

肿瘤内科方案的药物不良反应及对策

主编 胡夕春



人民卫生出版社

序

恶性肿瘤发病率逐年增加，在我国一些大城市已跃居死因的首位，成为威胁人类健康的常见病。我国不少省、市、县已陆续建立了一些肿瘤专科医院，许多综合医院也成立了肿瘤科，这为我国肿瘤防治工作提供了有利条件。目前多学科综合治疗已成为肿瘤治疗进展的主要方向，而化疗是治疗恶性肿瘤的主要手段之一。随着肿瘤研究的日益深入；人类在肿瘤内科治疗方法学上的相应调整和新药的不断问世；除传统化疗外，内分泌和分子靶向治疗药物等的不断涌现；都使诊疗水平有了显著的提高。然而面对纷繁复杂的治疗方案，如何遵守规范化的治疗原则，准确无误地为众多情况各异的患者提供相应的治疗，是肿瘤内科医师面临的最棘手问题。治疗的不规范且对其不良反应了解不够，使治疗措施往往未能到位，进而对治疗结果产生影响，由此而产生的医疗事故和医疗纠纷也日益增多。因此，亟需进一步规范肿瘤的药物治疗，并不断充实和更新这方面的相关知识，才能适应新的发展形势。

本书作者多年从事肿瘤内科临床工作，积累了丰富的经验，并结合国内外资料编写了本书，希望该书的出版能为我国肿瘤内科治疗的规范化起到指导作用，从而提高肿瘤内科工作者的治疗水平。该书具有较大的临床实用价值，希望有更多的同道能积极投身于肿瘤防治工作，为攻克癌症作出更多的贡献。

孙曾一

复旦大学附属肿瘤医院

前　　言

本书是由从事多年肿瘤内科临床工作并积累了丰富的相关经验的编者,结合国内外资料编撰而成。本书分总论、各论、附录和索引四部分。总论主要介绍药物不良反应评价及化疗合理用药、肿瘤内分泌治疗与分子靶向治疗等方面的新进展。各论分内科治疗方案和肿瘤内科药物不良反应的处理对策两部分。内科治疗方案主要介绍 250 个肿瘤内科治疗方案的适用范围、具体给药方案、预防给药、疗效、药物不良反应事件、药物相关死亡及主要原因,以及述评。肿瘤内科药物不良反应的处理,则收集介绍了近 30 种肿瘤内科常见药物不良反应的处理办法。

本书具有以下几个显著特点:

- (1) 遵循循证医学,所有方案均给出具体的文献出处。
- (2) 本书在提供各个治疗方案疗效数据的同时,也提供了精确的常见药物不良反应的发生率,这样可使读者通过本书对每个化疗方案的疗效及毒性等完整信息,能够做到心中有数。晚期肿瘤的化疗往往是姑息性治疗,因此必须同时考虑疗效和药物不良反应。
- (3) 希望读者通过查阅本书,对内科治疗不良反应有确切的了解。例如:他莫昔芬是一个非常安全的药物,但是患者甚至一些医师由于考虑它可引起静脉血栓栓塞事件和缺血性脑血管病而在进行相应治疗时心有顾虑。通过查阅本书,就会得知“使用 5 年他莫昔芬,静脉血栓栓塞事件的发生率为 4%;深静脉血栓事件为 2%;缺血性脑血管事件则也仅 2%”。阿那曲唑也是一个非常安全的药物,但是患者甚至一些医师会担心阿那曲唑治

前 言

疗引起骨质疏松症和骨折。通过查阅本书,得知“使用 5 年阿那曲唑,骨质疏松症和骨折的发生率都为 7%”。

(4)让读者了解,对于部分方案的特殊药物不良反应,需特殊处理,如预防性使用 G-CSF 和抗生素。预防性使用 G-CSF 和抗生素主要用于发热性粒细胞下降发生率 $>20\%$ 的方案。如多柔比星、多西他赛和环磷酰胺方案引起Ⅲ/Ⅳ度药物不良反应包括:粒细胞下降,65.5%;发热性粒细胞下降,28.8%;粒细胞下降伴感染,20.4%。因此须预防性使用 G-CSF 和抗生素。

(5)本书详述了相同治疗方案在治疗不同疾病时,药物不良事件的发生率和死亡率是不同的。顺铂和紫杉醇方案治疗非小细胞肺癌时,2%患者死于致死性感染;而在治疗卵巢癌和乳腺癌时,则未见到相关报道。多西他赛、氟尿嘧啶和顺铂方案治疗胃癌时,治疗相关的死亡率为 3.2%;而在治疗头颈部癌时却安全得多。

本书具有较高的临床应用价值,希望能够成为肿瘤内科临床工作者的一部工具书,为我国肿瘤内科的规范治疗起到促进作用。

复旦大学附属肿瘤医院孙曾一教授为本书做序,在此深表感谢!同时,感谢有关专家为编写本书付出的辛勤劳动和给予的大力支持!

限于编者水平,书中难免存在疏漏和欠妥之处,欢迎广大读者提出批评意见,以便今后修订完善。

胡夕春

2008 年 10 月于上海

目 录

总论.....	1
一、绪论	1
二、药物不良反应评价的进展	4
三、化疗合理用药新进展	9
(一)指导化疗的理论	10
(二)化疗用药方法	13
(三)个体化化疗	15
(四)循证医学指导用药	17
(五)基础研究指导化疗	17
四、肿瘤内分泌治疗进展.....	19
(一)生物学基础	20
(二)分类与作用机制	20
(三)内分泌治疗的选择	21
(四)内分泌治疗药物的耐药性	22
(五)内分泌治疗和其他药物治疗	22
(六)乳腺癌内分泌治疗	23
(七)前列腺癌内分泌治疗	33
(八)甲状腺癌内分泌治疗	35
(九)肾上腺皮质癌内分泌治疗	36
(十)神经内分泌肿瘤内分泌治疗	36
五、肿瘤分子靶向治疗进展.....	37
(一)概述	37
(二)单克隆抗体	43

目 录

(三)小分子靶向药物	76
(四)其他分子靶向药物	96
(五)分子靶向治疗的存在问题和发展方向	99
 各论	104
内科治疗方案.....	104
1. 6-硫鸟嘌呤、6-巯基嘌呤、长春新碱、地塞米松、 多柔比星、环磷酰胺、甲氨蝶呤、门冬酰胺酶、 泼尼松方案	104
2. Trabectedin(曲贝替定)方案	107
3. 阿那曲唑方案	108
4. 阿柔比星、阿糖胞苷、高三尖杉酯碱方案	110
5. 阿糖胞苷、卡莫司汀、美法仑、依托泊苷方案	111
6. 阿糖胞苷、长春新碱、地塞米松、多柔比星、环磷 酰胺、甲氨蝶呤方案 1	112
7. 阿糖胞苷、长春新碱、地塞米松、多柔比星、环磷 酰胺、甲氨蝶呤方案 2	114
8. 阿糖胞苷、长春新碱、地塞米松、多柔比星、环磷 酰胺、甲氨蝶呤、利妥昔单抗方案	117
9. 阿糖胞苷、长春新碱、地塞米松、多柔比星、环磷 酰胺、甲氨蝶呤、泼尼松、异环磷酰胺、依托泊昔 方案	119
10. 阿糖胞苷、长春新碱、多柔比星、环磷酰胺、甲氨 蝶呤方案	121
11. 阿糖胞苷、地塞米松、利妥昔单抗、顺铂方案	123
12. 阿糖胞苷、地塞米松、顺铂方案	124
13. 阿糖胞苷、氟达拉滨方案	125
14. 阿糖胞苷、甲基泼尼松龙、利妥昔单抗、顺铂、依托 泊昔方案	126

15. 阿糖胞苷、甲基泼尼松龙、顺铂、依托泊苷方案	128
16. 阿糖胞苷、米托蒽醌方案	129
17. 阿糖胞苷、柔红霉素方案	130
18. 阿糖胞苷、柔红霉素、依托泊苷方案 1	131
19. 阿糖胞苷、柔红霉素、依托泊苷方案 2	133
20. 阿糖胞苷、依达比星方案	134
21. 阿糖胞苷、依达比星、依托泊苷方案	136
22. 埃罗替尼方案 1	138
23. 埃罗替尼方案 2	139
24. 埃罗替尼、贝伐单抗方案	139
25. 白介素 2 方案 1	141
26. 白介素 2 方案 2	142
27. 白介素 2、长春碱、达卡巴嗪、干扰素、顺铂方案	143
28. 贝伐单抗、草酸铂、氟尿嘧啶、亚叶酸钙方案	145
29. 贝伐单抗、草酸铂、吉西他滨方案	146
30. 贝伐单抗、氟尿嘧啶、亚叶酸钙、伊立替康方案	147
31. 贝伐单抗、紫杉醇方案	148
32. 吡柔比星、长春新碱、环磷酰胺、顺铂方案	150
33. 吡柔比星、环磷酰胺、顺铂、依托泊苷方案	151
34. 表柔比星、草酸铂、氟尿嘧啶方案	152
35. 表柔比星、草酸铂、卡培他滨方案	154
36. 表柔比星、长春瑞滨方案	155
37. 表柔比星、达卡巴嗪、环磷酰胺、卡铂方案	156
38. 表柔比星、氟尿嘧啶、环磷酰胺方案 1	158
39. 表柔比星、氟尿嘧啶、环磷酰胺方案 2	159
40. 表柔比星、氟尿嘧啶、环磷酰胺方案 3	161
41. 表柔比星、氟尿嘧啶、顺铂方案 1	163
42. 表柔比星、氟尿嘧啶、顺铂方案 2	164
43. 表柔比星、环磷酰胺方案	165

目 录

44. 表柔比星、吉西他滨、紫杉醇方案	166
45. 表柔比星、异环磷酰胺方案	167
46. 表柔比星、紫杉醇方案	169
47. 丙卡巴肼、长春新碱、洛莫司汀方案 1	170
48. 丙卡巴肼、长春新碱、洛莫司汀方案 2	171
49. 丙卡巴肼、长春新碱、洛莫司汀方案 3	173
50. 博来霉素、长春碱、长春新碱、氮芥、多柔比星、 泼尼松、依托泊苷方案	174
51. 博来霉素、长春碱、达卡巴嗪、多柔比星方案	175
52. 博来霉素、长春新碱、达卡巴嗪、多柔比星、 环磷酰胺、泼尼松、依托泊苷方案 1	176
53. 博来霉素、长春新碱、达卡巴嗪、多柔比星、 环磷酰胺、泼尼松、依托泊苷方案 2	178
54. 博来霉素、卡铂、依托泊苷方案	179
55. 博来霉素、顺铂、依托泊苷方案	180
56. 草酸铂、氟尿嘧啶、亚叶酸钙方案 1	182
57. 草酸铂、氟尿嘧啶、亚叶酸钙方案 2	183
58. 草酸铂、氟尿嘧啶、亚叶酸钙方案 3	184
59. 草酸铂、氟尿嘧啶、亚叶酸钙方案 4	185
60. 草酸铂、吉西他滨方案	187
61. 草酸铂、卡培他滨方案 1	188
62. 草酸铂、卡培他滨方案 2	189
63. 长春地辛、达卡巴嗪方案	190
64. 长春地辛、达卡巴嗪、顺铂方案	191
65. 长春碱、丝裂霉素方案	192
66. 长春瑞滨方案	194
67. 长春瑞滨、多柔比星方案	195
68. 长春瑞滨、吉西他滨方案 1	196
69. 长春瑞滨、吉西他滨方案 2	197

70. 长春瑞滨、顺铂方案	198
71. 长春新碱、达卡巴嗪、多柔比星、环磷酰胺 方案 1	199
72. 长春新碱、达卡巴嗪、多柔比星、环磷酰胺 方案 2	201
73. 长春新碱、达卡巴嗪、多柔比星、环磷酰胺 方案 3	202
74. 长春新碱、多柔比星、放线菌素 D 方案	203
75. 长春新碱、多柔比星、环磷酰胺、利妥昔单抗、 泼尼松方案 1	204
76. 长春新碱、多柔比星、环磷酰胺、利妥昔单抗、 泼尼松方案 2	205
77. 长春新碱、多柔比星、环磷酰胺、利妥昔单抗、 泼尼松方案 3	206
78. 长春新碱、多柔比星、环磷酰胺、泼尼松方案 1 ...	208
79. 长春新碱、多柔比星、环磷酰胺、泼尼松方案 2 ...	209
80. 长春新碱、多柔比星、环磷酰胺、泼尼松方案 3 ...	210
81. 长春新碱、多柔比星、环磷酰胺、泼尼松方案 4 ...	211
82. 长春新碱、多柔比星、环磷酰胺、泼尼松、依托泊 昔方案 1	213
83. 长春新碱、多柔比星、环磷酰胺、泼尼松、依托泊 昔方案 2	214
84. 长春新碱、多柔比星、环磷酰胺、泼尼松、依托泊 昔方案 3	215
85. 长春新碱、多柔比星、环磷酰胺、泼尼松、依托泊 昔方案 4	217
86. 长春新碱、放线菌素 D 方案	218
87. 长春新碱、氟尿嘧啶、顺铂方案	219
88. 长春新碱、环磷酰胺、利妥昔单抗、泼尼松方案 ...	220

目 录

89. 长春新碱、环磷酰胺、泼尼松方案	221
90. 长春新碱、环磷酰胺、泼尼松、柔红霉素、伊马替尼方案	222
91. 长春新碱、环磷酰胺、顺铂、替尼泊昔方案	224
92. 长春新碱、门冬酰胺酶、泼尼松、柔红霉素方案 ..	225
93. 达卡巴嗪、多柔比星方案 1	226
94. 达卡巴嗪、多柔比星方案 2	227
95. 达卡巴嗪、多柔比星方案 3	229
96. 达卡巴嗪、多柔比星、异环磷酰胺方案 1	230
97. 达卡巴嗪、多柔比星、异环磷酰胺方案 2	231
98. 达卡巴嗪、福莫司汀、干扰素、顺铂方案	233
99. 达卡巴嗪、卡莫司汀、顺铂方案	234
100. 达卡巴嗪、卡莫司汀、顺铂、他莫昔芬方案	235
101. 地塞米松、氟达拉滨、米托蒽醌方案	236
102. 地塞米松、吉西他滨、顺铂方案	237
103. 多柔比星、多西他赛方案	238
104. 多柔比星、多西他赛、氟尿嘧啶、环磷酰胺、甲氨蝶呤方案 1	240
105. 多柔比星、多西他赛、氟尿嘧啶、环磷酰胺、甲氨蝶呤方案 2	241
106. 多柔比星、多西他赛、环磷酰胺方案 1	242
107. 多柔比星、多西他赛、环磷酰胺方案 2	243
108. 多柔比星、多西他赛、环磷酰胺方案 3	245
109. 多柔比星、多西他赛、环磷酰胺方案 4	245
110. 多柔比星、多西他赛、环磷酰胺方案 5	247
111. 多柔比星、多西他赛、环磷酰胺、曲妥珠单抗方案	248
112. 多柔比星、氟尿嘧啶、干扰素 α -2b、顺铂方案	249
113. 多柔比星、氟尿嘧啶、环磷酰胺方案	250

114. 多柔比星、氟尿嘧啶、环磷酰胺、甲氨蝶呤 方案 1	251
115. 多柔比星、氟尿嘧啶、环磷酰胺、甲氨蝶呤 方案 2	252
116. 多柔比星、环磷酰胺方案	253
117. 多柔比星、环磷酰胺、曲妥珠单抗、紫杉醇方案	255
118. 多柔比星、环磷酰胺、紫杉醇方案 1	256
119. 多柔比星、环磷酰胺、紫杉醇方案 2	258
120. 多柔比星、环磷酰胺、紫杉醇方案 3	259
121. 多柔比星、环磷酰胺、紫杉醇方案 4	261
122. 多柔比星、环磷酰胺、紫杉醇方案 5	262
123. 多柔比星、环磷酰胺、紫杉醇方案 6	263
124. 多柔比星、甲氨蝶呤、顺铂、异环磷酰胺方案 1	265
125. 多柔比星、甲氨蝶呤、顺铂、异环磷酰胺方案 2	266
126. 多柔比星、甲氨蝶呤、顺铂、异环磷酰胺方案 3	268
127. 多柔比星、米托坦、顺铂、依托泊苷方案	269
128. 多柔比星、顺铂方案 1	271
129. 多柔比星、顺铂方案 2	272
130. 多柔比星、顺铂方案 3	273
131. 多柔比星、顺铂方案 4	274
132. 多柔比星、顺铂、丝裂霉素方案	275
133. 多柔比星、顺铂、紫杉醇方案	277
134. 多柔比星、异环磷酰胺方案 1	278
135. 多柔比星、异环磷酰胺方案 2	279
136. 多柔比星、异环磷酰胺、依托泊苷方案	281
137. 多柔比星、紫杉醇方案 1	282
138. 多柔比星、紫杉醇方案 2	284
139. 多柔比星脂质体方案 1	285
140. 多柔比星脂质体方案 2	286

目 录

141. 多柔比星脂质体、环磷酰胺方案	287
142. 多西他赛方案 1	288
143. 多西他赛方案 2	289
144. 多西他赛、氟尿嘧啶、顺铂方案 1	290
145. 多西他赛、氟尿嘧啶、顺铂方案 2	292
146. 多西他赛、环磷酰胺方案	293
147. 多西他赛、吉西他滨方案	294
148. 多西他赛、卡铂方案	295
149. 多西他赛、卡铂、曲妥珠单抗方案	296
150. 多西他赛、卡培他滨方案	297
151. 多西他赛、米托蒽醌方案	298
152. 多西他赛、泼尼松方案	300
153. 多西他赛、顺铂方案 1	301
154. 多西他赛、顺铂方案 2	302
155. 氟达拉滨、环磷酰胺、利妥昔单抗方案	303
156. 氟达拉滨、环磷酰胺、利妥昔单抗、米托蒽醌 方案	304
157. 氟达拉滨、环磷酰胺、米托蒽醌方案	306
158. 氟达拉滨、利妥昔单抗方案	307
159. 福莫司汀方案 1	308
160. 福莫司汀方案 2	309
161. 福莫司汀同步放疗方案	310
162. 氟尿嘧啶、环磷酰胺、甲氨蝶呤方案 1	312
163. 氟尿嘧啶、环磷酰胺、甲氨蝶呤方案 2	313
164. 氟尿嘧啶、顺铂方案 1	314
165. 氟尿嘧啶、顺铂方案 2	315
166. 氟尿嘧啶、顺铂同步放疗方案 1	316
167. 氟尿嘧啶、顺铂同步放疗方案 2	318
168. 氟尿嘧啶、顺铂、紫杉醇方案 1	319

169. 氟尿嘧啶、顺铂、紫杉醇方案 2	320
170. 氟尿嘧啶、亚叶酸钙方案 1	322
171. 氟尿嘧啶、亚叶酸钙方案 2	323
172. 氟尿嘧啶、亚叶酸钙、伊立替康方案 1	324
173. 氟尿嘧啶、亚叶酸钙、伊立替康方案 2	325
174. 干扰素、替莫唑胺方案	326
175. 吉非替尼方案	328
176. 吉西他滨方案 1	328
177. 吉西他滨方案 2	329
178. 吉西他滨、卡铂方案	330
179. 吉西他滨、卡铂、卡培他滨方案	331
180. 吉西他滨、卡铂、伊立替康、依托泊苷、紫杉醇 方案	332
181. 吉西他滨、卡铂、紫杉醇方案	334
182. 吉西他滨、顺铂方案 1	335
183. 吉西他滨、顺铂方案 2	337
184. 吉西他滨、顺铂方案 3	338
185. 吉西他滨、顺铂方案 4	339
186. 吉西他滨、顺铂方案 5	340
187. 吉西他滨、拓扑替康方案	341
188. 卡铂、利妥昔单抗、异环磷酰胺、依托泊苷方案	342
189. 卡铂、曲妥珠单抗、紫杉醇方案	344
190. 卡铂、异环磷酰胺、依托泊苷方案 1	345
191. 卡铂、异环磷酰胺、依托泊苷方案 2	346
192. 卡铂、紫杉醇方案 1	348
193. 卡铂、紫杉醇方案 2	349
194. 卡铂、紫杉醇方案 3	350
195. 卡铂、紫杉醇方案 4	351
196. 卡铂、紫杉醇方案 5	352

197. 卡铂、紫杉醇方案 6	353
198. 卡莫司汀、伊立替康方案	354
199. 卡培他滨方案 1	355
200. 卡培他滨方案 2	356
201. 卡培他滨、拉帕替尼方案	357
202. 卡培他滨、顺铂方案 1	359
203. 卡培他滨、顺铂方案 2	360
204. 卡培他滨、伊沙匹隆方案	361
205. 来曲唑方案	362
206. 雷替曲塞、顺铂方案	363
207. 洛拉曲克方案	365
208. 米托蒽醌、异环磷酰胺、依托泊苷方案	366
209. 帕尼单抗方案	368
210. 培美曲塞方案	369
211. 培美曲塞、顺铂方案 1	370
212. 培美曲塞、顺铂方案 2	371
213. 硼替佐米方案	373
214. 曲妥珠单抗、紫杉醇方案	374
215. 塞来昔布、伊立替康方案	375
216. 沙利度胺、替莫唑胺方案	376
217. 顺铂同步放疗方案	377
218. 顺铂、替吉奥方案	378
219. 顺铂、替莫唑胺方案	380
220. 顺铂、拓扑替康方案	381
221. 顺铂、异环磷酰胺、紫杉醇方案	382
222. 顺铂、伊立替康方案 1	383
223. 顺铂、伊立替康方案 2	384
224. 顺铂、依托泊苷方案 1	385
225. 顺铂、依托泊苷方案 2	386

226. 顺铂、依托泊昔与放疗同步方案	387
227. 顺铂、紫杉醇方案 1	388
228. 顺铂、紫杉醇方案 2	389
229. 顺铂、紫杉醇方案 3	391
230. 顺铂、紫杉醇方案 4	392
231. 顺铂、紫杉醇方案 5	393
232. 舒尼替尼方案	394
233. 索拉非尼方案 1	396
234. 索拉非尼方案 2	397
235. 他莫昔芬方案 1	398
236. 他莫昔芬方案 2	400
237. 泰西罗莫司方案	401
238. 替吉奥方案	402
239. 替莫唑胺方案 1	403
240. 替莫唑胺方案 2	404
241. 替莫唑胺方案 3	406
242. 替莫唑胺同步放疗方案	407
243. 拓扑替康方案 1	408
244. 拓扑替康方案 2	409
245. 拓扑替康、依托泊昔方案	410
246. 西妥昔单抗方案	411
247. 西妥昔单抗、伊立替康方案	412
248. 异环磷酰胺、紫杉醇方案	414
249. 依西美坦方案	415
250. 紫杉醇方案	417
肿瘤内科药物不良反应的处理	418
1. 局部反应	418
2. 过敏反应	419
3. 发热	421

目 录

4. 乏力	422
5. 水肿	423
6. 粒细胞减少	424
7. 贫血	426
8. 血小板减少	428
9. 出凝血障碍	429
10. 高血压	429
11. 心脏毒性	431
12. 黏膜炎	434
13. 恶心和呕吐	437
14. 腹泻	438
15. 迟发性腹泻	439
16. 便秘	441
17. 胃肠道穿孔	441
18. 肝毒性	442
19. 肺毒性	443
20. 肾毒性	444
21. 出血性膀胱炎	445
22. 皮疹	446
23. 手足皮肤反应	446
24. 神经毒性	449
25. 血钙升高	450
26. 甲状腺功能变化	451
27. 高脂血症	452
28. 子宫内膜增厚	454
29. 骨质疏松	454
 附录	456
附录 1 实体瘤疗效评价标准(RECIST)	456

附录 2 体力状况 ECOG 评分标准	459
附录 3 草酸铂神经毒性的 Levi 分级标准	459
附录 4 药物的 FDA 怀孕分级	459
附录 5 NCI 常见毒性分级标准 3.0	460
附录 6 药物中文通用名、英文通用名和商品名及 缩写对照	469
 索引	473
一、病名-治疗方案索引	473
二、治疗方案英文名及组成药物名索引	484