

新编肿瘤 内科治疗学

主编 刘蒲香 刘 奇

山东科学技术出版社

主 编	刘蒲香	刘奇		
副主编	宋恕平	陈 黎	郑应馨	陈久成
顾问	王奇璐	冯奉仪		

编 者(按姓氏笔画先后顺序)

于竹成	于金明	王仁本	王明玉	王哲海
云 涛	牛作兴	方晋平	甘志勇	田 禾
东野美樽	吕会源	齐洁琳	李文梅	李长征
李庆水	吴 伟	宋广德	宋丽华	张品良
张 勇	张晓春	张锡芹	杨锡贵	陈正勤
陈增谦	邹淑娟	步 兵	周登峰	郑 莉
侯晓彤	盛立军	韩芍亭		

序

恶性肿瘤在世界范围内,已成为常见病、多发病,且其发病率呈上升趋势。在中国也不例外,从1993年公布的统计数字,每年发病人数约160万,现症病人300万以上,每年死亡数为130万,这三项统计数字均比1975年全国死亡回顾调查的结果增加1倍以上。恶性肿瘤在我国也成为严重威胁人类健康的疾病。

多年来对恶性肿瘤的基础研究和临床研究日益深入,表明它是属于全身性疾病。在治疗方面,根据不同肿瘤、不同病理类型、不同生物学行为、不同病期、不同机体及不同脏器重要功能,有计划地、合理地使用现有的治疗手段,称为综合治疗,经长期的临床经验表明,综合治疗是最佳的治疗方法,目前已广泛为国内外肿瘤工作者所选用。

自从1968年提出“肿瘤内科学”这一名词以来,进展很迅速,化疗药物增多,使用方法进展,疗效大幅度提高,由过去的姑息治疗进入根治性治疗的阶段,化学治疗已成为综合治疗中不可缺少的手段。

本书由国内有关专家共同撰写,内容全面,包括临床诊断与治疗方法的进展,深入浅出,结合多年的实践经验,提出了具体的治疗措施。此书的出版,对广大肿瘤工作者,尤其是青年医师、进修医师,增添了一本新的、有实用价值的参考资料,对日常工作有很好的指导作用。

本书在编写及出版过程中,由于时间紧迫、经验不足,有疏漏或不当之处,请读者予以批评指正。

王奇璐

1997年1月

前 言

恶性肿瘤是严重威胁人民生命和健康的常见病、多发病。我国每年癌症发病人数约 160 万。全世界每年有 500 万人被肿瘤夺去了生命,近 10 多年来肿瘤研究领域成果突出,出现了许多新理论和新概念。肿瘤基础理论的研究进展正在迅速推动着临床肿瘤学的研究,但是癌的发生仍有上升趋势。因此肿瘤的预防及治疗已成为全世界医药卫生工作的重要任务。

肿瘤研究的根本目的是降低死亡率、发病率及延长生存期。在治疗方面,早期发现、早期治疗是关键。外科手术是治疗大多数恶性肿瘤的首选手段;放射治疗也常有显著疗效;肿瘤的内科治疗虽然历史较短,但发展很快,已成为肿瘤三大治疗方法之一。随着基础医学科学研究的进展,目前,许多材料表明,癌治疗失败的主要原因,是不能控制患者体内存在的微小转移病变。在综合治疗中,内科治疗和外科治疗、放射治疗具有同样重要的地位。

近些年来,有关肿瘤方面的系统理论书籍开始增多,肿瘤内科治疗方面书籍较少。近几年又有许多新药、新治疗方案问世,适时编写《新编肿瘤内科治疗学》,为肿瘤临床医师和医学院校学生提供了肿瘤内科治疗新进展的工具书。

本书以山东肿瘤防治研究院为主,邀请国内部分内科专家根据国内外最新资料和自己丰富的实践经验集体编写而成。承蒙全国著名肿瘤内科专家、中国协和医科大学、中国医学科学院肿瘤研究所(肿瘤医院)王奇璐教授写序,并邀中国协和医科大学,中国医学科学院肿瘤内科主任冯奉义教授、浙江医科大学肿瘤研究所吴伟博士编写有关章节,在此表示衷心感谢。

由于水平所限,编写时间又很仓促,疏忽及错误在所难免,希望得到读者的指正及帮助。

编 者

1997 年 1 月

目 录

第一章 总论	1
第一节 肿瘤病因学	1
第二节 肿瘤综合治疗	5
第三节 肿瘤内科治疗	9
第四节 生物反应调节剂与肿瘤免疫治疗	14
第五节 肿瘤中医治疗	19
第六节 肿瘤介入放射治疗	23
第七节 肿瘤电化学治疗	27
第八节 肿瘤的并发症及处理	32
第九节 癌症疼痛的综合治疗	39
第十节 恶性肿瘤的基因治疗	41
第二章 肺癌	46
第三章 恶性淋巴瘤	55
第四章 乳腺癌	74
第五章 食管癌	84
第六章 胃癌	96
第七章 原发性肝癌	105
第八章 大肠癌	118
第九章 胰腺癌	127
第十章 头颈部恶性肿瘤	133
第一节 上颌窦癌	133
第二节 鼻咽癌	136
第三节 口腔癌	142
第四节 甲状腺癌	146
第十一章 恶性黑色素瘤	151
第十二章 泌尿系及男性生殖系统肿瘤	158
第一节 肾癌	158
第二节 肾母细胞瘤	161
第三节 膀胱癌	161
第四节 睾丸肿瘤	164
第五节 前列腺癌	167
第六节 阴茎癌	171

第十三章	骨及软组织肉瘤	174
第一节	骨肉瘤	174
第二节	尤文肉瘤	180
第三节	软组织肉瘤	181
第十四章	纵隔肿瘤	189
第十五章	中枢神经系统肿瘤	195
第十六章	多发性骨髓瘤	209
第十七章	小儿肿瘤	222
第一节	恶性淋巴瘤	223
第二节	肾母细胞瘤	224
第三节	神经母细胞瘤	227
第四节	横纹肌肉瘤	231
第五节	骨肉瘤	234
第十八章	白血病	236
第一节	概述	236
第二节	急性白血病	237
第三节	慢性粒细胞性白血病	245
第四节	慢性淋巴细胞性白血病	248
第五节	白血病治疗展望	250
第十九章	皮肤癌	252
第二十章	小肠肿瘤	256
第二十一章	胆道系统肿瘤	264
第一节	胆道系统良性肿瘤	264
第二节	胆囊癌	264
第三节	胆管癌	267
第二十二章	女性生殖系统肿瘤	270
第一节	卵巢恶性肿瘤	270
第二节	外阴癌	286
第三节	绒毛膜上皮癌	292
第四节	子宫颈癌	296
第五节	子宫内膜癌	301
第二十三章	肿瘤的其他治疗	310
第一节	肿瘤的外科治疗	310
第二节	肿瘤的放射治疗	313
第三节	肿瘤的内镜治疗	317
第四节	肿瘤的放射性核素诊断和治疗	319
第五节	肿瘤的激光治疗	324
第六节	恶性肿瘤的冷冻治疗	328

第七节 肿瘤病人的护理	331
第二十四章 抗癌药物及其药理学基础	335
第一节 化疗药物的分类与其作用原理	335
第二节 肿瘤化疗的注意事项	337
第三节 抗肿瘤药物的毒性、并发症及处理	340
第四节 常用抗癌药物	348
I 烷化剂	348
氮芥(348) 环磷酰胺(348) 左旋苯丙氨酸氮芥(349) 甲酰溶肉瘤素(349) 氮烯 咪胺(350) 顺氯氮铂(350) 卡铂(351) 卡氮芥(351) 环己亚硝脲(352) 甲环亚 硝脲(352) 塞替派(353) 异环磷酰胺及辅助药——美司钠(353)	
II 抗代谢药物	354
i 叶酸拮抗剂类(354) 甲氨蝶呤(354)	
ii 嘧啶拮抗剂类(355) 氟尿嘧啶(355) 呋喃氟尿嘧啶(356) 阿糖胞苷(356) 六 甲嘧啶胺(357)	
iii 嘌呤拮抗剂(357) 巯嘌呤(357)	
iv 四核苷酸酶抑制剂(358) 羟基脲(358)	
III 抗生素药物	358
i 醌类抗生素(358) 柔红霉素和阿霉素(358) 表阿霉素(359) 吡喃阿霉素(360) 丝裂霉素(360)	
ii 糖肽类抗生素(361) 博来霉素(361)	
iii 色肽抗生素(362) 放线菌素 D(362)	
IV 植物药	362
长春碱(362) 长春新碱(363) 长春花碱酰胺(363) 喜树碱(364) 羟基喜树碱(365) 鬼臼乙叉甙(365) 紫杉醇(366) 异长春花碱(366)	
V 大剂量顺铂疗法	367
VI 大剂量氨甲蝶呤与甲酰四氢叶酸钙解救疗法	369
VII 大剂量表阿霉素用法及 CSCO 方案	372
VIII 抗肿瘤中成药	373
康莱特(373) 参麦注射液(374) 爱迪注射液(374)	
附录一 本书所用药物英汉名称对照	376
附录二 儿童与成人表面积测算表	379

第一章 总 论

第一节 肿瘤病因学

肿瘤是泛指任何异常增生的细胞群体。肿瘤有良性与恶性之分。就疾病的治疗来说,这一区别是非常重要的。良性肿瘤总是生长在它的原发部位,生长缓慢,通常有纤维膜包裹它,不侵犯周围正常组织,不扩散到身体的其他部位,通常对生命不构成威胁。恶性肿瘤通常侵犯邻近正常组织器官(称为浸润)并扩散至全身(称为转移)。

上皮性的恶性肿瘤称为癌,约占恶性肿瘤的 90% 以上。癌细胞的特性包括细胞的无休止和无序的分裂,并有侵袭性(向周围组织浸润)和转移性。近年研究表明,细胞癌变与正常细胞内癌基因的激活表达,以及抑癌基因丢失或功能丧失有关。

肿瘤的病因按传统划分可归纳为化学、生物、物理性质三大类。这种分类仅属相对,因深入的微观研究发现,在最终机理上,三类因素有相互交叉。因此未按以上分类。

一、吸烟与癌

吸烟造成的癌死亡率约占全部癌死亡率的 30%。吸烟与肺癌的发病有直接关系。据估计美国 85% ~ 90% 的肺癌与吸烟有关,美国、英国全部肿瘤的 30% 由烟草引起。根据 30 年的研究与调查,吸烟与呼吸道、上消化道、胰腺、肾盂和膀胱的癌症有关。烟草已成为人类癌症最主要原因。国际抗癌研究中心(IARC)收集近年来世界各地所作的流行病学调查结果,进行了全面详尽的评价,已确定烟草为肯定致癌物,不论其使用方式如何都是有致癌性的。被动吸烟者虽然吸入的为卷烟燃烧时的边流(Side Stream, ss)。因为经过边流的空气较少,燃烧不完全,而且温度较低,适合于稠环芳烃的热合成,所以含量较中心流为高,故吸入边流所受的危害并不一定轻。

肺癌发病的危险性取决于吸烟的量及吸烟史,重度的吸烟者(每天 2 盒以上)的肺癌发病率为不吸烟者的 20 倍左右;中度吸烟者(每天半盒至 1 盒)的肺癌发病率为重度吸烟组的一半左右。吸烟史的长短对肺癌发病率的影响更为明显。例如一个人若在 15 岁时吸烟,其患肺癌的危险性比一个在 25 岁开始吸烟的人要高 5 倍。

烟草烟雾中主要致癌物包括稠环芳烃(苯并芘、苯并蒽等)、芳香族及其胺类、亚硝胺(特别是亚硝烟碱和亚硝新烟碱)、酚类、酮类、醛类等。

吸烟的历史愈长愈容易患肺癌,戒烟后可大大地减低患肺癌的危险性。对于一个戒烟者来说,其患肺癌的机会仍旧保持在戒烟时的水准,而不是随着年龄的增长而增加。大约在戒烟的 20 年后,戒烟者肺癌的危险性才与不吸烟者相同,其危险性为继续吸烟者的 1/10。

二、饮酒与癌

饮酒和发生口腔、咽喉、食管和肝癌有关,但尚无迹象表明,不同肿瘤的生长是由于酒精饮料的种类不同所致。

酒中夹杂的危害物可能有亚硝胺类化合物、霉菌毒素、氨基甲酸乙酯、石棉以及原料果品上附着的残留农药或神剂。酒精饮料可分为啤酒、葡萄酒、白酒三类。这三类酒精饮料的制造、来源、化学组成存在很大的区别,但其致癌作用,如折算乙醇浓度计算,则大体相当。每天超过 40g 乙醇的饮酒量即作为过量或大量饮酒。

调查研究发现咽喉癌、食管癌、肝癌的发病为过量饮酒与吸烟协同联合作用所致,即相乘交互作用。过量饮酒与乙型肝炎病毒及黄曲霉素所致肝癌的发病有明显的协同增强作用。据统计,在美国饮酒造成的癌死亡数大约占全部癌病死率的 30% 左右。

三、饮食与癌

不同国家癌发病率的差异很可能与不同国家人民的饮食习惯有着极密切的关系。某些食物中含有潜在的致癌物,而其他一些食物的成分可能有助于防止癌的发生。研究表明,许多食物成分可以增加或减少癌的发生。但与吸烟、饮酒及放射线相比,食物致癌的论点常常引起争论,因此目前对食物中的具体成分在致癌中的作用还没有明确的结论。

(一) 饮食与食物污染

1. 天然食物中含有硝酸盐和亚硝酸盐 多种蔬菜、肉类和其他腌薰制品、保藏剂、火腿、奶酪和啤酒中也可能含有可挥发的亚硝胺。

2. 食物烹调中产生的热裂解产物 1977 年日本学者 Sugimura 报道了煎烤或烟熏的牛肉、鱼表面切下的焦痂物质有很强的致突变性,远远超过其中苯并芘或稠环芳香烃类化合物所能引起的突变现象。经世界许多学者鉴定有数十种具有强突变作用的食物热裂解产物总称为氨基咪唑并氮杂芳烃也称杂环胺类化合物,这些物质在煎烤的动物性蛋白(牛、羊、鸡、鱼)、蛋品及加工产品咸肉、火腿等中都能检出。而非动物蛋白质如豆类、豆腐制品与乳酪等经过相同的烹调加工并无明显致突变作用。

3. 咸肉、香肠、火腿、肉罐头等制品加工过程中加入的发色剂、防腐剂、调味剂等。

4. 某些地区的饮水硝酸盐含量较高。

5. 农作物生长过程中或环境受农药污染如粮食中残留的 DDT、狄氏剂、二溴乙烯、氯丹都可能致癌。

6. 新鲜蔬菜、烹调过的食物存放过久所含硝酸盐转化为亚硝酸盐,或经细菌和真菌的腐败产生致癌的黄曲霉素。

7. 糖精是一种潜在的食物致癌剂,但一般量的使用并没有致癌的危险性。

(二) 脂肪与肉类 国际联合调查曾发现,脂肪的消费量和乳腺癌的发生有密切关系,脂肪与肉类的食用量与大肠癌有关。肥胖者乳房、子宫内膜、结肠等处较易发生癌肿。天津医学院张玉安等研究指出:每天脂肪平均摄入量 $\geq 100\text{g}$ 者,不论是动物脂肪还是植物脂肪,患乳癌的危险性是每天摄入量 $\leq 60\text{g}$ 者的 7.07 倍。

脂肪促癌机制可能为:①许多致癌物溶于脂肪,膳食中脂肪多,机体就摄取和吸收更

多的致癌物;②烹调时,不饱和脂肪加热产生致癌物;③高脂膳食增加胆汁酸排出,而胆汁酸具有潜在致癌作用;④高脂是肥胖的主要原因。

(三)糖与肿瘤 美国在一份报告中指出:大量食用糖进入机体后引起人体内一系列生物变化,造成铬的缺乏,使之胆固醇含量升高。另外,大量食糖可增加人们的紧张状态。因此,可以说糖是癌的催化剂。

(四)食盐摄入与肿瘤 胃癌的发生与大量摄入食盐有关。日本胃癌发生率高的主要原因之一可能与盐腌食物有关,这些食物含有大量的食盐、硝酸盐及亚硝酸盐。亚硝酸盐在体内可以转化为亚硝基化合物如亚硝胺。动物实验证明亚硝胺是很强的致癌物质。维生素 C 抑制体内亚硝基化合物的合成,这可能与它的防癌作用有关。

四、生物因素

(一)病毒致癌 实验动物中的一些癌症,已证实是由病毒引起的。接种病毒以诱发实验肿瘤的成功,大大促进了探索人类肿瘤病毒病因可行性的研究,特别是淋巴造血系统的肿瘤、鼻咽癌及子宫颈癌。

1. EB 病毒与癌 ①EB 病毒是人们认识的能引起人类癌症的第一个病毒。它与非洲的 Burkitt 淋巴瘤、免疫抑制病人患的淋巴瘤(包括艾滋病淋巴瘤)以及我国南方地区的鼻咽癌发病有关,正常人感染 EB 病毒并不会导致癌症的发生,这种病毒只对特定地区的人群构成致癌的危险,说明还有其他的一些地区性因素在癌的发病中也起作用。②EB 病毒可以引起的另一种恶性肿瘤就是鼻咽癌,在我国南方最常见,其发病率为每年 10/10 万左右,该数字是美国鼻咽癌发病率的 100 倍。几乎所有的鼻咽癌手术标本中都可以发现 EB 病毒的存在。我国的流行病学调查研究表明,鼻咽癌发病与 EB 病毒感染有着密切关系。与非洲的伯吉特淋巴瘤的情况一样,此病的发病肯定还涉及到其他因素,否则不能解释 EB 病毒只在我国引起鼻咽癌的高发率。

2. 乙型肝炎病毒与原发肝癌 乙型肝炎病毒(HBV)是肝癌发病的主要危险及原因。这种病毒只感染肝细胞,并造成肝细胞的良性损害。大约有 5%~10%的乙型肝炎病毒感染病例,因不能得到治愈而转为慢性肝炎或长期病毒携带者,这种长期慢性病毒感染给患者带来患肝癌的危险。

3. 乳头状瘤病毒与宫颈癌 乳头状瘤病毒(HPV)是一大类病毒,它们既能引起良性肿瘤也能引起恶性肿瘤。多种乳头瘤病毒感染皮肤细胞并引起疣的生长。一般地说,皮肤疣是无害的良性瘤,它们不会转变为恶性肿瘤。但有一种罕见的皮肤病叫做表皮发育不良疣,当受到某种乳头瘤感染后,可以转变为皮肤鳞状细胞癌。

4. T 淋巴细胞病毒与成人 T 淋巴细胞白血病 目前已发现两种人类 T 淋巴细胞病毒(HTLV),一种称为一型人类 T 淋巴细胞病毒(HTLV-1),它可以引起成人 T 淋巴细胞白血病。该病在欧美并不常见,但在非洲、拉丁美洲、加勒比海地区以及日本的某些地区很常见。

5. 人类免疫缺陷病毒与恶性肿瘤 艾滋病(AIDS)即获得性免疫缺陷综合征,是当代世界瞩目、死亡率极高的传染病。有人认为是“20 世纪人类的瘟疫”或“超级癌症”。但艾滋病本身并不是癌症,人类免疫缺陷病毒(HIV)感染也不会直接将正常的细胞转变为癌

细胞。但艾滋病病人很容易患几种恶性肿瘤,特别是卡波西肉瘤及淋巴瘤。这些恶性肿瘤的发生与病人的免疫功能缺陷有关,因此代表了一种 HIV 感染后的继发影响。

(二)霉菌致癌 霉菌在自然界中广泛存在,种类繁多,但只有少数是致病的。长期以来,人们并没有意识到有些霉菌能产生很强烈的毒素或有致癌性,直到 1960 年英国家禽饲养业发生一起 10 万只火鸡中毒暴死事件,追查一批饲料花生有过霉变,并从中分离出黄曲霉素。黄曲霉毒素中化合物黄曲霉素 B₁ 毒性与致癌性最强,此外还有黄曲霉毒素 B₂、G₁ 和 G₂ 等,经动物实验发现也有较强的致癌性。河南林县研究食管癌发现在早期食管癌旁增生的上皮内,霉菌阳性率达 50%,而在早期癌组织中有 15%。

黄曲霉素广泛存在于霉变的花生、玉米、大米、豆类食品中,可诱发肝癌及肾、肺、胃、皮下组织的肿瘤。

五、电离辐射

过量辐射可引起肺癌、皮肤癌、白血病等。日本原子弹爆炸幸存者最主要的远期效应即是肿瘤发病率增高。1986 年 4 月前苏联切尔诺贝利核电站发生核泄漏事故后,食管癌、口腔癌的发生率成倍增长。

X 线管、电子显微镜、电视机显像管、雷达屏等都可放出 X 线。过多接触 X 线可引起皮肤关节及骨恶性肿瘤。婴幼儿颈部和纵隔受照射患甲状腺癌的机会增多。

六、紫外线

紫外线诱发的肿瘤多发生在户外工作者和日光浴者,但目前尚不能得出剂量反应关系。流行病学调查资料指出,紫外线照射和皮肤鳞形细胞癌之间有联系,但死亡率并未增高。皮肤基底细胞癌也与紫外线照射有关,紫外线照射与皮肤黑色素瘤之间关系不太清楚,但也不应忽视。近年来发现其发病率与皮肤鳞形细胞癌相仿。瑞典癌症委员会肯定 75% 的舌癌、黑色素瘤和皮肤鳞形细胞癌和紫外线照射有关。

七、遗传与肿瘤

在人群与家系的水平上观察到一些癌家庭或某种癌的家族聚集性,除少数肿瘤表现出单基因显性或隐性遗传外,大多数的遗传方式只能用多基因遗传的理论加以解释。在绝大多数情况下,从上一代遗传下去的并非肿瘤本身,而是肿瘤的易感性。如视网膜母细胞瘤, Wilm 瘤、甚至大肠癌、乳腺癌、肝细胞癌等都发现有比较明显的遗传倾向。

八、致癌药物

治疗癌症的各种化学药物,有些已被清楚地证实,可能有诱癌作用;癌症患者被确诊进行化疗后已生存 1 年以上者,将比常人有很大的患白血病的危险。烷化剂抗癌药包括左旋溶肉瘤素,苯丁氨酸氮芥和环磷酰胺等烷化剂,与 DNA 分子相结合可使细胞发生突变或癌变。5-FU、阿霉素、更生霉素、争光霉素均能诱发体外培养中的细胞恶性转化。

九、性生活及生育方式

性生活和生育方式也能造成患癌的危险,“性生活”指的是通过性接触,传递致癌因素的具有特色的性行为,迄今能获得的明显例证只限于子宫颈癌,而间接的例证则包括其他性器官的癌症,如阴茎癌、阴道和外阴癌。女性患子宫颈癌的增加与她本人性交过的人数及她丈夫性交过的人数有关,男性在传递致癌因素中,可能病毒起重要的作用。

有人研究过生育方式和其他癌症之间的关系,不少事实证明在月经初潮、妊娠和绝经期激素的变化,对几种女性癌症的发生发展,起着主要作用。乳腺癌的危险因素为初潮早、绝经晚(>55岁),大龄首次足月妊娠(>30岁),分娩次数低,未经产、初产年龄推迟及最后生产年龄>35岁。子宫内膜癌的危险因素有迟绝经期、初潮早,未经产。

十、精神神经免疫因素

长期以来,人们从发病人群中推测精神状态可能影响个体对癌症的易感性。一位英国医生对250例癌症患者进行全面调查,发现癌症发病以前受过强烈刺激的竟达2/3。法国国立卫生与医学研究所和身心研究所对77名妇女进行精神病学研究后认为2年内非愈合性精神创伤是发生癌症的危险因素。

(刘蒲香)

第二节 肿瘤综合治疗

过去,恶性肿瘤除少数几种外,均采用外科切除治疗。而对于病期晚、失去手术切除机会的或术后复发转移的病例,则只能姑息治疗,所以治愈率低。

一、综合治疗的提出

二次大战结束后,由于社会稳定,人们可以致力于各项研究工作,在医学方面,基础医学的研究和临床诊疗技术均有大幅度的进展,对严重威胁人类健康的恶性肿瘤的认识也逐步深入。人们认识到恶性肿瘤为一全身性疾病,多数情况下只行局部处理是不够的;未切除净的恶性肿瘤,术后也需要进一步处理;已不能切除的恶性肿瘤更需要采用有效的治疗手段。

内科治疗是全身治疗。化疗的进展,为有效的全身治疗提供了重要的手段。用氮芥治疗恶性淋巴瘤自1946年发表以来,现代化疗即开始。此后,新药不断增多,使用方法不断改进,新的疗法不断问世。1968年正式提出了“肿瘤内科学”这一名词后,化疗进展更加迅速。经过长期临床实践,化疗药物剂量强度同疗效和生存期的密切关系得以强调。近年来,各种支持疗法,如骨髓移植、自体外周血干细胞输注、集落刺激因子、成分输血等的开展,无菌隔离技术的进步,使大剂量化疗的安全性得到了保证,化疗疗效得到提高,化疗已由过去姑息治疗阶段进入了现在根治性治疗阶段。化疗已成为恶性肿瘤治疗中不可缺少的手段。

二、综合治疗的定义

(一)综合治疗概况 综合治疗是根据肿瘤的不同、肿瘤病理类型及生物学行为的不同、肿瘤病期及发展趋向的不同,以及病人行为状态及重要脏器功能的不同,有计划且合理地应用现有的治疗手段,最大限度地提高治愈率的治疗方法。

现有的各种治疗手段,局部治疗如外科手术切除、放射治疗,全身治疗如化学治疗、中医中药、生物反应调节剂等,各有其适应症,也各有其不足。为了提高治愈率,应将各有效手段合理运用,取长补短,使治疗更充分、更完美。多年来的临床实践表明,综合治疗是治疗恶性肿瘤的最佳方法,已为国内外广泛采用。

近30多年来,恶性肿瘤的综合治疗逐步深入,至今更完善。例如用手术切除,使肿瘤负荷减到最低,为化疗、放疗创造条件,胃肠道癌的处理属此;对放疗、化疗不甚敏感的肿瘤,如平滑肌肉瘤切除后有复发、转移,可再次、甚至数次切除,术后再予放疗、化疗等手段巩固治疗;术前放疗、化疗,使原发肿瘤缩小,清除肿瘤周围亚临床灶,提高了切除率10%~20%,术后再予以补充治疗,则治疗更充分。

另一个进展是在尽量保存机体的组织、器官的同时,使疗效不减低或提高,骨肉瘤的处理即如此。过去常规行截肢术,但因该肿瘤早期即有血行转移,故截肢术后5年生存率仅20%左右。70年代后,有效的化疗方案,如大剂量甲氨蝶呤加甲酰四氢叶酸解救法的出现,改变了骨肉瘤的治疗,允许保留肢体,用义骨植入或灭活术代替截肢术,提高了生活质量,也使治愈率提高到50%以上。

为了制定正确的、合理的综合治疗计划,必需做好两方面的工作:

第一,充分了解肿瘤情况,如病理类型、分化程度、侵犯范围、生物学行为等。

第二,充分了解机体状态,如一般行为状态及重要脏器功能,包括心、肝、肾、肺、脑等功能。

(二)综合治疗具体内容

1. 详细的病史及体格检查。
2. 血、尿、大便常规,出凝血试验,大便潜血试验。
3. 血生化检查,如转氨酶、转肽酶、碱性磷酸酶、乳酸脱氢酶、总蛋白、白蛋白、球蛋白、尿素氮、肌酐、 β_2 微球蛋白、甲胎蛋白、火箭电泳、绒毛膜促性腺激素、癌胚抗原、尿酸、血钙、血磷,以及甲、乙、丙肝表面抗原。
4. 痰细胞学检查。
5. 心电图、肺功能测定。
6. 同位素检查,如肾图、骨显像、甲状腺功能测定。
7. 头颈部器官,如眼、耳、鼻、口、鼻咽、喉、扁桃体等常规检查。必要时行有关X线检查及CT或MRI检查。
8. 胸部正侧位平片,需要时行胸CT或MRI检查,或行B超和X线造影检查。
9. 腹部及盆腔B超声检查,必要时行有关部位X线造影检查或CT、MRI检查。
10. 骨髓穿刺检查,脑脊液、胸腹水穿刺并且查找癌细胞,食管拉网查癌细胞。
11. 有感染表现则行咽分泌物、血、溃疡分泌物培养。

12. 必要时行胃镜、食管镜、纵隔镜、肠镜、腹腔镜检查,并取活检。
13. 有关肿瘤的标记物监测,如测消化道癌的 CEA、卵巢癌的 CA₁₂₅、肝癌的 AFP 等。

14. 特别重要的是,确诊一定要有病理或细胞学证据,尽量避免“临床诊断”。如果疑为恶性淋巴瘤,则取大而完整的淋巴结活检。

根据肿瘤及机体情况,除常规检查外,再有重点地选择检查。

三、综合治疗的方式及临床应用

(一)目前综合治疗的应用方式

1. 手术→化疗和/或放疗。
2. 化疗和/或放疗→手术→化疗和/或放疗。
3. 化疗和/或放疗。

中医中药与生物反应调节剂可与以上各治疗同时应用,有时则分别应用。

(二)综合治疗在临床上应用很广 几乎所有的恶性肿瘤均可采用,就其主要者简述如下:

1. 白血病及多发性骨髓瘤 各类白血病及多发性骨髓瘤属全身性疾病,以化疗为主,可与生物反应调节剂、中医中药综合治疗。

2. 小细胞肺癌 该肿瘤特点为易有早期血行播散,应首先采用化疗,进行全身治疗,继而放射治疗局部控制,局限期病例,可选择行手术切除,术后再行化疗。广泛期病例,则以化疗为主,加或不加放疗。

3. 非小细胞肺癌 该肿瘤对放疗、化疗不甚敏感,故首选手术切除,术后视情况放疗、化疗。病期较晚,可能切除的病例,于术前化疗,可提高切除率,术后化疗加或不加放疗;不能切除者,则选用放疗、化疗等非手术综合治疗。

4. 恶性淋巴瘤 以化疗及放疗综合治疗为主,在一定情况下,与生物反应调节剂如干扰素等综合治疗可提高疗效。小儿恶性淋巴瘤以化疗为主;内脏恶性淋巴瘤应手术切除,并与放疗、化疗综合治疗,其先后次序视病情不同而具体安排。

5. 食管癌 该肿瘤以局部生长为主,亦不能忽视远处转移,故首选手术切除,术后视情况放和/或化疗;术前化和/或放疗可提高切除率。不适合手术者应行放疗与化疗等综合治疗。

6. 胃癌 以手术切除为主,术前化疗可提高切除率;术后病理凡侵及肌层、肌层以外或淋巴结转移的,常规行术后辅助化疗;不能手术切除的以化疗为主,与其他非手术疗法综合治疗。

7. 大肠癌 该肿瘤对化疗、放疗均不甚敏感,应尽量手术切除,术后凡是结肠癌肿瘤侵及肌层或肌层以外,或淋巴结有转移者,常规辅助化疗;在直肠癌则尽量术前放疗,否则术后病理肿瘤侵及深肌层、深肌层以外或淋巴结转移的,先放疗,以后常规化疗及应用生物反应调节剂如左旋咪唑、叶酸、干扰素等。

8. 乳腺癌 根据病期不同,选择用改良根治术、乳腺区段切除加或不加腋窝清扫术、单纯乳腺切除术等,术后酌情加放疗、化疗。凡雌激素受体、孕激素受体阳性,术后应例行

内分泌治疗 5 年左右。Ⅲ期病人或炎性乳癌患者宜先放疗或化疗,控制后手术切除,术后再补充治疗。有适应症者,行卵巢切除去势。

9. 骨肉瘤 该肿瘤亦易早期血行播散,宜先化疗,再手术,尽量保留肢体,选择行义骨植入或灭活术,术后病理以显示化疗反应如何,以决定选择辅助化疗药。

10. 软组织肉瘤 因其对化疗不甚敏感,故首选手术切除,术后行放疗、化疗。

11. 睾丸肿瘤 一般取手术切除、放疗、化疗,必要时先化疗,待肿瘤缩小后手术,和/或放疗及化疗综合治疗。

12. 卵巢癌 一般先手术切除,术后化疗,待临床达 CR 后,行 2 次剖腹探查术,阴性者术后巩固化疗;阳性者尽量切除,术后更改化疗方案。

13. 肾癌 黑色素瘤 该肿瘤对放疗、化疗均不甚敏感,所以首选手术治疗,术后放疗、化疗,生物反应调节剂如干扰素、白介素 II、BCG 等。

14. 绒癌 也为早期血行播散的肿瘤,以全身化疗为主,加或不加手术切除,并与生物反应调节剂等综合治疗。

15. 头颈部肿瘤 长期以来,对该肿瘤的治疗以手术及放疗为主,但仍不能忽视其转移播散,如鼻咽癌发生转移播散的占 1/3 以上,所以与化疗综合治疗也已成为常规治疗。

16. 其他 如尤文瘤对放疗、化疗敏感而无需手术治疗。脑瘤由于化疗药物的进展,除用手术、放疗以外,并采用化疗综合治疗。

四、综合治疗的注意事项

(一)综合治疗要有计划、及时、合理 并非所有肿瘤病人的治疗均需用综合治疗,在有的情况下如恶性程度及播散趋向均低的局限性皮肤癌就勿需综合治疗,其治疗方法可以局部手术切除,可以局部放疗,亦可以局部涂药如皮癌净、5-FU 膏等。又例如最常见的在病人接受手术切除肿瘤后,认为已治愈而未及时行辅助治疗,待出现复发、转移再来治疗的,尽管使用放疗、化疗,但不属于综合治疗。综合治疗是主动的、有计划的、及时的、安排合理的治疗。用在术后辅助治疗则更实际,例如非小细胞肺癌Ⅰ期,尽管早期手术切除后,仍有高达 40%的病例死于复发转移;如直肠癌手术时,有 30%的病例有隐匿性病灶;又如以局部浸润生长为主的食管癌,在早期也有 80%的病例有微小转移灶,而且当分析死于食管癌的病例时,发现 2/3 的病例具有全身性转移、播散。诸多事例表明,恶性肿瘤为一全身性疾病,多数需行综合治疗,以期通过有关的治疗,尽可能延长生存期,争取达到治愈。

(二)综合治疗首程治疗 首程治疗要千方百计达到完全缓解,再给以足够的巩固治疗,例如恶性淋巴瘤化疗后开始缩小明显,治疗达足量后仍有残存,此残存即可用放疗达到完全缓解,然后再继续化疗 2 个周期即可定期观察,目前观点认为不做维持治疗。另外大量的术后辅助化疗病例,按 Gold:Goldman 1978 年提出的假说,即杀灭化疗敏感细胞,用 6 个周期化疗即已足够,当然要有足够的剂量强度。

(三)综合治疗需要各有关科室密切协作 综合治疗涉及数个科室,如外科、放疗科、内科、中医科、同位素科等,需要各科室密切协作,及时讨论病例,如果认为局部问题是主要的,要行手术切除,术后则根据肿瘤情况、机体状况、给以合理的处理,例如需辅助放疗或需辅助化疗等,充分发挥各治疗手段的作用,以得到足够的治疗。

另外综合治疗计划,不是固定不变的,需要在治疗中,严密观察病情,发现问题,及时讨论,会诊解决。

一些新疗法如基因治疗,目前尚处于实验阶段,将来,在不断探索、研究的基础上,综合治疗的内容也将不断充实,治疗效果也会更进一步提高。

(王奇璐)

第三节 肿瘤内科治疗

肿瘤内科治疗与外科手术、放射治疗是当今治疗肿瘤的三大治疗手段,手术和放疗属局部治疗,内科治疗为全身治疗,即药物治疗。治疗药物包括抑制、杀伤白细胞的药物,内分泌制剂和生物反应调节剂。肿瘤的内科治疗是最有发展前途的治疗手段,亦是目前癌症临床研究最活跃的领域。

一、化学治疗

(一)肿瘤化疗的发展史 药物治疗肿瘤有几千年历史。1865年 Lissawer 首次以砷治疗白血病取得肯定疗效,被认为肿瘤的最早化疗,但进展缓慢。直至本世纪 40 年代, Gilman 报告用氮芥治疗淋巴瘤后,化疗开始大规模临床应用,才是现代肿瘤化疗的开始。

40~50 年代主要是凭经验的单药治疗,化学治疗证明能根治一些白血病、淋巴瘤等罕见的肿瘤,仅占全部癌症的 5%,对其他许多常见的实体瘤疗效很差。60~70 年代由于细胞动力学的发展及运用细胞动力学概念设计化疗方案和联合化疗,改善了急性白血病,尤其是儿童急性淋巴细胞白血病的疗效,并在 Hodgkin 病和某些非 Hodgkin 恶性淋巴瘤的治疗方面取得了重大的进展。80 年代至今化学治疗与手术和/或放疗综合治疗能够显著地提高很多肿瘤治愈率,显示了辅助化疗在乳腺癌和其他肿瘤治疗中的作用。目前,随着新药的不断出现,用药方法的改进及联合化疗的进展,肿瘤化疗的疗效日益提高。

临床上决定化疗方案首先要考虑肿瘤的病理组织类型、部位及病期,同时还要注意病人的全身情况和各组织器官的功能状态。对于原位癌、微小癌、早期癌,浸润较浅、不伴淋巴结转移、已作根治术或放疗者不作化疗,但目前亦有人主张对浸润性乳腺癌或单纯癌,即使不伴淋巴结转移也作术后辅助化疗。大剂量长间隔化疗和联合化疗疗效一般优于小剂量、单药长疗程化疗,前者的骨髓抑制和免疫抑制亦明显的轻于后者。单药至今未被完全放弃,如 N-甲酰溶肉瘤素治疗睾丸精原细胞瘤,马利兰治疗慢性粒细胞性白血病,氟脲嘧啶及其衍生物治疗胃肠道肿瘤。

(二)细胞动力学 细胞动力学是研究细胞周期中动态变化的一门学科,使我们了解正常细胞与肿瘤细胞生长过程,有助于设计最合适的化疗方案。正常细胞或肿瘤细胞从一次分裂结束到下一次分裂结束,这一间隔周期称为细胞周期(TC),在此期间,细胞内部发生一系列复杂而又有规律的变化。首先要合成 DNA,然后以 DNA 为模板转录合成 RNA, RNA 再翻译成蛋白质。

细胞周期(TC)分为四个时相。①DNA 合成前期(G_1):刚分裂出来的子细胞继续增大,合成 RNA 和蛋白质,为 DNA 的合成作准备。②DNA 合成期(S):细胞合成 DNA,使

DNA 的含量增加一倍,以备平均分到二个子细胞,DNA 是控制肿瘤增殖、代谢基因的主要成分,也是许多化疗药物作用的主要对象。③DNA 合成后期(G_2):以 S 期合成的 DNA 为模板,转录合成 RNA,再翻译成蛋白质。④有丝分裂期(M):生成二个含有全部遗传信息的子细胞。

在一个肿瘤群体内可有处于不同时相(G_1 、S、 G_2 、M)的增殖细胞;亦有因缺少营养或机体免疫抑制处于静止状态暂时不增殖,但具有增殖能力的细胞(G_0);已分化完全不能再增殖直至死亡的终末细胞。 G_0 细胞与肿瘤的耐药、复发有关。

化疗的敏感性与肿瘤的增殖比率、细胞周期时间、倍增时间有关。①增殖比率是增殖细胞与整个肿瘤群体细胞包括增殖细胞、 G_0 细胞及终末细胞总数之比。②细胞周期时间是一个肿瘤细胞从一次分裂结束到下一次分裂结束的时间。③倍增时间是肿瘤细胞或体积增加一倍所需的时间。增殖比率越高,细胞周期时间和倍增时间越短化疗越敏感,如急性白血病、绒癌、淋巴瘤等高度恶性肿瘤对化疗敏感,而甲状腺癌、消化道肿瘤、非小细胞肺癌对化疗不敏感。

(三)抗癌药的作用机制及分类

1. 抑制 DNA 合成 大多为抗代谢药如氨甲蝶呤(MTX)、氟脲嘧啶(5-Fu)、阿糖胞苷(Ara-C)、羟基脲(Hu)等。

2. 直接破坏 DNA 结构或与 DNA 结合 大多为烷化剂、抗癌抗生素如氮芥(HN_2)、环磷酰胺(CTX)、异环磷酰胺(IFO)、塞替派(TSPA)、卡氮芥(BCNU)、氮烯咪胺(DTIC)、甲基苄肼(PCB)、六甲咪胺(HMM)、阿霉素(ADM)、博来霉素(BLM)、丝裂霉素(MMC)、顺铂(PDD)、卡铂(CBP)。

3. 抑制蛋白质的合成 门冬酰胺酶(ASP)分解门冬酰胺,肿瘤细胞本身不能合成门冬酰胺,必须从细胞外摄取,ASP 能造成外源性门冬酰胺缺乏,肿瘤细胞蛋白合成受抑制。

4. 抑制有丝分裂 大多为植物类药如长春新碱(VCR)、长春花碱(VLB)、长春花碱酰胺(VDS)、去甲长春花碱(NVB)、足叶乙甙(VP-16)、替尼泊甙(VM-26),这类药主要是与细胞微管蛋白结合,使其不能形成纺锤体,促进微管解聚而抑制细胞分裂。紫杉醇为新型的有丝分裂抑制剂,促进微管装配而抑制微管解聚,是目前唯一促进微管聚合新型的抗癌药。

根据抗癌药与细胞增殖周期的关系分为两大类。①细胞周期非特异性药物,直接破坏 DNA 或影响其复制及功能,杀灭增殖周期各期细胞,甚至包括 G_0 期细胞,作用强度与剂量强度相关,一次给药剂量大小与疗效成正比,为浓度依赖性药物,如烷化剂及大多数的抗癌抗生素。②细胞周期特异性药物,对增殖周期的某些时相敏感,对 G_0 期不敏感。如作用于 S 期的抗代谢药,作用于 M 期的植物类药。这些药物的作用受到周期中某一阶段的肿瘤细胞数目限制,药物浓度过分增大并不能成比例的增加疗效,在有效的血浓度下维持一定时间疗效更好,为时间依赖性药物。

(四)肿瘤的耐药性 肿瘤细胞动力学是制定化疗方案的一个重要因素,但不是唯一的依据,在临床上可见到一个化疗方案对同一病理类型,同一分期的肿瘤疗效不同,肿瘤经化疗缓解缩小后反而对化疗不敏感。目前认为主要是肿瘤细胞的某些基因产生变异对化疗药不敏感而产生耐药。肿瘤细胞对一种抗癌药产生耐药性,不仅对同类抗癌药耐药,