

临床肿瘤化学 药物的治疗

LIN CHUNAG ZHONG LIU HUA XUE YAO WU DE ZHI LIAO

朱琳燕◎编著

云南出版集团公司
云南科技出版社

临床肿瘤化学药物的治疗

朱琳燕 编著

云南出版集团公司
云南科技出版社

图书在版编目 (CIP) 数据

临床肿瘤化学药物的治疗 / 朱琳燕编著. -- 昆明 :
云南科技出版社, 2014.6

ISBN 978-7-5416-8161-5

I . ①临… II . ①朱… III . ①肿瘤—药物治疗 IV .
① R730.53

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2014) 第 134078 号

责任编辑: 欧阳鹏

封面设计: 涂文静

责任校对: 叶水金

责任印制: 翟 苑

云南出版集团公司

云南科技出版社出版发行

(昆明市环城西路 609 号云南新闻出版大楼 邮政编码: 650034)

南漳县金鑫印务有限责任公司 全国新华书店经销

开本: 880mm×1230mm 1/32 印张: 10.375 字数: 300 千字

2016 年 3 月第 1 版 2016 年 3 月第 1 次印刷

定价: 62.00 元

前言

如今，广大医生已达共识，在各种肿瘤治疗中，单纯手术并不能大幅度提高患者的生存率，必须结合其他辅助治疗。除了手术之外，化疗必不可少，尤其是术前化疗。

大多临床外科医生对术前化疗心存畏惧，担心术前化疗会降低患者的抵抗力，影响术后患者切口的愈合。事实上，术前化疗是相当安全、也是非常有效的。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，降低肿瘤临床分期，减轻肿瘤与周围组织的粘连，提高手术切除率和生存率；而且术前化疗可以控制术前存在的微小转移灶及亚临床病灶，并能抑制由于手术引发的促肿瘤生长刺激因子的产生，及癌细胞形成具有抗化疗药物特性的克隆，降低肿瘤的复发率和增加术后抗肿瘤药物的敏感性，并且可以控制医源性转移。

在切断肿瘤周围的血管和淋巴管之前给药化疗，可以在手术区域保持一定的化疗药物的血药浓度，对肿瘤细胞保持一定的持续杀伤力，减少癌转移。手术后，由于原发灶的血液供应被改变，瘢痕及粘连肉芽组织的生成使得化疗药物无法正常到达原发灶的残留病灶处，或者于局部无法达到有效的抗肿瘤浓度，因而术后化疗的疗效有所下降，而术前化疗有着明确的效果。

临床大多数非肿瘤专科医生没有足够的化疗经验，无法开出规范的肿瘤化疗处方，这是术前化疗难以开展的最主要原因之一。有鉴于此，我们特意编写了本书。在这本书中，我们详细列出了各种肿瘤相应的化疗处方，并详细列明化疗的不良反应及处理方法。化疗是肿瘤治疗的一个最重要手段，对肿瘤患者的化疗应遵循规范化、个体化、综合治疗的原则，这也是本书要表达的一个理念。

本书收集了近几年来临床常用、有效的处方，并介绍了相关化疗新药。简明、实用、规范、便览是本书的特色，按照本书的描述，非肿瘤专科医生也可以很快开出处方，同时能对化疗过程中可能出现的不良反应有预见，并做出针对性的处理。我们希望非肿瘤专科医生因为本书而时化疗能有充分的认识 and 信心，从而更好地为患者服务。

参加本书编写的均为临床一线的专科医师，他们从事肿瘤的临床医疗和教学工作，积累了丰富的临床经验。然而临床医学的发展日新月异，限于作者的水平，本书错误之处恐难避免，对此，尚祈同道赐教指正。

目 录

第一篇 总 论	1
第一章 肿瘤内科工作程序	2
第二章 化学治疗的基本原则和临床应用	6
第一节 化学治疗的基本原则	6
第二节 化学治疗的临床应用	7
第三章 肿瘤急症	11
第一节 急性肿瘤溶解综合征	11
第二节 上腔静脉综合征	16
第三节 高钙血症与低钠血症	18
第四节 脊髓压迫	20
第五节 恶性胸腔积液	22
第六节 恶性腹腔积液	23
第七节 恶性心包积液	24
第四章 恶性积液的治疗	26
第一节 恶性胸腔积液的治疗	26
第二节 恶性心包积液的化疗	30
第三节 脊髓腔与腹腔化疗	33
第五章 癌性疼痛治疗	40
第一节 概 述	40
第二节 癌痛评估与测定	41
第三节 癌性疼痛的原因与类型	43

第四节 急性与慢性痛	46
第五节 癌痛治疗	50
第二篇 肿瘤内科治疗	57
第六章 头颈部肿瘤	58
第七章 脑肿瘤	67
第八章 肺癌	76
第一节 非小细胞肺癌	76
第二节 小细胞肺癌	93
第九章 乳腺癌	103
第十章 消化系统肿瘤	133
第一节 食管癌	133
第二节 胃癌	157
第三节 原发性肝癌	189
第四节 胆囊癌	195
第五节 胰腺癌	200
第六节 结直肠癌	205
第七节 肛管癌	211
第八节 胃肠道间质瘤	215
第十一章 泌尿生殖系统肿瘤	219
第一节 肾 癌	219
第二节 输尿管癌	224
第三节 膀胱癌	227
第十二章 男性生殖系统肿瘤	237
第一节 睾丸癌	237
第二节 前列腺癌	240

第十三章 妇科肿瘤	243
第一节 宫颈癌.....	243
第二节 卵巢癌.....	253
第三节 生殖细胞肿瘤.....	272
第四节 子宫内膜癌.....	277
第五节 子宫肉瘤.....	285
第六节 滋养细胞肿瘤.....	291
第十四章 骨与软组织肉瘤	296
第一节 软组织肉瘤.....	296
第二节 骨肉瘤.....	298
第三节 尤文肉瘤.....	303
第十五章 恶性黑色素瘤	306
附录一 肿瘤化疗的疗效评价标准 (WHO)	312
附录二 人生活质量状况的评定	314
附录三 抗肿瘤药物不良反应的分度标准 (WHO 标准)	315
附录四 卡铂剂量 AUC 的计算方法	318
附录五 体表面积计算图	319
附录六 抗肿瘤药物辅助药的英文缩写与中文对照	321

第一篇 总 论



第一章 肿瘤内科工作程序

肿瘤的内科治疗在肿瘤综合治疗中的地位越来越重要，但不少抗肿瘤药有明显的毒性，不适当的使用可能造成严重的不良后果。因此，肿瘤内科治疗是一种特殊治疗，从事肿瘤内科治疗的医师必须经过严格的专业训练，而治疗方案须由有肿瘤内科工作经验的上级医师制订。肿瘤内科医师必须熟悉药物的药效学和药动学特点，对肿瘤治疗要掌握综合治疗原则。肿瘤内科的工作程序包括以下几点。

一、化疗前的准备

1. 评估肿瘤情况

(1) 通过病理组织学和细胞学明确疾病的病理类型，对治疗有提示意义的指标（如乳腺癌的激素受体 Ki67，乳腺癌、胃癌的 Her-2 的表达状态，肠癌的 k-ras 基因，肺癌的 EGFR 突变状态等）和肿瘤相关指标（CEA、CA199、CA153、CA125、AFP、HCG、PSA、LDH、氏微球蛋白等）。

(2) 通过病史、体格检查、影像学检查等明确疾病的分期、发展趋向，制订综合治疗计划获取基线数据，便于化疗后疗效评价。

(3) 结合功能性检查了解疾病对机体的影响，如是否损害重要脏器功能、是否造成肿瘤急症、是否造成治疗后肿瘤溶解综合征等急症的风险增高等。

(4) 接受化疗或免疫抑制治疗前应进行乙肝筛查。

所有患者应行乙肝两对半检查，HBsAg 和（或）HBcAb 阳性，应查 HBV DNA。

慢性 HBV 感染患者合并肿瘤时，接受细胞毒性或免疫抑制药物治疗期间或紧随其后发生的 HBV 复制（HBV DNA 升高 10 倍以上），其原因是应用细胞毒性药物或免疫抑制药后抑制了控制 HBV 复制的免疫机制，导致病毒在肝细胞内大量复制，当恶性肿瘤病情得到控制后，免疫功能逐渐恢复，细胞毒性 T 淋巴细胞杀伤感染乙肝病毒的肝细胞，导致大量肝细胞破坏，从而发生急性肝炎甚至急

性重型肝炎（暴发性肝炎）。急性 HBV 再激活的患者中超过 5% 将死于肝衰竭。易引发 HBV 再激活的抗肿瘤药物大致可分为两类：

①传统的细胞毒性药物，其中皮质类固醇和蒽环类药物与病毒再激活的相关性最为显著；

②与抗 B、T 淋巴细胞单克隆抗体治疗相关的生物制剂，如利妥昔单抗。

2005 年《慢性乙型肝炎防治指南》指出，对于因其他疾病而接受化疗、免疫抑制药（特别是肾上腺糖皮质激素）治疗的 HBsAg 阳性者，即使 HBV DNA 阴性和 ALT 正常，也应在治疗前 1 周开始服用拉米夫定，每日 100mg。

化疗和免疫抑制药治疗停止后，应根据患者病情决定拉米夫定停药时间。

对拉米夫定耐药者，可改用其他已批准的能治疗耐药变异的核苷（酸）类似物。但核苷（酸）类似物停用后可出现复发，甚至病情恶化，应十分注意。

2. 评估患者身体状况对患者的一般状况、体能状态进行正确评估，心、肺、肝、肾和骨髓功能尤为重要，明确有无基础疾病及其严重程度，预测患者对治疗的耐受性，一般认为患者需要满足以下条件才能耐受化疗，包括一般情况良好、ECOG 评分 ≤ 2 、血常规中性粒细胞绝对值 $>1.5 \times 10^9/L$ 、血小板 $>80 \times 10^9/L$ 、肝肾功能无明显异常。禁用化疗或需谨慎考虑化疗药物的种类与剂量参见七、化疗的注意事项。

3. 与患者及家属沟通向患者及家属充分交代肿瘤的预后、不同治疗方法可能达到的疗效和可能引起的不良反应或风险。对毒性作用较大的化疗、价格昂贵的疗法、临床应用时间不长而远期毒性尚待进一步观察的新药等，更应着重说明。了解患者及家属的心理状况、经济承受能力以及治疗意愿等。让患者及家属参与治疗决策，可以提高治疗依从性，减少医疗纠纷，同时也是个体化治疗的体现。

4. 制订治疗计划综合病种、分期，明确治疗目的是根治治疗还是姑息治疗，根据患者身体状况进行正确评估，权衡利弊，即不同治疗方法可能达到的疗效和可能引起的不良反应，还有患者及家属的治疗意愿、经济承受能力等制定综合的治疗方案。

5. 签署化疗知情同意书向患者及家属交代具体治疗方案及预期疗效和不良反应，请患者或已得到委托授权的家属或监护人签署化疗知情同意书。

二、治疗方案的实施

填写化疗前计划、化疗观察表。检查核实化疗前诸项准备工作是否已就绪。开出化疗处方及用药医嘱。核实重要的化疗毒性解救药物（如四氢叶酸）的剂量和使用时间，并确认药品已经到位。核实医嘱的执行情况，并观察有无毒性作用出现。

三、不良反应的监测

医师必须熟悉治疗方案的各种不良反应及其处理方法。根据方案进行不良反应的监测。在化疗期间，一般每周查血常规 2~3 次，每周至少查肝肾功能，心电图 1 次，必要时增加检查次数，按需要进行心脏彩超等特殊检查。

如使用紫杉类和单克隆抗体分子靶向药物时均有致超敏反应的可能，表现为气短、荨麻疹或瘙痒、血压改变等症状。用药前应给予抗过敏预处理，包括：地

塞米松、苯海拉明、西咪替丁等药物。用药全程应给予心电、血压监护。如使用伊立替康化疗，可能引起迟发性腹泻，在化疗前应做好健康教育，并为患者备好洛派丁胺（易蒙停），告知注意事项和使用方法，一旦发生腹泻，及时和医师联系。如果应用粒细胞集落刺激因子，至少应在停止化疗 48h 后才能开始下一周期化疗，并且在化疗药物应用期间不能给药，如需预防性用药则应在化疗结束 48h 后应用。

四、用药剂量的调整或停止用药

1. 剂量调整化疗过程中需根据化疗不良反应调整用药剂量。治疗中出现以下情况时需停止用药并采取相应措施：III 级以上的非血液学毒性（脱发除外），IV 级血液学毒性，严重过敏反应，化疗所致的心肌损伤、中毒性肝炎、中毒性肾炎、化学性肺炎或肺纤维化、感染性发热，或穿孔、出血、栓塞、休克等严重并发症。另外，部分药物（如蒽环类、博来霉素等）达到累积限制剂量后不能继续应用出现 III 级以上的非血液学毒性（脱发除外）、IV 级血液学毒性，下一周期化疗应相应减量。

2. 中止化疗就辅助治疗和部分肿瘤的姑息治疗而言，达到规定疗程后即可停止治疗。身体状况不能耐受进一步治疗的患者也应中止或暂缓治疗。对于多疗程内科抗肿瘤治疗后复发或进展的晚期患者，若无更好的治疗方法或是体能状态差无法耐受进一步抗肿瘤治疗者，采用最佳的支持治疗也是姑息治疗的一种选择。

五、疗效评价与方案更改

辅助治疗的病例一般缺乏近期疗效评价指标，因此评价疗效需随访确定生存时间，辅助治疗失败时需采用新的化疗方案；对于晚期肿瘤患者，反映疗效的指标包括患者的症状、肿瘤大小情况、血清肿瘤标志物的变化等。其中近期疗效指标与本阶段治疗方案调整的关系最为密切，常由肿瘤大小和血清肿瘤标志物水平的变化综合判断，目前常用 RECIST 评价标准来评价实体瘤的疗效。一般在 2~3 周期化疗后进行疗效评价（短期内迅速进展者除外），CR 或 PR 者至少在 4 周后进行疗效确认。对于晚期患者的姑息性治疗，只要未进展就可维持原方案，但对某些可治愈性疾病若治疗一定周期后未达 CR，则需要更改化疗方案。

六、治疗后随访

肿瘤患者治疗后的长期随访对评价疗效是非常重要的，随访时除确定肿瘤是否复发外，还应关注治疗的远期毒性及患者的生活质量。

七、化疗的注意事项

1. 治疗前所有患者必须有明确的诊断，一般应当有病理组织学或细胞学诊断。多数抗肿瘤药物均有一定毒性，不能作为“诊断性治疗”或安慰剂，以免给患者带来不必要的损失。

2. 必须强调基于循证医学的规范化治疗，但治疗的规范并不是僵化的体系，而应根据患者的病情和身体状态制订最佳的治疗方案，即个体化治疗，让患者得到最合适的治疗。对于目前尚无标准治疗或标准治疗疗效不满意的患者，应鼓励

参加临床试验。

3. 患者需要一般状况较好 (ECOG 评分 0~2 分), 血象及心肝肾等重要脏器功能正常才能耐受抗肿瘤治疗,

凡有以下情况者应当谨慎考虑调整药物和剂量:

- (1) 年老体弱;
- (2) 以往接受过多程化疗或 (及) 放疗;
- (3) 肝肾功能异常;
- (4) 明显贫血;
- (5) 白细胞或 (及) 血小板减少;
- (6) 营养不良;
- (7) 肿瘤导致多发骨转移;
- (8) 肾上腺功能不全;
- (9) 有发热、感染或其他并发症;
- (10) 心肌病变;
- (11) 过敏体质;
- (12) 有出血倾向;
- (13) 食管、胃肠有穿孔倾向者;
- (14) 已有明显恶液质者 (除非所患的是敏感肿瘤), 难以耐受抗肿瘤治疗的不良反应者。

八、抗肿瘤药物的不良反应

按出现的时间一般分为两种。

(1) 急性和亚急性不良反应指在用药当时和疗程内出现的过敏、恶心呕吐、腹泻, 血液学或肝肾功能异常, 手指麻木、皮疹、手足综合征和脱发等。

(2) 远期不良反应指在停药后甚至停药后多年出现的不良反应, 包括神经毒性、造血功能障碍、间质性肺炎、心脏毒性、内分泌失调、畸胎、不育症、继发第二种肿瘤等。

在治疗出现下列情况时应当立即停药, 并采取必要的措施:

- ① 呕吐频繁影响进食或电解质平衡;
- ② 腹泻, 每日超过 5 次或出现血性腹泻;
- ③ 任何 III 级以上的副作用 (脱发除外);
- ④ 心肌损伤;
- ⑤ 中毒性肝炎;
- ⑥ 中毒性肾炎;
- ⑦ 化学性肺炎或肺纤维化;
- ⑧ 穿孔、出血、栓塞、休克等严重并发症;
- ⑨ 超敏反应。

抗肿瘤药物副作用的严重程度按 NCI 分为 4 级。

(黄农)

第二章 化学治疗的基本原则和临床应用

第一节 化学治疗的基本原则

在恶性肿瘤的治疗中，全身化学药物治疗可成功地缩小、消除瘤块，甚至治愈疾病，却也会损伤人体的正常细胞，带来呕吐、脱发、白细胞下降等不良反应，所以化疗应多长时间取决于三方面的因素：肿瘤性质、病人体质和治疗药物。

对于某些细胞增殖快的肿瘤，如某些高度恶性淋巴瘤、小细胞肺癌、睾丸精原细胞瘤、绒癌等。这些肿瘤生长迅速、对药物也敏感、容易被化疗“彻底摧毁”，其特点是“不退则进”。化疗是其主要治疗手段，开始治疗就要“除恶务尽”，若中途停止，使其卷土重来，往往会诱发肿瘤抗药能力，再难彻底控制。因此，治疗原则应是“不治则以、治则必足”，在体质条件允许的情况下，一定要给予足够的巩固化疗，争取痊愈。

与上述情况相反，另一类肿瘤的细胞增殖并非很快、对化疗也并不敏感。例如：肝癌、肾透明细胞癌等。目前，现有的化疗药物对这类肿瘤的作用往往不大，即使增加剂量、延长时间，恐怕也是毒性增加多而疗效增加少，徒添了痛苦和经济负担。因此，化疗原则应是“减轻痛苦、点到为止”，即化疗往往用于当肿瘤疯狂进展时对它进行压制、缓解患者痛苦，而并非争取彻底治愈的手段。化疗也很少被单独用于此类肿瘤，而是与靶向、免疫治疗等联合应用，以求得最好效果。

那么，对于性质介于以上两者之间的其他大多数肿瘤，如非小细胞肺癌、乳腺癌和胃癌、食管癌、大肠癌等消化道肿瘤及卵巢癌等生殖系统肿瘤，怎样的化疗最合理呢？这时的情况就比较复杂了，要“因瘤而宜”。

首先，如果患者已手术，主要瘤体已被切除，药物的作用是清除体内可能残存的散在肿瘤细胞，此时的化疗称作“辅助化疗”。其术后用药的时间不宜无限延伸，而是要有一个合理的时限，以保证既对病人“基本保险”，又不造成多余的痛苦。通过长时间、大量病例经验和教训的总结，人们大致找出一些规律，

如非小细胞肺癌术后可进行4~6个周期化疗,卵巢癌需进行十几个周期的化疗等。但这并非一成不变,如果患者体质较差,则需适当缩短时间、减少用药;反之,若肿瘤具有“高危因素”,如恶性程度高、临床分期晚、肿瘤生长快等,则需追加更多的化疗周期。各种肿瘤的“高危因素”不尽相同,又有某些共性所在,及时发现并正确评估它们正是化疗艺术中的精髓之一。随着科学技术的发展,人们也发现了一些可以早期提示肿瘤复发和转移的“标志”,动态观察它们也有助于评估复发危险、决定是否停止或继续化疗。另外,更精细的影像学检查方法如PET-CT检查等能帮助更早期发现微小转移或残留病灶。

对于手术后复发、转移或就诊时不能切除的肿瘤,化疗多是为了使肿瘤缩小、稳定,以争取长期维持。这时的化疗称作“姑息化疗”。事实上,很难统一规定姑息化疗的时间,因为这种化疗会在“人瘤共存”中进行,目的多是为了长期抑制(并非消灭)肿瘤,使之与人体处于一种平衡稳定状态。故其一般原则应该是“压制肿瘤发展、维持长期稳定、保证生活质量”,即肿瘤发展时积极治疗,肿瘤稳定时减量,推迟甚至暂停化疗。那么,是不是“生命不息、化疗不止”呢?也并非如此。尤其是随着抗癌效应独特、毒副作用较轻的基因靶向治疗、抗血管生成剂等新药的出现,已使得肝癌、肺癌、胃肠道癌等肿瘤的疗效大大改善,现代治疗也越来越发展为以化疗压制肿瘤快速生长,用新药维持长期稳定的模式,以便“快药快用、慢药慢用”,优势互补,相得益彰,获得最大的抗癌效果、最小的毒副作用和最好的生活质量。对“化疗到底打得多久”的问题,应该“因人而异、因病而异、因药而异”,不能一概而论。

第二节 化学治疗的临床应用

在肿瘤治疗中,化疗药物主要用于:①治疗晚期患者;②手术或放疗的辅助治疗;③手术前的新辅助化疗。

1. 治疗晚期患者

晚期患者肿瘤多已全身扩散,不再适合手术或放疗等局部治疗手段,化疗往往是主要的治疗方法。但化疗并非对所有肿瘤均有疗效。当前各类肿瘤的化疗疗效可分成下列几种情况:①可延长生存期或治愈的肿瘤:绒毛膜上皮癌、Burkitt淋巴瘤、睾丸肿瘤、肾胚胎肉瘤、神经母细胞瘤、急性淋巴细胞白血病、Hodgkin病;②可缓解并延长生存期的肿瘤:前列腺癌、乳腺癌、急性早幼粒细胞白血病、慢性淋巴细胞白血病、恶性淋巴瘤、骨肉瘤;③缓解并可能延长生存期的肿瘤:慢性粒细胞白血病、多发性骨髓瘤、卵巢癌、子宫内膜癌;④可能缓解的肿瘤:支气管肺癌、消化道癌、头颈部癌、软组织肉瘤、黑色素瘤。

晚期肿瘤化疗疗效近年有所提高,但在各种肿瘤中发展不平衡。化疗疗效的提高主要由于新药的应用、治疗方案的改进、检测治疗适应证手段的进步,以及支持治疗的加强等。

在新药的应用方面,自DDP等铂类制剂问世后,非小细胞性肺癌的生存时间略有提高。近年来用紫杉醇(泰素)或泰素帝(taxotere)与DDP合用,患者

生存时间进一步延长,但尚在进一步以随机试验验证中。泰素及泰素帝曾被誉为近15年来所发现的最重要的抗癌药物,对肺癌、乳腺癌、卵巢癌均有较好疗效。单药泰素帝治疗乳腺癌的有效率为49%,治疗非小细胞肺癌的有效率为30%部分缓解。单药泰素帝治疗难治性卵巢癌(3种以上化疗药物无效)的有效率为22%。另一植物药长春瑞滨(异长春花碱)治疗非小细胞性肺癌及乳腺癌也有较好疗效。单药治疗非小细胞性肺癌的有效率为14%。与DDP合用后,疗效可提高至30%。对初治乳腺癌的有效率可达60%。

在治疗方案的改进方面,自采用联合化疗以后,疗效较单药明显提高。近年来又进一步证明,以三药联合化疗MVP(MMC,VLB,DDP)或MIC(MMC,IFL,DDP)治疗非小细胞性肺癌疗效较两药联合化疗PE(DDP,依托泊苷(VP-16))高,MVP及MIC的有效率分别为36%及40%,而PE的有效率仅为23%。前两方案的中位生存期(42周、36周)也较两药方案为高(27周)。但联合化疗时,每一药剂量不可能用至足量,因此尚不是最理想的药物组合方法。

近年来发现,对实体瘤用多个高剂量化疗药序贯治疗,可得到较高的疗效。如意大利国立癌症研究院对绝经后高危乳腺癌患者(腋下阳性淋巴结数>3个),先用4疗程ADM,继以8疗程CMF方案(CTX,MTX,5-Fu)作为手术后辅助化疗,结果10年生存率优于两种方案交替治疗。可能是因ADM的疗效高于CMF方案,而交替治疗时,ADM的给药时间被延迟了。Aisner等报道,在943例Ⅱ期乳腺癌患者的治疗中,也得到同样结论:以不同剂量的CMFVP方案[CTX,MTX,5-Fu,VCR,泼尼松(PRED)]治疗,随访11.5年,生存期区别不大,但若在CMFVP方案后,再用VATH方案[VLB,ADM,塞替派(TSPA),氟羟甲基睾酮]治疗,则患者的无复发生存期及生存期均有提高。意大利米兰国立癌症研究所治疗50例高危或高中危弥漫性大细胞性淋巴瘤患者,以多个大剂量化疗药序贯治疗,并配合自身骨髓移植支持疗法,7年生产率达81%。因此,目前正在进一步研究如何进一步序贯应用无交叉耐药的药物,如将与ADM无交叉耐药的泰素组入方案。

对于药物的治疗剂量,近年来也作了不少探索。由于实体瘤的生长是遵循Gompertzian曲线,即肿瘤数量小时生长较快,因此,此时使用大剂量化疗,虽然可使肿瘤缩小较多,但残留肿瘤生长加速,因此无复发生存期延长不多。在常规剂量化疗取得缓解后,立刻作大剂量巩固化疗患者的生存时间,不如复发后再用大剂量化疗患者的生存时间长(3.2年对1.9年, $P=0.04$)。这是因为不论治疗前肿瘤数量多少,大剂量化疗后,残留肿瘤细胞数量是相仿的。

通过预测化疗适应证而提高疗效的例子可见于乳腺癌的内分泌治疗。以各种内分泌药物治疗乳腺癌,若不预测雌激素受体及孕激素受体,有效率均在30%左右。若在治疗前先检测乳腺癌的雌激素受体及孕激素受体,选择性地仅治疗受体阳性患者,有效率可提高至50%~60%,而受体阴性患者内分泌治疗有效率不超过10%。

化疗药物体外敏感试验也是指导临床用药的一种方法。常用的检测方法有:活细胞拒染法、MTT比色测定法、肿瘤干细胞集落形成试验、放射性核素掺入代谢法、人癌小鼠肾包膜下移植法、裸鼠肿瘤移植法、流式细胞仪DNA分析法等。但在临床使用中还存在一些问题,如由于肿瘤细胞异质性,体内肿瘤细胞对化疗药的反应还存在差异,并非所有肿瘤细胞反应均一致。肿瘤细胞在体外,生物行为和药敏均有改变,尚缺少有效的质量控制标准,结果差异较大。因此使用这种

检测方法后,肿瘤患者的生存率提高尚不多。此外,对一些生长分裂慢的肿瘤,检测还有困难。对睾丸非精原细胞性生殖细胞肿瘤用 PVB 方案治疗时,可用 β -人类绒毛膜促性腺激素(β -HCG)随访疗效,治疗满意的患者, β -HCG 每 21 天下降 90%。

由于大剂量化疗后,残余肿瘤生长会加速,因此必须在短期内反复给以化疗打击。一般所谓大剂量化疗系指每周化疗总量,因为,剂量提高(dose escalation)与剂量加强(dose intensity)不同,后者是指单位时间内分布的化疗剂量有增加,才能杀灭更多肿瘤细胞。近年来化疗保护剂的出现,如前述的粒细胞集落刺激因子等,为化疗剂量加强提供了保证,是近年来化疗疗效提高的一个重要因素。

晚期肿瘤患者化疗目前尚存在的障碍是化疗多药抗药性的产生。临床上至今尚无可以逆转多药抗药性的药物。而且近年来发现除 P170 糖蛋白外,尚有多种蛋白如多药耐药相关蛋白、肺耐药相关蛋白等也可以引起多药抗药性。

2. 手术或放疗的辅助化疗

目前辅助化疗受到十分重视,因近年对肿瘤开始转移时间的看法与过去有显著不同。过去认为肿瘤开始时仅是局部疾病,以后才向周围侵犯,并由淋巴道转移,最后经血路向全身转移。因此治疗肿瘤的关键是早期将肿瘤彻底切除,手术范围力求广泛,如乳腺癌的根治术、扩大根治术等。但近年已认识到肿瘤发生后,肿瘤细胞即不断自瘤体脱落并进入血循环,其中的大部分虽能被身体的免疫防御机制所消灭,但有少数未被消灭的肿瘤细胞却会成为复发转移的根源,因此当临床发现肿瘤并进行手术时,大部分患者事实上已有远处转移。仅以手术或放疗消灭局部病变,不可能根治肿瘤。以乳腺癌为例,当乳腺原发灶直径为 1cm 大小时,25% 患者已有腋下淋巴结转移,因此手术后应当早期配合全身化疗,抓住大部分肿瘤已被切除的机会,及时消灭已转移的微小病灶。辅助化疗最成功的例子是乳腺癌。自 20 世纪 70 年代初期开展乳腺癌辅助化疗以来,经过 20 多年的经验积累,现在认为乳腺癌手术后,无论以联合化疗或内分泌药三苯氧胺作为辅助治疗,10 年无复发生产率和 10 年生产率都可以提高,但提高的程度均在 10% 以下。近年来乳腺癌辅助化疗的研究集中于 3 个方面:①在腋下淋巴结阴性的患者中,如何进一步以分子生物学指标如 p53 基因、erbB-2 基因等进一步判断预后,选择出需要辅助化疗的患者。②在腋下淋巴结 10 个以上阳性的高危患者中,如何在辅助化疗方案中组入新药,加强剂量,进一步提高疗效。③如何减轻辅助化疗带来的毒性和生活质量下降,包括第二原发肿瘤的发生等。

3. 新辅助化疗

新辅助化疗是在手术前给予辅助化疗。手术前给予辅助化疗的时间不可能太长,一般给 3 个疗程左右,它的作用机制可能不同于手术后 6~12 个疗程的辅助化疗或诱导化疗。由于化疗开始越早,产生抗药性的机会越少,因此近年不少肿瘤均采用新辅助化疗。新辅助化疗还有下列优点:①可避免体内潜伏的继发灶在原发灶切除后 1~7d 内由于体内肿瘤总量减少而加速生长;②可避免体内残留的肿瘤在手术后因血凝机制加强及免疫抑制而容易转移;③使手术时肿瘤细胞活力低,不易播散入学;④可从切除肿瘤标本了解化疗敏感性;⑤早期消灭肿瘤可避免抗药性;⑥肿瘤缩小有利于手术切除;⑦化疗若能消灭免疫抑制细胞,反可加强机体免疫力,即使化疗使机体免疫机制受抑制,手术后 2 周后,仍可因反跳现象而恢复;⑧早期化疗可防止远处转移。

判断新辅助化疗疗效可观察手术切除标本内肿瘤坏死程度，如肿瘤坏死大于60%面积可认为有效。或在手术后观察20张病理切片，将切片内肿瘤减少程度分为4级：Ⅰ：无变化；Ⅱ：仍有大片肿瘤灶；Ⅲ：仅有散在肿瘤灶；Ⅳ：肿瘤全消。其中Ⅲ、Ⅳ级可认为有效。

新辅助化疗能否提高肿瘤患者长期生存率，至今尚不清楚。意大利国立癌症研究院对直径3cm以上的乳腺癌，亦先用CMF或CAF方案作为新辅助化疗，化疗后作乳腺肿块切除及腋下清扫，再加放疗。除腋下淋巴结阳性或雌激素受体阴性的患者外，不再用辅助化疗。但在大多数肿瘤，由于新辅助化疗往往只用3个疗程化疗，而不同肿瘤患者的化疗敏感性不同，因此手术后仍需给予辅助化疗。至今尚不能肯定新辅助化疗能否替代辅助化疗。施行新辅助化疗后，69%~78%患者肿瘤缩小，其中12%~30%达到完全缓解。

(黄农)