

中国医学科学院肿瘤医院 孙 燕 等编

(第二版)

临床 肿瘤科 内手 册

人民卫生出版社



临床肿瘤内科手册

第 二 版

中国医学科学院肿瘤医院

孙 燕 宋少章 王奇璐 编
刘丽影 周际昌

人 民 卫 生 出 版 社

2483/01

临床肿瘤内科手册

第 二 版

孙 燕 等 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 印 刷 厂 印 刷

新 华 书 店 北 京 发 行 所 发 行

787×1092 毫米 32 开本 10 $\frac{1}{2}$ 印张 232千字

1987年 8 月第 1 版 1991年 7 月第 2 版第 2 次印刷

印数：11 701—21 700

ISBN 7-117-01589-6/R·1590 定价：4.65元

第一版序言

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。

虽然早在两千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40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，或并入血液科内。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，在吴恒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。20 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

第二版序言

本手册 1987 年正式问世以来, 虽经重印仍不能满足广大读者的需求。近年来本学科进展迅速, 治疗手段和治疗方案也有增多和改进。值此纪念我国肿瘤内科学创建 30 周年之际, 我们决定对本手册加以补充、修订。

这次修订, 仍由原来的 5 位作者执笔, 除了补充我们和国内同道的资料以外, 我们重点参考了美国癌症临床分期手册第三版 (American Joint Committee on Cancer: Manual for Staging of Cancer. 3rd edition, J. B. Lippincott Company, 1988, Philadelphia) 及肿瘤学原理和实践第三版 (DeVita VT, Jr. Hellman, SA, Rosenberg SA: Cancer: Principles & Practice of Oncology. 3rd edition, 1989, J. B. Lippincott Company, Philadelphia) 有关章节。我们将国内一些已发表的文章及最近的重要文献, 以脚注的形式列出, 供大家参考。由于我们学识和经验有限, 有错误和不足之处, 深望同道指正, 以便本手册得以进一步充实、完善。

我科很多同志参加了本书的修订工作。曾万勇医师协助将全文进行整理, 人民卫生出版社给予大力支持, 在此一并致谢。

为了使广大读者能更好地掌握常见肿瘤综合治疗的原则和合适的化疗方案, 我们与计算机室合作在长城 0520-CH 微型计算机上研制了恶性肿瘤化疗咨询系统。该系统具备下列功能: ①为患者建立长期的联机化疗病案; ②在确认患者

符合化疗适应证及可耐受化疗的条件的前提下, 根据病情为患者数十种方案中选择合适的化疗方案, 并计算出用药剂量, 必要时还要调整剂量, 给出处方和使用方法说明; ③该系统面向医生, 医生可接受系统推荐的方案, 也可拒绝并要求提供其它代换方案; ④可在咨询中收集治疗效果并存入患者病案, 作为今后咨询的依据; ⑤具有解释与说明功能, 在咨询中可回答 WHY (为什么提出这个问题), 在给出处方后可回答 HOW (解释如何得出这个结果); 还可提供有关肿瘤化疗的文摘及文献索引说明; ⑥友好的人-机接口, 全部汉字显示, 彩色多窗口, 菜单驱动, 易学易用。该系统用Turbo-PROLOG 语言实现, 目前已装入恶性淋巴瘤等12个病种的治疗知识, 知识库含有规则400余条, 在GW-DOS操作系统下运行。此系统可视为本手册的姊妹篇或补充。

孙 燕

1990年8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	10
三、当前癌症化疗可取得的疗效	15
四、肿瘤化疗的适应证与注意事项	16
五、常用化疗药物的近期毒性与远期毒性	18
六、实体瘤的疗效标准	25
七、抗肿瘤新药的临床试用	26
附一 卫生部药物审评委员会抗癌药物临床研究指 导原则	35
附二 美国 FDA 抗肿瘤药临床评价的指导原则	46
第二章 各论	58
第一节 恶性淋巴瘤	58
第二节 肺癌	75
第三节 乳腺癌	105
第四节 多发性骨髓瘤与巨球蛋白血症	113
一、多发性骨髓瘤	114
二、原发性巨球蛋白血症	121
第五节 消化道癌	123
一、食管癌	124
二、胃癌	131
三、原发性肝癌	139
四、大肠癌	145
五、胰腺癌	152

第六节 睾丸肿瘤	155
第七节 恶性黑色素瘤	169
第八节 泌尿系肿瘤	176
一、肾癌	176
二、肾母细胞瘤	180
三、膀胱癌	182
第九节 骨及软组织肉瘤	186
一、骨肉瘤	187
二、尤文 (Ewing) 肉瘤	194
三、软组织肉瘤	196
第十节 女性生殖系统恶性肿瘤	200
一、卵巢恶性肿瘤	201
二、宫颈癌	213
三、子宫内膜癌	217
四、子宫肉瘤	221
五、绒癌	223
第十一节 大剂量氨甲喋呤与甲酰四氢叶酸钙 解救疗法	229
第十二节 免疫治疗	233
第十三节 大剂量顺铂疗法	238
第三章 新药介绍	255
甘磷酰芥	255
嘧啶亚硝脒	256
双呋喃氟尿嘧啶	257
优福定	259
匹来霉素	264
表阿霉素	266
阿克拉霉素 B	273

长春花硷酰胺·····	275
足叶乙甙·····	276
卡铂·····	279
异环磷酰胺·····	298
米托蒽醌·····	301
香菇多糖·····	302
扶正女贞素·····	303
人参皂甙·····	303
乙双吗啉·····	304
溴乙酰己烷雌酚·····	305
三苯氧胺·····	307
氮苯喉酮·····	308
甲氟咪呱·····	310
炔雌醇·····	310
升白新·····	312
银耳多糖·····	313
干扰素·····	313
集落刺激因子·····	318
三尖杉生物碱·····	319
贞芪扶正冲剂·····	320
附录一 中医治疗的参考方剂·····	323
附录二 体表面积的计算·····	324
附录三 抗癌药物的缩写与中英文全名·····	324

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，分别始于 18 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 40 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，我们在以后的章节里将予以详细介绍。

某些肿瘤对内分泌的依赖性于 19 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与其副作用。

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

表 1 癌的内分泌治疗

A. 适应证	B. 可能出现的副作用
乳腺癌:	雌激素:
女性	恶心, 液体保留,
绝经前或中	阴道出血, 女性化,
卵巢切除	血钙增多
肾上腺切除*	雄激素:
脑垂体切除*	男性化, 胆汁郁
雄激素	积性黄疸
雌激素抗体	雌激素抗体:
皮质类固醇 [△]	恶心, 皮疹
绝经后	孕激素:
雌激素	恶心, 液体保留
雌激素抗体	肾上腺皮质类固醇:
男性 睾丸切除	液体保留, 高血压, 糖尿,
雄激素	骨质疏松, 柯兴氏综合征,
前列腺癌:	免疫抑制
雄激素	* 理论上可行, 实际上极少应用
睾丸切除	[△] 除直接破坏恶性淋巴细胞外, 还可使发热消退, 食欲改善, 体力与 舒适感有所增进, 导致依赖性与严重 副作用, 必须慎用
子宫体癌 } 孕激素 肾 癌 }	
造血系统肿瘤:	
皮质类固醇 [△]	
甲状腺癌: 甲状腺素	

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。

近10年来生物反应调节剂（biological response modifiers, BRMs）的研究进展迅速。由于基因工程技术的发展，已能取得各种细胞因子用于临床。通过调理机体的免疫功能，不但可能消灭在手术、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；而且对某些晚期肿瘤也取得了一定疗效。

近20年来的临床实践已充分说明，多学科的综合治疗，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12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，时至今天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，

表2 肿瘤治疗的发展

肿瘤	1960年的常规治疗	1990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
大肠癌	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 (Ⅱ、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%

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、靛玉红及异靛甲等, 在临床上受到了广泛的重视。

表4列举40年代以来肿瘤内科治疗的重要进展。

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 (Gillman 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); 氟尿嘧啶 (Curren 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 (Bergental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 (Dimarzio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 (Rosenowicz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; 癌基因及抗癌基因

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3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。米托蒽醌** (mitoxantrone) 对乳腺癌和白血病都有效,而心脏毒性较低。铂类化合物如卡铂*** (carboplatin) 已广泛应用于临床,大大降低了肾和耳毒性,消化道反应也有降低。

继卡氮介、环己亚硝脒、甲基环己亚硝脒、链氮霉素之后,在美国现已出现第五与第六个亚硝脒类药物,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。

异环磷酰胺**** (ifosfamide) 虽然已合成多年,但由于泌尿系毒性严重影响了它的广泛应用,自从1985年成功地合成了尿路保护剂mesna以后,已证明对小细胞肺癌、卵巢癌、恶性淋巴瘤及肉瘤等都有很好的疗效,是80年代有效的抗癌药物之一。

* 孙燕:当前肿瘤内科治疗中的几个重要问题。实用肿瘤杂志1990; 5:129~134

** 孙燕等:以米托蒽醌为主的联合化疗治疗恶性肿瘤的近期结果。中华肿瘤杂志1989; 11:300~303

*** 孙燕等:卡铂临床试用总结。实用肿瘤杂志1990; 5 (增刊3):1~6

孙燕等:卡铂临床应用参考。实用肿瘤杂志1990; 5 (增刊3):42~44

**** 杨莹等:异环磷酰胺的研究现状。新药与市场1989; (3):41~48

长春花硷酰胺* (vindesine) 也是受到广泛重视的新药, 其抗癌谱广, 对很多实体瘤有效, 毒性介于长春花硷与长春新硷之间。

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。大剂量氨甲喋呤 (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, 在小鼠肾包膜下移植人体肿瘤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

* 孙燕等: 新抗肿瘤药长春花碱酰胺对实体瘤的临床疗效。肿瘤防治研究 1983; 10:237-242

** 储大同、孙燕: 生物反应调节剂进展。实用肿瘤杂志1990; 5:134~137