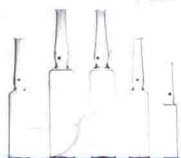


消化道恶性肿瘤 合理用药指南



国家卫生计生委合理用药专家委员会 组织编写



人民卫生出版社



消化道恶性肿瘤 合理用药指南

国家卫生计生委合理用药专家委员会 组织编写

顾问 孙 燕 金懋林

主 编 沈 琳

副主编 刘云鹏 潘宏铭 李 进 毕 锋

秘 书 陆 明

编 委 (按姓氏拼音排序)

白春梅	戴广海	胡建昆	梁 寒	梁 军
刘基巍	刘天舒	陆 明	罗素霞	欧阳学农
彭 智	束永前	唐 勇	王秀问	王正航
徐建明	徐瑞华	袁 瑛	张 俊	张艳桥
周爱萍	周志伟			

人民卫生出版社

图书在版编目 (CIP) 数据

消化道恶性肿瘤合理用药指南 / 国家卫生计生委合理用药专家委员会组织编写. —北京: 人民卫生出版社, 2017

ISBN 978-7-117-24024-6

I. ①消… II. ①国… III. ①消化系肿瘤 - 用药法 - 指南 IV. ①R730.5-62

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2017) 第 012247 号

人卫智网	www.ipmph.com	医学教育、学术、考试、健康, 购书智慧智能综合服务平台
人卫官网	www.pmph.com	人卫官方资讯发布平台

版权所有, 侵权必究!

消化道恶性肿瘤合理用药指南

组织编写: 国家卫生计生委合理用药专家委员会

出版发行: 人民卫生出版社 (中继线 010-59780011)

地 址: 北京市朝阳区潘家园南里 19 号

邮 编: 100021

E - mail: pmph@pmph.com

购书热线: 010-59787592 010-59787584 010-65264830

印 刷: 北京盛通印刷股份有限公司

经 销: 新华书店

开 本: 850 × 1168 1/32 印张: 4.5

字 数: 99 千字

版 次: 2017年 2月第1版 2017年 2月第1版第1次印刷

标准书号: ISBN 978-7-117-24024-6/R · 24025

定 价: 23.00 元

打击盗版举报电话: 010-59787491 E-mail: WQ@pmph.com

(凡属印装质量问题请与本社市场营销中心联系退换)

序

恶性肿瘤是严重威胁人类健康和生命安全的重大疾病,也是一种负担较重的慢性疾病,罹患恶性肿瘤所引发的持续病痛和高昂医疗费用,给患者、家庭及社会带来了巨大的经济负担和精神负担。根据全国肿瘤登记中心 2016 年初发布的 2012 年中国恶性肿瘤发病和死亡数据显示,我国 2012 年新发恶性肿瘤患者约 358.6 万例,死亡患者 218.7 万例。另据《Cancer Statistics in China, 2015》的数据预测分析显示,2015 年我国新发恶性肿瘤患者约 429.2 万例,死亡患者 218.4 万例。积极应对恶性肿瘤对人类健康和生命安全的威胁,一方面要大力控制吸烟、不安全饮食等诱发癌症的危险因素;另一方面要为恶性肿瘤患者提供更加有效的诊断和医疗服务,尽可能提高癌症的治愈率,降低病死率,这既是广大社会民众的热切期盼,也是广大医药工作者的责任和义务。

在我国发病率、死亡率居前五位的恶性肿瘤中,消化系统恶性肿瘤占了很大的比重,食管癌、胃癌、肠癌是最常见的恶性肿瘤。有效治疗消化道的恶性肿瘤,需要尽早准确诊断,尽早实施手术,也需要科学、合理地使用药物。因此,在各类医疗机构和广大医务人员中,推广规范化治疗和普及合理用药知识对于提高消化道恶性肿瘤的治愈率尤为重要。为此,国家卫生计生委颁布了《胃癌诊疗规范》《结直肠癌诊疗规范》《胃肠间质瘤诊疗规范》等临床诊疗规范,为消化系统肿瘤

的规范化治疗提供了基本技术指导。

同时,我们也应当看到,在消化道恶性肿瘤的治疗与用药方面仍然存在一些亟待解决的问题。主要是医疗资源分布严重不均衡,优质资源过于集中在大城市的专科医院,有些医务人员对恶性肿瘤的规范化治疗水平与能力不高,治疗存在较大的随意性,有些医生在不了解药品适应证的情况下就盲目用药,剂量和用法很不规范,不仅加重了患者的经济负担,也可能延误治疗时机。因此,在全国推动消化道恶性肿瘤的规范化治疗与合理用药,对于提高治疗效果、改善患者预后、避免药物反应、节省医药费用等方面,都有着重要的意义。

国家卫生计生委合理用药专家委员会组织多名在国内享有盛誉的消化系统临床恶性肿瘤治疗专家,共同编写了《消化道恶性肿瘤合理用药指南》。本指南的编写者,都是工作在消化系统恶性肿瘤诊疗一线的著名临床医学专家、学者以及临床药学专家。他们依据国内外的循证医学证据、指南,结合我国临床实践现状,在立项、制定编写方案、编辑稿件、审稿等方面做了大量工作,编写出了这样一本针对性强、实用性强的临床合理用药指南,付出了辛勤的劳动与心血,是集体智慧的结晶。国家卫生计生委合理用药专家委员会对指南的付梓表示热烈的祝贺!对各位专家学者的贡献表示衷心的感谢!

希望从事恶性肿瘤临床工作的各类医疗机构医务人员,准确把握本指南中关于消化道恶性肿瘤合理用药的原则,规范临床用药,并不断总结经验、积极研究探索,进一步提高消化道恶性肿瘤诊断、治疗、用药水平,为保护人民的健康作出应有的贡献!

高強

2017年1月20日

前 言

近年来恶性肿瘤病死率已超过心脑血管疾病,对人类健康和生命安全造成严重威胁。在我国,消化道恶性肿瘤发病情况有其自身的特点,胃癌、食管癌和结直肠癌等消化道恶性肿瘤呈特发、高发趋势,居恶性肿瘤发病率、病死率前五位。胃癌的发病和死亡人数在所有恶性肿瘤中排列第二,其中农村居民中胃癌发病情况更令人堪忧;食管癌是我国最常见的恶性肿瘤之一,居世界各国发病率和死亡率之首;结直肠癌平均发病年龄为 58 岁,比欧美等国家发病年龄低。

随着医学技术的发展,手术器械及放疗仪器的更新,消化道恶性肿瘤的外科治疗、放射治疗及药物治疗等方面都有了明显的发展与进步。但由于我国地域之间医疗水平差异较大,从业人员专业基础参差不齐,强化和推广规范化的药物治疗和合理用药刻不容缓,这也正是本《指南》编写的意义所在。

在我国食管癌一般特指食管鳞癌,与其他国家的食管腺癌临床和生物学特征有很大差别,治疗方法也有所不同,尚缺乏有针对性的临床合理用药指南;结直肠癌诊疗的相关研究发展速度很快,尽管国外已有大量的相关临床研究,但如何将这些研究成果用于我国临床实践,还需要专业团队反复斟酌讨论最后达成共识。本《指南》结合我国临床实践现状和药物的可及性,围绕消化道肿瘤诊断、治疗原则及具体诊疗中的用

药方案,紧贴临床实践,结合学科进展进行编写,使其适用范围更广、实用性更强。

本《指南》分为五个章节,概述部分涉及消化道恶性肿瘤药物治疗基本概念及注意事项,常用药物及不良反应,治疗过程中的辅助用药,包括针对呕吐、腹泻、药物性皮炎、神经毒性、手足综合征及药物性肝损害等的预防与治疗用药。另外,对食管癌、胃癌、结直肠癌的诊断、治疗原则、围手术期化疗和合理用药进行了详细阐述。还介绍了消化道恶性肿瘤合并症中恶性腹水、恶性肠梗阻及相关营养支持治疗等,以便临床医生对消化道恶性肿瘤的合理用药有较全面的了解和认识。

在此特别感谢国家卫生计生委合理用药专家委员会为本《指南》所付出的努力,从论证立项、组织专家编写到出版等做了大量工作,从而保证了本《指南》编写的进度和质量。感谢各位编委在繁忙的临床、科研、教学工作之余,认真撰写和编校,感谢大家的辛勤劳动与付出。

希望该指南能为从事消化道恶性肿瘤诊治的临床医生提供合理、规范的用药帮助。随着时间的推移更多、更有效的药物会不断应用于临床,另外由于我国地区之间医疗水平存在较大差异,本指南势必会存在一定的局限性。希望各位读者在日后的临床实践中多提宝贵意见。

编者

2017年1月20日

目 录

第一章 概述	1
第一节 消化道恶性肿瘤药物治疗基本概念及 注意事项	2
一、药物治疗基本概念	2
二、药物治疗基本介绍	4
三、规范的检查	11
四、消化道恶性肿瘤常用评效标准	16
五、多学科(MDT)治疗的重要作用	17
第二节 抗消化道恶性肿瘤药物不良反应	18
一、不良反应分类	18
二、不良反应程度及其处理原则	19
第三节 常用抗消化道恶性肿瘤药物	21
一、化疗药物	21
二、靶向药物	23
三、常用方案	24
第四节 辅助用药	27
一、止吐药物应用	27
二、止泻药物应用	31
三、药物性皮炎用药	35
四、药物性神经毒性用药	36
五、手足综合征用药	36
六、药物性肝损伤用药	37

第二章 食管癌	43
第一节 概述	43
一、发病情况	43
二、诊断和分期	43
三、治疗原则	48
第二节 围手术期食管癌综合治疗与 合理用药	49
一、概况和基本治疗原则	49
二、药物治疗选择	51
三、评估与调整	54
第三节 晚期食管癌姑息一线治疗规范用药	54
一、适应证和禁忌证	54
二、常用药物和方案	55
第四节 晚期食管癌姑息二线治疗规范用药	57
第五节 食管癌的靶向治疗	58
一、食管腺癌	58
二、食管鳞癌	58
第三章 胃癌	64
第一节 概述	64
一、发病情况	64
二、诊断和分期	65
三、分期诊断	68
四、总体治疗原则	70
第二节 胃癌围手术期化疗和合理用药	71
一、新辅助化疗	71
二、辅助化疗	73
第三节 胃癌姑息化疗和合理用药	75
一、概况和基本治疗原则	75
二、药物治疗选择	76

三、评估与调整	81
四、晚期胃癌的靶向治疗	82
第四章 结直肠癌	86
第一节 概述	86
一、患者一般情况评估和诊断分期	86
二、治疗原则	91
第二节 结直肠癌围手术期化疗和合理用药	93
一、概况和基本治疗原则	93
二、药物治疗选择	96
三、评估与调整	97
第三节 结直肠癌姑息化疗和合理用药	99
一、概况和基本治疗原则	99
二、药物治疗选择	101
三、评估与调整	102
第四节 结直肠癌靶向治疗	103
一、结直肠癌靶向药物	103
二、靶向药物的优势人群	104
三、靶向药物的适应证	105
四、靶向药物的使用注意事项	106
第五节 结直肠癌肝转移的综合治疗和 合理用药	108
一、结直肠癌肝转移的分类和综合 治疗原则	109
二、结直肠癌肝转移的合理用药	110
第五章 最佳支持治疗	120
第一节 恶性腹水的治疗和合理用药	121
一、概述和基本治疗原则	121
二、药物治疗选择	123

第二节 恶性肠梗阻的治疗和合理用药·····	124
一、概述和基本治疗原则·····	124
二、药物治疗选择·····	125
第三节 消化道恶性肿瘤的营养支持治疗·····	127
一、消化道恶性肿瘤患者营养不良的 发生机制·····	127
二、消化道恶性肿瘤患者的营养状态评估··	127
三、消化道恶性肿瘤患者的营养治疗·····	129

第一章 概述

由于环境污染、遗传因素、人口老龄化、吸烟、酗酒、低纤维饮食等导致世界范围内的癌症患者不断增加,这已成为影响人类生存的重大公共卫生问题之一,也是各国政府在卫生事业上的一项巨大负担。据世界卫生组织(WHO)2012年公布的数据显示,2012年全世界约有超过820万人死于恶性肿瘤,其中癌症发病率为男性205.4/10万,女性为165.3/10万;男性癌症死亡率为126.3/10万,女性癌症死亡率为82.9/10万。而在我国,根据中华人民共和国国家统计局发布的《2015中国统计年鉴》,截至2014年年底,恶性肿瘤已超越心脏病和脑血管病,成为我国城市和农村居民主要疾病死亡率的第一位(分别为26.17%和23.02%)。

消化道恶性肿瘤是全球肿瘤发病率、病死率的重要部分。根据WHO公布的数据,2012年全球消化道恶性肿瘤发病人数为276万,发病率为35.2/10万,因消化道恶性肿瘤死亡人数达182万,病死率为22.3/10万。在我国,消化道恶性肿瘤发病人数每年已超过200万,消化道恶性肿瘤死亡人数为160万,居我国恶性肿瘤发病率、病死率的首位,并呈逐年上升趋势。与此同时,随着近年来医学技术的飞速发展,胃肠道肿瘤的治疗手段也日新月异,各种治疗方法层出不穷。外科手术日臻完善,腹腔镜和微创治疗也得到了有效推广。放射治疗在机制研究、设备和疗效方面均有明显进步。

在药物治疗方面,近半个世纪来,无论是目前广泛使用的细胞毒性化疗药物,还是新兴的分子靶向药物,都取得了很多重大成果,是消化道恶性肿瘤综合治疗中不可缺少的重要手段。然而我国医疗卫生水平存在城乡差异、地区差异、医院间差异以及各医师水平间的差异,因此要降低包括消化道恶性肿瘤在内的各种恶性肿瘤的病死率,消除上述差异,推广标准的药物治疗方案成为当务之急。这既是惠国利民的系统工程,也是临床医师继续教育的重要内容。

第一节 消化道恶性肿瘤药物治疗 基本概念及注意事项

一、药物治疗基本概念

(一) 新辅助化疗或放化疗

新辅助化疗是指对临床表现为局限性的、可以采用手术切除的肿瘤,在手术前先化疗,目的在于尽可能地控制原发病灶,使局部肿瘤缩小、降期,增加手术切除的概率或减少手术造成的损伤,从而尽可能地保留正常器官的功能。同时,新辅助化疗还可以早期杀灭可能存在的微小转移灶,降低手术后复发转移风险,延长患者生存期。而且常常与放疗联合或作为放疗的增敏剂,形成新辅助放化疗,进一步提高疗效。目前,新辅助化疗或放化疗已广泛用于消化道恶性肿瘤的治疗,部分患者在新辅助治疗后甚至达到了病理完全缓解,显著增加了手术切除率以及器官保全率,改善了患者的预后及生活质量。

(二) 辅助化疗

辅助化疗是在有效地局部治疗(根治性手术或放

疗)后采用的化疗,是肿瘤根治性治疗的重要组成部分。其目的是针对可能存在的微小转移灶,尽可能降低或延缓复发转移的风险。大量研究显示,许多肿瘤在根治性手术(或放疗)前已经存在超出局部治疗范围之外的微小转移灶,这也是局部治疗后肿瘤复发转移的重要原因。原发灶去除后,残余的肿瘤细胞生长加速,生长比率增高,对化疗药物的敏感性也随之增加,且肿瘤体积更小,更易被杀灭,治愈的可能性增加。消化道恶性肿瘤对化疗药物的敏感性相对较高,辅助化疗的价值也得到了高级别的循证医学证据的支持。临床上,必须根据不同肿瘤的部位、病理分型、分期、患者的全身情况,在根治性局部治疗后尽早制订相应的方案进行辅助化疗,以尽可能地提高治愈率。消化道恶性肿瘤辅助化疗的时间一般为4~6个月,视不同肿瘤和术前治疗情况而定。

(三) 姑息治疗

由于大部分消化道恶性肿瘤早期症状不明显,诊断困难,超过50%的消化道恶性肿瘤就诊时已经是相对晚期。例如约50%初诊的食管癌患者已有远处转移,即使是早期病变,术后复发率也相对较高。此外,对这些常见消化道恶性肿瘤的化疗疗效仍没有达到人们期望的理想水平。对此类肿瘤术后复发和(或)转移的患者,已失去了手术根治性治疗的机会,姑息性化疗是主要的治疗手段,其主要目的是有效控制肿瘤引起的症状,改善患者生活质量,减轻患者痛苦,并尽可能延长生存期。姑息性化疗应避免治疗过度而使患者生活质量下降。除全身性化疗途径外,针对癌性腹水还可以使用腹腔内化疗药物灌注。

(四) 支持治疗

肿瘤支持治疗是在综合医护模式的基础上,采取

康复、护理、营养和姑息治疗等综合措施,旨在最大限度地减少肿瘤及其治疗过程中所出现的疼痛、毒副作用以及各种并发症对患者造成的身心痛苦,保证患者及其家属尽可能具有较高的生活质量。随着肿瘤医学的发展,在肿瘤患者诊疗的整个过程中,支持治疗都应作为治疗目标的一部分,而不仅仅限于终末期。肿瘤支持治疗应成为一种积极的、可供选择的人性化治疗策略,贯穿于癌症治疗的全过程。而消化道恶性肿瘤患者因涉及消化管腔,多数影响患者的消化或吸收功能,患者的营养状况或体质一般较差,对化疗药物的耐受性会更可能受到影响,因此,胃肠道肿瘤患者的支持治疗尤显重要。

二、药物治疗基本介绍

近年来,随着新的抗癌药物的不断上市,以及治疗方案的不断改进,药物治疗在肿瘤治疗中的地位也日益提高,从半个多世纪前在姑息性肿瘤治疗中起步,到如今已成为了肿瘤综合治疗中的主要手段。临床上,取得良好的化疗疗效的前提是制订合理的化疗方案,包括用药的时机、药物的选择和配伍、剂量、疗程、间隔时间等。如何合理使用抗癌药物,牵涉药物的药理作用及其代谢动力学、肿瘤的生物学术特征、肿瘤细胞增殖动力学、患者的病期和身体状况等多方面的问题。如何合理应用细胞毒性药物应考虑:药物治疗的适应证和禁忌证、化疗方案的基本组成、常用化疗方案的由来、标准化方案的规范应用,以及化疗方案或药物调整的基本原则。

(一) 药物治疗的适应证和禁忌证

1. 适应证

(1) 已无手术和放疗指征的播散性晚期胃肠肿

瘤,或术后和(或)放疗后复发、转移的患者,作为化疗的首选对象。

(2) 手术切除和(或)局部放疗后的辅助化疗和(或)术前新辅助化疗。

(3) 对全身性化疗疗效较差,但可通过特殊给药途径或特殊给药方法获得较好疗效的患者,如肝转移癌,癌性胸腔积液、腹水和心包积液者,可采用肝动脉给药或浆膜腔内给药。

(4) 患者身体状况良好,各重要脏器功能基本正常。无对药物过敏史的患者。患者及家属知情同意。

2. 禁忌证

(1) 一般情况差,年老体弱,KPS(Karnofsky Performance Status) <40 分,心肺功能严重不全,无法耐受化疗者。

(2) 骨髓造血功能差,严重贫血,白细胞计数低于 $2.5 \times 10^9/L$,中性粒细胞计数低于 $1.0 \times 10^9/L$ 或血小板计数低于 $50 \times 10^9/L$ 者。

(3) 肝肾功能严重异常者。

(4) 以往做过多程化疗、大面积放疗,高龄,骨髓转移,严重感染,肾上腺皮质功能不全,有严重并发症等应慎用或不用化疗。

(5) 消化道有穿孔倾向者。

(6) 精神病患者或不能充分合作者。

(7) 妊娠妇女,可先作人工流产或引产。

(8) 过敏体质患者应慎用,对所用化疗药物过敏者应忌用。

(二) 化疗方案组成的基本原则

1. 单药化疗有效者,优先考虑高效的药物。

2. 联合化疗时,构成方案的各药应该是单独使用时证明对该种肿瘤有效的化疗药物。

3. 尽量选择作用机制和耐药机制不同、作用时相各异的药物组成联合化疗方案,以便更好地发挥协同作用。

4. 尽可能选择毒性反应不同的药物联合,以免毒副作用叠加。

5. 所设计的联合化疗方案应经严密的临床试验证明具有疗效和安全性价值。

(三) 常用化疗方案

1. 食管癌 顺铂(cisplatin)是食管癌化疗中研究最多的药物之一,20世纪80年代早期就已经开始应用,并逐渐成为许多食管癌化疗联合用药的基础药物。氟尿嘧啶(5-FU)由于毒性较小且与顺铂有良好的协同效应,很快成为了联合用药的首选。这种顺铂与5-FU联合用药方案(CF方案)的具体剂量是顺铂 $60\sim 100\text{mg/m}^2$,5-FU $600\sim 1000\text{mg}/24\text{h}$,持续滴注96~120小时,每3~4周重复一次,在接近20年的时间里,CF方案一直被推荐为进展期食管癌的参考用药。

20世纪80年代后期,英国首先采用三联方案即表柔比星(epirubicin)、顺铂和持续静脉滴注5-FU的ECF方案。随后在腺癌或未分化癌的随机对照研究中,ECF治疗效果的各项指标都优于胃腺癌的参考用药方案FAMTX(5-FU、多柔比星、甲氨蝶呤)。目前在澳大利亚和英国、欧洲的部分地区,ECF方案已被广泛接受,并成为进展期胃癌,包括食管腺癌的标准化疗方案。

在2006年进行的REAL2临床试验中,1002例未接受过任何治疗的、局部进展期或转移性的食管癌、胃食管连接部癌和胃癌患者,采用EOX方案,即用奥沙利铂(oxaliplatin)和卡培他滨(capecitabine)分别代替ECF方案中的顺铂和5-FU,患者随机分成4个治疗组,并进行 2×2 的析因分析。最后的结果显示,在延长生