

临床肿瘤内科手册

INCHUANG
ZHONGLIU
NEIKE SHOUCHE

中国医学科学院肿瘤医院内科 编

人民卫生出版社

临床肿瘤内科手册

中国医学科学院肿瘤医院内科 编

人 民 卫 生 出 版 社

临床肿瘤内科手册

中国医学科学院肿瘤医院内科 编

人民卫生出版社出版

(北京市崇文区天坛西里10号)

人民卫生出版社胶印厂印刷

新华书店北京发行所发行

787×1092毫米32开本7 $\frac{1}{8}$ 印张 155千字

1987年8月第1版 1987年8月第1版第1次印刷

印数: 00,001—11,700

统一书号: 14048·5480 定价: 1.55元

[科技新书目146—89]

序 言

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。也是当前很多国家的重点研究课题之一。在治疗方面综合治疗日益受到广泛重视，并且成为一个重要的发展方向。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，通过分析全身和局部各种因素，制定全面、合理、适当的治疗计划，取长补短充分发挥现有几种治疗手段的作用，可以较大幅度地提高治愈率。而内科治疗作为一种全身治疗在综合治疗中愈来愈占有重要的地位，也是近年来最活跃的研究领域之一。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。

虽然早在二千年前我国和埃及已经有人开始应用药物治疗“肿瘤”，但近代肿瘤内科治疗的历史只有四十余年。1941年Huggins首先应用雌激素治疗前列腺癌取得相当疗效；1946年Gilman和Philips发表了氮芥对造血系统肿瘤的疗效及1948年Farber应用抗叶酸制剂治疗急性白血病被认为是近代肿瘤化学治疗的开端。此后，各国对筛选新药、实验治疗、临床应用和临床药理给予相当重视，每年有上万种新药进行动物筛选，应用于临床有效的药物也有五、六十种，应用范围也愈来愈广泛。但它是一个不断更新的新学科，所以有人称为发展中治疗学系(Department of Developmental Therapeutics)，自1968年肿瘤内科学(Medical Oncology)这一名词出现以后，人们目前已承认它是临床上的重要而有发展前途的学科之一。

我国肿瘤内科学发展较晚，至今在很多综合医院甚至某些肿瘤专科医院，仍然不被重视。最常见的情况是由外科或放射治疗科医生兼管，或併入血液科内。事实上由于科学的发展，特别是每年出现的肿瘤内科论文十分浩瀚，已经远不是任何一个其它学科的医生所能浏览的了。就是专科医生也常常感到要掌握和跟上这一学科的进展需要费很大力气。而不及及时了解国内外的动态和研究现状，就无法达到不断提高疗效和治愈率的目的。

我科自1959年成立以来，为了给进修医师和青年医师参考，在吴桓兴教授指导下我们每年编写、增订这本手册，以统一治疗方案和用药方法。二十多年来已先后刻印、打印、内部铅印十余次，流传范围也愈来愈广。为了适应广大同道的需要，人民卫生出版社正式将此手册出版，以使它能发挥更大的作用。尽管在本次增订时我们作了全面补充、修改，但由于出版周期较长，很可能不能完全符合迅速发展的需要。由于我们临床经验和知识有限，有错误的地方亦请同道们指正。在使用时，我们希望各位结合自己地区和医院的条件，参考本书灵活掌握。更希望广大同道能将自己的经验不断介绍给我们，以便改版时使本书进一步充实、完善。

孙 燕

1986年10月

目 录

第一章 总论	1
一、肿瘤的内科治疗	1
二、化疗药物的分类与其作用机理	8
三、当前癌症化疗可取得的疗效	11
四、肿瘤化疗的适应症与注意事项	13
五、常用化疗药物的近期毒性与远期毒性	15
六、实体瘤的疗效标准	20
七、抗肿瘤新药的临床试用	21
附一 抗肿瘤新药试用规程	29
附二 抗肿瘤药物疗效通用指标	31
第二章 各论	33
第一节 恶性淋巴瘤	33
第二节 肺癌	44
第三节 乳腺癌	69
第四节 多发性骨髓瘤与巨球蛋白血症	76
一、多发性骨髓瘤	77
二、原发性巨球蛋白血症	82
第五节 消化道癌	83
一、食管癌	84
二、胃癌	90
三、原发性肝癌	97
四、大肠癌	100
五、胰腺癌	106

第六节	睾丸肿瘤	108	
第七节	黑色素瘤	122	
第八节	泌尿系肿瘤	127	
一、	肾癌	127	
二、	肾母细胞瘤	129	
三、	膀胱癌	130	
第九节	骨与软组织肉瘤	132	
一、	骨肉瘤	132	
二、	尤文(Ewing)肉瘤	136	
三、	软组织肉瘤	137	
第十节	女性生殖系统恶性肿瘤	139	
一、	卵巢恶性肿瘤	139	
二、	宫颈癌	146	
三、	宫体癌	149	
四、	绒癌	152	
第十一节	大剂量氨甲喋呤与甲酰四氢叶酸钙解救疗法	155	
第十二节	免疫治疗	159	
第十三节	大剂量顺铂疗法	164	
第三章	新药介绍	175	
甘磷酰芥	175	足叶乙甙	194
嘧啶亚硝脒	176	人参皂甙	196
双呋喃氟脲嘧啶	177	安瘤乳	197
优福定	178	环硫铂	198
派来霉素	183	乙双吗啉	199
表阿霉素	185	溴乙酰己烷雌酚	200
阿克拉霉素	191	三苯氧胺	201
长春花碱酰胺	192	氮苯哌酮	202

甲氟咪呱	204	干扰素	208
炔雌醇	205	三尖杉生物碱	212
升白新	206	贞芪扶正冲剂	213
银耳多糖	207		
附录一 中医治疗的参考方剂	216		
附录二 体表面积的计算	216		
附录三 抗癌药物的缩写与中英文全名	217		

第一章 总 论

宋少章 孙 燕

一、肿瘤的内科治疗

外科手术、电离辐射与内科治疗，是当前治疗癌症的主要手段。手术与放射治疗均为局部治疗措施，分别开始于十八世纪与本世纪初，已经并正在对人类在临床上征服癌症作出重要的贡献。内科治疗为全身治疗手段，虽历史悠久，但运用现代科学方法加以发展，于本世纪四十年代左右才真正开始。近年来内科治疗发展迅速，疗效日益提高，是最有发展前途的治疗手段，也是当前癌症临床研究中最活跃的一个领域。

1. 内科治疗的内容与其在综合治疗中的地位 内科治疗包括化学治疗、内分泌治疗、免疫治疗与中医中药治疗等内容。肿瘤的化学治疗为本书的主要课题，将予以详细介绍。

某些肿瘤对内分泌的依赖性于十九世纪末即已被发现，因此，改变体内内分泌环境的平衡能导致某些肿瘤的消退，但内分泌治疗必须与其他治疗手段综合使用，否则不能达到根治的目的。近年来发现癌组织（如乳腺癌）中存在内分泌受体，使内分泌治疗减少了盲目性。表1是几种癌症内分泌治疗的适应证。

皮质类固醇在癌症治疗中的作用值得特别注意。除对恶性淋巴细胞的直接破坏作用之外，类固醇对癌症的某些周围效应也有一定作用，例如不明原因的发热可暂时减退或得到

表 1 癌的内分泌治疗适应证

种类	治疗
乳腺癌	
女性	卵巢切除
绝经前或中	雄激素
	皮质类固醇
	雌激素抗体
	肾上腺切除
	脑垂体切除
	雄激素
绝经后	雌激素抗体
男性	睾丸切除
	雄激素
前列腺癌	雄激素
	睾丸切除
子宫体癌、肾癌	孕激素
造血系统肿瘤	皮质类固醇

控制，食欲改善，体力与心理上的舒适感有所增进；分别使用强的松龙与地塞米松后，与脑转移有关的高钙血症、脑水肿会有一定程度的好转。另外骨髓功能减退偶可因类固醇的使用而获得改善。但长期使用，尤其是每日多次使用，常导致严重依赖性，副作用（水钠潴留、高血压、糖尿、柯兴氏综合征、免疫抑制等）也会日益加重。因此，这一类药物只能短期使用。

肿瘤的免疫治疗虽仍处于实验阶段，但由于相当多的事实说明免疫抑制或缺损在肿瘤的发生、发展中具有重要的作用，通过增强机体的免疫功能，可能消灭在手术、放疗与（或）化疗后难以解决的体内残存的少量瘤细胞（一般在 10^6 以下），而提高治愈率。

近二十年来的临床实践已充分说明，多学科的综合治疗，

表 2 肿瘤治疗的发展

肿瘤	1960年的常规治疗	1985年的常规治疗
乳腺癌	手术	小手术 + 放疗 手术 + 化疗
骨肉瘤	手术	手术 + 化疗
横纹肌肉瘤	手术	手术 + 放疗
Ewing 瘤	手术或放疗	放疗 + 化疗
睾丸肿瘤	手术	手术 + 放疗 手术 + 化疗
小细胞肺癌	手术或放疗	化疗 + 放疗 + 手术
恶性淋巴瘤	放疗或化疗	放疗 + 化疗
脑瘤	手术	手术 + 放疗 ± 化疗
头颈部肿瘤	手术或放疗	手术 + 放疗
绒癌	手术 + 化疗	化疗 + 放疗 ± 免疫治疗
急性淋巴细胞白血病	化疗	化疗 + 放疗 ± 免疫治疗
恶性黑色素瘤	手术	手术 + 化疗 ± 免疫治疗

表 3 综合治疗的治愈率

肿瘤种类	治疗措施	治愈率提高	缓解率
儿童急性淋巴细胞白血病	化疗 + 放疗 (颅) 化疗 + 放疗 + 免疫治疗	0 → 70%	100%
恶性淋巴瘤 (Ⅲ、Ⅳ期)	化疗 + 放疗 ± 免疫治疗	< 20% → 60 ~ 80%	90%
绒癌	化疗 + 免疫治疗	< 20% → 80%	100%
睾丸肿瘤	手术 + 化疗 手术 + 放疗 + 化疗	< 10% → 90 ~ 100%	100%
骨肉瘤			
早期	手术 + 化疗	10% → 70 ~ 80%	80%
晚期	放疗 + 手术 + 化疗	0 → 50 ~ 60%	
Ewing 瘤	放疗 + 化疗	< 20% → 70%	88%

对相当多的肿瘤能取得较高的疗效 (表2、表3), 内科治疗

在综合治疗中的地位也日益重要。

2. 内科治疗的发展 早在公元前十二世纪, 我国的《周礼》一书中就记载有专治肿疡的医生, 当时称之为疡医, 并设有疡医下士八人, 掌管肿疡、溃疡……等病, 时至今日在朝鲜和日本还常称肿瘤学为肿疡学, 可见我国医学对肿瘤的认识已有三千多年的历史了。使用亚砷酸钾(即著名的Fowler液)治疗慢性粒细胞白血病(Lissauer, 1865), 可作为现代肿瘤化疗的萌芽。氮芥治疗淋巴瘤, 开始于第二次世界大战, 是现代肿瘤化疗的开端, 但由于战争年代的保密制度, 此项重要科研成果, 迟至1946年才发表。此后内科治疗进展迅速, 疗效日益提高, 目前在临床上常用的有效药物, 多达60种以上。正在进行I~II期试用的新药也很多。经过近30年来我国药学工作者的努力, 临床常用的抗肿瘤药, 目前已能全部自行生产, 并发现一些疗效较好的新药, 其中N-甲酰溶肉瘤素、三尖杉酯硷、靛玉红等, 在临床上受到了广泛的重视。

表4 列举四十年代以来肿瘤内科治疗的重要进展。

3. 发展前景与展望

(1) 新药不断涌现 在目前试用的新药中, 新结构的药物较少, 改变原有抗癌药物结构的新药较多。蒽环类抗生素阿霉素的衍生物受到各国的重视, 如意大利的4'-表阿霉素(epirubicin)、苏联的去甲柔红霉素(carminomycin)、美国的AD-32、日本的阿克拉霉素(aclacinomycin) A等, 这些衍生物的毒性均有所降低。其中以阿克拉霉素较为突出, 其结构含有三个糖, 从而大大减轻了对骨髓的抑制, 减轻脱发和心脏毒性, 本品可以口服。

继卡氮介、环己亚硝脲、甲基环己亚硝脲、链氮霉素之

表4 肿瘤内科治疗的进展

年代	主要进展
1940~	雄激素治疗乳腺癌 (Loeser, 1939); 去势与雌激素治疗前列腺癌 (Huggins, 1941); 氮芥治疗淋巴瘤 (Gilman与Phillips, 1946); 氮甲喋呤治疗儿童白血病 (Farber, 1948); 肾上腺皮质类固醇治疗淋巴瘤, 白血病 (Pearson等, 1949)
1950~	巯基嘌呤与抗叶酸化合物治疗白血病 (Burchenal等, 1953); 马利兰治疗慢性粒细胞白血病 (Haddow与Timmis, 1953); 氮甲喋呤、巯基嘌呤治疗绒癌 (李与Hertz, 1956; 宋, 1958); 氟脲嘧啶 (Curréri与Ansfield, 1957) 与环磷酰胺 (Gross, 1958) 的使用, 标志着有效新药的增多。新药筛选与试用科学化; 动脉给药与灌注。
1960~	孕激素治疗子宫内膜癌 (Kelley与Baker, 1961); O, p'-DDD治疗肾上腺皮质癌 (Bergensal等, 1960); 长春花生物碱治疗淋巴瘤、白血病、绒癌 (Johnson等, 1963); 阿糖胞苷治疗急性白血病 (Evans等, 1961); 柔红霉素治疗急性白血病, 神经母细胞瘤 (Dimarco等, 1963); 联合化疗治疗急性白血病取得较高疗效 (Frei, 1967); 细胞增殖动力学的发展, 采用联合用药与序贯用药, 使绒癌、Burkitt淋巴瘤、急性白血病的部分病例治愈, 取得根治疗效。
1970~	甲基苄胍治疗淋巴瘤 (Stolinsky等, 1970); 阿霉素治疗肉瘤与多数恶性肿瘤 (Bonadonna等, 1971); 亚硝基脲类治疗淋巴瘤、脑瘤等 (Young, 1973); 博来霉素治疗淋巴瘤、头颈部癌 (Blum等, 1973); 氮烯咪胺治疗淋巴瘤与黑色素瘤 (Bono, 1976); 顺氯氨铂治疗卵巢、睾丸、膀胱与头颈部癌 (Rozenzweig等, 1977); 抗雌激素治疗乳腺癌 (Morgan等, 1976)。 支持疗法的发展; 辅助化疗的成功; 与免疫疗法的综合; 临床药理学的进展。
1980~	单克隆抗体在肿瘤治疗上的应用 (Miller与Levy, 1980); 生物反应调节剂的应用; 癌的化学预防; 病毒病因与防癌疫苗。

后, 在美国现已出现第五与第六个亚硝基类药物, 即氯氮霉素 (Chlorozotocin) 与PCNU。在临床上, 后二者有特殊的优点, 但尚待进一步的观察。

类似的新药很多, 难以一一枚举。

(2) 原有药物的重新评价 发掘现有药物的潜力, 有时较寻找新药更为有用。大剂量氮甲喋呤(并用甲酰四氢叶酸钙解救)与顺氯氨铂(水化后与甘露醇混合输用)的应用, 疗效可以显著提高。DON和丙脒脲的重新评价, 目前也在进行中。

(3) 抗癌药物敏感性的测定 在癌症化疗中长期以来有一梦想, 就是在临床应用之前, 体外试验能预测某一患者的

肿瘤对各种常用或拟用抗癌药物的敏感性，因而能及时地选用最有效的药物而避免不必要的毒性。根据Salmon等(1977)与vonHoff等(1979)的报道，对比相同药物的临床疗效与肿瘤干细胞体外培养时敏感性的测定结果，在骨髓瘤、卵巢癌、乳腺癌等，均有较高的符合率。由于技术上的种种问题，目前尚不能在临床上常规应用。

利用无毛无胸腺小鼠建立人体肿瘤异种移植模型，以测试抗癌药物的敏感性，是另一种预测抗癌药物敏感性的方法，目前已出现一些苗头。

(4)生物反应调节剂的研究 多年来为寻找如何发动机体本身的抗癌能力，曾进行了大量的科学实验，发现了许多能增强或恢复机体正常防御机能的生物与化学物质，其中有些具有一定的抗癌能力，这就是所谓“生物反应调节剂(BRM)”，其中有些是机体内本已存在，另一些则是人工合成。1981年美国国家癌症研究所(NCI)癌治疗部正式制定了BRM的研究计划，进行综合研究，其中包括免疫增强剂(如BCG、C·parvum、MER等)、免疫恢复剂(左旋咪唑)、干扰素诱导剂与干扰素、细胞因子、淋巴因子、胸腺激素、肿瘤抗原等，内容相当广泛。这一计划目前仍在进行中。

(5)单克隆抗体(MCAb)在治疗上的试用 淋巴细胞杂交瘤技术和MCAb的制备是近年来免疫学中的一项重大突破。将癌细胞与抗体生产细胞(骨髓瘤细胞)融合，能产生高纯度的MCAb。这些抗体不但已证明在诊断上有重要价值，而且也可能在治疗上取得重要成果。自1982年7月以来，在NCI的领导下，对慢性淋巴细胞白血病或皮肤T细胞淋巴瘤进行了T细胞MCAb(T₁₀₁, anti-leu-1)的I期试用，取得了迅速而短暂的抗肿瘤效果。Stanford大学的Romald Levy

对一例晚期弥漫性低分化淋巴细胞淋巴瘤患者，应用纯化的4D6抗体作6小时的连续输注，取得了完全缓解，未用维持治疗至今已达3年之久。迄今他已治疗26例各类型的淋巴瘤和白血病，取得了较好的治疗效果。据报导，美国的Damon Biotech公司能为每一淋巴瘤患者用微胶囊方法，在体外产生大量高纯度的特殊MCAb，供临床治疗之用，但目前尚未见到临床试用结果的报导。

(6) 癌的化学预防 现已观察到维生素A类化合物具有调节和控制上皮细胞正常生长和分化的重要生理功能，在动物实验中表明，能逆转上皮组织癌前病变，阻断和预防癌的发生。但维生素A大量吸收后，大部分蓄积于肝脏，会产生严重的毒性反应，因之，改造维生素A的化学结构，使其毒性降低或消失，而防癌活性充分发挥，就成为药学工作者近年来的努力方向。中国医学科学院药物研究所徐世平等设计合成了一系列维甲酸的酰胺和酯类衍生物，从中筛选出维胺酯和维胺酸两种，现已证明其毒性较国外临床应用的几个同类化合物为低，可为人所耐受。这两个化合物防癌效果的试验正在进行中，很可能为降低癌的发生率作出贡献。

(7) 病毒病因与防癌疫苗 近几年来美国R. C. Gallo等与日本Y. Hinuma等改进了白血病/淋巴瘤细胞的建株方法，应用T细胞生长因子，从患者的外周血与淋巴结取材，建立了细胞株，并从中分离出C型RNA逆转录病毒，分别命名为HTLV与ATLV。这两组病毒在形态上与理化特性等方面都很相似，可能是同种同类病毒或为同种病毒的两个亚型。通过血清流行病学的调查，我国各地区正常人血清中抗HTLV抗体的阳性率为3%~5%，说明在我国有HTLV的感染与传播。

此外,在下述病毒与肿瘤之间的病因学联系也十分密切:EB病毒与Burkitt淋巴瘤及鼻咽癌,单纯疱疹病毒与宫颈癌,乙型肝炎病毒与肝癌等。

据1985年在日本京都召开的第五届国际免疫学会议上,西德和日本研究人员报道,用于特异性诊断T细胞白血病的抗原与临床有效的抗成人T细胞白血病疫苗即将研制成功。

二、化疗药物的分类与其作用机理

1. 药理学分类 目前临床上治疗肿瘤有效的化疗药物,可分为烷化剂、抗代谢药、抗生素、酶与其他等六类。表5

表5 化疗药物的种类

种类	药物举例	有效疾病举例
烷化剂	氮芥、苯丁酸氮芥、环磷酰胺、马利兰、苯丙氨酸氮芥、N-甲基溶肉瘤素	淋巴瘤、多种实体瘤、慢性白血病、多发性骨髓瘤
抗代谢药	1. 氨甲喋呤 2. 6-巯基嘌呤 3. 阿糖胞苷 4. 5-氟脲嘧啶	1. ~3. 急性白血病 1. 绒癌、头颈部癌 4. 乳腺癌, 胃肠道癌
抗生素类	1. 更生霉素 2. 阿霉素 3. 博来霉素	1. Wilms瘤、绒癌 2. 绝大多数实体瘤 3. 淋巴瘤, 睾丸肿瘤
激素类	强的松 雌激素 雄激素, 雌激素 孕激素(抗雌激素) 三苯氧胺	淋巴细胞白血病、淋巴瘤、乳腺癌、前列腺癌、乳腺癌、子宫内腺癌、乳腺癌
酶	左旋门冬酰胺酶	急性淋巴细胞白血病, 淋巴瘤
杂类	甲胍 甲基胍 亚硝脲 卡氮芥 环己亚硝脲 羟基脲 烷基脲 顺氯胺铂	淋巴瘤 淋巴瘤 脑瘤, 多种实体瘤 慢性粒细胞性白血病, 肾癌 睾丸肿瘤

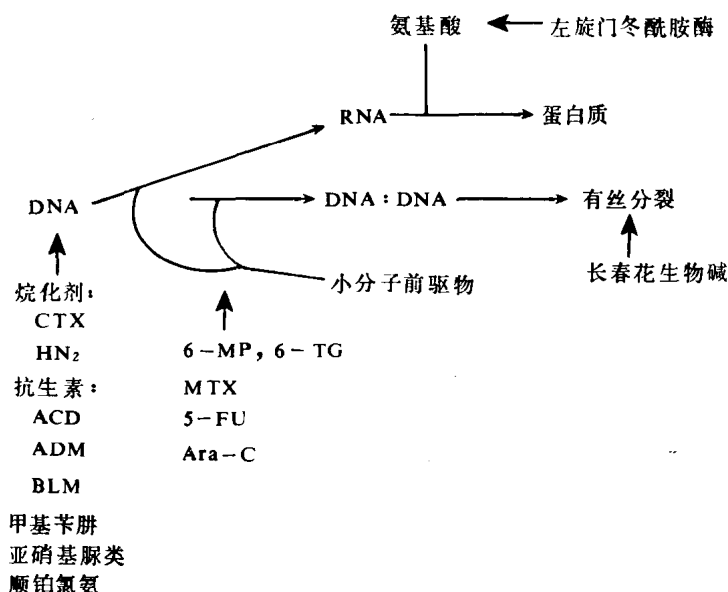


图 1 化疗药物的作用点

为每类中举出几种有代表性的药物与其有效病种。图 1 则描述其中一些药物对癌细胞的作用机理。

2. 细胞动力学与化疗 细胞动力学研究的对象是细胞群体生长、繁殖、分化、游走、死亡等各种运动变化的规律，既适用于正常细胞，也适用于瘤细胞。增殖中的细胞均需经过G₁(或G₀)、S、G₂与M各期，使其本身一分为二(表6)，因而能继续繁殖。根据其细胞增殖周期与其各时相的不同作用，化疗药物可分为以下两类：

(1) 细胞周期非特异性药物 本类药物可杀伤处于各种增殖状态的细胞，包括休止期(G₀)细胞在内。此类药物均