

现代肿瘤 内科学

谢彦良等◎主编

现代肿瘤内科学

谢彦良等◎主编

图书在版编目 (C I P) 数据

现代肿瘤内科学 / 谢彦良等主编. -- 长春 : 吉林
科学技术出版社, 2017. 6
ISBN 978-7-5578-2700-7

I. ①现… II. ①谢… III. ①肿瘤学—内科学 IV.
①R73

中国版本图书馆CIP数据核字(2017)第162337号

现代肿瘤内科学

XIANDAI ZHONGLIU NEIKE XUE

主 编	谢彦良等
出 版 人	李 梁
责任编辑	许晶刚 王凤丽 米庆红
封面设计	长春创意广告图文制作有限责任公司
制 版	长春创意广告图文制作有限责任公司
开 本	787mm×1092mm 1/16
字 数	540千字
印 张	22
印 数	1—1000册
版 次	2017年6月第1版
印 次	2018年3月第1版第2次印刷

出 版	吉林科学技术出版社
发 行	吉林科学技术出版社
地 址	长春市人民大街4646号
邮 编	130021
发行部电话/传真	0431-85635177 85651759 85651628 85652585 85635176
储运部电话	0431-86059116
编辑部电话	0431-86037565
网 址	www.jlstp.net
印 刷	永清县晔盛亚胶印有限公司

书 号	ISBN 978-7-5578-2700-7
定 价	78.00元

如有印装质量问题 可寄出版社调换

因本书作者较多,联系未果,如作者看到此声明,请尽快来电或来函与编辑部联系,以便商洽相应稿酬支付事宜。

版权所有 翻印必究 举报电话:0431-85677817

编 委 会

- 主 编 谢彦良 河南省内乡县人民医院
陈小芹 潍坊市中医院
牛 虹 郑州大学附属肿瘤医院 (河南省肿瘤医院)
王文文 潍坊市中医院
宋晓烨 山东省军区门诊部
王 健 潍坊市中医院
- 副主编 张 洁 山东省军区门诊部
丰爱红 山东省莒县人民医院
王留兴 郑州大学第一附属医院
杨 峰 郑州大学附属肿瘤医院 (河南省肿瘤医院)
刘怀民 郑州大学附属肿瘤医院 (河南省肿瘤医院)
唐静雯 郑州大学附属肿瘤医院 (河南省肿瘤医院)
周浩本 郑州大学附属肿瘤医院 (河南省肿瘤医院)
李华华 郑州大学附属肿瘤医院 (河南省肿瘤医院)
宋 波 中国人民解放军 71887 部队医院
史 松 新疆医科大学第五附属医院
郝秀娟 潍坊市中医院
牛术仙 潍坊市中医院
余慧青 重庆市肿瘤研究所

目 录

第一章 肿瘤内科治疗总论	(1)
第一节 如何认识肿瘤	(1)
第二节 肿瘤内科涵盖内容	(2)
第三节 肿瘤内科规范治疗	(3)
第二章 肿瘤内科遵循的基本原则	(5)
第一节 多学科综合治疗	(5)
第二节 肿瘤的个体化治疗	(7)
第三节 肿瘤化疗原则	(9)
第三章 常见抗肿瘤药物的不良反应	(14)
第一节 抗肿瘤药物的心脏毒性	(14)
第二节 抗肿瘤药物诱发的弥漫性肺泡损伤	(16)
第三节 抗肿瘤药物的肝脏毒性	(17)
第四节 抗肿瘤药物的肾毒性	(20)
第五节 抗肿瘤药物的血液学毒性	(23)
第六节 抗肿瘤药物的神经毒性	(25)
第七节 化疗对女性生殖功能的影响	(29)
第八节 抗肿瘤药物的过敏反应	(32)
第九节 皮肤黏膜毒性	(36)
第四章 实体瘤分期	(37)
第一节 实体瘤分期的类型	(37)
第二节 肿瘤分期的内容	(37)
第五章 实体肿瘤的疗效评价标准	(39)
第六章 肿瘤姑息治疗	(43)
第一节 恶性肿瘤姑息治疗	(43)
第二节 癌 痛	(44)
第三节 乏 力	(47)

第四节 厌食和恶病质	(48)
第五节 恶心、呕吐	(48)
第六节 便秘	(49)
第七节 谵妄	(50)
第八节 抑郁症	(51)
第九节 焦虑	(51)
第七章 原发性支气管肺癌的诊断与治疗	(53)
第八章 食管癌的诊断与治疗	(65)
第九章 胃癌的诊断与治疗	(70)
第十章 腹腔镜胃恶性肿瘤手术操作指南	(77)
第十一章 腹腔镜胃恶性肿瘤手术方法规范	(81)
第一节 腹腔镜远端胃癌根治术	(81)
第二节 腹腔镜近端胃癌根治术	(83)
第三节 腹腔镜根治性全胃切除术	(84)
第十二章 大肠癌的诊断与治疗	(87)
第十三章 原发性肝癌的诊断与治疗	(91)
第十四章 经皮肝脏肿瘤射频消融治疗指南	(98)
第十五章 原发性肝癌规范化病理诊断指南	(106)
第十六章 胰腺癌的诊断与治疗	(111)
第十七章 胰腺癌临床诊治最新指南	(115)
第十八章 常见肿瘤标志物临床应用指南	(122)
第十九章 肿瘤相关静脉血栓栓塞症预防与治疗专家指南	(125)
第二十章 肿瘤营养学指南及实践	(131)
第二十一章 肿瘤临床治疗与康复实践	(134)
第一节 肝动脉化疗与栓塞治疗肝癌的疗效分析	(134)
第二节 甲状腺微小乳头状癌颈淋巴结转移危险因素	(136)
第三节 癌痛患者爆发性疼痛的研究现状及临床策略	(137)
第四节 内镜下黏膜剥离术治疗早期胃癌的研究进展	(139)
第二十二章 精准医学与肿瘤治疗	(143)
第一节 精准医学的发展与内涵	(143)
第二节 精准医学与肿瘤学	(147)
第二十三章 中药药对在临床康复中的应用	(150)
第一节 消化系统疾病	(150)
第二节 头面五官疾病	(153)

第三节 呼吸系统疾病	(154)
第四节 心血管系统疾病	(156)
第五节 脑血管系统疾病	(157)
第六节 泌尿系统疾病	(158)
第七节 糖尿病及内分泌系统疾病	(159)
第八节 妇科疾病	(159)
第九节 风湿免疫系统疾病	(161)
第十节 结石治疗	(161)
第十一节 肿瘤治疗	(162)
第十二节 其他治疗	(163)
第二十四章 中医膏方与肿瘤康复	(164)
第二十五章 临床放射治疗技术	(171)
第一节 放射治疗的适应证与禁忌证	(171)
第二节 放射治疗方式	(173)
第三节 放射治疗技术	(175)
第四节 放射治疗实施过程中的临床问题	(177)
第五节 放射反应与放射损伤	(181)
第六节 加温治疗	(185)
第七节 放射治疗与化学治疗的并用	(187)
第八节 放射治疗与分子靶向治疗	(190)
第九节 放射治疗与放射增敏剂	(191)
第二十六章 PET/CT 在颅内及头颈部肿瘤的应用	(193)
第一节 颅内肿瘤	(193)
第二节 鼻咽癌	(199)
第三节 口咽癌	(203)
第四节 甲状腺癌	(205)
第二十七章 PET/CT 在肺癌的应用	(209)
第一节 概述	(209)
第二节 肺癌 PET/CT 显像	(214)
第三节 肺癌 PET/CT 诊断与鉴别诊断	(218)
第二十八章 PET/CT 在乳腺癌的应用	(222)
第一节 概述	(222)
第二节 PET/CT 影像特征	(225)
第三节 临床应用价值	(226)

第二十九章 肿瘤免疫及其检测	(233)
第一节 肿瘤抗原	(233)
第二节 机体抗肿瘤免疫的机制	(236)
第三节 肿瘤逃避机体免疫攻击的机制	(237)
第四节 肿瘤的免疫学检测	(239)
第五节 肿瘤标志物的检测	(239)
第六节 常见肿瘤标志物的临床应用	(246)
第三十章 抗肿瘤药物的合理使用	(261)
第一节 抗肿瘤药物分类	(261)
第二节 抗肿瘤药物作用机制	(261)
第三节 抗肿瘤药物使用原则	(262)
第四节 抑制核酸 (DNA 和 RNA) 生物合成的药物	(262)
第五节 直接破坏 DNA 结构与功能的药物	(267)
第六节 干扰转录过程阻止 RNA 合成的药物	(271)
第七节 影响蛋白质合成与功能的药物	(273)
第八节 影响激素平衡的药物	(275)
第九节 影响骨代谢药	(277)
第十节 分子靶向药物	(278)
第十一节 免疫调节药物	(282)
第十二节 抗肿瘤辅助治疗药物	(287)
第十三节 肿瘤用药常见问题及解答	(297)
第三十一章 肿瘤患者常见症状的护理	(302)
第一节 恶心、呕吐的护理	(302)
第二节 疼痛的护理	(305)
第三节 疲劳的护理	(314)
第四节 口腔合并症的护理	(317)
第五节 便秘、腹泻的护理	(323)
第六节 凝血功能障碍的护理	(327)
第七节 恶性积液的护理	(333)
第八节 上腔静脉症候群的护理	(335)
参考文献	(339)

第一章 肿瘤内科治疗总论

第一节 如何认识肿瘤

肿瘤是生物体内正常细胞在内因和外因长期作用下,由正常细胞逐渐转化为具有过度增殖能力的异常细胞,并对机体正常器官生理活动产生破坏作用,导致死亡,不同器官组织肿瘤发生的内在因素和外在因素各异,临床表现各不相同,但目前世界卫生组织(WHO)和全球专家都有一个共识是肿瘤发生是一个漫长过程。据统计多数人体肿瘤的临床前期为8~20年,有可能达到30~40年。已经清楚地认识到结肠癌、乳腺癌、宫颈癌等肿瘤发生发展的过程,均有一个细胞增殖后发生细胞分化和不典型增生的癌前病变过程,然后再进展为原位癌,再进一步发生早期浸润,最后发展到转移癌、危及生命。WHO 2006年已经把肿瘤定位为一种可控慢性疾病。只要我们早期诊断、积极治疗,一定可以使其成为与高血压、心脏病一样的可控慢性疾病。

肿瘤发生的危险因素与以下五个方面有关:

1. 衰老。衰老是肿瘤发生最主要的危险因素。流行病学调查,肿瘤患者中65岁以上老年人占60%以上。随着人寿命的增加,肿瘤发病率有明显上升趋势。从50岁开始其发病率明显增加,65岁后上升加快,至80岁达高峰。老年人肿瘤发病率是中青年人的11倍。为什么老年人肿瘤发病率增高,这与细胞衰老有直接关系。衰老使染色体不稳定,细胞抗氧化应激反应及集体免疫监视作用减低,使肿瘤易于发生、发展。

2. 环境污染。包括室外污染和室内污染。室外污染常由于人口增加,伴随城市化和工业化。由人类活动产生大量有毒有害气体和物质,直接对人体产生危害,诱发机体正常细胞癌变。室内污染常源于装修和建筑材料,如甲醛、苯、氡,其次是工业和生活废物对人的污染以及从事有毒有害工种的职业暴露等。

3. 不良生活习惯。包括吸烟、酗酒,不健康饮食习惯,如高脂肪、高热量摄入,缺乏运动等。

4. 感染。某些慢性感染疾病与某些癌症关系密切。如乙肝、丙肝病毒与肝癌,幽门螺杆菌与胃癌,人乳头瘤病毒与宫颈癌,EB病毒感染与鼻咽癌和淋巴瘤等。

5. 遗传。约10%的肿瘤患者有遗传倾向。

第二节 肿瘤内科涵盖内容

一、肿瘤诊断

肿瘤的诊断由多学科（如内科、外科、病理科、放射科和核医学科等）共同完成。但肿瘤内科常常是患者最先就诊的科室，是肿瘤诊断的门户。因而肿瘤内科医师必须熟知肿瘤发生的初始症状、体征及化验指标，寻踪追迹，使患者肿瘤能被早期发现、早期治疗以获得最佳的预后。

二、肿瘤内科治疗

肿瘤内科治疗主要指药物治疗，治疗肿瘤药物分以下几类：化疗药物，具有细胞毒作用药物；内分泌治疗药物，如雌激素或拮抗雌激素药物；生物治疗药物，包括分子靶向治疗，如单克隆抗体、酪氨酸激酶抑制剂等；细胞因子如干扰素、白介素 - 2、促造血细胞增殖药物如粒巨噬细胞集落刺激因子（GM - CSF）、粒细胞集落刺激因子（G - CSF）、红细胞生成素（EPO）、促巨噬细胞增殖药物（TPO 或白介素 - 11）以及对部分肿瘤开展的基因治疗药物。

其适应证包括以下几个方面：

1. 对于造血系统肿瘤。因其为全身性疾病，化疗是主要治疗手段。
2. 对于化疗敏感肿瘤。如睾丸癌、部分淋巴瘤、小细胞肺癌，化疗为根治性治疗，部分患者可治愈。
3. 复发肿瘤的解救性治疗。对于手术、放化疗后肿瘤的复发或转移，如大肠癌、乳腺癌、肺癌、化疗常为姑息性治疗，但少数肿瘤如早期大肠癌、部分淋巴瘤、卵巢癌化疗仍可治愈部分患者。
4. 姑息治疗。肿瘤既然作为一种慢性病，如某些肿瘤不能根治，我们目前也可能像治疗高血压、冠心病、糖尿病一样在患者可以承受的限度内对肿瘤患者进行长期或间断治疗，使其能保持良好生活质量，甚至长期正常工作。目前一些肿瘤如慢性白血病、低度恶性淋巴瘤、浆细胞瘤、老年乳腺癌、前列腺癌患者均能长期带瘤生存。使患者与肿瘤长期处于一种可控制的“和平共处”阶段。长期保持患者良好生活质量，这种姑息治疗也被越来越多的肿瘤内科医师和患者接受。

姑息治疗对于那些难于控制、进展的恶性肿瘤还有另外一种含义。它可控制晚期癌症患者疼痛、减轻痛苦、维护患者生存尊严。控制癌症患者的疼痛是肿瘤内科一项重要内容。

此外，姑息治疗还包括控制骨转移、支持治疗、中医治疗等许多内容，因而世界卫生组织把姑息治疗定为癌症四项基本处理之一。

5. 手术和放疗后辅助治疗。对于大肠癌、乳腺癌、卵巢癌、骨肉瘤等在手术或放疗后给予化疗或内分泌药物治疗，可以减少复发、提高治愈率。

6. 手术前的新辅助治疗。对于直肠癌、乳腺癌、非小细胞肺癌、头颈部肿瘤、骨肉瘤，可使用术前新辅助化疗，减轻肿瘤负荷，清除体内微小转移灶、降低术前分期，判

明肿瘤对药物敏感性,提高RO手术切除率,保留器官及其功能。

7. 同步放化疗。放疗同时应用化疗药物可提高肿瘤对放疗敏感性,提高放疗对肿瘤局部疗效,同时对部分头颈部肿瘤、小细胞肺癌可减低远处转移率、复发率,提高治愈率。

8. 肿瘤急症的抢救性化疗。对于某些化疗敏感性肿瘤引起肿瘤急症,如淋巴瘤引起上腔静脉压迫、脊髓压迫,生殖细胞引起的脑转移、白血病引起急性肾衰竭等,化疗可明显缓解急性症状,挽救患者生命。

9. 化疗并用靶向治疗。近年随着肿瘤分子生物学研究飞速发展,开发出许多针对肿瘤生物反应的靶向治疗药物。目前研究较多的如表皮生长因子受体单抗——西妥昔单抗和化疗并用治疗转移性大肠癌、头颈部肿瘤。血管内皮生长因子单抗——贝伐珠单抗与化疗并用治疗大肠癌、非小细胞肺癌,赫赛汀(曲妥珠单抗)与化疗并用治疗转移性乳腺癌、胃癌,在临床上取得了肯定的疗效,有效延长了患者的生存时间。

10. 从单纯治疗肿瘤逐步进展到预防肿瘤。目前全球的医生均有一个共识,肿瘤是一种慢性病,是可以预防的。如通过戒烟或减轻环境污染,可以大大降低肺癌的发病率。提倡健康生活方式,适当体育锻炼,健康饮食可以减少乳腺癌、大肠癌的发生风险。而目前正在临床应用的人乳头瘤病毒(HPV)疫苗预防女性宫颈癌已在大规模全球性的试验中获得成功,将大大降低宫颈癌的发生。因而通过不断的研究进一步揭示肿瘤发生的分子生物学机制,不久的将来我们会针对癌症发生不同重要生物学步骤开展相应的预防性措施,预防肿瘤的发生将会逐步取得重大进展。这也是肿瘤内科医师工作的重要内容之一。

第三节 肿瘤内科规范治疗

肿瘤内科规范化治疗是依据肿瘤发生部位、病理类型、TNM分期,按照美国国家综合癌症网(NCCN)肿瘤治疗指南进行治疗。

1. 肿瘤TNM分期。对肿瘤进行准确分期非常重要。它有助于正确制订治疗方案及评价治疗方案的效果,判定不同分期和治疗方法的预后,帮助不同国家、地区医生间信息交流,TNM是国际公认分期系统:T代表原发肿瘤的大小和浸润程度,N代表局部淋巴结受侵程度,M代表远处转移情况。癌症早期常为局部肿瘤,中期或中晚期有局部淋巴结侵犯,晚期有远处转移。不同分期有不同的治疗方案及预后。因而在肿瘤诊断时进行TNM分期及在疾病进展后行TNM再分期,对确定肿瘤治疗方案、判断预后有重要意义(详细实体瘤TNM分期见后面章节)。

2. NCCN肿瘤治疗指南。多年来,医生治疗患者多根据临床经验进行治疗,疗效常受医生个人经验的局限。自20世纪90年代以来,临床引入了循证医学概念,即医生的治疗方案应来源于大宗、可靠的、随机对照临床试验结果,循证医学的证据作为医疗指南极大地规范了医生的医疗行为,并取得了明显的医疗进步。1995年NCCN成立,它是由美国21所世界一流癌症中心组成的权威学术组织,其主要任务是将临床上最新的可靠试验结果转化为临床应用指南,为I临床医师和患者提供最好的决策。10多年来,NCCN制

定、更新、发布了 100 多项临床实验指南。这些指南已成为各国肿瘤临床治疗的标准和参考。2006 年中国抗癌协会临床肿瘤协作中心 (Chinese Society of clinical Oncology, CSCO) 成功与美国 NCCN 合作引进了 NCCN 标准并使其本土化, 制定了 NCCN 中国版, 正受到越来越多中国医生的欢迎, 作为 I 临床诊疗的常规, 提高了我国医生肿瘤治疗的规范化水平。

作为肿瘤内科医师, NCCN 指南本土化是我们临床诊治的基础, 我们要好好学习, 认真遵循其基本原则。但另一方面, NCCN 指南只是既往治疗经验的总结, 临床医师在工作中还要不断探索, 总结新的经验, 进一步发展和本土化, 使越来越多患者受益于肿瘤规范治疗。

第二章 肿瘤内科遵循的基本原则

第一节 多学科综合治疗

在肿瘤治疗中,采用任何单一治疗方法治疗肿瘤,很难达到理想的根治效果,尽管某种治疗手段,在一种肿瘤的治疗中可能占据主导地位,但是不能代替综合治疗。各种治疗方法都有利有弊,不同的肿瘤、同一肿瘤的不同阶段以及患者不同的个体情况对于手术治疗、放射治疗、化学治疗和生物治疗等的要求与效果也存在很大差异。

一、外科手术治疗

手术是一种机械手段,局部病变可彻底治疗,不存在化疗耐药、放疗不敏感等问题,是治疗肿瘤的重要手段。主要适用于肿瘤病变比较局限,能够做根治性或者完整切除的患者。对于相对比较早期的患者,它的治疗效果非常好。对于一些中期的患者,手术治疗也是很重要的治疗方法。部分晚期患者可以通过姑息性手术改善症状、提高生活质量。但由于绝大多数肿瘤是一种全身性疾病,局部治疗手段有其局限性,无法治疗远处可能存在的较小的转移病灶或者微量的肿瘤细胞,所以应该与化疗等治疗配合进行。

二、化学治疗

化疗是一种全身性药物治疗手段,对原发灶、转移灶和亚临床转移灶均有治疗作用。化疗药物的选择性差,对正常器官组织亦有一定损害,会出现不同程度的毒副作用。化疗是否抑制患者的免疫功能,需视肿瘤的生物学行为、用药的种类、时间和患者自身免疫状态等不同而有区别,对于许多肿瘤,有效的化疗通过杀死肿瘤细胞,还可以提高患者的免疫功能。肿瘤细胞耐药等原因可以导致化疗失败。近年来,随着新的化疗药物的出现和化疗方法的不断进展,许多肿瘤的化疗效果得到明显提高,有些肿瘤如淋巴瘤、睾丸肿瘤等通过化疗可以治愈,因此化疗作为一种全身性治疗手段,在肿瘤的综合治疗中占有非常重要的地位。

三、放射治疗

不同肿瘤细胞对放射线具有不同的敏感性,放疗作为治疗肿瘤的一个重要手段,对许多肿瘤可以产生很好的治疗效果,但是对不敏感的肿瘤不适合。对某些器官,放疗的不良反应较大,受剂量限制而不能达到最佳效果。近年,随着放射治疗方法、设备的改进,如适形调强放疗,相对不良反应减少、疗效增强。放疗作为一种局部治疗手段,主要用于肿瘤局部肿块的控制,在肿瘤的综合治疗中占有很重要的地位。

四、生物治疗

1. 小分子靶向药物治疗。针对分化群(CD)分子、膜受体信号转导、蛋白酶、基因、血管形成、免疫细胞等靶位,设计相应药物(单抗或小分子等)、病毒或细胞,用于

肿瘤的治疗即为生物靶向治疗。单独应用有确切疗效,与其他治疗手段同时或序贯应用可能增效;对正常造血、免疫和主要器官功能没有明显毒性。随着对肿瘤发生发展分子机制的深入研究和生物技术的发展,分子靶向治疗药物的成功应用是肿瘤生物治疗的一个重大进展,生物治疗已经成为肿瘤综合治疗中的第四种模式,越来越受到重视。

2. 免疫治疗。分主动免疫治疗和被动免疫治疗。免疫治疗主要应用肿瘤疫苗治疗,其原理通过肿瘤疫苗激活患者的自身免疫系统,达到清除肿瘤的目的。疫苗分为灭活自体肿瘤或培养肿瘤细胞,或用基因工程疗法将肿瘤细胞特异基因或蛋白导入患者自身免疫细胞内,如树突状细胞制成基因修饰疫苗,增强疫苗抗原性,提高受体免疫细胞对抗肿瘤的反应。

3. 基因治疗。肿瘤的发生与正常细胞突变有关,这种突变常与正常细胞内某些监控正常细胞生物反应步骤的基因发生突变或灭活有关。基因治疗通过腺病毒作为载体,把正常基因转染入肿瘤细胞内,以达到控制肿瘤增殖,诱导其凋亡目的。目前大多处于实验阶段,国内上市的 p53 基因、热休克蛋白等基因治疗药物有一定疗效。

4. 介入治疗(介入疗法)。在影像学方法的引导下,对肿瘤进行局部治疗。它在增强治疗效果,提高患者生存质量,延长患者生存时间,减轻医源性痛苦等方面显示了优势。肿瘤介入治疗目前包括两大类:血管性介入治疗与非血管性介入治疗。

(1) 血管性介入治疗:在肿瘤供血动脉内灌注抗癌药物及血管栓塞性物质,使药物直接作用于病变局部,提高病变局部药物浓度,从而提高治疗效果,减少药物对全身的不良反应。如同时行肿瘤供血动脉栓塞,阻断肿瘤部位血流,可以进一步提高药物在局部的作用时间和免疫功能。但这种治疗对心、肝、肾功能损害严重,全身状况严重衰竭,不能耐受药物不良反应的患者不适合。

(2) 非血管性介入治疗:目前应用较多的有:抗癌药物直接注射至癌肿内,如癌肿内无水乙醇注射、癌肿内放射性核素粒子注射、射频、氩氦刀等都是通过直接杀灭瘤细胞,促进癌细胞组织蛋白变性坏死达到治疗目的。

5. 温热疗法(热疗)。以加温的方式治疗肿瘤。温热疗法分为全身和局部两种。由于全身温热疗法受技术设备的限制,不良反应和并发症较多,应用较少。热疗的治癌机制是使肿瘤内温度达到 42.5°C 左右,激发脂质过氧化反应,损伤和破坏癌细胞的膜性结构致其死亡。热疗与放疗或化疗并用能提高疗效。

6. 中医中药治疗。中医中药是祖国的宝贵遗产,在中华民族几千年文明史中,对保护民族健康发挥了巨大作用。近年,通过现代科学手段的研究,取得了如亚砷酸治疗急性早幼粒细胞白血病等世界瞩目的研究成果。中医中药在肿瘤综合治疗中起了重要作用。那么,肿瘤患者如何接受中医中药治疗,什么时期应用对患者最有利是非常常见的问题。中医中药治疗模式简单概括为两种:辨证论治和辨病治疗。

(1) 辨证论治:辨证论治是中医治疗核心,肿瘤患者常辨证为气虚、阳虚、阴虚、血瘀等,临床治疗中常用解毒、活血、软坚、化痰配合益气、滋阴等扶正祛邪治疗,充分体现个体化治疗,也是今后研究方向。

(2) 辨病治疗:根据某种疾病大多数患者的症候,固定用一种或几种重要治疗处方或药物,多以某种病为主要治疗适应证。根据多年中西医医师在肿瘤防治方面的临床研

究, 中医中药在肿瘤治疗中的治疗作用目前主要体现在以下几个方面:

1) 配合手术、放疗、化疗应用, 可促进患者康复, 减轻放、化疗毒性反应, 增加疗效。

2) 对于晚期不能耐受放化疗的患者, 可在一定程度上控制肿瘤发展, 减轻临床症状, 延长生存时间, 提高生活质量。

3) 在高危人群中应用, 可以预防和减少肿瘤发生, 如目前西方正在研究绿茶、姜黄的预防肿瘤作用。单独应用中医中药治疗肿瘤, 特别用于有放、化疗和手术适应证的肿瘤是不妥当的, 因为中医中药自身治疗特点是起效慢, 直接杀灭肿瘤作用低, 常常会延误病情。中医中药作为肿瘤综合治疗中一部分有其重要地位, 但在目前情况下, 除晚期患者姑息治疗外, 不宜单独用于治疗肿瘤。

综上, 肿瘤综合治疗涉及肿瘤外科、肿瘤内科、放射科、放射治疗科、核医学科、中医科等多个科室, 只有把上述各学科治疗肿瘤的最先进理念科学、有序地结合在一起, 按患者不同病症分不同病情, 以某一学科为主, 辅以其他学科顺序治疗, 才能达到最好疗效。早中期肿瘤以肿瘤外科手术为主, 化学治疗和生物治疗为辅, 肿瘤内科、放疗科、放射治疗科多作为早中期肿瘤手术后辅助治疗。手术亦可作为复发、转移晚期肿瘤的抢救治疗和姑息治疗。在不同肿瘤分期以不同科室治疗为主。国内一些医院常有单一科室从头到尾的治疗肿瘤, 这种模式是小作坊式的, 极不可取。

第二节 肿瘤的个体化治疗

个体化治疗是指医生需根据肿瘤在生物学上的不同特点, 对不同药物的疗效差异、患者年龄、预期寿命、重要器官对治疗的耐受程度、患者期望的生活质量及个人经济状况综合考虑, 设计出在多学科综合治疗方案基础上的个体化治疗策略。这是当今世界肿瘤治疗上最先进的理念。迄今为止, 许多生物靶向治疗药物都显示出个体化治疗的特点, 如吉非替尼、埃罗替尼治疗非小细胞肺癌, 在亚洲人种、女性、不吸烟的腺癌患者中疗效最好, 而对于男性吸烟的非亚裔患者疗效差。而最近分子生物学研究进一步揭示了上述两药对于肺腺癌细胞表皮生长因子受体外显子 19 - 22 突变者疗效最好, 而上述突变在亚洲不吸烟肺癌患者中突变率高。这充分说明同一种药物对不同肺癌患者个体治疗效果不一, 需区分对待。而伊马替尼 (格列卫) 既能治疗慢性粒细胞白血病亦能治疗胃肠间质细胞瘤就是异病同治的最好例子。现代医学强调个体化治疗的原因如下:

一、同一肿瘤不同个体之间基因表达不同

肿瘤发生是环境与宿主间多种因素相互作用的结果, 是人体多种基因突变的结果, 具有多阶段、缓慢发展的特性。患同一种肿瘤的不同个体之间尽管组织病理学形态类似, 但导致变异发生的基因突变和频率是有很大的不同的, 简而言之尽管人类基因组计划已经把人类的基因组详细破解, 不同人种基因都是一致的。但是每个基因在不同个体都在基因序列和结构方面存在微小差异, 其中最主要的是单核苷酸多态性 (SNP), 具体人类基因组中有 106 SNP, 这些 SNP 构成人类之间各种表型和生理功能差异, 同时也构成不同个体间对于疾病包括肿瘤的易感性, 对药物的敏感性及不良反应等方面的差异。在此基

基础上,可进行不同个体 DNA、RNA 和蛋白质水平的分子分型,在 DNA 水平、SNP 和比较基因组杂交技术可筛查 DNA 拷贝数改变,全基因组甲基化、乙酰化和选择剪接核式分析,对 DNA 变化进行分子分型。目前,在基因转录水平(RNA)的表达谱分析处于核心地位。对于肿瘤进行 RNA 水平分子分型是目前临床研究的主要趋势。Bernards 对于 295 例年龄 <51 岁,肿瘤直径 $<5\text{cm}$ 的乳腺癌患者进行肿瘤组织表达谱分析,发现 70 个基因,按其表达谱分为高危、低危 2 组,据此预测患者预后的准确率高于所有现存的临床和组织等指标。随着欧洲五家肿瘤中心联合对上述结果进行大规模临床实验研究,证实了其准确性。目前美国食品药品监督管理局(FDA)已正式批准这一表达谱用于临床检测。另一临床应用判断乳腺癌危险度为基因分型 DX 系统,由 21 个与癌和癌转移有关及 5 个对照基因的信使 RNA 芯片组成。按表达高低分为 0~100 分。 ≥ 31 分为高危复发, <16 分为低危复发,中间为中危复发。

二、同一肿瘤不同个体对药物的反应不同

同一种肿瘤患者由于其某种基因表达差异对同一种药物有不同疗效。如非小细胞肺癌患者 DNA 修复基因中 ERCC1(DNA 切除交叉互补组 1)基因表达高者对铂类药物疗效差,因为铂类药物是通过交联至肿瘤细胞内 DNA 链引起 DNA 复制错误最终导致细胞凋亡。而 ERCC1 高表达者修复 DNA 错配功能强,因而减轻了铂类药物作用。另外如非小细胞肺癌患者对于吉非替尼的疗效,吉非替尼是表皮生长因子(EGFR)酪氨酸激酶的选择性小分子抑制剂,可阻止 EGFR 激活后启动的肿瘤细胞增殖和抗凋亡信号传导。研究表明亚裔女性、不吸烟患者有效率为 28%,而欧美白种人仅为 10%。这种差异是由于表皮生长因子基因 18~21 外显子突变率不同,在亚裔患者突变率明显高于欧美人。在其他肿瘤中也存在不同种族或不同个体某些基因表达差异,因而导致对同一药物疗效不同。

三、患者年龄和预期寿命不同而导致治疗方案选择不同

年轻和年老患者选择治疗方案有所不同,对 70 岁以上及 70 岁以下患者选择方案应予以区别。对年轻患者应选择较积极方案,希望争取患者获得较长生存期。而对于 70 岁或更年长者,因其已接近或超过人类平均生存期,可适当选择相对缓和的方案,避免因过度治疗反而缩短患者生存期。但是需指出每个人的时钟年龄(指户籍年龄)和生理年龄(指衰老程度、脏器功能)并不完全一致,对于生理年龄年轻者仍需相对积极治疗。

四、不同患者其脏器功能不同而对治疗耐受程度有差异

对于有重要脏器(如心、肝、肾、造血系统)功能减退或有并发症患者,临床治疗需考虑不能因治疗加重脏器功能损害,如有严重心力衰竭(心衰)的患者选择应用蒽环类药物(如阿霉素、柔红霉素)应特别慎重。蒽环类药物累积可加重或诱发心衰。慢性肾衰竭患者应用主要从肾脏排出的药物时亦应慎重并调节剂量(以下章节会详细介绍)。

五、不同患者因宗教信仰、心理承受能力、社会经济状况不同而选择不同的治疗方案

医生选择治疗方案时要充分考虑患者宗教信仰、对生命的看法、对治疗的期望值、个人对疾病的心理承受能力、家庭和个人经济收入不同等因素,并与家属和患者充分沟通,共同选择最适宜方案,特别强调治疗方案选择要有患者和家属积极参与。

近 20 年来随着医学研究的进步,肿瘤内科治疗得到飞速发展。在今后数十年中,对

肿瘤的综合治疗和个体化治疗将成为肿瘤治疗的主导方向，人类彻底征服肿瘤也将为时不远。

第三节 肿瘤化疗原则

近半个多世纪以来肿瘤内科治疗取得很多重大成果，成为根治肿瘤的方法之一，在常见肿瘤的综合治疗中起着举足轻重的作用。

1957年环磷酰胺和5-氟尿嘧啶(5-Fu)临床应用，对一些实体瘤产生了疗效，肿瘤化疗受到广泛重视。70年代初顺铂和多柔比星上市，肿瘤治疗疗效有了进一步提高。肿瘤内科治疗在睾丸肿瘤、滋养细胞肿瘤和儿童白血病取得根治性疗效。近十余年来随着抗肿瘤新药不断进入临床，包括作用于肿瘤信号传导通路蛋白的靶向药物使一些晚期肿瘤患者生存时间得到明显延长。随着研究的不断深入，新药和新疗法的不断涌现，人们有理由相信抗肿瘤药物治疗已经和手术治疗、放射治疗并列，成为防治肿瘤的三个主要手段之一。

肿瘤治疗目前已进入综合治疗的时代，内科治疗首先应遵循整体综合治疗的计划，有计划地、合理地在特定的阶段进行。对于早期病例，在手术治疗后辅以药物或免疫治疗，可延缓肿瘤复发或达到根治。医生的任务是如何掌握和安排各种有效的治疗手段，提高疗效、治愈更多患者。内科治疗着眼于全身，通过药物治疗最大限度地杀伤肿瘤细胞和增强机体的免疫功能。等到比较局限的时候应当采用手术或放疗以进一步消灭残存的肿瘤，并积极扶正以争取治愈。

下面简单介绍抗肿瘤药物分类及使用原则。

一、抗肿瘤药物的分类

目前抗肿瘤药物临床常用的大约80余种。既往抗肿瘤药物皆根据其来源和作用机制进行分类。一般分为烷化剂、抗代谢药、抗生素、植物药、激素和其他(包括铂类、门冬酰胺酶、靶向治疗药物等)六大类，未包括生物反应剂和基因治疗。这种分类尚不能概括目前抗肿瘤药物的发展。另一分类是根据药物作用的分子靶点分为：①作用于DNA化学结构的药物(包括烷化剂、蒽环类和铂类化合物)；②影响核酸合成的药物(主要是抗代谢药)；③作用于DNA模板影响DNA转录或抑制DNA依赖RNA聚合酶而抑制RNA合成的药物；④影响蛋白质合成的药物(如高三尖杉酯碱、紫杉类、长春碱和鬼臼碱类等)；⑤其他类型的药物(如激素、门冬酰胺酶、维A酸类化合物、靶向治疗药物等)。但目前抗肿瘤药物发展很快，以上分类多不能概括现有的药物和即将进入临床的药物。

二、抗肿瘤化疗药物合理应用

常见肿瘤根据内科治疗水平分为4类，即可根治的肿瘤、可能根治的肿瘤、有姑息疗效的肿瘤、配合手术/放疗可提高治愈率的肿瘤。针对不同分类肿瘤，采用不同方案治疗。为了增强抗肿瘤疗效，对于可以采用积极治疗的患者，化疗方案多为联合化疗或化疗联合靶向治疗。对于体质弱不能耐受积极治疗的患者采用单药治疗或最佳支持治疗。化疗药联合应注意以下几个方面。