节 恶性肿瘤主要治疗方法的发展与评价

恶性肿瘤是人类最古老和最复杂的疾病之一。古生物病理学家发现人类早在公元前3400年已有骨肿瘤,公元前3000年古埃及木乃伊已有肿瘤存在的证据,公元前2800年古埃及纸草文记载有皮肤“溃疡”、“乳房隆起的肿块”。被誉为“医学之父”的希波克拉底(Hippocrates)(公元前460—公元前377年)把肿瘤分为浅表性生长和隐匿性生长两大类,并认为肿瘤由体液中的黑胆汁积聚而成。公元200年,盖伦发展了希波克拉底的体液学说,随后的1000多年中人们想尽办法纠正“体液失调”,采用各种各样的有机物、无机物、植物提取物甚至人的排泄物治疗,当然这种治癌法收效甚微。我国对肿瘤的认识也很早,追溯到几千年前的殷墟甲骨文就有“瘤”这个病名,两千多年前的《周礼》已记载有专治肿疡的医生,称之为“疡医”,至今日本和朝鲜仍将肿瘤称为“肿疡”。

一、肿瘤外科学的发展

外科手术是肿瘤治疗的最古老的方法。《三国志·华佗传》中有我国东汉时期华佗首创以手术治疗内脏肿瘤的记载:“若病结积在内,针药所不能及,当须剖割者,使饮其麻沸散,需臾使于醉死,无所知,因破取,病若在肠中,使断肠湔洗,缝腹膏摩……”公元7世纪,《晋书》有云:“初帝目有瘤疾,使医割之。”

1809年,美国医生 McDowell 为一妇女切除了10.2kg重的卵巢肿瘤,术后患者生存了30年,从此拉开了肿瘤外科治疗的序幕。1846年,Warren在美国麻省总医院首次实施了在乙醚麻醉下切除颌下腺。1867年,消炎药物在外科中开始应用。随着麻醉学、消炎药物和消毒灭菌方法的出现,肿瘤的手术治疗迅猛发展。Billroth在1860~1890年间首次实施了胃切除术、喉切除术和食管切除术,为胃癌、喉癌和食管癌根治性切除开辟了新途径;1890年,Halsted提出了原发癌瘤连同区域淋巴结整块切除的原则,并以此设计了乳腺癌根治术,即沿用至今的著名的Halsted术式。合理的手术原则和良好的疗效对肿瘤外科的发展有很大的促进作用。随后,按此原则的许多实体瘤根治术式都陆续出现,直至1935年最复杂的胰十二指肠切除成功,几乎人体所有重要器官的恶性肿瘤都可经手术治疗。20世纪60年代,无瘤观念得到了普遍的认同,肿瘤外科蓬勃地发展成为了一门专门学科。近20年来,随着显微外科技术、微创外科技术、腹腔镜、胸腔镜和机器人手术在临床的相继开展,这些技术除了能根治切除肿瘤外还因在患者术后恢复状况、肿瘤活检和肿瘤诊断等方面具有诸多优势而备受推崇。

二、肿瘤放疗的发展

放疗作为恶性肿瘤的主要治疗手段已有 100 多年的历史。1895 年 11 月 8 日,德国物理学家伦琴发现了 X 线,为放疗奠定了物质基础。其后不久即用于治疗皮肤癌、白血病和淋巴瘤,肿瘤的放疗由此诞生。放疗的第二个里程碑是居里夫妇提炼出了放射元素 Ra (1898 年),并偶然发现了 Ra 可以导致皮肤烧灼,开启了 Ra 在临床治疗方面的应用。1905 年,美国 Abbe 医师首次用 Ra 插植在肿瘤中进行治疗,开拓了肿瘤放疗的另一种方法:组织间插植疗法。第一次世界大战后,X 线照射与 Ra 联合应用使肿瘤放疗进入了一个新阶段。剂量测定仪通过深部 X 线照射和联合 Ra 敷贴治疗子宫颈癌获得了良好的效果。1941 年发现了⁶⁰Co,1948 年安装了第 1 台⁶⁰Co 机,1953 年第 1 台直线加速器问世。这样,深部 X 线、⁶⁰Co、直线加速器便形成了目前肿瘤放疗的基本格局。近二三十年来,影像技术、放射物理,特别是电子计算机技术的发展使放疗技术不断更新。20 世纪 60 年代,日本放疗专家高桥提出了适形放疗,使得肿瘤靶区得到高剂量均匀照射,而周围正常组织受到很少辐射,从而有效地提高了局部控制率。CT 模拟机及三维治疗计划系统使如今的适形放疗更加精确。立体定向放疗技术(γ 刀和 X 刀)可治疗手术无法切除的脑部肿瘤。血管内照射等近距离治疗、质子治疗和重离子治疗已投入临床,它们将掀起肿瘤放疗的又一次革命。

三、肿瘤内科治疗的发展

肿瘤的化疗研究历时最短但发展迅猛。我国《黄帝内经》中就有药物治疗肿瘤的记载。西方最早的尝试是 1865 年 Lissamer 使用亚砷酸溶液治疗白血病。现代化疗的开端普遍认为是耶鲁大学的 Gilman、Goodman 和 Lindskog 将氮芥(chlormethino, HN₂)试用于淋巴瘤的治疗并取得了较好的疗效。随着抗癌药物的不断涌现,特别是 1957 年氟尿嘧啶(fluorouracil, 5-Fu)和环磷酰胺(cyclophosphamide, CTX)的合成,使化疗的应用更为广泛,迄今它们仍是化疗的基础药物。1961 年, Rousselot 采用 5-Fu 肠腔化疗加全身化疗提高了结直肠癌根治术的疗效。同年李明秋报告联合应用甲氨蝶呤(methotrexate, MTX)、苯丙酸氮芥和放线菌素 D(dactinomycin, ACTD)治疗睾丸肿瘤获得了成功,开启了肿瘤联合化疗的进程。1968 年, Karnofsky 正式提出了肿瘤内科学(medical oncology)的概念,这标志着肿瘤化疗从过去单一寻找新药发展成为包括药物治疗、细胞增殖动力学的应用、肿瘤病理学和免疫学在内的一个新学科。细胞增殖动力学的研究,促进了抗代谢类化疗药物的发展和大剂量化疗方法的应用。近 10 余年,分子靶向药物治疗(molecular targeted drug treatment)蓬勃发展,肿瘤的内科治疗又赢来了新的突破。如今已有不少肿瘤可以通过化疗治愈。通过抗肿瘤药物的研发、肿瘤化疗策略的改进,相信肿瘤化疗的效果会不断提高,真正实现从姑息性治疗向根治性治疗的过渡。

四、肿瘤生物治疗的发展

20 世纪 80 年代, Rosenberg 等建立了现代肿瘤生物治疗的理论和基础。生物治疗已成为肿瘤综合治疗中的第四种模式。肿瘤生物治疗是指通过机体防御机制或生物制剂的作用以调节机体自身的生物学反应,从而抑制或消除肿瘤,可分为肿瘤基因治疗和肿瘤免疫

治疗两大类。肿瘤生物治疗的主要方法包括:细胞因子疗法、特异性主动免疫治疗、继承性细胞免疫治疗、抗体介导的被动免疫治疗、分化诱导治疗、肿瘤分子靶向治疗、放射免疫靶向治疗、基因治疗和生物化疗等。有别于传统的“毁损性”治疗,生物治疗着眼于调动机体自身的抗癌能力,强调抗癌“特异性”(只针对肿瘤而不针对正常细胞),尽管大多数治疗方法还处于实验研究和临床试验阶段,许多学者认为生物治疗将会是癌症的“终结者”,具有广泛的应用前景。

五、肿瘤靶向治疗的发展

肿瘤靶向治疗技术是指在不创或微创条件下以肿瘤为目标,采用有选择、针对性较强、患者易于接受、反应小的局部或全身治疗,最终达到以有效控制肿瘤,减少肿瘤周围正常组织损伤为目的的各种手段的总称。近些年肿瘤靶向治疗凭借其特异性与靶向性,在肿瘤治疗中异军突起成为肿瘤治疗的主攻方向。

(一) 生物靶向治疗

生物性靶向治疗中,比较成熟的是过继性细胞免疫治疗。它的理念是利用人体自身的、具有杀伤肿瘤细胞活性的免疫细胞体外扩增后重新输回体内,从而杀死肿瘤细胞同时增强人体的免疫功能,抑制肿瘤细胞生长。该技术经历了 LAK 细胞治疗、TIL 细胞治疗、CIK 细胞治疗、DC-CIK 细胞治疗、EAAL 细胞治疗等阶段,其临床疗效和特异性逐步提高了。

(二) 分子靶向治疗

肿瘤分子靶向治疗(molecular targeted therapy)是指在肿瘤分子生物学的基础上,利用肿瘤组织或细胞所具有的特异性结构分子作为靶点,使用某些能与这些靶分子特异性结合的抗体、配体等达到直接治疗或导向治疗目的的一类疗法。目前,分子靶向药物的治疗途径主要包括干扰细胞信号传导通路、促进肿瘤细胞凋亡、阻断细胞周期及抗血管新生等。现将常用的靶向药物列举如下:

1. 单抗类分子靶向药物

(1) 利妥昔单抗(rituximab,美罗华):1997年11月美国食品药品监督管理局(FDA)批准用于某些复发、难治、CD20阳性的非霍奇金淋巴瘤(NHL)。

(2) 西妥昔单抗(cetuximab,Erbitux,爱必妥):是第一个用于结直肠癌的抗表皮生长因子受体(EGFR)人鼠嵌合单克隆抗体和EGFR的细胞外配体直接结合,抑制肿瘤的生长,并与放化疗有协同作用。

(3) 曲妥珠单抗(trastuzumab,Herceptin 赫赛汀):一种重组DNA人源化IgG单克隆抗体,与人表皮生长因子受体2(HER-2)调控的细胞表面蛋白结合,通过吞噬作用离开包膜进入核体内,使肿瘤细胞受到抑制而处于稳定状态。该药普遍用于HER-2/neu过度表达乳腺癌患者的治疗,近期又被批准用于胃癌HER-2过度表达患者的治疗。

(4) 贝伐珠单抗(bevacizumab,Avastin,安维汀):为一种基因工程单克隆抗体,为新型的抗血管内皮生长因子(VEGF)受体的人源化单克隆抗体,通过VEGF抑制新生血管的形成,2004年2月获批用于晚期结直肠癌的一线治疗。

2. 单靶点酪氨酸激酶抑制剂

(1) 伊马替尼(imatinib, 格列卫):是合成的苯胺嘧啶衍生物,能抑制酪氨酸激酶第 571 号信号转导,属小分子化合物,主要用于治疗慢性粒细胞白血病和胃肠道间质瘤,单药可使 98% 的慢性粒细胞白血病患者获得临床血液学的完全缓解(complete response, CR)。伊马替尼的成功是肿瘤内科历史上的里程碑事件。

(2) 厄洛替尼(erlotinib, 特罗凯):是一种 EGFR-酪氨酸激酶拮抗剂,2002 年 9 月, FDA 批准其用于标准方案治疗无效的晚期非小细胞肺癌的二线或三线治疗方案。它通过抑制 EGFR 自身磷酸化,从而抑制下游信号转导和细胞增殖。

(3) 吉非替尼(gefitinib, 易瑞沙):是一种口服 EGFR-酪氨酸激酶拮抗剂,属小分子化合物,2003 年 5 月被 FDA 批准用于治疗经含铂类或多西他赛方案化疗失败的晚期非小细胞肺癌患者。

3. 多靶点酪氨酸激酶抑制剂

(1) 索拉非尼(sorafenib, 多吉美):是一种独特的、多靶点的抗肿瘤药物。它的抗肿瘤作用,一方面是通过抑制 RAF/MEK/ERK 信号传导通路直接抑制肿瘤生长,另一方面是通过抑制 VEGF 和血小板源性生长因子 PDGF 受体从而阻断肿瘤新生血管的形成。2005 年被 FDA 批准用于晚期肾细胞癌的一线治疗,2007 年被 FDA 批准用于治疗不能切除的肝癌。

(2) 舒尼替尼(sunitinib, 索坦):是一种新型多受体酪氨酸激酶抑制剂,是一种阻断 VEGF、PDGF 受体的药物,它能够在抑制肿瘤生长的同时阻断癌细胞血供。2006 年美国和欧洲批准其用于采用细胞因子疗法后无效的晚期或转移性肾癌患者。

六、恶性肿瘤各种治疗手段的评价

前述多学科综合治疗的概念中强调应用现有的各种有效治疗手段,现有的各种疗法在综合治疗中的作用不尽相同,而其应用方式也随着人们对肿瘤治疗认识的加深而有所改变。

在肿瘤治疗的诸多方法中,临床上仍以手术、放疗、化疗为主,因其各有特点,互为补充。迄今,约有 60% 的肿瘤主要靠外科手术治疗,尤其是实体肿瘤,但有些肿瘤由于位置特殊,如鼻咽癌常常位于较为隐匿的部位,不宜进行手术,则以放疗为主。对于非实体肿瘤如恶性淋巴瘤、白血病,放射与手术皆不能治愈,药物化疗是最重要的治疗手段。可见,在肿瘤治疗中,三种治疗手段各有所长,都有无法替代的地位。特别是在当代肿瘤治疗中更需三者有机结合,以求良好效果。

从治疗效应来看,外科手术和放疗都属局部治疗方法,它们的任务主要是消除或杀灭局部肿瘤,阻止其发展和扩散,但当肿瘤业已发展、扩散时,它们显得无能为力了。化疗则属于全身效应的方法,它除了能控制局部肿瘤发展之外,还着重于抑制肿瘤的发展和扩散。基于对肿瘤细胞增殖动力学和抗癌药物机制的认识,肿瘤内科专家不断推出各种联合化疗方案,对恶性肿瘤实施辅助化疗、新辅助化疗和晚期患者姑息化疗。现在单纯化疗对妊娠期绒毛膜癌、霍奇金病、睾丸干细胞癌、急性淋巴细胞白血病、非霍奇金淋巴瘤(某些亚型)和毛细胞白血病可能达到治愈。当然,制订化疗方案时应明确治疗目的是根治还是姑息,如果以姑息为目的,在制订具体方案时不应给患者带来太大的风险和痛苦,必须衡量得失;若以根治为目的,则应最大限度地消灭肿瘤细胞,并采用必要的巩固和强化治疗,以达到治愈。