



中国肿瘤名医临床经验丛书

总主编 谷铤之

肿瘤

药物治疗探索

YAO WU ZHI LIAO TAN SUO

王肇炎 主编



军事医学科学出版社

丛书】

肿瘤药物治疗探索

· 北 京 ·

内 容 提 要

本书是《中国肿瘤名医临床经验丛书》分册之一。由王肇炎主任医师等权威专家撰写。本书总结国内、外肿瘤内科治疗的发展历史和现状,特别是系统总结了作者几十年来在肿瘤治疗过程中积累的药物应用经验。全书共分十五章,对鼻咽癌、肺癌、食管癌、乳腺癌、肝癌、胰腺癌、大肠癌、宫颈癌、子宫内膜癌、卵巢癌、骨肉瘤、多发性骨髓瘤作了详细的介绍,文字精炼,读后易于感悟,利于临床实践、教学及科研中参考,适合广大肿瘤临床医师及研究生参阅。

图书在版编目(CIP)数据

肿瘤药物治疗探索/王肇炎主编.

- 北京:军事医学科学出版社,2007.5

(中国肿瘤名医临床经验丛书)

ISBN 978-7-80121-754-7

I. 肿… II. 王… III. 肿瘤-药物治疗 IV. R730.5

中国版本图书馆CIP数据核字(2007)第034045号

出 版:军事医学科学出版社

地 址:北京市海淀区太平路27号

邮 编:100850

联系电话:发行部:(010)63801284

63800294

编辑部:(010)66884418,86702315,86702759,86703183,86702802

传 真:(010)63801284

网 址:<http://www.mmssp.cn>

印 装:京南印刷厂

发 行:新华书店

开 本:787mm×1092mm 1/16

印 张:25.875(彩1)

字 数:331千字

版 次:2008年1月第1版

印 次:2008年1月第1次

定 价:56.00元

本社图书凡缺、损、倒、脱页者,本社发行部负责调换

作者姓名及单位(按姓氏笔画排序)

- 王肇炎 湖南省肿瘤医院
孙 燕 中国医学科学院中国协和医科大学肿瘤医院
吴世凯 军事医学科学院 307 医院
吴孟超 第二军医大学肝胆外科医院
宋三泰 军事医学科学院 307 医院
陈振东 安徽医科大学附属第一医院
张柏和 第二军医大学肝胆外科医院
周 晓 湖南省肿瘤医院
赵家美 上海市胸科医院 上海市肺部肿瘤临床医学中心
胡永成 天津市天津医院
高永良 浙江省肿瘤医院
席许平 湖南省肿瘤医院
黄 钢 湖南省肿瘤医院
谢兆霞 中南大学湘雅医院
廖美琳 上海市胸科医院 上海市肺部肿瘤临床医学中心

《中国肿瘤名医临床经验丛书》 编委会

总主编 谷铎之

编 委 (按姓氏笔画排序)

万 钧	马 丁	于尔辛	王国晨
王瑞林	王肇炎	刘 伽	刘泰福
孙曾一	孙 燕	朴炳奎	余宏迢
吴孟超	张文范	张代钊	张有望
张燮良	李保荣	李树玲	杨天恩
陈 汉	陈竣青	林洪生	郑 树
胡自省	殷慰伯	顾美皎	屠规益
黄国俊	曾逊闻	谭颖波	潘国英
魏宝清			

丛书序

现代科学技术迅猛发展,有力地推动着包括肿瘤学在内的各学科领域的进步,展望前景无限美好。当此之际,我们是否应该考虑回顾一下以往走过的路,总结和借鉴多年积累的有益经验。

编纂这套丛书的主要目的,一句话,就是要“温故而知新”。从既往的辛勤临床实践中,认真总结经验,汲取教益,从而把目光引向前路,使我们的肿瘤临床医学发展得更快,更顺利。

随着现代科技的发展,肿瘤临床医学吸纳融汇了各相关学科的进展与成就,不断引进新技术、新设备、新医药,重塑肿瘤临床新理论、新观念、新模式,探索新思路,开拓新局面。此外,新一代的临床中坚力量已经走上肿瘤防治舞台的中央,承担起继往开来的重任。所有这些,都让我们感到欣慰,并寄予愿望。这是一个历史的契机,要求新老肿瘤工作者一起悉心地去体察、把握,共同为发展我国的肿瘤防治事业而努力奋斗。

在这一形势下,借鉴与传承的问题摆在了我们的面前。

众所周知,科学的发展和进步从来没有坦途,都要走过曲折艰辛的道路;人们对客观事物的认识,也有一个渐进积累逐步提高的过程,这是普遍的基本规律。现代临床医学的发展和提高得力于科技手段推陈出新,诊治方法不断完善,临床思维日臻科学,但离不开借鉴大量的、丰富的临床实践经验。这在提倡“循证医学”方法学的今天依然很重要。那种以为只要掌握了尖端医疗设备和操作技术,就可以解决一切问题的想法是幼稚的,也不符合客观事物发展规律。因为,即使是它们给你提供再明晰、再详尽的数据信息,也需要你去认识、理解和正确运用,而最终也仍然还要经受实践的检验,在不断修正中完善和提高。这就是经验和借鉴它的魅力之所在。

由此,我们可以引伸出,在不同的历史阶段,不同的科学水平和技术条件下,必然要进行新的经验的再积累、再检验、再借鉴,从而持续地促进肿瘤临床医学的与时俱进。人生有期,学海无涯,肿瘤奥秘的探索需要世代人们的艰苦努力。只要我们审其义,究其难,勇于求索,善于总结和借鉴,相信这一严重威胁人民生命健康的顽疾,终将被人类彻底征服。

近四五十年来,我国的肿瘤防治研究发展迅速,肿瘤诊治技术日新月异,水平不断提高。当年风华正茂的一代肿瘤事业拓荒者,如今都已鬓霜斑驳。他们为我国肿瘤事业倾注了毕生的心血和精力,在数十年的医疗实践中,阅历丰富,积累了大量的临床经验。这些经验有成功的,也有失败的,都是我们医学宝库里的财富,亟需很好地传承下去,作为后人从事临床工作的有益借鉴。基于此,军事医学科学出版社倡议,组织肿瘤学界老一辈临床专家们,总结经验,著述心得,编纂《中国肿瘤名医临床经验丛书》,分题分卷陆续出版。这一倡议立即得到热烈的欢迎和积极的响应。这是一项极其有益、意义深远的建设工程。时间将会证明,这一丛书不仅能给肿瘤临床工作以弥足珍贵的实际教益,而且还能使严肃认真、科学缜密的学风得以传承;它将鼓舞我们走向为进德而修业,为创新而传承的高尚境界。

我们这些先做起来的人不过是为引玉而抛砖,欢迎怀瑾握瑜的学界前辈们都来参与。此外,这项工作不仅是这一代老专家的任务,后继者自有翘楚,新的经验当更珍贵。

由于这也算是摸索,无例可援,无章可循,故先出书的内容固然精采,亦或不免微瑕,未尽人意,我们期待着批评指正。千里之行始于足下。我们相信,随着这一丛书的继续组写出版,当能日臻充实完美,为我国的肿瘤临床医学事业做出贡献!

李毅

前言

肿瘤的治疗已进入综合治疗的时代。内科肿瘤学(medical oncology)仍是一门发展中的学科,它主要是用药物来治疗癌瘤,是一种全身治疗方法,在肿瘤综合治疗中具有重要的地位,也是当前临床肿瘤研究中最活跃的一个领域。肿瘤研究各个领域所取得的进展,必然涉及和促进内科肿瘤学的发展;而临床经验的积累、治疗策略和用药艺术的提高,不仅会进一步提高治疗水平,同时也会激发基础医学研究的进程。

我们要充分认识肿瘤药物治疗的水平与存在的棘手问题,并不断努力克服。解决肿瘤是一个综合工程,需要多方面与多学科的努力,在指导思想上,一定要有综合治疗的概念,积极探索新药与新方法,在循证医学基础上促进肿瘤规范化治疗,依患者的具体情况实施个体化治疗原则与辨证治疗,如研究怎样将细胞毒药物(化疗)与细胞静止剂(靶向治疗药)有机地结合,怎样与手术、放疗联合应用和中西医结合,制定出针对各种肿瘤的最佳治疗方案,开创新世纪癌症治疗新局面,更好地为肿瘤患者服务。人生有限,学海无涯,为探索肿瘤药物治疗而撰写此书,希望起到抛砖引玉的作用。

京、津、沪、浙、皖、湘等临床经验丰富的知名专家教授和正值盛年的学者,在百忙工作之余抽出时间来为本书撰稿,内容包括肿瘤内科的发展与现状和展望、肿瘤病人的精神心理;常见的鼻咽癌、肺癌、乳腺癌、食管癌、胃癌、肝癌、胰腺癌、大肠癌、妇科肿瘤、骨肉瘤及多发性骨髓瘤等共 15 章,本着理论与实践相结合的原则,突出实用性与前瞻性。文末附有参考文献,以利查阅。

本书编写过程中承蒙孙燕、吴孟超院士拨冗撰稿,中国医学科

学院肿瘤研究所李保荣教授的热情鼓励,军事医学科学出版社王国晨社长与孙宇主任的辛勤劳动,使本书顺利出版,特此深表谢意。限于时间与经验,有疏漏和错误之处,祈同行们指正。

湖南省肿瘤医院

王肇炎

2007年9月

王肇炎教授主编的《肿瘤学》一书,内容全面,重点突出,文字简洁,图文并茂,是一本难得的肿瘤学教材。本书在编写过程中,得到了许多同行们的帮助和支持,特别是李保荣教授、王国晨社长、孙宇主任等,为本书的出版付出了辛勤的劳动,在此表示衷心的感谢。本书在编写过程中,得到了许多同行们的帮助和支持,特别是李保荣教授、王国晨社长、孙宇主任等,为本书的出版付出了辛勤的劳动,在此表示衷心的感谢。

本书在编写过程中,得到了许多同行们的帮助和支持,特别是李保荣教授、王国晨社长、孙宇主任等,为本书的出版付出了辛勤的劳动,在此表示衷心的感谢。本书在编写过程中,得到了许多同行们的帮助和支持,特别是李保荣教授、王国晨社长、孙宇主任等,为本书的出版付出了辛勤的劳动,在此表示衷心的感谢。

本书在编写过程中,得到了许多同行们的帮助和支持,特别是李保荣教授、王国晨社长、孙宇主任等,为本书的出版付出了辛勤的劳动,在此表示衷心的感谢。本书在编写过程中,得到了许多同行们的帮助和支持,特别是李保荣教授、王国晨社长、孙宇主任等,为本书的出版付出了辛勤的劳动,在此表示衷心的感谢。

目 录

第一章 肿瘤内科治疗的发展、现状和展望	(1)
第一节 不同年代人类对肿瘤的认识	(1)
第二节 治疗多种多样, 综合治疗是原则	(5)
第三节 肿瘤内科治疗的发展	(6)
第四节 合理用药	(13)
第五节 靶向治疗	(22)
第六节 新世纪肿瘤治疗的动向	(26)
第二章 芳香化酶抑制剂临床应用研究的新进展	(33)
第三章 肿瘤病人精神心理问题的诊断与治疗	(47)
第一节 肿瘤心理神经内分泌免疫学的发展历程	(47)
第二节 心理神经内分泌免疫学与肿瘤的相互关系	(48)
第三节 肿瘤病人的精神问题	(53)
第四节 肿瘤病人精神问题的诊断与鉴别诊断	(61)
第五节 肿瘤病人精神问题的治疗	(66)
第四章 鼻咽癌	(79)
第一节 概 述	(79)
第二节 如何早期诊断鼻咽癌	(81)
第三节 治疗原则与方法	(88)
第四节 鼻咽癌放射治疗是首选方法	(91)
第五节 化疗与手术在鼻咽癌综合治疗中的作用	(102)
第六节 总结与提示	(112)
第五章 支气管肺癌	(119)
第一节 肺癌的病理	(119)
第二节 肺癌国际分期	(121)
第三节 肺癌的治疗	(123)
第四节 经验体会	(132)

第六章 多发性骨髓瘤	(145)
第七章 食管癌	(160)
第一节 如何早期诊断食管癌	(161)
第二节 治疗原则与方法	(171)
第三节 食管癌化疗的演变	(174)
第四节 化疗在食管癌综合治疗中的作用	(182)
第五节 食管癌的中医药治疗	(186)
第六节 经验与教训	(187)
第八章 胃癌	(193)
第一节 概述	(193)
第二节 如何早期诊断胃癌	(195)
第三节 治疗原则与方法	(197)
第四节 化学治疗的演变	(202)
第五节 化疗在胃癌综合治疗中的作用	(212)
第六节 经验与教训	(216)
第九章 肝癌	(222)
第十章 胰腺癌	(229)
第一节 概述	(229)
第二节 如何早期诊断胰腺癌	(230)
第三节 治疗原则与方法	(233)
第四节 胰腺癌化疗的演变	(235)
第五节 化疗在胰腺癌综合治疗中的作用	(247)
第六节 几点体会	(252)
第十一章 大肠癌	(258)
第一节 概述	(258)
第二节 如何早期诊断大肠癌	(260)
第三节 治疗原则与方法	(265)
第四节 大肠癌药物治疗的演变	(270)
第五节 化疗在综合治疗中的作用	(280)
第六节 几点体会	(284)

第十二章	宫颈癌	(292)
第一节	概述	(292)
第二节	外科手术治疗	(294)
第三节	放射治疗	(300)
第四节	化学药物治疗	(305)
第五节	复发宫颈癌	(311)
第六节	宫颈残端癌	(313)
第七节	宫颈癌合并妊娠	(314)
第八节	特别提示	(316)
第十三章	子宫内膜癌	(320)
第一节	概述	(320)
第二节	临床特点	(323)
第三节	诊断	(326)
第四节	治疗	(327)
第五节	特别提示	(333)
第十四章	卵巢癌	(337)
第一节	概述	(337)
第二节	临床特点	(339)
第三节	诊断	(343)
第四节	治疗	(346)
第五节	特别提示	(361)
第十五章	骨肉瘤及亚型	(364)
第一节	传统型骨肉瘤	(364)
第二节	骨肉瘤的亚型	(368)
第三节	其他骨肉瘤	(370)
第四节	骨肉瘤的治疗	(370)
第五节	骨肉瘤的保肢治疗	(389)

第一章 肿瘤内科治疗的发展、 现状和展望

近半个世纪来肿瘤的治疗已进入综合治疗的时代,即根据病人的机体状况,肿瘤的病理类型、侵犯范围(分期)和发展趋向,合理地、有计划地综合应用现有的治疗手段,以期较大幅度地提高治愈率和改善病人的生活质量。40多年前,中国医学科学院肿瘤医院成立时,吴恒兴、金显宅和李冰等几位元老在讨论医院的组织和前景时,制定了以综合治疗为模式的方向。这在当时是难能可贵和具有远见的。根据综合治疗的需要,他们共同支持和创建了一个正在发展中的幼稚学科——内科肿瘤学。当时,他们已经清楚地认识到内科治疗将成为肿瘤治疗中不可缺少的重要手段之一。

第一节 不同年代人类对肿瘤的认识

一、肿瘤是一类古老的疾病,但又和现代化相关

肿瘤是一类古老的疾病,很可能远在尚无人类的年代,地球上已有肿瘤存在。在大英博物馆藏的恐龙残骸的骨骼上可以看到肿瘤性病变。世界各国许多古代文籍和绘画都有关于肿瘤的描述。业已证明埃及木乃伊曾患骨肿瘤和膀胱癌,希波克拉底的著作中也有关于癌症的描述和治疗方法。我国早在周代就有关于肿瘤的记载,而且已经有专门从事这方面诊疗的医生——“疡医”。以后历代均有这方面的记载。至今,日本还把肿瘤称为“肿疡”。

根据 WHO 的报告,2000 年全球癌症死亡人数已经超过 700 万,占全部死亡人数的 12%,在发展中国家占 9%,在发达国家

占 21%。如果这一趋势得不到改善,预期到 2020 年每年新发生的病人将达 1 500 万,在发展中国家癌症总数将增加 73%,发达国家为 29%。很大程度上是老年人口增加的结果。所以强调各国应当采取必要的预防措施。

我国是一发展中国家,总体来说癌症占居民死亡原因的 19%,居常见原因的首位,已经接近发达国家的水平。而在我国的北京和上海分别为 24% 和 26%,这意味在这两大城市中每四个死亡的人中就有一位是由于癌症。而且专家预测,由于我国目前环境污染和吸烟问题仍然严重,在 2025 年前癌症总的发病率不大可能下降。近 50 年来,我国癌症的发病率一直处于上升趋势,只是癌症的发生谱有所变化:原来高发的胃癌、宫颈癌、阴茎癌、食管癌和鼻咽癌等有不同程度的下降;而肺癌、乳癌、结肠癌和前列腺癌等发病率有明显上升。尤其是大城市和沿海发达地区有较大幅度增加,这主要是与生活方式和饮食结构等有关。

二、不同时代对肿瘤的认识不同,对诊断和治疗具有重要影响

在相当长的时期,中外医学都强调肿瘤是一种全身性疾病。近百年来,随着生物化学、免疫学、分子生物学和现代物理学等生命科学的发展,人们对肿瘤的认识越来越深入。目前,很多研究都说明原癌基因控制正常细胞的生长和发展,同时也有生化和免疫学方面的改变。单纯形态学的描述已经远远不能满足临床上制订治疗方案、预测可能的治疗结果、判断有无微量残存肿瘤细胞及监测复发的需要。难能可贵的是我们的祖先早在 2000 年前就知道内因是肿瘤发生的重要因素。而这要比西方医学早千余年。

当前我们在临床上对肿瘤的认识基本上仍然停留在细胞水平。肿瘤的定义可以概括为:生物机体内的正常细胞在众多内因(包括遗传、内分泌失调和营养不良、紧张等)和外因(包括物理性、

化学性、生物性等因素)长期作用下发生了质的改变,从而具有过度增殖的能力而形成的。这种异常增殖既不符合正常细胞的生长规律,也不符合生理需要。对肿瘤现有以下共识:

1. 肿瘤的来源:肿瘤是由机体细胞而来的,不是外来的。

2. 外因:肿瘤是一组细胞在多种外因包括物理性、化学性和生物性长期作用下发生了质的变化,从而具有了异常过度活跃增殖的特性。这种增殖既不符合生理的要求,也不受正常调控机制的控制。传统的放疗和化疗基本是应用放射线、细胞毒类药物杀伤或抑制肿瘤细胞的过度增殖。不言而喻,这些治疗由于选择性作用不强,必然对机体正常细胞尤其是那些增殖旺盛的组织也有杀伤,也就是毒性。因此,放射治疗受照射部位正常组织的耐受性、重要脏器如骨髓、肝、肾、心脏功能和消化道黏膜耐受性的限制。

3. 内因:在肿瘤的形成中,内因也很重要。目前已经证实的有遗传、营养和内分泌失调、细胞免疫缺损和长期过度应激反应如精神紧张和其他不良刺激等。通过长期内外因的作用,细胞发生一定变化,表现为难以治愈的炎性反应、增生或过度增生。一般这些癌前病变时期在一定程度上是可逆的。但如果已经恶变,虽可有一定阶段性,一般是不可逆的。分子生物学研究正在阐明这种失控的原因。原癌基因大多数是正常细胞生长所必需的生长因子及其受体,由于发生基因突变、扩增、重排,以致细胞的过度生长;此外,还有另一些基因,当缺少、丢失、失活或变异时会导致病人发生肿瘤或促进肿瘤的发展,命名为抑癌基因或抗癌基因。多数学者认为很可能在癌变的初期即有一系列基因的变化,破坏细胞生长的平衡调节,使细胞生长失去正常控制。同时,正常免疫功能的缺损也是肿瘤发生发展的条件。

4. 肿瘤发生发展的五个阶段:为了防治,可以将肿瘤的发生发展分为以下五个阶段:

(1) 癌前阶段:细胞已发生一定改变,但仍然不是癌,可以双向发展;





(2)原位癌(一般称为0期):细胞刚刚发生恶变(例如上皮层);

(3)浸润癌(一般用T代表):细胞已由发生的部位向深处(如黏膜下)浸润;

(4)局部或区域性淋巴结转移(一般用N代表):细胞由发生的组织沿淋巴管转移到淋巴结;

(5)远处播散(一般用M代表):指肿瘤细胞随血流转移到远处器官。

在临床上由于不同病期,我们可以在同一病人看到原发肿瘤、区域性淋巴结转移、远处播散的表现。还有时可以看到某些癌前病变和一些非特异性表现。

5. 在细胞水平上我们可以看到各种免疫细胞如巨噬细胞、T淋巴细胞、自然杀伤细胞(NK)功能的失调;在分子水平上我们又可以看到控制基因或称抑癌基因(如p53、p16)的丢失。这些,都可理解为祖国医学中“正虚”的范畴。

6. 目前,临床肿瘤学正处于一个重大变革时期。进入21世纪循证医学、诊疗规范化和个体化已经成为学术界公认的趋向。因此,肿瘤的预防、诊断和治疗将会发生巨大变革。问题是以上可能的内因,包括营养不良、免疫低下、抑癌基因的变异、遗传缺陷和内分泌失调等,是不是就是人们讨论的“易感性”?我们还迫切希望想知道究竟哪些因素会损伤病人的抑癌基因?这些基因又是如何相互作用的?

由于肿瘤是一类非常不均一的疾病,不但临床表现各异,对治疗的反应也很复杂且不一致。从现有对肿瘤的认识来看,不可能通过一个简单的治疗方法或药物治愈所有肿瘤,而且从长远来看希望也不大。所以,我们常常听到有些广告、偏方或“秘方”宣称能治愈所有肿瘤,如果不是出于无知就是欺骗。

第二节 治疗多种多样, 综合治疗是原则

当前肿瘤的诊断和治疗水平在世界各地包括我国均很不平衡。如何普及肿瘤防治知识是一个值得重视的课题。

现有治疗肿瘤的有效手段大致分为以下6类:①应用物理性、化学性或生物性方法将局部肿瘤祛除,例如手术、放射治疗、激光治疗、热疗或冷冻切除或杀灭肿瘤;应用抗肿瘤药物、无水酒精或某些病毒局部涂抹或注射杀灭肿瘤。这是目前首要的治疗方法,可以杀灭局部或一个区域的肿瘤细胞。对于良性肿瘤和一些局限的恶性肿瘤均有根治性效果。②针对肿瘤播散的内科治疗,主要是各类抗肿瘤药物。③针对机体抗病能力的生物治疗。④封闭肿瘤表面特异受体(目前主要是生长受体)的单克隆抗体,一般称为靶向治疗。⑤企图阻断肿瘤新生血管的治疗。⑥企图改变肿瘤调控的基因治疗等。⑦器官移植在肝癌已经取得一定成功,预期将来也必然会成为一种可行的途径。

综合治疗是根据恶性肿瘤的种类、性质、病期和发展趋势,合理、有计划地将现有几种治疗手段联合应用的治疗方法。其目的是大幅度地提高治愈率和改进病人的生活质量。综合治疗主要用于恶性肿瘤,可以提高许多较晚期病人的近期疗效,对早期病例进行药物或免疫治疗辅以手术,效果也很显著。恶性肿瘤治疗目前已进入综合治疗的时代。如何制定各种常见肿瘤的诊治规范并且加以推广是学术界的当务之急。

在发达国家如北美和欧洲,儿童肿瘤的治愈率已经超过70%;成人肿瘤一般在50%以上。也就是说临床上确诊的肿瘤病人有 $1/2 \sim 2/3$ 是可以治愈的。中国医学科学院肿瘤医院收治的病人总体5年生存率从20世纪90年代就已经超过50%。无论如何,“不治之症”的概念早已成为历史。而治疗的关键之一是早期发现、早期诊断和早期治疗,也就是我们所说的“三早”。所以如何提高全