

中国临床肿瘤学教育专辑

主编 孙燕 储大同

(2000)



中国医药科技出版社

礼来中国公司

祝贺

CSCO 第四届年会成功召开！



主编:孙 燕 储大同

编委:(按姓氏笔画排序)

于 丁	马 军	王金万	朴炳奎	谷铤之
李同度	李连弟	陆道培	沈志祥	宋恕平
吴孟超	吴一龙	余桂清	张熙曾	胡熙明
胡亚美	赵体平	唐平章	秦叔达	廖美琳
糜福顺				

秘书:刘宝印 周存杭

前言

虽然肿瘤是一古老的疾病,人类有文字记载开始各地就有关于肿瘤病的记载,而且从埃及木乃伊中证实古人有的患有肿瘤。但一直到20世纪初肿瘤在世界各地都是比较罕见的疾病。近代肿瘤学只有一百多年的历史。从20世纪初肿瘤在多数发达国家迅速增多,到了60年代欧美很多国家肿瘤已经占了居民死亡原因的首位。日本从1980年以后肿瘤也升到居民死亡原因的第一位。在我国,直到50年代肿瘤进入居民死亡原因的前十位,但半个世纪以来增长迅速,到1999年在城市已经占到首位,在农村占第二位。世界卫生组织预测:在世界范围内,到2025年肿瘤仍将继续增多,但主要是发展中国家,发达国家相对增加较慢。

我国临床肿瘤学发展较晚。1933年北京协和医院成立第一个肿瘤科,1947年上海建立中比雷锭医院,1954年在此基础上成立上海肿瘤医院。此后,各省市先后建立肿瘤医院和研究所。比较大的综合医院也均建立了肿瘤科。无论实验研究和临床治疗都有了一定成果。我国高发区现场病因、普查和预防等研究特别为世界瞩目。

应当看出,人们通过反思,多数已经认识到:正是人类通过对生活环境的破坏和自身的不良习惯导致了肿瘤在世界各地的泛滥成灾。WHO确定了某些病毒感染如HBV和原发性肝癌、HIV和淋巴瘤与Kaposi肉瘤、HPV和子宫颈癌、EBV和鼻咽癌、幽门螺杆菌和胃癌及胃淋巴瘤的关系。并且提出以改善生活环境、戒烟、避免过度肥胖、减少肉食、重视性卫生,提高健康水平,重视处理癌前病变和定期检查等预防措施。因此,近年来特别是2000年(美国临床肿瘤学会)ASCO会议上很多学者强调预防的重要性,并开展了相应的研究。我国河南林县食管癌化学预防所取得的结果之所以受到国际上的重视也是由于同样原因。通过治疗环境和戒烟,近5年来北美的统计表明,肿瘤发生和死亡均已变为平台,多数常见肿瘤有明显下降趋势。例如,加拿大男性肺癌无论发生率或病死率均有下降,但在同期男性前列腺癌和女性肺癌则继续增高。最近,已有学者预测到21世纪后半期全世界肿瘤发生率和病死率将有明显下降,多数常见肿瘤将能预防和根治。

近十年来,实验研究和临床研究相当丰富多彩。临床上,特别是综合治疗策略方面、药物治疗、生物治疗、基因预防和治疗、姑息处理等方面,在很多领域内均有一定苗头或突破。美国儿童肿瘤从1960到1996年治愈率的提高令人十分鼓舞。21世纪将是循证医学的时代,方法学十分重要。预后的意见,应当以可靠的资料特别是专门设计的前瞻性数据来说明。因此,多中心协作研究是必然的途径。而协作中心成立的目的和重中之重,就是开展高水平的协作研究。

CSCO自成立以来就重视教育和高层次的普及工作。世纪之交,2000年大会决定邀

请美国、欧洲、日本和我国知名专家介绍肿瘤学各个领域的成绩、进展和发展前景。其目的是希望我国同道能够在较高水平起步开展高水平的研究,从而提高我们的工作和研究水平,对肿瘤学做出我们的贡献。

本教育专辑包含基础和临床研究两大部分。其中近半数是由国外专家专门为 CSCO 书写的。由于时间关系,我们决定以英文刊出,目的是促使国内同行尽快阅读原稿并有利于国际交流。

这是 CSCO 首次编辑教育专辑,由于经验不足,时间较紧,不当之处深望读者批评指正。

孙燕

2000 年 8 月

目 录

肿瘤内科治疗的回顾和展望	孙燕(1)
肿瘤外科学的内涵与实践	屠规益(11)
放射肿瘤学进展	殷尉伯(24)
肿瘤生物和基因治疗概述	储大同(30)
肿瘤中医治疗的特色及其在综合治疗中的位置	朴炳奎(40)
肺癌的多学科治疗	廖美琳等(51)
肺癌临床研究和循证医学	吴一龙(64)
晚期非小细胞肺癌的治疗——国外的现状和我们的经验	储大同等(72)
肺癌外科治疗理论和外科治疗技术进展	周清华(77)
乳腺癌化疗的进展与问题	赵体平(87)
乳腺癌的内科治疗现状	于丁(92)
乳腺癌放射治疗的进展	余子豪(99)
Combined Modality Therapy for Primary Breast Cancer	G. N. Hortobagyi et al. (109)
Poor Outcomes of ErbB2 Overexpression in Cancers and New Therapies Targeting ErbB2: The Promise of Herceptin and More	Dihua Yu(129)
原发性肝癌外科治疗的现状及展望	吴孟超(139)
胃癌化学治疗的发展与运用	金懋林(143)
遗传性胃肠肿瘤的研究现状	郑树等(155)
Developing New Agents for Treatment of Gastro-Intestinal Cancer	Tetsuo Taguchi(165)
The Basis for Biologic Therapy of Pancreatic Carcinoma	J. L. Abbruzzese et al. (172)
Contemporary Management of Soft Tissue Sarcoma	R. E. Pollock(183)
New Directions in Combining Radiation and Chemotherapy for the Treatment of Head and Neck Carcinoma	K. K. Ang et al. (191)
Molecular Alterations and Their Implication in Treatment of Malignant Brain Tumors	Wk. Alfred, Yung et al. (197)
三氧化二砷治疗难治性急性早幼粒细胞白血病	马军(203)
非霍奇金淋巴瘤(NHL)分类的研究进展	沈志祥(207)
The Gastric Marginal Zone B-Cell Lymphoma of MALT type	E. Zucca et al. (210)
Treatment of Cancer-related Cytopenia with Hematopoietic Growth Factors	Masami Bessho(219)
膀胱癌的放射治疗	申文江(229)
睾丸肿瘤的治疗现状	王金万(258)
卵巢上皮瘤的临床与基础研究进展	张国玲(263)

卵巢上皮癌淋巴结转移的化疗敏感性·····	刘丽影等(283)
靶向肿瘤治疗的研究进展·····	魏于全等(287)
靶向肿瘤药物的临床应用现况·····	刘叙仪(295)
血管形成及抗血管形成在肿瘤中的意义·····	王杰军(303)
Molecular Targeting of HER-2/neu Overexpression ·····	Mien-Chie Hung(313)
癌症疼痛的药物治疗·····	李同度(323)
抗肿瘤新药临床试验的发展和展望·····	孙燕(337)
健择的特性及其临床应用·····	徐家廉(359)

肿瘤内科治疗的回顾和展望

孙 燕

中国医学科学院肿瘤医院

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年前,中国医学科学院肿瘤医院成立时,吴恒兴院长、金显宅顾问和李冰院长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。吴恒兴是一位放射肿瘤学家,金显宅和李冰则是外科肿瘤学家,但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药物治疗将成为肿瘤治疗中不可缺少的重要手段之一。

迄今,国际肿瘤学界虽然多数同意综合治疗的结果在多数肿瘤中优于单一治疗。如Abeloff等的专著“临床肿瘤学”中已有综合治疗的一章,在日本将综合治疗称为多学科治疗或集学治疗,都是指各学科互相学习、补充,共同配合,争取把病人治疗得更好的意思。可以不夸张地说,在临床肿瘤学中多数重大进展都和综合治疗分不开。DeVita(1993)曾温习近半个世纪肿瘤治疗的发展,他认为内科治疗在常见肿瘤治愈率的提高中占有一定地位。

一、肿瘤内科治疗的发展

近代肿瘤内科治疗虽然只有50年的历史,半个世纪来业已取得很多重大成果,成为根治肿瘤的方法之一,在常见肿瘤的综合治疗中常是不可缺少的重要手段。温习一下肿瘤内科治疗的发展历程,对于了解内科治疗的发展前景有益。

1. 内科治疗的历史回顾

近代肿瘤药物治疗有一个不光彩的开端。第二次世界大战后期运送化学武器氮芥的船在地中海被德国人击沉。毒物暴露,使船员中毒死亡,其特点是严重骨髓抑制。于是开始有人用于治疗白细胞增多的疾病如白血病,但未见成效。后来Gilman和Philips用来治疗淋巴瘤,并取得惊人的疗效。该文于1946年发表以后受到学术界的关注,被认为是近代肿瘤化疗的开端。但氮芥和业已用于临床的药物如甲氨蝶呤、巯基嘌呤当时只用于

血液学肿瘤,疗效也有限。当时发展的新药大多是随机筛选通过动物移植性肿瘤寻找的。

直到1957年,根据一定设想,Arnold合成了环磷酰胺,Duschinsky合成了氟尿嘧啶,并在临床上取得相当成功,对有些实体瘤也有一定疗效。肿瘤化疗受到更广泛的重视。虽然这些药物的作用机制通过后来的研究并不完全符合最初的设想,但无论如何这是根据一定理论而合成的有效抗肿瘤药物,因之被认为是肿瘤内科治疗前进中的第二个里程碑。

70年代初进入临床的顺铂和阿霉素由于适应症更广,疗效也有进一步提高,被认为是前进中的第三个里程碑。这时,由于经验的积累,肿瘤内科治疗在睾丸肿瘤、滋养叶细胞肿瘤和儿童白血病等治疗中已能取得根治性疗效。所以,人们不再把内科治疗只当是姑息性治疗手段,而是追求根治。虽然内科治疗迄今还未能治愈多数晚期肿瘤患者,但根治的概念已被普遍接受,而且是指导临床取得成功的原则之一。

近几年来由于作用机制新颖的几种抗癌药最重要的是抑制微管蛋白解聚的紫杉类和拓扑异构酶Ⅰ抑制剂喜树碱衍生物进入临床,同时,由于多药耐药基因的发现、生物和基因治疗在临床上取得一定成功,使得肿瘤内科治疗更为丰富多彩,成为学术界最活跃的一个研究领域。而更重要的是,人们对影响疗效的内在因素——肿瘤细胞免疫和抑癌基因等的认识也愈来愈深入,辅助治疗如造血因子的输注和解决化疗引起的严重呕吐的成功,对化疗的剂量强度的掌握,化疗后病人骨髓功能和内在抗病能力的恢复等方面也都积累了一定经验,使得治疗更为合理。

2. 内科治疗的水平

目前人们已经不再把内科治疗看成是只能起姑息性作用的一种手段,而是正在从姑息向根治过渡。使用适当,有近20种肿瘤治愈率可得到提高。在一些肿瘤的综合治疗中占相当重要的地位(表1)。

表1 肿瘤内科治疗的水平

1. 可根治的肿瘤(治愈率>30%)	3. 姑息疗效
滋养细胞肿瘤	肾癌
睾丸生殖细胞肿瘤	黑色素瘤
Hodgkin病	子宫内膜癌
Burkitt淋巴瘤	前列腺癌
大细胞淋巴瘤	慢性白血病
儿童急性淋巴细胞白血病	多发性骨髓瘤
儿童神经母细胞瘤	头颈部癌
Wilms瘤	胃肠道癌
2. 有效,只有少数病人可能根治的肿瘤(治愈率<30%)	4. 配合手术提高治愈率
急性粒细胞白血病	乳腺癌
成人急性淋巴细胞白血病	大肠癌
骨肉瘤	骨肉瘤
小细胞肺癌	软组织肉瘤
乳腺癌	肺癌
部分卵巢癌	
肝癌(动脉化疗)	

目前能够通过内科治疗取得根治性疗效的肿瘤(治愈率在30%以上)有:淋巴瘤、睾丸肿瘤、滋养叶细胞肿瘤、某些儿童肿瘤和急性白血病等;术后应用能在一定程度上提高治愈率的肿瘤有:乳腺癌、大肠癌、卵巢癌和软组织肉瘤;可以明显延长生存期(治愈率在30%以下)的晚期肿瘤有:小细胞肺癌、非小细胞肺癌、大肠癌、胃癌、卵巢癌、头颈部癌等;有一定疗效,但尚未证明能延长生存期的有:肾癌、黑色素瘤、前列腺癌、子宫内膜癌等。

所以,在常见临床肿瘤的综合治疗中,已很少不用内科治疗了。随着研究的不断进展,新药和新疗法的不断涌现,人们有理由相信内科治疗已经和手术治疗、放射治疗并列,成为防治肿瘤的三个主要手段之一。内科治疗在综合治疗中的地位越来越重要(表2)。

表2 常见肿瘤治疗的进展

肿 瘤	1960 年的常规治疗	2000 年的常规治疗	2000 年的新趋向
乳腺癌	根治术(I, II期)	小手术+放疗+抗雌激素(I) 根治术+化疗+放疗(II)	化疗+手术+放疗(III)
睾丸肿瘤	手术	手术+放疗或化疗 化疗+手术+化疗	
小细胞肺癌	手术或放疗	化疗+放疗+手术	
非小细胞肺癌	手术	手术+放疗+化疗	化疗+手术+化疗(III A)
骨肉瘤	手术	化疗+手术+化疗 BRM	
软组织肉瘤	手术	手术+放疗+化疗	
尤文瘤	手术或放疗	放疗+化疗	
肾母细胞瘤	手术+放疗	手术+放疗+化疗	
恶性淋巴瘤	放疗或化疗	化疗+放疗	化疗+放疗+BRN
脑瘤	手术	手术+放疗	手术+放疗+化疗
头颈部肿瘤	手术	手术+放疗+化疗	化疗+手术+放疗
绒癌	手术+化疗	化疗+BRM	
卵巢癌	手术	手术+化疗	化疗+手术+化疗
急性淋巴细胞白血病	化疗	化疗+BRM	
黑色素瘤	手术	手术+化疗	手术+BRM
肾癌	手术	手术+化疗+BRM	
膀胱癌	手术	手术+化疗+BRM	化疗+手术+放疗
食管癌	手术	手术+放疗	化疗+手术+放疗
胃癌	手术	手术+化疗	化疗+手术+化疗+BRM
大肠癌	手术	手术+化疗	手术+化疗+抗雌激素

二、合理用药

由以上介绍可以看出,肿瘤内科治疗是一个正在发展的新学科,目前达到的治疗水平和积累的经验有限,因之要真正合理应用,需要参考多方面因素。

内科治疗在很多常见肿瘤的治疗中常常属于辅助地位,其目的是消灭残存的微小转

移灶。这时即应同时重视机体免疫功能的恢复,安排好攻补之间的关系,在一定阶段注意保护和促进机体免疫功能的恢复已成为肿瘤根治性化疗策略的一部分,在化放疗后给予生物反应调节剂(BRMs)使疗效进一步提高。

在本节中我们将要讨论对某些中度敏感的肿瘤如卵巢癌、非霍奇金淋巴瘤、乳腺癌等增加剂量强度(doseintensity,DI)可在一定程度上提高疗效。而造血因子如G-CSF,GM-CSF的应用和造血细胞的输注(如骨髓移植、造血干细胞输注等)可以保证病人的安全,在临床上更易推行。

1. 综合治疗

如上所述,内科治疗首先应遵循整个综合治疗的计划,有计划地、合理地在特定的阶段进行。对于早期病例,在手术治疗后辅以药物或免疫治疗,也已有了一些比较重要的成果。肿瘤治疗目前已进入综合治疗的时期。医生的任务是如何掌握和安排各种有效的治疗手段,提高疗效、治愈更多病人。内科治疗着眼于全身,通过药物治疗最大限度地杀伤肿瘤细胞和增进机体的免疫功能。待到比较局限的时候应适当采用手术或放疗以进一步消灭残存的肿瘤,并积极扶正以争取治愈。

内科治疗在肿瘤综合治疗中可以发挥作用的时机有:

(1)术后应用消灭可能存在的微小转移灶,提高外科治疗的治愈率。一般称为辅助化疗(adjunctchemotherapy)。

(2)术前化疗(primarychemotherapy),也有人称为新辅助化疗(neo-adjunctchemotherapy),目的是降低肿瘤负荷和及早控制远处转移灶。目前正在研究得较多比较成功的有卵巢癌、骨肉瘤、乳腺癌和非小细胞肺癌。

(3)原来不能手术和本来不宜手术的病人,在化疗后变为可以手术。随着非手术治疗的发展,肿瘤外科治疗的基本原则已经在一些肿瘤动摇。也就是不能完全切净的也可手术,而将残存的肿瘤留给放疗或化疗。比较重要的是卵巢癌和睾丸肿瘤,近年来小细胞肺癌,甚至非小细胞肺癌和乳腺癌也有人主张采用手术。但这种打破常规的治疗必须慎重,经过研究证明确能提高治愈率再在具有一定条件的单位推广。

(4)不宜外科治疗,如原来就是多发或已经广泛播散的病人,应以内科治疗为主。在比较局限时可适当配合区域性放疗。目前中外学者对扶正祛邪的观点业已在临床中取得共识。虽然迄今尚无资料说明免疫治疗单用可以治愈晚期癌症;近年来,抗肿瘤治疗和生物反应调节剂(BRM)联合应用可以在一些临床肿瘤取得良好疗效。其中化疗/放疗合并扶正中药、香菇多糖或干扰素业已证明可以提高远期治愈率。这些病人在化疗期间和化疗后一般应配合适当的生物治疗,提高病人的免疫功能,使疗效更为巩固。这方面已经有一些例子,如非霍奇金淋巴瘤、晚期胃癌和乳腺癌等。

(5)生物治疗加化疗。BRM加化疗可以提高远期生存率的资料已经不少。其中包括干扰素和CHOP治疗淋巴瘤,香菇多糖加化疗治疗晚期胃癌,应用扶正中药和放射治疗子宫颈癌和乳腺癌等。

(6)基因治疗加化疗。基因治疗配合化疗在1998年被认为是一大突破。针对肿瘤细胞核内her-2基因过度表达而研制的单克隆抗体herceptin,在一定程度上可以提高肿瘤细胞对抗肿瘤药的敏感性,从而提高有效率(表3)。

表3 几种和内科治疗有关的综合治疗模式

1. 传统模式(术后放化疗)(adjuvantchemotherapy/radiotherapy)	
乳腺癌	睾丸肿瘤
大肠癌	软组织肉瘤
2. 先化疗/放疗后手术(primarychemotherapy/radiotherapy)	
(保留器官的先化疗及放疗)	
骨肉瘤(各期)	头颈部癌(II-III期)
乳腺癌(III期)	
肺癌(III A期)	
3. 不能手术的病人先化疗或放疗后手术(adjuvantsurgery)	
卵巢肿瘤	睾丸肿瘤 小细胞肺癌 头颈部癌
4. 放化疗同时进行(Ewing 瘤模式)	
尤文瘤	非小细胞肺癌
5. 化放疗加生物治疗	
非霍奇金淋巴瘤	胃癌 乳腺癌
6. 化疗加单克隆抗体	
淋巴瘤	乳腺癌

2. 细胞增生动力学

多年来对于肿瘤细胞增生动力学的知识,结合对各种药物作用机制的认识,为制定安全有效的化疗方案提供了理论基础。细胞群中一般只有部分处于增生周期。增生周期中又可分为合成前期(G₁)、DNA合成期(S)、合成后期(G₂)和有丝分裂期(M)。直接作用于DNA的药物,如烷化剂、抗肿瘤抗生素及金属药等对整个细胞周期中的细胞均有杀灭作用。人们把这类药物称为周期非特异性药物(CCNSC),而把只对某一时期的药物称之为周期特异性药(CCSC),如抗代谢药主要作用于S期,植物药主要作用于M期等。另一部分细胞处于静止期(G₀),对各类药物均不敏感,是目前肿瘤化疗的难题之一。

联合化疗中一般都包括两类以上作用机制不同的药物,而且常常应用CCNSC与CCSC药物配合。选药时也要尽可能使各药的毒性不相重复,以提高正常组织的耐受性。药物数量目前一般多主张3~4个药最好,太多了并不一定能提高疗效。

在化疗药物的应用上,序贯应用比较合理。有效的周期非特异性药物常可使G₀期细胞进入增生周期,为周期特异性药物创造发挥作用的条件。周期特异性药在杀灭处于对此药敏感时相的肿瘤细胞的同时,能够延缓肿瘤细胞在周期的进程,阻止细胞从某一时相进入下一时相,导致细胞暂时性蓄积。此种阻滞一旦解除,细胞将同步进入周期的下一时相,此时如给予对这一时相具有杀伤作用的药物将能明显增效。例如长春花碱能使细胞阻滞在M期,此种阻滞作用于用药后6~8h的最高峰,因之如在应用长春新碱后6~8h给予环磷酰胺或博来霉素等可明显增效。其他如甲氨蝶呤给药后4~6h再给氟尿嘧啶也有一定增效作用,但如先给氟尿嘧啶以后再给甲氨蝶呤则会减效。这些都应注意。

3. 根治的概念

肿瘤化疗正在从姑息性治疗向根治过渡。虽然目前除非洲儿童淋巴瘤、儿童急性淋巴细胞白血病、睾丸肿瘤、绒癌和淋巴瘤以外,单用化疗能够根治的肿瘤不多,但根治的概

念十分重要。在制定化疗计划和方案时,应区别治疗的目的是根治还是姑息。不言而喻,如果以姑息为目的,制定治疗具体方案时不应给病人带来很大风险和痛苦,必须衡量治疗可能导致的得失。但在根治治疗即应最大限度地消灭肿瘤细胞,并采用必要的巩固和强化治疗,以期达到治愈。

近年来诱导缓解→扶正治疗→巩固治疗→扶正治疗的治疗模式或程序已广泛用于实体瘤的治疗。是最大限度杀灭肿瘤细胞降低肿瘤负荷以后,有一个修整扶正的阶段,使病人的免疫功能和骨髓功能得到恢复,有利于病情的巩固,以后采取巩固治疗使肿瘤细胞数目降到 10^6 以下,可为机体正常或强化了了的免疫细胞消灭,从而达到治愈(表 4)。

不但如此,清除残存肿瘤细胞的治疗(salvage)近年来已成为肿瘤根治性治疗的一个组成部分。例如睾丸肿瘤和小细胞肺癌内科治疗后再做手术,可以清除一些残存的耐药细胞有利于达到根治。难治淋巴瘤化疗后应用第二线或第三线的化疗方案作为清除治疗也已受到重视。

表 4 肿瘤治疗的阶段和任务

	诱导缓解	强化治疗	免疫重建	巩固治疗	免疫恢复
肿瘤负荷	+++→++	++→+		+→±	±→0
宿主机制	±	±→+	+→++		+++

为了提高治愈率,交替应用两组互不交叉耐药的方案已成为受到广泛重视的方法。Bonadonna 应用 MOPP 和 ABVD 两组化疗方案在霍奇金病的治疗上取得成功,其他还有急性白血病,正在研究的小细胞肺癌和卵巢癌等。这种方法一是肿瘤对化疗具有相当敏感性才有可能有两组以上互不交叉耐药的方案,另外是比较容易发生耐药。只有通过大量临床试用,真正提高治愈率才能成为常规治疗方法。

4. 剂量强度

剂量强度(doseintensity,DI)的概念是由于发现某些肿瘤的疗效和化疗在单位时间内的剂量相关。一般 DI 的定义是:每周药物按体表面积每平方米的剂量 $[\text{mg}/\text{m}^2 \cdot \text{wk}]$,而不计较给药途径。相对剂量强度(RDI)是和标准剂量之比。

剂量强度的基础是剂量-反应曲线为线性关系,这样剂量愈高疗效也愈大。不言而喻,这必须是对药物敏感的肿瘤。在动物肿瘤由于一般均较敏感,这种线性关系很明显。在临床上这种线性关系只见于淋巴瘤、睾丸肿瘤、乳腺癌和小细胞肺癌等。这也是临床上应用高剂量化疗的基础。目前骨髓和造血干细胞移植、预防行造血因子的应用及获得成功也充分说明 DI 在提高肿瘤化疗疗效上的重要意义。通过造血干细胞的支持,高剂量化疗使上述肿瘤的预后正在进一步改观。

5. 给药途径

对于已在临床上广泛应用的常用药物和新药,给药途径和方法的研究,从而提高局部药物浓度、生物利用度和疗效正在开展。介入治疗可提高肝癌、肾癌的疗效;鬼臼乙叉甙(VP-16)、氟尿嘧啶和拓扑异构酶 I 抑制物的口服剂型也已显示可能改善临床疗效。如口服 VP-16 治疗小细胞肺癌和氟尿嘧啶的衍生物治疗大肠癌等。

6. 注意给药方法、间隔合理用药

CCNSC 对肿瘤细胞的作用较强而快,能迅速杀灭癌细胞;CCSC 一般作用较弱而慢,需要一定时间才能发挥作用。CCNSC 的剂量-反应曲线接近直线,在体内能够耐受的毒性限度内,其杀伤能力随剂量而提高;在浓度(C)和时间(T)的关系中 C 是主要因素。而 CCSC 则不然,其剂量-反应曲线是一条渐近线,即在小剂量是类似于直线,达到一定剂量后不再升高出现平坡。相对来说,在影响疗效的因素中 T 是主要的。这样,一般来说为了发挥化疗药物的最大效用,CCNSC 应静脉或动脉内一次推注;而 CCSC 则应缓慢滴注、肌内注射或口服为宜。

7. 给药个体化

多年来由于病人的机体状况不同、肿瘤的不均一性(heterogeneity),个别对待是临床治疗的基本原则之一。化疗的剂量主要靠医生的经验,参考病人的肿瘤负荷、骨髓和肝肾功能决定。最近已有人根据药物代谢曲线的曲线下面积(AUC)具体计算病人的合适剂量,从而达到 MTD 取得最大疗效并避免不可耐受的毒性。

8. 克服耐药

1979 年 Goldie 和 Coldman 从细胞增生动力学角度计算了抗药的机率。在细胞增生过程中有一定机率突变,导致抗药细胞的产生。倍增的次数越多,产生抗药细胞的机率越多。因此主张应当在肿瘤负荷较小时应用多种抗肿瘤药物,以杀灭抗药细胞取得根治。但后来的研究表明,有些肿瘤细胞在化疗开始时即有抗药性,称为天然抗药性;另一些则是开始时对化疗敏感,以后逐渐产生抗药性,即人们所说的获得性抗药性。一般认为抗药的发生有以下机制:①药物运转或摄取机制发生改变;②药物分解酶活性或数量增高;③靶酶质或量改变;④修复机制变异;⑤药物活化异常;⑥受体减少或被封闭;⑦代谢途径变异等。我们多年来的经验表明,肿瘤的不同时期,特别是既往有无治疗对疗效有明显影响。不难理解,治疗的难度有一定差异。而选择有利的治疗时机,也是能否取得良好疗效的关键之一。

一种近十年才明白的抗药性是,一旦肿瘤细胞对某一药物抗药时,对其他一些结构不同,作用机制也不同的药物也具有抗药性,即多药耐药(MDR)现象。目前已知和 MDR 有关的药物是抗肿瘤抗生素如阿霉素、柔红霉素、博来霉素、丝裂霉素等;植物药如长春花碱、鬼臼碱、紫杉类等;其他如顺铂和美法兰等。并发现这和和多药耐药基因(mdr-1, mdrp)及由他们调控的 P-糖蛋白。p-gp 实际上是一种跨膜蛋白,能够通过 ATP 将药物从细胞内泵出。并发现 MDR-1 在肝、肾、大肠和肾上腺等组织高表达。MDR-1 的发现和广泛研究正在促使人们寻找克服耐药的各种途径。实验研究已发现很多可以改善耐药的药物,比较重要的有:①抑制 p-gp 泵出作用的药物如维拉帕米(异搏定)、利血平、酚噻嗪和环孢素-A 等;②肿瘤坏死因子、免疫毒素、反义寡核苷酸和抗 p-gp 抗体等。但临床上取得成功的还不多。

另一重要发现某些抗药细胞株 DNA 拓扑异构酶 II 活性具有变异。拓扑异构酶 II 是肿瘤化疗的一种重要靶酶,它的表达下降导致细胞对药物的敏感性低下。例如小细胞肺癌细胞株拓扑异构酶 II 的含量低于非小细胞株,因子对化疗的敏感性明显低于小细胞肺癌。以拓扑异构酶 II 为靶酶的抗肿瘤药有:①阿霉素、米托蒽醌等嵌合性药物;②鬼臼

类药物如 VP-16 和 VM-26。

新作用机制的药物在一定程度上对复发的卵巢癌(紫杉类)、乳腺癌(紫杉类、新的芳香酯酶抑制剂)、大肠癌(拓扑异构酶 I 抑制剂)和非小细胞肺癌等均有效。新的联合化疗方案对复发耐药肿瘤也有相当疗效。其他如将 MDR-1 转染到骨髓细胞,也可在一定程度上保护骨髓造血功能。

9. 细胞凋亡和分化诱导

细胞死亡有两种途径:①坏死,老式肿瘤治疗的目标主要是应用细胞毒类药物或放射线导致细胞死亡;②凋亡,即程序性死亡,是一类基因介导的自杀过程。它是细胞增生过程中和有丝分裂相反的调节机制,保证胚胎发育、器官发育和机体平衡的重要机制。也是机体即时清除过多的受损细胞和前癌细胞的保护性机制。和细胞凋亡有关的基因有抗癌基因 p53、bcl-2、myc 等。bcl-2 基因能抑制细胞凋亡,促使细胞生长;而野生型 p53 和 myc 基因则能促进细胞凋亡,抑制肿瘤生长。它们之间似乎具有相互调节的作用。已知很多抗肿瘤药具有诱导肿瘤细胞凋亡的作用。此外,还发现很多不属于常用抗肿瘤药也具有诱导凋亡的作用如熊果酸,和分化诱导剂如维甲类。不言而喻,我们的目标是如何利用现有知识合理安排这些作用机制不同的药物,提高内科治疗的疗效,从而治愈更多病人。

五、展望

如果我们回顾一下近半个世纪肿瘤治疗的历史,就可以清楚看出以下十分有趣的现象:最初被治愈的肿瘤是那些相对说来比较局限、分化较好、较少转移的皮肤癌、子宫颈癌、头颈癌和早期乳腺癌。播散,甚至区域性淋巴结转移在那时都被列为比较难治,而多处转移则意味着不治。对那些“恶性程度高”、未分化或低分化的肿瘤如骨肉瘤、绒毛膜上皮癌、小细胞肺癌和一些在明确诊断时就属于全身性的肿瘤如淋巴瘤、多发性骨髓瘤及白血病更一概认为是预后危险的“不治之症”。对于前一类肿瘤的治愈主要应归功于手术和放射治疗;近 30 年来后一类肿瘤有很多已得治愈,这是由于对肿瘤生物学特别是播散规律、微小转移的认识和内科治疗的发展而实现的。

对于早期病例,通过综合治疗可以提高病人的治愈率和生活质量,最好的例子是乳腺癌和骨肉瘤,中晚期病人通过综合治疗也有相当部分可得治愈,而更重要的是延长生存期和改善生活质量。重视姑息和支持治疗也是当前受到广泛重视的一个方向。

表 5 肿瘤的增生与播散

局 限				播 散
皮肤癌	食管癌	卵巢癌	恶性淋巴瘤	白血病
子宫颈癌	胃癌	前列腺癌	睾丸肿瘤	多发性骨髓瘤
头颈部癌	大肠癌	非小细胞肺癌	骨肉瘤	绒 癌
	肝癌	乳腺癌	小细胞肺癌	

假如我们把常见肿瘤从局部到播散的趋向排成一个如表 5 那样的谱,就会看到早年

解决左边局限这一端,由于手术能切除,放射能照射一个区域。而近 40 年来主要解决的是右边这一端,因为现有的化学治疗大部着眼于增生,把增生过程中必要的物质特别是 DNA 作为靶点。当前,除了新抗癌药物增多疗效也有明显提高以外,对于肿瘤发展过程中机体免疫特别是细胞免疫的功能缺陷已有比较明确的认识,对于各类基因的调控正在被认识,并已开展相应的基础和临床研究。生物治疗在有的肿瘤已取得一定成果,基因治疗也有可喜前景。1998~1999 年间的重要进展是两种单克隆抗体进入临床。其中 herceptin 是针对肿瘤细胞核内 her-2 基因过度表达从而使细胞膜 p185 增多而设计的;另一则是适用于 B 细胞淋巴瘤的抗 CD20 蛋白的 MabThera。针对抗癌基因 p53 的治疗和抗新生血管的治疗也正在积极准备进入临床试验。所以,我们相信:这种左右两端的成功,必然会向目前还解决不够理想的“中间地带”延伸,早晚有一天会合,也就是能够根治大部分肿瘤病人,这就是肿瘤学家的乐观主义。美国儿童肿瘤在过去 36 年间治愈率有了明显提高,这对成人肿瘤无疑是一个很好的范例(表 6)。毋庸置疑,由于肿瘤病因、发生发展以及生物学行为的复杂和不均一性,这一进程可能需要几代人才能完成。但无论如何“不治之症”的论点和无所作为的观点都已经并将继续被证明是错误的。

内科肿瘤学(medical oncology)是一门正在发展中的学科。肿瘤研究的各个领域所取得的进展如分子生物学研究、单克隆抗体、化学预防、抗肿瘤药的调节、基因治疗以及新药的研究,都必然会涉及和促进临床内科治疗的进展。而临床经验的积累、治疗策略和用药艺术的提高,必然会进一步提高疗效,给病人带来较大的裨益。

表 6 美国儿童肿瘤 36 年间 5 年生存率的提高

	1960 年	1996 年
所有部位	28%	70%
骨关节	20%	64%
神经母细胞瘤	25%	61%
脑和其他神经系统	35%	60%
肾母细胞瘤	33%	92%
Hodgkin 病	52%	92%
急性淋巴白血病	4%	78%
急性粒细胞白血病	3%	28%
非 Hodgkin 淋巴瘤	18%	69%

参 考 文 献

1. 孙燕,周际昌主编. 临床肿瘤内科手册. 第三版. 北京:人民卫生出版社,1996
2. 孙燕. 肿瘤内科治疗的回顾、现状和进展. 中国新药杂志,1996;5:241~244
3. 孙燕,余桂清主编. 中西医结合防治肿瘤. 北京:北京医科大学、中国协和医科大学联合出版社,1995
4. Smalley RV, Anderson JW, Hawkins MJ, et al. Interferon Alfa 2a combined with cytotoxic chemotherapy for patients with non-Hodgkin's lymphoma. N Engl J Med 1993;327:1336~1339
5. Armitage JO, Antman KH. High-Dose Cancer Therapy. 1992; Williams & Wilkins, Baltimore, pp 1~13.

6. Calvert AH, Pharmacokinetically guided dosing of carboplatin alone and in combination. Proc 3rd International Conference of ACOS, 1996; p. 36
7. Zarogoulidis K, Ziogas E, Papagiannis A, et al, Interferon alpha-2a and combined chemotherapy as first line treatment in SCLC patients: a randomized trial. Lung Cancer 1996; 15: 197~206~5
8. 孙燕, 谷铎之. 治疗综合治疗的原则和实践. 中国肿瘤, 1999; 8: 21~23
9. Hayers AJ, Li LY, Lippman ME, Antivascular therapy: a new approach to cancer treatment. BMJ, 1999; 318: 853~856
10. Tattersall MHN, Thomas H. Recent advances in oncology. BMJ, 1999; 318: 443~448