

系主中
西
学
台
学

恶性肿瘤化学治疗学

E X I N G Z H O N G L I U H U A X U E Z H I L I A O X U E



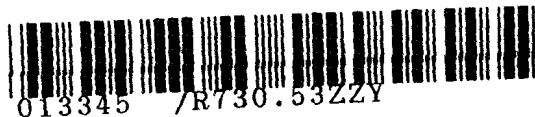
恶性肿瘤化学治疗学

张志义 孙 燕 主编

编 写 者

(以姓氏笔划为序)

于尔辛	上海第一医学院肿瘤医院	吴桓兴	中国医学科学院日坛医院
王奇璐	中国医学科学院日坛医院	沈家立	上海第一医学院华山医院
叶祝三	中国医学科学院日坛医院	沈镇宙	上海第一医学院肿瘤医院
孙 燕	中国医学科学院日坛医院	芦 丽	中国医学科学院日坛医院
任云峰	中国科学院上海药物研究所	周际昌	中国医学科学院日坛医院
刘复生	中国医学科学院日坛医院	胥 彬	中国科学院上海药物研究所
刘泰福	上海第一医学院肿瘤医院	唐镇生	上海第一医学院华山医院
张志义	上海第一医学院肿瘤医院	黄育万	上海华东医院
宋少章	中国医学科学院日坛医院	潘家骧	上海第二医学院第三人民医院
宋鸿钊	中国医学科学院首都医院	韩 锐	中国医学科学院药物研究所



上海科学技术出版社

内 容 提 要

本书主要介绍临床上常见的实体恶性肿瘤的化学治疗的原理和方法。第一部分阐述了化学药物治疗肿瘤的基础理论问题；第二部分介绍了各种肿瘤的治疗原则,综合治疗方法和化学治疗的评价。各种抗癌药物的中英文名称、商品名、别名及简写符号放在正文之首,以便查阅。

本书适合于临床医师和肿瘤专科医师以及其他肿瘤工作者参考。

编辑 吴德才

恶性肿瘤化学治疗学

张志义 孙 燕 主编

上海科学技术出版社出版

(上海瑞金二路450号)

新华书店上海发行所发行 上海新华印刷厂印刷

开本 787×1092 1/16 印张 24.75 字数 585,000

1981年11月第1版 1981年11月第1次印刷

印数 1—8,200

统一书号: 14119·1492 定价: (科四)2.80元

序

肿瘤是一类严重威胁人民健康的常见病、多发病。它的病因、临床表现和治疗都比较复杂,治疗的效果也不理想。根据我院自1958年以来数万病例的治疗统计,5年生存率仅40%。有些早期癌如食管癌、胃癌、宫颈癌、鼻咽癌、喉癌、乳腺癌的治愈率可达到80~90%以上。但对于超越了手术和放射可能解决的范围的病例,治疗效果就很不理想了。近20年来由于肿瘤处理方面的发展,在临床肿瘤学中肿瘤化疗科已经形成一个新的学科,他们主要的任务是应用药物、内分泌和免疫治疗为肿瘤病人服务。

众所周知,在肿瘤治疗方面,综合治疗日益受到广泛重视。根据病人的全身状况,肿瘤的病理类型、分化程度和发展趋向等,通过分析全身的和局部的各种因素,制定全面、合理、适当的治疗计划,取长补短充分发挥现有的几种治疗手段的作用,可以较大幅度地提高治愈率。而化学治疗作为一种全身治疗在整个综合治疗中愈来愈占有比较重要的地位,也是近年来最活跃的研究领域之一。它不但从传统上照顾晚期或复发病例,目前对早期病人的治疗也在发挥作用,例如在乳腺癌、骨和软组织肉瘤、某些头颈部癌和肾母细胞瘤已取得了成果。所以在制定首次、完整的治疗计划时就应有化疗科医生参加。在综合治疗中,它和外科治疗、放射治疗具有同样的重要地位。

肿瘤内科医生需要具备肿瘤学和内科学的全面知识,并深入实践掌握自己学科的有关知识。更由于它仍然是一个正在发展中的年轻学科,不象外科、放射科已经积累了比较多的经验,因此要求开展科研工作,不断地通过观察确定一些新药的疗效,淘汰一些无用的药物;改进老药的使用方法,以达到提高疗效的目的,因此要求更好地引进最新的基础知识,如细胞生物学、药理学、免疫学、药物学等多方面的新进展。敬爱的周总理生前说过:“医生要最好学,最谦虚,最客观,最冷静,才是好医生。”我想这对肿瘤化疗医生来说更应该如此。

我国从1958年肿瘤防治研究工作开展以来,就比较重视化疗的研究工作,如在我院在此不久就成立了专门的化疗部门,以便更好地培养这方面的专业人员。全国各地近20年来不但取得了相当成果,也培养了一批具有一定经验的肿瘤化疗医生。作为老一辈的肿瘤工作者,应当支持他们的工作。随着肿瘤外科治疗、放射治疗、化学治疗和免疫治疗的发展,在基本肿瘤学的基础上每一学科的专业知识和要求愈来愈深入,常常使得一个临床医师无力精通全部四种治疗手段的知识。只要我们回想一下本世纪初的治疗水平就可以理解这种情况。当时由于临床学科的内容没有今天这样深入,一个医生可以掌握所有各科的基本知识,而到了今天这已经成为不可能的事了。同样,肿瘤外科和放射治疗科医生也不能与肿瘤化疗科医生一样深入钻研化学、药理学和毒理学等基本知识。因此,我们有责任扶持和帮助这一新学科的成长,以适应现代化疗的要求,更好地为制服肿瘤作出贡献。

常常听到一些说法,似乎药物治疗是“敌我不分”,毒性很大,使得病人接受治疗时存在很多疑虑。也有人觉得药物治疗很简单,只要按说明书上的规定应用就是了。这些观点都是错误的,都是不理解肿瘤化疗的意义。在应用药物时有两种倾向也应克服:一是盲目地追求大剂量,不考虑药物的毒性作用;另一是过于保守,不痛不痒地给药,都会给病人带来不良的后果。

正是为了克服上述缺点,我们应当重视肿瘤化疗的新成就。事实上,由于疗效的不断提高,特别是辅助化疗对早期病人所取得的成功,以及对10种以上恶性肿瘤如儿童急性淋巴细胞白血病、绒毛膜上皮癌及恶性淋巴瘤等的根治效果,目前几乎已被公认:药物治疗正在从姑息性治疗向根治过渡。1958年,Carter在一篇评论中提到“化学治疗已经接近它的成熟阶段”。*而且在美国、欧洲和日本已经有了四种专科杂志**。我们可以预期在将来的综合治疗中化疗将占有愈来愈重要的地位,治愈更多的病人。

本书是我国从事这方面工作的一些同志根据国内外的资料和自己的经验集体编写的,对我国在这一领域内所取得的成果也有扼要的介绍,如应用6-MP、DACT及5-Fu等治疗绒毛膜上皮癌和恶性葡萄胎;应用我国创制的抗肿瘤药N-甲治疗睾丸精原细胞瘤;中西医结合治疗原发性肝癌,以及扶正中药在肿瘤治疗中的应用等等。并对发展的前景加以讨论。我相信,本书的出版无疑地将对我国肿瘤化疗学科的发展起到很好的促进作用。

吴桓兴

* Carter, S. K.: Cancer chemotherapy as it approaches middle age, *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*, 1:1, 1978

** 它们是 *Cancer Treat. Rep.*, *Cancer chemother. Abstr.*, *Cancer Chemother and Pharmacology* 和 *癌と化学治疗*

目 录

第一章 绪论	孙燕 张志义	1
一、肿瘤在世界各地的发病情况		1
二、当前国际肿瘤防治研究的重点		1
三、肿瘤药物治疗的发展过程		2
四、肿瘤药物治疗的现状和发展动向		6
1. 现有临床常用抗肿瘤药物的分类		6
2. 药物治疗的临床水平、适应证		7
3. 抗癌药物的发展动向		9
第二章 肿瘤化疗的药理学基础	韩锐	11
一、抗肿瘤药物的作用原理及体内代谢		11
1. 烷化剂		11
2. 抗代谢物		14
3. 抗癌抗生素		16
4. 抗癌植物药		17
5. 其他		18
二、联合化疗的药理学基础		20
1. 从生化药理学角度考虑		20
2. 从毒性方面考虑		20
3. 从药物在体内的分布及代谢考虑		21
4. 从细胞动力学考虑		21
第三章 抗癌新药的临床筛选研究	胥彬	24
一、寻找抗癌新药方法学上的演变		24
二、筛选抗癌新药的方法学		25
1. 体内试验法		25
2. 观察影响免疫功能的方法		29
3. 体外试验法		30
4. 药物制剂的要求与试验剂量		31
5. 实验方法与临床的相关性		32
三、临床前药理试验与新药过渡临床		33
1. 新药的概念		34
2. 毒性试验内容		34
3. 新药临床试用的剂量推荐		34
4. 临床试用的几个阶段		35
四、临床药理研究中的一些问题		35
五、目前临床试用中的一些新药		36
1. 烷化剂		36
2. 抗代谢药物		36
3. 丝状分裂抑制剂		38

4. 抗肿瘤抗生素		38
5. 其他类型		39
第四章 提高化疗疗效的可能途径	任云峰	41
一、影响化疗疗效的因素		41
1. 药物代谢动力学		41
2. 临床药理学		42
3. 细胞(增殖)动力学		43
4. 两类化疗药物		48
二、细胞动力学与联合化疗		51
1. 联合化疗的目的及方法		51
2. 联合化疗的原则		52
3. 细胞动力学参数与疗效		54
4. 序贯给药		55
5. 同步化给药		56
第五章 抗癌药物联合应用的临床基础	张志义	60
一、肿瘤的病理类型及生物特性		60
二、细胞动力学在肿瘤化疗中的意义		61
三、抗癌药物本身的一些基本问题		64
1. 药物杀伤动力学和杀伤作用与细胞周期的关系		64
2. 抗癌药物的毒理学		65
3. 抗癌药物临床前药理学		67
4. 联合化疗作用机制的探讨		69
四、机体状况与联合化疗		73
五、联合化疗的临床工作事项		76
六、临床设计联合化疗的一些问题		77
1. 联合化疗疗程的决定		77
2. 用药途径的选择		78
3. 药物的选择		79
4. 一些有效联合化疗方案介绍		79
5. 临床实施上的问题		82
第六章 综合治疗	孙燕	84
一、综合治疗的必要性		84
二、综合治疗的原则和计划		85
三、化学治疗辅助手术		87
1. 乳腺癌		88

0297068-83/113-2.302

2. 骨肉瘤	89	2. 造血系统	118
3. 肺癌	91	3. 免疫抑制	120
4. 胃癌	91	4. 消化系统	121
5. 卵巢癌	92	5. 肝胆	121
6. 大肠癌	92	6. 胰腺	122
四、放射与手术治疗综合	94	7. 泌尿系统	122
1. 术前放疗	94	8. 心血管	122
2. 术后放疗	94	9. 皮肤及附件	122
五、放射与药物治疗综合	95	10. 神经系统	122
1. 何杰金氏病	95	11. 内分泌及代谢	123
2. 软组织 and 骨肉瘤	95	12. 其他	123
3. 头颈部癌	96	三、远期毒性反应	123
4. 肺癌	96	1. 肺纤维化	124
5. 食管癌	97	2. 心肌炎	124
六、中西医结合	97	3. 对生育的影响	125
1. 活血化瘀	98	4. 致畸胎作用	125
2. 扶正培本	98	5. 致癌作用	125
七、多种方法的综合	99	四、并发症	126
八、综合治疗的毒性和并发症	100	1. 感染	126
1. 手术与放射治疗并用的远期效应	101	2. 出血	126
2. 化疗与放射综合的并发症	101	3. 穿孔	127
3. 化疗与手术综合的并发症	102	4. 尿酸结晶	127
九、结语	102	五、结语	127
第七章 抗肿瘤新药的临床试用方法	104	第九章 支持治疗	129
孙燕	104	周际昌 王奇璐	129
一、临床前实验研究	104	一、改善病人的一般营养状况	129
二、临床试用的步骤	105	二、增强机体的抗病能力	130
1. 第一期试用(Phase I)	106	1. 中医扶正培本疗法	130
2. 第二期试用(Phase II)	107	2. 扶正中药对免疫功能的影响	131
3. 第三期试用(Phase III)	110	3. 保护肾上腺皮质功能的作用	132
4. 第四期试用(Phase IV)	110	4. 改善因放疗、化疗引起的骨髓抑制及消化道反应	132
三、一些问题的讨论	111	三、预防感染及骨髓抑制的处理	133
1. 制定试用计划的重要性	111	1. 药物的应用	133
2. 疗效指标	111	2. 隔离病人	134
3. 有效浓度与作用时间(C×T)	111	3. 输注白细胞和血小板	134
4. 药物的反作用	112	第十章 大剂量氮甲喋呤(MTX)治疗的进展和现状	138
5. 个体差异与个别有效病例	112	孙燕 芦丽 叶祝三	138
6. 新药试用的道德问题	112	一、大剂量氮甲喋呤治疗的原理	138
第八章 抗癌药物的毒性、并发症及处理	116	1. 抗叶酸制剂的发展	138
孙燕 张志义	116	2. MTX 的作用机制	138
一、抗肿瘤药物毒性副作用的分类	116	3. MTX 大剂量应用的原理	140
二、近期毒性反应	117	4. 大剂量 MTX-CF 解救的原理	140
1. 局部反应	118	二、大剂量 MTX-CF 解救的临床疗效	141

1. 骨肉瘤	142	6. 干扰素诱导剂	165
2. 急性白血病	143	7. 植物多糖	166
3. 恶性淋巴瘤	143	五、结语	166
4. 头颈部癌	143	第十二章 恶性肿瘤药物治疗后的病理学	刘复生 168
5. 肺癌	143	一、肿瘤病理学的一般介绍	168
6. 乳腺癌	143	1. 分类	168
7. 胃肠道癌	143	2. 命名	169
8. 妇科肿瘤	143	二、恶性肿瘤化疗作用机制与形态学改变的关系	169
9. 其他肿瘤	143	三、恶性肿瘤化疗后的形态学变化	169
三、给药方案	143	1. N-甲治疗睾丸精原细胞瘤及卵巢无性细胞瘤	171
1. “常规方案”(Djerassi 等)	143	2. 5-Fu 动脉灌注治疗头颈部癌症	172
2. 每周1次 V-MTX-CF 方案(Jaffe 及 Pitman)	144	3. 5-Fu 治疗子宫颈癌	172
3. V-MTX-CF 及 ADM 方案(Jaffe)	144	4. 中药手术治疗子宫颈癌	173
4. Compadri-II 及 Compadri-III 方案 (Sutow)	144	5. 食管癌、贲门癌的中药治疗	174
5. T ₈ 方案(Rosen)	144	6. 噻膦联合并激素治疗乳腺癌	174
四、毒性和防治措施	145	7. 原发性肝癌的化疗	175
1. MTX 的分布和排泄	145	8. 其他肿瘤的化疗	176
2. 常见的毒性反应	146	四、影响形态学改变的因素	176
3. 预防与解救	148	1. 药物类型	176
4. 其他对症处理	150	2. 药物剂量	176
五、我院开展 HDMTX-CF 治疗的初步经验	151	3. 给药途径及药物-手术间隔时间	176
六、结论	151	4. 肿瘤大小与组织学类型	177
第十一章 免疫治疗	孙燕 张志义 155	5. 肿瘤的分化程度	177
一、免疫治疗的可能性	155	6. 肿瘤的部位与血液供应	177
二、免疫治疗的种类和原则	158	五、研究恶性肿瘤化疗后形态学改变的方法及其意义	177
三、临床免疫治疗的应用	160	六、小结	178
1. 黑色素瘤	160	第十三章 恶性肿瘤化疗的发展前景	韩锐 孙燕 192
2. 急性白血病	161	第十四章 临床上常用的抗肿瘤药物	周际昌 孙燕 张志义 199
3. 皮肤癌	162	一、烷化剂	199
4. 肺癌	162	二、抗代谢类药物	202
5. 恶性淋巴瘤	163	三、抗生素类药物	205
6. 其他	163	四、植物类药物	207
四、常用免疫治疗剂	164	五、杂类	209
1. 卡介苗	164	第十五章 恶性淋巴瘤的化学治疗	孙燕 宋少章 212
2. 短小棒状杆菌	164	一、病理分型和临床分期	212
3. 左旋咪唑(Levamisole, 左旋四咪唑, 驱钩 蛔)	165	二、综合治疗	213
4. 转移因子(Transfer factor, TF)	165		
5. 免疫核糖核酸(Immuno RNA, 免疫 RNA)	165		

1. 治疗计划的制定	213	3. 放疗辅助化疗	263
2. 化学治疗	215	4. 化疗与免疫综合治疗	263
3. 放射治疗	217	五、展望	264
4. 手术治疗	218	第十九章 原发性肝癌的化学治疗	271
5. 中医中药治疗	220	一、原发性肝癌的治疗原则	271
6. 免疫治疗	221	二、原发性肝癌的化学治疗	272
7. 治疗结果	221	1. 全身化学药物治疗	272
三、发展趋向	223	2. 区域化学药物治疗	276
第十六章 浆细胞恶性肿瘤的化学治疗		三、原发性肝癌的其他治疗方法	273
宋少幸	225	1. 肝动脉结扎法	273
第十七章 肺癌的化学治疗	张志义 229	2. 门静脉结扎法	278
一、肺癌治疗的策略	229	3. 肝癌局部治疗	279
二、外科治疗以及与化学药物综合治疗的现状	231	四、展望	279
三、放射治疗以及与化学药物综合治疗的现状	234	第二十章 乳腺癌的化学治疗	
四、肺癌化疗的现状	236	沈镇宙 张志义 282	
1. 未分化小细胞肺癌的联合化疗	238	一、乳腺癌的临床分期	282
2. 非未分化小细胞肺癌的联合化疗	241	二、乳腺癌的化疗概况	283
五、抗凝血及其他支持治疗与化疗综合应用	243	三、晚期播散性乳腺癌的化疗	287
1. 抗凝血治疗	243	四、内分泌治疗	292
2. 其他支持治疗	244	五、内分泌与化学药物的联合治疗	296
第十八章 消化道癌的化疗	黄育万 246	第二十一章 卵巢癌的化疗	潘家骥 296
I 胃癌的化学治疗	246	一、临床分期与组织学分类	296
一、胃癌的临床病理分期	247	1. 原发性卵巢癌国际分期法(FIGO 分期法)	296
二、胃癌的单一药物治疗	247	2. 常见的原发性上皮性卵巢癌的组织学分类(FIGO)	296
三、胃癌的多种药物联合治疗	248	二、治疗原则	297
四、胃癌的综合治疗	250	1. 原发性上皮性卵巢癌的处理	297
1. 化学药物与放射综合治疗	250	2. 非上皮性卵巢癌的处理	297
2. 手术辅助化疗	250	3. 转移性卵巢癌的处理	298
五、展望	253	三、化学药物治疗	298
II 大肠癌的化学治疗	255	1. 化疗疗效的回顾性评价	298
一、大肠癌的临床分期	255	2. 手术合并化疗	303
二、单一药物治疗	255	3. 化疗与放疗综合应用	304
1. 5-氟脲嘧啶	255	4. 化疗-免疫疗法	304
2. 呋喃氟脲嘧啶	258	5. 化疗后再次手术	305
3. 丝裂霉素	258	四、展望	306
4. 亚硝脲类	258	第二十二章 男性生殖系统肿瘤的化疗	
三、大肠癌的联合化疗	259	孙燕 309	
四、大肠癌的综合治疗	262	I 睾丸恶性肿瘤	309
1. 手术辅助放疗	262	一、睾丸肿瘤的分期	309
2. 手术辅助化疗	262	二、治疗原则和策略	310
		1. 治疗策略及方法	310
		2. 远期效果	311

三、化学治疗	312	第二十五章 泌尿系统肿瘤的化学治疗	沈家主 337
1. 常用单一药物	312	I 恶性肾肿瘤的化学治疗	337
2. 联合化疗	312	一、肾癌的化学治疗	337
II 前列腺癌	315	1. 临床分期	337
一、治疗方法和策略	315	2. 肾癌的治疗策略	338
二、内分泌治疗	315	二、肾母细胞瘤(Wilms 氏肿瘤)的化学治疗	339
三、化学治疗	316	1. 临床分期	340
第二十三章 骨及软组织恶性肿瘤的化学治疗	叶祝三 318	2. 肾母细胞瘤的治疗策略	340
I 骨肉瘤	318	II 膀胱癌的化学治疗	341
一、化学治疗	318	一、临床分期	341
二、综合治疗	319	二、膀胱癌的治疗策略	342
II 尤文氏肉瘤	321	1. 手术治疗	342
一、化学治疗	321	2. 放射治疗	342
二、综合治疗	321	3. 化学治疗	342
III 横纹肌肉瘤	322	III 总结	346
一、化学治疗	322	第二十六章 恶性黑色素瘤和皮肤癌的化学治疗	周际昌 348
二、综合治疗	322	1 恶性黑色素瘤的化学治疗	348
IV 其他软组织肉瘤的化疗	324	一、一般介绍	348
1. 软骨肉瘤	324	1. 临床分期	348
2. 纤维肉瘤	324	2. 病理分级(按肿瘤浸润程度分级)	348
3. 平滑肌肉瘤	324	3. 影响预后的因素	348
4. 滑膜肉瘤	324	二、治疗原则和策略	348
5. 脂肪肉瘤	324	1. 局限性病变	348
6. 间皮瘤	324	2. 播散性病变	349
7. Kaposi 氏肉瘤	324	三、化学治疗	349
8. 血管肉瘤和神经纤维肉瘤	324	1. 单一用药	349
第二十四章 绒癌的化学治疗	宋鸿钊 327	2. 联合化疗	351
一、药物的剂量和方法	328	3. 动脉灌注	353
1. 6-MP	328	四、免疫治疗	353
2. 5-Fu	328	五、结语	354
3. DACT	329	II 皮肤癌的化学治疗	355
4. AT-1438	329	一、一般介绍	355
5. AT-581 和 AT-1258	329	二、治疗原则和策略	355
6. MTX	329	1. 局限性病变	355
二、药物的选择	329	2. 晚期病例	355
三、更换药物的指征	329	三、药物治疗	355
四、停药指标	330	1. 局部治疗	355
五、化疗与手术综合治疗	330	2. 全身治疗	356
六、绒癌转移灶的治疗	331	第二十七章 头颈部癌的化学治疗	刘泰福 358
七、药物毒性作用及其处理	333	一、治疗原则及策略	358
八、疗效的观察	335		
九、疗效的评定	336		

二、化学药物治疗	358	2. 局部给药	366
1. 单一化疗	359	八、脑瘤化疗药物选择原则	367
2. 联合化疗	360	九、脑胶质瘤的实验治疗	367
三、化疗与其他疗法的综合治疗	360	十、脑瘤临床化疗	368
四、放射治疗中的化疗增敏	361	1. 烷化剂	368
五、辅助性化疗	361	2. 抗代谢药	368
第二十八章 中枢神经系统肿瘤的化学治疗		3. 抗生素	369
.....唐镇生	363	4. 植物碱	369
一、概述	363	5. 其他抗癌药物	370
二、脑瘤与脑组织生长代谢的差异	363	6. 亚硝胺类药物	371
三、血脑屏障	364	十一、脑瘤的激素治疗	373
四、脑瘤的细胞动力学	365	十二、脑瘤化疗的合理用药和联合化疗	374
五、脑瘤化疗的有利条件和困难	365	十三、脑瘤化疗与其他治疗的综合应用	376
六、脑瘤化疗效果的评定指标	365	附录一 体表面积表	378
七、脑瘤化疗的给药途径	366	附录二 抗肿瘤药物疗效标准及其他标准	380
1. 全身给药	366		

在人类与疾病作斗争的历史上,肿瘤病一直占有重要地位。本世纪以来,由于医疗卫生工作的发展,很多传染病、地方病、寄生虫病等被控制了,因而肿瘤和心血管病就显得突出了。肿瘤学作为研究肿瘤发生、发展、原因和过程以及防治的专门学科在整个医学中还是一个比较年轻的分支。但是近一个世纪以来,已经积累了较多的资料和经验,并有了若干突破性进展。在肿瘤学发展的早期阶段,人们往往寄希望于局部肿瘤的切除,因之被分入外科疾病。但近 20 余年来,由于对肿瘤生物学规律的深入研究,肿瘤药物治疗的迅速发展并已开始治愈了少数恶性肿瘤,在综合治疗中的地位也日益重要。肿瘤化疗学科已经和外科、放射学科一样成为一个学科。多数肿瘤学家都公认内科治疗作为一种全身性治疗,它不仅着眼于消除恶性肿瘤细胞,也注意提高机体的免疫功能,改善全身状况及减轻症状,是解决肿瘤问题最活跃的研究领域之一,具有广阔的发展前途,目前正处于由姑息向根治过渡的阶段。

一、肿瘤在世界各地的发病情况

我国对全国 29 个省、市 2238 个县 8.4 亿人口范围内三年(1974~1976)的死亡回顾调查结果,我国每年死于恶性肿瘤的人在 100 万左右,死亡率为 73.99/10 万,按世界人口标化后为 66.92/10 万。其中以胃癌占第一位,食管癌占第二位,其次是肝癌、宫颈癌、肺癌、肠癌、白血病、鼻咽癌、脑癌和恶性淋巴瘤。

从各国每年发表的统计数字来看,肿瘤在其他国家的发病情况也大致与我国相似,在居民的各种死因中,肿瘤都已列为第一、二位。1978 年世界卫生组织及其研究癌症的国际中心估算每年全世界死于恶性肿瘤的人数约为 500 万。有的国家并进行了发展趋向的统计,如美国癌症学会认为,假如癌症的发生情况象目前这样继续下去,每 4 个美国人中就会有 1 人或迟或早在生活的历程中患恶性肿瘤。

长期以来人们已知肿瘤在地区分布上具有一定差异,我国北方食管癌发病较高,华南鼻咽癌较高,中部以胃癌最多。但这并不是绝对的,南方也有食管癌高发区,北方有的地区鼻咽癌也较多见。世界其他地区,例如印度口腔癌多,乳腺癌在以色列妇女中比日本高 8 倍,日本和冰岛胃癌发病率高,犹太人及回教徒阴茎癌少,白种人患前列腺癌的多,非洲班图族中肝癌发病率高等等。最近研究工作发现非洲儿童淋巴瘤与病毒有关,非洲和里海沿岸食管癌高发区与亚硝胺有关,非洲肝癌与黄曲霉菌的繁殖有关,鼻咽癌的发生与 EB 病毒有联系等等。调查、研究各种肿瘤在不同国家、地区和种族、民族中的分布情况,比较和分析各地的特殊环境,以及生活习惯、风俗、居住历史等,常常能够为寻找肿瘤病因及防治提供有价值的线索。

二、当前国际肿瘤防治研究的重点

1. 结合流行病学研究病因

通过在高发区深入调查研究并结合实验

室研究,除已往业已阐明与职业有关的因素以外,对食管癌、原发性肝癌、鼻咽癌和非洲儿童淋巴瘤的病因有了比较一致的看法。目前很多国际性机构都对此投入了很大力量。很多国家十分重视环境因素、饮食习惯和病毒方面的研究。通过对于移民肿瘤发生情况的对比研究,对病因也提供了不少线索。

2. 分子生物学或细胞遗传学的研究

这是近年来十分活跃的研究领域。目前已进入从细胞核的遗传物质 DNA 的结构和功能上对肿瘤的发生原因和过程进行探讨的阶段。根据多方面的资料证明,肿瘤的发生多半不是由单一的环境因素决定的,而是环境和遗传因素相互或共同作用的结果。

3. 免疫学研究

目前无论在理论和临床实用方面都投入了相当大的力量。比较重要的是免疫活性细胞——巨噬细胞、淋巴细胞及免疫球蛋白的阐明和证明了特异性抗原的存在,从而为免疫诊断和治疗提供了基础。

免疫治疗方面通过几年的探索和临床经验的积累,对免疫治疗的原理、指征和可能途径都逐渐有了比较统一的认识。除卡介苗、短小棒状杆菌以外,近年来比较受到重视的是植物多糖、左旋咪唑和干扰素诱导剂对机体非特异性抗肿瘤能力的研究;此外,正在作初步临床试验的还有从免疫淋巴细胞提取的活性物质转移因子及免疫核糖核酸,以及促使肿瘤细胞逆转为正常细胞的方法等。但目前除在恶性黑色素瘤及辅助肺癌、胃癌手术以外,其他取得的成果还甚微小。

4. 药物研究

特别是抗肿瘤植物药目前各国都十分重视。被认为是解决肿瘤问题的一个重要途径。近年来通过对肿瘤细胞增殖动力学的进一步认识,综合使用现有的有效药物,临床疗效有明显提高。老药新用如 HDMTX-CFR 疗法,使许多过去认为不敏感的肿瘤,如骨和软组织肉瘤得到较好的疗效。我国药

物研究历史悠久,药物资源丰富,通过大力发掘抗癌中草药的群众运动,对几个重点药物正在组织协作研究。同时也在大力开展中西医结合的研究工作。

5. 临床上主要方向

通过普查发现更多的早期病人,提高治愈率,以及综合现有的几种手段(包括手术、放射、药物及免疫治疗),根据肿瘤的性质、部位、发展趋向和病人的机体情况加以使用。事实证明近年来临床治愈率已经有了一定幅度的提高。

当前,一个重要的方向是基础研究与临床研究的结合,例如化学致癌的研究很快与简易可靠的检测系统及预防工作联系起来;肿瘤遗传对种族和肿瘤发病率,高瘤家族、遗传性染色体不稳定综合征与肿瘤的发生,家族性染色体畸变和肿瘤的发生等等,对早期发现高发人群,从而达到早期诊断都有意义;核酸代谢和细胞生物学的进展很快为化学治疗所利用;乳腺癌组织激素受体的检查与治疗及预后有密切关系等等,都充分表明基础研究推动和指导临床工作的意义。此外,现场研究、实验研究和医院结合;普查与提高结合;群众运动与专业队伍结合,已经都是我国行之有效的经验,对于加速我国肿瘤防治研究工作的步伐具有重要意义。

三、肿瘤药物治疗的发展过程

很多人常把药物治疗看作是在手术和放射治疗以后发展起来的新方法,其实只要温习一下医学历史,就可以发现远在几千年前,几乎是在医学史的开始年代,人们就开始应用药物来治疗肿瘤。

埃及草纸时代(公元前 1500 年)就已有记载应用砷化物制成的油膏治疗有溃疡的“肿瘤”。到了公元前 400 年希波克拉底的年代,对肿瘤已经有了比较确切的认识,那时主要应用腐蚀剂治疗,并且说只有对身体表面

的肿瘤可以治愈。直至公元后 150 年盖伦时代,主要应用外用药进行治疗。自盖伦时代一直到十九世纪由于体液学说盛行,内服药开始广泛应用,应用最多的是饮食疗法和泻药。1858 年魏尔啸创立了细胞病理学说,外科治疗取代了药物治疗而占主要地位。

在魏尔啸以前相当长的年代里,都停留在以内科治疗为主的阶段,人们想尽一切办法来纠正这种“体液失调”。当时应用的有无机物和有机物,也有植物的提取物和人的排泄物。无机物中以砷制剂、锑制剂、汞制剂和铅制剂应用最多,一般都可引起强烈的消化道反应甚至中毒,当时认为通过这些反应可以治愈肿瘤。在有机物中,曾用过蜜制的车前子、水芹与蛋清的混合物、溶化的羊毛,加盐的苧麻子,海蟹烧成的灰等等。这些都被认为有效而风行一时。

我国古籍中应用药物治疗肿瘤如食管癌的记载已有两千多年的历史。此后历代文献中对各类肿瘤的病因、病机、辨证论治和预防等方面都有许多宝贵的论述。一般说来比较强调内因,例如《灵枢》记载:“虚邪之入于身也深,寒与热相抟,久留而内著……,发为筋溜……合而为肠溜,……为昔瘤。”《医宗金鉴》谓失荣证由“忧思恚怒,气郁血逆,与火凝结而成。”大致归结为气滞血瘀、痰结湿聚、邪毒蕴热、脏腑失调、气血亏虚等原因。在治疗中强调扶正祛邪的辨证论治,以药物为主。至今临床上常用中草药主要包括清热解毒(如龙葵、白英、半枝莲、山豆根、白花蛇舌草等)、软坚散结(如夏枯草、蛇莓、山慈姑、海藻等)、活血化瘀(如紫草根、丹参、黄药子、蟾皮、斑蝥等)及扶正培本(如黄芪、沙参、苡仁、女贞子等)四大类。

一般认为,1865 年 Lissauer 应用 Fowler 氏溶液治疗白血病是近代化学疗法的最早尝试。1937 年 Lacassagne 应用鞣酐预防动物乳腺癌的发生;1941 年 Huggins 应用雌激素治疗前列腺癌并获得肯定疗效,为肿瘤

的内分泌治疗奠定了基础。1934 年 Lits 和 Dustin 应用 COLC 抑制细胞有丝分裂;1940 年 Waksman 和 Woodruff 发现 DACT 的抗肿瘤作用为化学治疗的进一步发展创造了条件。第二次世界大战期间一次沉船事故中人们注意到 HN₂,使白细胞下降、淋巴结缩小,战后 1946 年 Rhoads 等发表了应用 HN₂ 治疗恶性淋巴瘤所取得的突出疗效,引起了广泛重视。接着,1948 年 Farber 应用抗代谢物 AMT 治疗白血病;1956 年 DACT 在临床上治疗肾母细胞瘤和绒毛膜上皮癌取得成功;1955 年长春花碱类用于临床;1957 年根据一定设想合成的 CYT 和 5-Fu 获得突出成功,使化学治疗的应用更为广泛。此后,陆续有 ASP、BLM、亚硝脲类及 ADM 问世,都在一定程度上扩大了化学治疗的范围,成为发展过程中新的里程碑(表 1-1)。

1968 年 Karnofsky 正式提出肿瘤内科学(Medical Oncology)这一名称,标志着肿瘤治疗由于药物的增多、细胞增殖动力学的应用和免疫学的发展已经形成一个新的学科。而更重要的是治疗观点上的改变,一方面确立了内科治疗在肿瘤临床上的地位;另一方面化疗已经不单是寻找新药,而且促进了细胞与分子生物学的发展。近 20 年来,随着肿瘤病因、癌变机理、肿瘤生物化学及免疫学研究的提高,同时也看到外科治疗和放射治疗的限制和缺点,对化学治疗寄予了很大希望,被认为是解决肿瘤问题的重要途径之一。

当前,每年全世界合成、提取、进行动物筛选的化合物有数万种,推荐于临床应用的药物也逐年增多,而在临床上具有肯定疗效的药物也不下几十种。

在给药方法和途径方面除常用的口服、静脉注射以外,为了提高肿瘤所在区域的药物浓度还可以局部、腔内(包括胸腹腔、心包腔、脊髓腔及膀胱内)给药;对四肢和头颈部的肿瘤及肝癌可采用动脉内注射;肢体(手臂、腿)和盆腔的肿瘤可用小型人工心肺机作

表 1-1 常用抗肿瘤药物临床应用的
开始年代及适应证

年代	药 物	主 要 适 应 证
1865	亚砷酸钾	白血病
1940~ 1944	乙蔗酚 睾丸酮	前列腺癌、乳腺癌 乳腺癌
1945~ 1949	HN ₂ AMT、MTX	恶性淋巴瘤、实体瘤 急性白血病、绒毛膜上皮癌
1950~ 1954	肾上腺皮质激素 6-MP	白血病、恶性淋巴瘤 白血病
	BUS	慢性粒细胞白血病
	TSPA	乳腺癌、卵巢癌
	CB-1348	慢性淋巴细胞白血病
1955~ 1959	CYT	恶性淋巴瘤、白血病、肺癌 神经母细胞瘤
	5-Fu	消化道癌、乳腺癌、卵巢癌
	DACT	肾母细胞瘤、绒毛膜上皮癌
	MC	消化道癌
	VLB	白血病、恶性淋巴瘤
1960~ 1964	黄体激素 N-甲	子宫颈癌、肾癌 睾丸精原细胞瘤、多发性骨髓瘤
	CA	急性白血病、恶性淋巴瘤
	O,P'DDD	肾上腺皮质癌
	Methyl-GAG	急性粒细胞白血病
1965~ 1969	DRN	急性白血病
	ASP	急性淋巴细胞白血病、恶性淋巴瘤
	PCB	何杰金氏病
	BLM	头颈部癌、恶性淋巴瘤
1970~	ADM	乳腺癌、肺癌、骨肉瘤
	亚硝酸类	恶性淋巴瘤、脑瘤
	PDD	睾丸胚胎癌
	CC	急性白血病
	ICRF-159	白血病、恶性淋巴瘤(抗转移?)
	HMM	肺癌
	DTIC	黑色素瘤

区域性灌注，上半身的肿瘤可作腹主动脉阻断治疗等，都在相当程度上提高了药物的局部或区域性作用，从而提高了疗效。在给药方法的研究方面目前趋向于根据药物在体内作用和转化的特点间歇给药，其中1959年Sullivan等创用的动脉内连续滴注抗代谢药，间断肌注其代谢物称之为“抗代谢药-代谢物”的方法和1966年Djerassi等创用的大剂量HDMTX-CFR疗法，由于显著地提高

了疗效受到广泛重视，并为充分利用现有药物的潜力更好的治愈病人提供了良好的范例。

根据药物的作用原理、毒性的不同，合并应用几种抗肿瘤药物最早开始于1961年李明秋报告应用MTX、CB-1348及DACT治疗睾丸肿瘤取得良好效果，以后在急性白血病、恶性淋巴瘤和其他肿瘤的治疗中显著地提高了疗效。在60年代由于细胞增殖动力学研究的进展，并逐步用于临床，合并用药在很多肿瘤治疗中已形成常规。

从50年代末期由于发现很多病人，甚至是早期病例血液和淋巴液中都可查到瘤细胞，因之辅助化疗受到重视，在根治术前术后应用化疗以期消灭血液中的瘤细胞，降低转移机会，提高早期病人的治愈率。近年来，随着对很多早期病人存在着微小转移灶的认识，辅助化疗已更为合理而有效，在乳腺癌、骨及软组织肉瘤和未分化小细胞型肺癌所取得的初步成功，已逐渐推广应用到很多早期肿瘤，成为综合治疗中受人重视的方向之一。

我国抗肿瘤药物的研究开始较晚，自1958年，在北京、上海、天津、广州、杭州等地先后开展了抗肿瘤药物的合成、筛选和临床试用工作。20年来对常用的近千种中草药和许多植物药进行了筛选，有些在体外和体内筛选中显示一定程度的抑制作用。根据筛选结果或民间应用的经验，有的植物药和中草药已在临床试用和验证。其中对CPT、三尖杉总碱、HRT、CTD、N-HTD、莪术、

表 1-2 骨肉瘤和乳腺癌术后化疗与对照组疗效比较

(1) 骨肉瘤术后化疗组与对照组肺转移率
及生存率比较

治疗方式	例数	肺转移率	2年生存率 (无病)
单纯手术(对照组)	145	70%	20%
手术+化疗(化疗组)*	44	29%	55%

* 化疗药物主要应用 HDMTX-CFR+ADM 等治疗。术后3周后开始化疗

(2) 乳癌根治术后化疗组与对照组复发率比较

	对 照 组		化疗组(CMF方案)	
	复发例数	复发%	复发例数	复发%
总复发率	38/165	23	5/186	2.7
淋巴结(+)1-3	17/115	15	2/124	1.6
≥4	21/50	42	3/61	5
年 龄≤49	15/63	24	3/86	3.4
≥50	23/102	22.5	2/90	2.2
未停经	17/71	24	3/85	3.5
停 经	21/94	22	2/100	2

COLC 和 COLM、农吉利碱、穿心莲、天花粉、天门冬、肿节风、青黛、山油柑碱及云南美登木等做的工作较多。以中医复方治疗恶性肿瘤也取得了一定成绩,中医治则的研究工作也出现了可喜的苗头。这些,都需要继续深入探索和创新。

我国自行设计、合成、试用的新药如 N-甲、合-14、3P、AT-581、AT-1258、甘磷酰芥、嘧啶苯芥、AT-1438、63-2 等有相当疗效,有的已在临床作为常规药物使用。近几年来国外临床常用的抗肿瘤药物大部已可自己生产,并由国内土壤中分离出相应的霉菌菌株,发酵提取 DACT、MC、BLM、DRN 等抗肿瘤抗生素。

下表是 1972 年全国抗癌药物会议推荐以下 25 种药品作为国内推广的品种:

表 1-3 全国抗癌药物会议推荐在国内推广的药物品种
(1972 年 8 月,石家庄)

烷 化 剂	HN ₂ 、CYT、TSPA、A-139、BUS、N-甲、AT-1258、AT-581、合-14、3P
抗代谢物	5-Fu、6-MP、MTX、CA
抗 生 素	MC、DACT、BLM、MTH
植 物 药	VLB、VCR、CPT、COLC
杂 类	PCB、Sb-71、ASP

在抗肿瘤药物的筛选方面也积累了一定的经验。目前国内保存的动物移植性瘤株约 20 种。用我国培育的纯系 615 小鼠建立了

一株可移植性的网状细胞型白血病模型 L-615,为我国白血病的研究和抗肿瘤药物筛选提供了有价值的工具。此外,还建立了小鼠胶质母细胞瘤 G-422,并转变为可移植性肿瘤;以及脑瘤 B₂₂、宫颈癌 U₁₄、白血病 L-7212、白血病 L-6565 等,有的已常规用于抗肿瘤药物的筛选。中国医学科学院成功地以 N-亚硝基甘氨酸酯诱发大鼠食管癌,甘肃省人民医院及北京医学院开展了实验性胃癌的研究;天津药物研究所及山西肿瘤所将小鼠自发性乳腺癌转变成可移植性肿瘤,北京、上海先后建立了食管癌、鼻咽癌及肝癌的细胞株。所有这些都为进一步开展抗肿瘤药物研究创造了有利条件。

临床方面,在绒毛膜上皮癌、子宫颈癌、睾丸肿瘤及皮肤癌的药物治疗上都取得了比较好的疗效,与国际水平相近;在乳腺癌、恶性淋巴瘤和鼻咽癌的药物治疗,以及中西医结合治疗食管癌、白血病等都积累了较多的经验。近年来,我国有计划地开展了辅助化疗和大剂量化疗的研究工作以及化疗与免疫、化疗与扶正及活血化瘀中药结合的研究工作,并重视在综合治疗中合理、恰当应用内科疗法的研究。

20 年来我国已有了一支抗肿瘤药物研究队伍,一批从事肿瘤内科治疗和科研工作的专科医生。但为了加速抗肿瘤药物的研究,逐步实现“根治肿瘤”这一伟大战略目标,还需要加强领导组织多学科社会主义大协作;认真总结和及时交流经验;不断提高工作质量,尤其是新药试用的组织工作和科学性;大搞中西医结合;建立适合于中草药的筛选方法;有计划地有领导地发掘祖国医学宝库,进行中草药的筛选;最大限度地采用先进技术和设备以提高工作效率和质量;加强生化药理学、免疫药理学及细胞动力学等基础理论研究,我国肿瘤化疗方面的研究工作一定能够很快地赶上或超过世界先进水平。

四、肿瘤药物治疗的现状 和发展动向

1. 现有临床常用抗肿瘤药物的分类

目前临床上广泛应用的药物 40 多种,分类方法尚不统一。一般可从不同角度根据药物的来源、特点、作用原理分为几类。

1) 传统的分类法 根据来源、化学结构和作用原理分为六类:

(1) 烷化剂 为一类可与多种有机物质的亲核基团(如核酸的磷酸羟基、氨基,蛋白质的羧酸根及氨基、巯基等)结合的化合物,以烷基取代这些基团的氢原子。这类细胞毒药物能与多种细胞成分起作用,当浓度足够大时可杀伤各种类型细胞,尤其是增殖较快的细胞。现有烷化剂的共同缺点是选择性作用不强,对骨髓、消化道上皮和生殖细胞有相当毒性。典型的代表为盐酸氮芥及 CYT。

(2) 抗代谢物 为生理代谢物的结构类似物,可干扰正常代谢物的功能,在核酸合成的不同水平加以阻断。常用药物又可分为叶酸拮抗物(如 MTX)、嘌呤类似物(如 6-MP)、嘧啶类似物(如 5-Fu 和 CA)等。现有抗代谢物的最大缺点是由于尚未发现和利用肿瘤细胞与正常之间核蛋白代谢上的特异性差别,而只是利用了它们的碱基和酶系之间量的差异,因而在抑制肿瘤细胞的同时往往对增生旺盛的正常细胞也有相当毒性,并且很容易发生抗药性而失效。

(3) 抗生素类 是一种生物来源的分类,事实上各种抗肿瘤抗生素的作用原理都不相同,例如 MC 根据现有的实验结果具有烷化作用;DACT、DRN 是 RNA 合成的抑制剂,选择性地作用于嘌呤核苷,因之可视作抗代谢物。临床上抗肿瘤抗生素大多来源于放线菌属,主要的问题是毒性较大。

(4) 植物药 也是根据来源分类,临床常用的 VLB 和 VCR 可抑制 RNA 的合成,

特别是可与细胞微管蛋白(tubulin)结合阻止微小管的蛋白装配,因而干扰纺锤体的生成,使细胞停止在分裂间期。其他如 COLC、鬼臼碱类也有类似作用。主要问题是毒性较大,特别是对神经系统具有毒性。

(5) 激素类 包括性激素、黄体激素及肾上腺皮质激素。前者主要是干扰肿瘤发生的体内激素状态;皮质激素则可能通过干扰敏感的淋巴细胞的脂肪代谢使淋巴细胞溶解、淋巴组织萎缩而发挥治疗作用。

(6) 杂类 包括不能分入或尚未分入上述几类的所有药物。比较重要的有 ASP,能使某些肿瘤细胞蛋白质合成所必需的外源性 L-门冬酰胺分解,阻止其供应,因而抑制瘤细胞的生长。正常细胞可合成其自身的门冬酰胺,因之不受 L-门冬酰胺的影响,在一定程度上此药具有选择性作用,但很易发生抗药性。PCB 作用比较复杂,在体外对蛋白质、RNA 和 DNA 的合成都有抑制作用。HU 过去也被分入杂类,但现已阐明它主要通过抑制二磷酸核苷还原酶而抑制 DNA 的合成,因之应属抗代谢物。亚硝脲类由于能使 DNA 烷化,阻止 DNA 修复,并对 RNA 和蛋白质也有作用,所以已分入烷化剂。

2) 从细胞动力学的角度分类 很多人认为是一种对临床合理用药具有较大指导意义的分类方法。一般根据 Bruce 的试验分为(1)细胞周期非特异性药物,它可杀灭各种细胞,细胞对它的敏感性与细胞的增生状态无明显相关,如盐酸氮芥和自力霉素,(2)时相非特异性药物,可杀灭一代周期中大部分细胞或所有细胞,细胞群体对它的敏感性决定于处于增殖状态的细胞数多少,对 G₀ 期细胞无作用,如 CYT 和多数烷化剂,以及 5-Fu、DACT 等均可分入此类,(3)细胞周期特异性药物,只杀一代周期的一部分细胞,又可分为作用于有丝分裂(M 期特异性药物,如 VLB 等)和作用于 DNA 合成期(S 期特异性药物,如多数抗代谢药)的两类。为方便