

神经系统 肿瘤化疗手册

陈忠平 杨群英 编著

北京大学医学出版社

神经系统肿瘤化疗手册

陈忠平 杨群英 编 著

北京大学医学出版社

SHENJING XITONG ZHONGLIU HUALIAO SHOUCHE

图书在版编目 (CIP) 数据

神经系统肿瘤化疗手册/陈忠平, 杨群英编著. —北京:
北京大学医学出版社, 2012. 2

ISBN 978-7-5659-0343-4

I. ①神… II. ①陈… ②杨… III. ①神经组织肿瘤—
药物治疗—手册 IV. ①R739.405-62

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2012) 第 007804 号

神经系统肿瘤化疗手册

编 著: 陈忠平 杨群英

出版发行: 北京大学医学出版社 (电话: 010-82802230)

地 址: (100191) 北京市海淀区学院路 38 号 北京大学医学部院内

网 址: <http://www.pumpress.com.cn>

E - mail: booksale@bjmu.edu.cn

印 刷: 北京瑞达方舟印务有限公司

经 销: 新华书店

责任编辑: 安林 责任校对: 金彤文 责任印制: 张京生

开 本: 889mm×1194mm 1/32 印张: 6 字数: 158 千字

版 次: 2012 年 2 月第 1 版 2012 年 2 月第 1 次印刷

书 号: ISBN 978-7-5659-0343-4

定 价: 22.00 元

版权所有, 违者必究

(凡属质量问题请与本社发行部联系退换)

内容简介

本书主要按世界卫生组织（WHO）中枢神经系统肿瘤分类归纳了神经系统肿瘤的化疗原则及具体化疗方案。手册包括两部分：第一部分是对肿瘤化疗基本知识的介绍；第二部分是神经系统肿瘤常用化疗方案的介绍，具体包括：神经胶质瘤、室管膜瘤、髓母细胞瘤/原始神经外胚叶肿瘤、原发中枢神经系统淋巴瘤、原发中枢神经系统生殖细胞肿瘤、恶性脑膜瘤、脉络丛肿瘤、中枢神经细胞瘤、恶性外周神经鞘膜肿瘤、脑转移瘤、侵袭性垂体腺瘤和垂体癌、朗格汉斯细胞组织细胞增多症等。主要根据文献的报道，对神经系统肿瘤的各种化疗方案给予介绍和说明。其中，有些方案是具有循证医学依据的，但还有的只是临床经验总结，特别是一些少见肿瘤。由于目前我国专职的神经肿瘤化疗医生甚少，本手册本着规范神经肿瘤化疗用药和方便临床医师查阅的目的编写，无论对神经外科医师、肿瘤内科医师、肿瘤放射治疗科医师和患者都是实用的参考工具。

序 言

肿瘤化学治疗属于相对比较新兴的学科，始于 20 世纪中叶，大致具有半个世纪的历史。化学治疗首先系用于造血系统恶性疾病，包括白血病及淋巴瘤等的治疗，其后逐步用于实体肿瘤的治疗。目前，多学科综合治疗已成为绝大多数实体瘤的标准治疗模式。对于许多实体肿瘤，如乳腺癌、肺癌、胃肠道癌，泌尿、生殖系肿瘤等，化学药物治疗（包括新近发展的分子靶向药物治疗）已成为多学科综合治疗中重要的组成部分。

神经系统肿瘤化学治疗的研究和临床应用起步更晚，但是相信通过多学科综合治疗不断改进疗效应属共同的趋势。神经系统肿瘤由于肿瘤发生来源的特殊性，以及存在血脑屏障等特殊问题，对化疗药物的研发设计、临床选择、给药途径、评价方法等，均具有其特异规律。神经系统肿瘤化学治疗应逐渐成为一门独特的亚学科。

陈忠平教授等率先向此一新的领域进军，本书在简要复习肿瘤化学治疗的一般规律基础上，收集编写了各种神经系统肿瘤化学治疗的研究报告和治疗经验，具有实用参考价值，我相信也将有助于推动此一领域学科的发展。

管忠震

2011 年 10 月 28 日 广州

前 言

目前，化学治疗与外科手术、放射治疗已成为恶性肿瘤治疗的三大常用手段。但长期以来，由于缺乏有效的化疗药物及受血脑屏障的影响，化疗在神经系统肿瘤治疗中的地位和作用并未引起人们足够的重视。随着新药的不断出现，以及对神经系统肿瘤分子生物学和分子遗传学特征的认识，化疗在神经系统肿瘤中的应用范围在不断扩大。目前，化疗用来治疗原发中枢神经系统恶性肿瘤如间变性胶质瘤和多形性胶质母细胞瘤已被广泛的认可；在原发中枢神经系统淋巴瘤、生殖细胞肿瘤、髓母细胞瘤等化疗敏感肿瘤中，化疗已成为治疗常规；在脑转移瘤中，化疗也开始扮演越来越重要的角色，逐渐成为综合治疗不可缺少的一部分。另外，分子靶向药物也开始用于治疗神经系统肿瘤。

然而，神经系统肿瘤化学治疗的研究和临床应用在中国起步较晚，目前我国神经系统肿瘤的化疗大部分由神经外科医生或放疗科医生在施行，专职的神经肿瘤化疗医师甚少。许多医生在临床工作中遇到神经系统肿瘤患者需要化疗时往往无从从事，以致化疗不规范，而影响治疗效果。因此，我们本着规范神经系统肿瘤化疗用药的目的，查阅了大量国内外神经系统肿瘤化疗的临床研究报告及最新进展，并结合本中心的临床经验，精心编写了这本手册。希望能为神经外科、肿瘤内科、肿瘤放疗科等相关学科医师在对神经系统肿瘤患者具体实施化疗时提供参考。然而，由于我们积累的经验甚少，书中必定存在诸多不足之处，敬请同仁指正。

陈忠平

中山大学附属肿瘤医院神经外科/神经肿瘤科教授
中国抗癌协会神经肿瘤专业委员会主任委员

2011年10月1日

目 录

第一章	肿瘤化疗基本知识.....	1
第二章	神经胶质瘤的化疗	36
第三章	室管膜瘤和间变性室管膜瘤的化疗	82
第四章	髓母细胞瘤/ 中枢神经系统原始神经外胚叶 肿瘤的化疗	94
第五章	原发中枢神经系统淋巴瘤的化疗.....	109
第六章	原发中枢神经系统生殖细胞肿瘤的化疗.....	127
第七章	恶性脑膜瘤的化疗.....	136
第八章	脉络丛肿瘤的化疗.....	144
第九章	中枢神经细胞瘤的化疗.....	149
第十章	恶性周围神经鞘膜瘤的化疗.....	153
第十一章	脑转移瘤的化疗.....	157
第十二章	侵袭性垂体腺瘤和垂体癌的化疗.....	174
第十三章	朗格汉斯细胞组织细胞增多症的化疗.....	177

第一章 肿瘤化疗基本知识

目前，中枢神经系统肿瘤的预后并不很乐观。以占神经系统原发性肿瘤 60% 左右的神经胶质细胞瘤为例，特别是恶性胶质细胞瘤平均生存时间还只是 1 年左右，高度恶性的胶质母细胞瘤 5 年生存率最好的也只是 9.8%。外科手术在胶质瘤治疗中的地位早已肯定，但由于恶性脑胶质瘤的侵袭性生长特性，加上解剖位置的特殊性，手术难以大范围地彻底切除肿瘤，残留的肿瘤细胞成为日后复发的根源。手术后辅以放射治疗（放疗）可以提高胶质瘤的治疗效果，但由于放射剂量的限制和有相当一部分肿瘤对放疗不敏感，大多数肿瘤还是难免复发。化学治疗（化疗）对进一步杀灭残存肿瘤细胞起很重要的作用。综合 12 个随机对照研究进行 Meta 分析表明，化疗确实可以延长中枢神经系统肿瘤病人的生存时间。诸多化疗新药在国外的报道中对恶性脑胶质瘤有较好的疗效和良好的安全性。多中心临床Ⅲ期研究所证实，化疗与放疗联合应用，较单纯放疗能延长胶质瘤病人生存。虽然，总体来讲，化疗对神经胶质瘤的治疗效果还不理想，但无疑是重要的辅助治疗手段之一。由于目前我国的具体特点，专职的神经肿瘤化疗医师甚少，绝大部分神经肿瘤病人的化疗由神经外科医生或放疗科医生在施行，所以在做化疗时时会遇到各种问题。本章就肿瘤化疗的一些基本知识作一介绍，供在做神经肿瘤化疗时参考。

一、化学治疗的历史和发展

20 世纪 40 年代氮芥被成功地应用于淋巴瘤的治疗，这一成就促进了烷化剂的合成和应用研究，从而拉开了癌症现代化

学治疗的序幕。此后，50年代氟尿嘧啶的问世和60年代环磷酰胺的合成，70年代顺铂和多柔比星投入临床，80—90年代几种新型的细胞毒药物，如紫杉醇类、喜树碱类、鬼臼类的衍生物、吉西他滨等的发现，推动了药物治疗的发展。虽然癌症现代化学治疗至今仅60余年的历史，但由于新药的不断涌现及细胞增殖动力学理论指导下的联合化疗，使癌症化疗从姑息性向根治性过渡。目前，化学治疗与外科手术、放射治疗成为癌症治疗的三大常用手段。其中，化学治疗有着更为广阔的发展前景。

二、抗肿瘤药物的分类及作用机制

根据药物的来源、化学结构和它们的作用机制，抗癌药物主要可分为5类。

(一) 烷化剂

烷化剂是第一个用于肿瘤治疗的化疗药物，其细胞毒作用主要通过直接与DNA分子内鸟嘌呤碱基上N7或腺嘌呤N3的分子形成交叉联结，或在DNA和蛋白质之间形成交联，这些均影响DNA的修复和转录，导致细胞结构破坏而死亡。烷化剂是周期非特异性药物，对非增殖期细胞也敏感，因而对那些生长缓慢的肿瘤如多发性骨髓瘤也有效；量效曲线的直线上升，故成为癌症超大剂量化疗的主要药物。

氮芥(chlormethine, HN₂)为双功能烷化剂的代表，环磷酰胺(cyclophosphamide, CTX)、异环磷酰胺(ifosfamide, IFO)、苯丁酸氮芥(chlorambucil)、美法仑(melphalan)等均属此类。其他药物如乙撑亚胺类的塞替派(thiotepa)、磺酸酯类的白消安(busulfan)和亚硝脲类药物亦属烷化剂。亚硝脲类药物包括卡莫司汀(carmustine, BCNU)、洛莫司汀(lomustine, CCNU)、司莫司汀(semustine, Me-CCNU)、

尼莫司汀 (nimustine, ACNU)、福莫司汀 (fotemustine, FTM) 等, 因系脂溶性, 可顺利通过血脑屏障, 常用于中枢神经系统恶性肿瘤的治疗。

此外, 金属类抗肿瘤药顺铂 (cisplatin, DDP) 与 DNA 双链形成叉状的交叉联结, 作用与烷化剂相似。卡铂 (carboplatin) 为第二代铂类抗肿瘤药, 肾毒性和胃肠道反应均较轻。

达卡巴嗪 (dacarbazine, DTIC) 又称氮烯咪胺、丙卡巴肼 (procarbazine, PCB) 又称甲基苄肼等通过形成活性甲基与 DNA 起烷化作用。达卡巴嗪的咪唑四嗪衍生物替莫唑胺 (temozolomide, TMZ) 可通过血脑屏障, 广泛应用于胶质瘤的化疗。

(二) 抗代谢类药物

这类药物与体内某些代谢物相似, 但不具有功能, 以此而干扰核酸、蛋白质大分子的生物合成和利用, 导致肿瘤细胞的死亡。

甲氨蝶呤 (methotrexate, MTX) 是叶酸的拮抗物, 抑制二氢叶酸还原酶, 使四氢叶酸生成障碍, 最终抑制 DNA 的合成。MTX 的抗瘤强度取决于肿瘤对 MTX 的敏感程度、投药后所达到的高血药浓度以及持续在高血药浓度的时间有关。常规剂量 MTX 进入血液后 50% 与血浆蛋白结合, 不易透过血脑屏障, 脑脊液中浓度为血浓度的 5%, 但大剂量 MTX (high-dose MTX, HD-MTX) 即每次使用比常规剂量大 100 倍 (20mg/kg 或 1.0g/次) 以上的 MTX 静滴时可透过血脑屏障。HD-MTX 可以穿透各种生理屏障 (血脑屏障, 血眼屏障, 血睾屏障), 扩散到血循环较差的实体瘤, 直接渗透至细胞膜内, 维持有效杀伤浓度, 克服耐药。但 HD-MTX 治疗也可产生严重的甚至致命的毒性反应, 如肾衰竭、骨髓抑制、肝功能损害、胃肠道反应、皮肤黏膜反应以及由此而引起的继发感染、

出血等，因此在 HD-MTX 点滴结束后必须采取解毒措施，使患者脱离险境。解救措施主要包括醛氢叶酸（leucovorin, CF）救援、水化、碱化尿液、监测 MTX 血药浓度等。在 HD-MTX 应用后 6~24 小时内给予 CF 救援，可使肿瘤细胞，尤其是中枢神经系统内的肿瘤细胞受较大杀伤而正常组织损害减少，这就是大剂量甲氨蝶呤-醛氢叶酸救援疗法的原理。HD-MTX 的应用常规详见“第五章原发中枢神经系统淋巴瘤”。

阿糖胞苷（cytarabine, Ara-C）可抑制 DNA 聚合酶，干扰核苷酸掺入 DNA 从而阻止 DNA 的合成。Ara-C 静脉推注后 40% 可通过血脑屏障，在脑脊液中的半衰期为 2~11 小时。新药吉西他滨（gemcitabine）亦为核苷类化合物，在细胞内受去氧胞苷激酶催化后，活化成吉西他滨二磷酸盐（dFdCDP）和吉西他滨三磷酸盐（dFdCTP），然后掺入 DNA 结构，干扰 DNA 聚合。此药磷酸化效率比 Ara-C 强 6 倍，且不易脱氨降解，其活化代谢物能在细胞内累积达高浓度且维持较长时间，对多种实体瘤有效。同类药物氟达拉滨（fludarabine）对腺苷脱氨酶的脱氨作用有一定耐受性，在细胞内活化磷酸化后抑制核糖核苷酸还原酶及其他相关酶，抑制 DNA 和 RNA 的合成。

氟尿嘧啶（5-fluorouracil, 5-FU）在体内活化为氟尿嘧啶脱氧核苷（FdUMP）后抑制胸苷酸合成酶，从而阻止尿嘧啶脱氧核苷转变为胸腺嘧啶脱氧核苷，干扰 DNA 的生物合成。5-FU 口服吸收不规则，但其前体药物如尿嘧啶替加氟（tegafur, UFT）、呋喃氟尿嘧啶（ftorafur, FT-207）、卡莫氟（carmofur, HCFU）等口服吸收良好。FT-207 为脂溶性，可透过血脑屏障，试验表明，静脉给¹⁴C 标记的 FT-207 后 4 小时内脑内的放射性含量几乎与脾、小肠相等。FT-207 使用时应注意神经症状，如出现头晕、目眩、共济失调等，应立即停药。UFT 有透过血脑屏障的可能，对中枢神经系统可能有一定毒性。HCFU 为亲脂性，可进入神经系统，用药中可出

现神经精神症状。

其他抗代谢类药物：6-巯基嘌呤（6-mercaptopurine, 6-MP）和6-硫鸟嘌呤（6-thioguanine, 6-TG）能分别阻断次黄嘌呤转变为腺嘌呤核苷酸及鸟嘌呤核苷酸，从而阻断核酸的合成。羟基脲（hydroxycarbamide, HU）抑制核苷酸还原酶的活性，阻止胞苷酸转变为脱氧胞苷酸，选择性地阻止DNA的合成。L-门冬酰胺酶（L-asparaginase）令门冬酰胺水解为门冬氨酸和氨，使肿瘤细胞缺乏合成蛋白质必需的门冬酰胺，造成蛋白质合成受阻。三尖杉酯碱（harringtonine）抑制蛋白质合成的起步阶段，并使核糖核蛋白体分解。

（三）抗肿瘤抗生素类

插入DNA双链邻近的碱基对，引起DNA双链的解离，干扰了DNA的转录和mRNA的生成。主要有蒽环类抗生素，包括多柔比星（doxorubicin）、脂质体多柔比星（doxil）、柔红霉素（daunorubicin, DAM）、阿克拉霉素（aclacinomycin）、表柔比星（epirubicin）、去甲柔红霉素（idarubicin）、米托蒽醌（mitoxantrone）等。蒽环类抗生素与放线菌素D即更生霉素（actinomycin D, Act-D）的作用机制相似，与DNA结合后，发生嵌入作用而抑制依赖于DNA的RNA合成。其他如博来霉素（bleomycin, BLM）直接引起DNA单链断裂；丝裂霉素（mitomycin, MMC）与DNA形成交叉联结；普卡霉素（plicamycin）也与DNA结合，抑制依赖DNA的RNA聚合酶，从而影响RNA的合成；链黑霉素（streptozotocin）对DNA合成显示出选择性抑制，可引起DNA降解或单链断裂。

（四）植物类药物

长春花类植物的生物碱如长春碱（vincalukoblastine, VLB）、长春新碱（vincristine, VCR）、长春碱酰胺（vin-

desine, VDS) 以及长春瑞滨 (vinorelbine) 主要与肿瘤细胞核的微管蛋白结合, 阻止微管的聚合和形成, 令细胞有丝分裂停止于中期, 干扰细胞的增殖。

紫杉醇 (paclitaxel)、多西他赛 (docetaxel) 可促进微管双聚体的装配并阻止其去多聚化, 使有丝分裂时纺锤体形成的关键步骤受抑制, 其作用机制恰与长春碱类相反, 但其最终结果相同, 令肿瘤细胞的有丝分裂停止。

拓扑异构酶 I 抑制剂包括羟喜树碱、伊立替康 (irinotecan, CPT-11)、托泊替康 (topotecan), 阻止 DNA 复制时双链解旋后的重新接合, 造成 DNA 双链断裂。而鬼臼树毒素的依托泊苷 (etoposide, VP-16) 和替尼泊苷 (teniposide, VM-26) 则为拓扑异构酶 II 的抑制剂, 亦有干扰 DNA 合成和复制的作用。

(五) 激素类

内分泌激素如雌激素、孕激素、睾丸素等与细胞内的相应受体结合促进某些激素依赖性肿瘤如乳腺癌、前列腺癌的生长。受体拮抗剂, 包括抗雌激素类的他莫昔芬 (tamoxifen)、托瑞米芬 (toremifene) 等和抗雄激素类的氟他胺 (flutamide) 能分别与肿瘤细胞内相应受体进行竞争性结合, 用于治疗乳腺癌和前列腺癌。促黄体激素释放素 (LH-RH) 类似物, 通过刺激促性腺激素 (FSH) 和黄体生成素 (LH) 的分泌后负反馈作用最终使卵巢功能衰竭, 相当于卵巢的非手术去势, 临床可用于乳腺癌和前列腺癌的治疗, 主要制剂有戈舍瑞林 (goserelin) 和亮丙瑞林 (leuporelin)。此外, 一类芳香化酶抑制剂如氨鲁米特 (aminoglutethimide)、福美坦 (formestane)、来曲唑 (letrozole)、阿那曲唑 (anastrozole) 和依西美坦 (exemestane) 等主要通过阻止睾丸酮 A 环芳香化转变为雌二醇, 抑制肾上腺皮质合成甾体激素, 可用于绝经后乳腺癌的治疗。

三、肿瘤内科治疗药物的合理应用

(一) 化学治疗与细胞增殖动力学

细胞经过生长和分裂而完成增殖的全过程称细胞增殖周期，简称细胞周期。增殖周期中又可分为 DNA 合成前期 (G_1)、DNA 合成期 (S)、DNA 合成后期 (G_2) 和有丝分裂期 (M) (表 1-1)。

表 1-1 哺乳动物细胞增殖周期中各时相与其特点

时相	经历时间	生化事件
G_0 (休止期)	不定	休止状态
G_1 (DNA 合成前期)	数小时至数天	RNA 与蛋白质合成
S (DNA 合成期)	5~30 h (最长达 60 h)	DNA 合成
G_2 (DNA 合成后期)	1~2.5 h	RNA 与蛋白质合成
M (细胞分裂期)	0.5~1.5 h	染色体装配 (DNA 与其他成分平均分配在两个子细胞中)

肿瘤细胞周期动力学认为，肿瘤的生长取决于细胞增殖周期中细胞的不断分裂，其余的处于细胞周期以外的细胞包括静止期 (G_0 期) 不增殖的细胞和分化衰老、无增殖力的细胞。不同类型的肿瘤其细胞动力学表现常不一致。这可以从反映细胞动力学的几项指标看出。这些指标包括：增殖比率 (growth fraction, GF: 处于活跃增殖期细胞占总体细胞的比率)、倍增时间 (doubling time, DT: 肿瘤体积增大一倍所需的时间) 和标记指数 (labing index, LI: 被含氘的胸腺嘧啶 $^3\text{H-TdR}$ 标记细胞核的 S 期细胞占全部细胞的比率) 等。检测这些指标可了解肿瘤的生长速度和对药物的敏感性。

某些化疗药物如抗代谢类药物对于增殖周期的 G_1 、S、 G_2

和 M 期细胞比处于静止期 G_0 期细胞更敏感。根据作用于细胞增殖周期时相的不同，化疗药可分为两类：一类是细胞周期非特异性药物，可杀死休止期细胞和增殖期细胞（表 1-2）；另一类细胞为周期特异性药物，杀灭增殖期细胞比静止期细胞更多，后者又可进一步分为时相特异性和时相非特异性药物（表 1-3）。

表 1-2 脑瘤常用的细胞周期非特异性药物

亚硝酸类	卡莫司汀	其他	丙卡巴肼
	尼莫司汀		顺铂
	洛莫司汀		卡铂
	司莫司汀		替莫唑胺
烷化剂	环磷酰胺		

表 1-3 常用的细胞周期特异性药物

M 期特异性药物	G_2 期特异性药物
长春花生物碱	博来霉素
长春新碱	平阳霉素
长春碱	S 期特异性药物
长春碱酰胺	阿糖胞苷
长春瑞滨	吉西他滨
喜树碱	氟尿嘧啶
紫杉醇	替加氟
多西他赛	硫嘌呤
鬼臼毒素	甲氨蝶呤
依托泊苷	羟基脲
替尼泊苷	巯鸟嘌呤
G_1 期特异性药物	
门冬酰胺酶	
肾上腺皮质类固醇	
泼尼松	

为了对处于不同周期时相的癌细胞造成更大的杀伤，按照细胞动力学原理，临床上常采用不同作用机制药物联合化疗或序贯使用细胞周期非依赖性药物和周期依赖性药物序贯化疗 (sequential chemotherapy)。也可先用作用于某一特定时相 (如 M 相) 的药物 (VCR)，把绝大部分癌细胞阻止在 M 期，待癌细胞同步进入 S 期后使用作用于该时相的药物 (如 Ara-C) 可对肿瘤产生较大的杀伤，此法称为同步化治疗 (synchronized therapy)。此外，根据周期非特异性药物对癌细胞呈对数杀灭的一级动力学原理，往往使用一次大剂量给药，杀伤大批癌细胞后诱使 G_0 期细胞进入增殖周期。而 G_0 期细胞一般处于静止期，对化疗药物不敏感，但却是肿瘤复发的根源，这也是目前肿瘤化疗亟须解决的难题之一。

肿瘤是呈指数性生长的，理论上经过 30 次倍增后肿瘤细胞可达 10^9 个，形成约 1g 的肿瘤 (1 cm)，成为临床可诊断的肿瘤病灶。多数常用的化疗药物剂量与肿瘤细胞的存活呈线性关系。抗癌药物杀灭肿瘤细胞遵循一级动力学 (first order kinetics) 的规律，即一定量的抗癌药物杀灭一定比率，而非固定数量的恶性细胞。每次化疗只能杀伤一定比例肿瘤细胞，需多疗程才能尽可能杀灭肿瘤，这说明为什么肿瘤化疗需要多疗程的反复治疗。而临床完全缓解，只是表示肿瘤细胞降低到 10^9 以下，并不等于治愈。如即刻停止治疗，残留的肿瘤细胞又开始增殖倍增，经若干时间后，将超出 10^9 ，达到临床复发。另一方面，化疗药物剂量的高低与肿瘤细胞残存的数目也密切相关。在治疗病人时给予足够剂量和疗程是一个重要的目标。根治性化学治疗必须杀灭所有的恶性细胞，即所谓完全杀灭 (total kill)，这一概念正是基于以上理论而产生的。要治愈一例癌症患者，必须清除其体内所有恶性细胞。如体内有残留的恶性细胞，经若干次的增殖，肿瘤亦将复发。但经反复给药后，肿瘤细胞往往产生抗药性，使治疗敏感性降低。因此，有时需换用或加用与原诱导方案无交叉抗药的、新的有效治疗

方案才有希望取得真正的治愈。

(二) 剂量强度概念

剂量强度 (dose intensity, DI) 的概念是由于发现某些肿瘤的疗效与化疗药物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 ($\text{mg}/\text{m}^2/\text{wk}$), 而不计较给药途径。相对剂量强度 (related dose intensity, RDI) 是实际给药剂量强度与人为的标准剂量强度之比。剂量强度的基础是剂量-反应曲线为线性关系, 因此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。动物肿瘤一般均较敏感, 这种线性关系也很明显。在临床上这种线性关系只见于对化疗比较敏感的淋巴瘤、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。

由于药物的急性毒性作用 (非威胁生命的), 患者的治疗剂量经常被降低, 化疗间隙期被延长, 结果疗效明显下降。动物试验证实, 按常规剂量的 80% 量给药, 完全缓解率明显下降; 而且在达到完全缓解后的巩固治疗中, 将药物剂量降低 20%, 复发率也增高。在临床化疗中, 不论减低每次给药剂量, 或延长间隔时间, 剂量强度均有降低。平均来说, 剂量降低 20%, 疗效降低 50%。化疗剂量强度与治疗效果明显相关, 对有治愈可能的患者, 应尽可能使用可耐受的最大剂量强度的化疗以保证疗效。粒细胞集落刺激因子、自身骨髓移植、或末梢血液造血干细胞移植的支持下, 使用高剂量强度化疗以提高化疗疗效, 已日益引起重视。

(三) 联合化疗的原则

肿瘤由许多肿瘤细胞构成。只有部分细胞处于活跃增殖状态, 其他细胞则处于相对静止的非增殖状态 (G_0 期)。活跃增殖细胞占总体细胞数的比率, 称为增殖比率。如将作用于不同相的药物联合使用, 则可望达到一次大量杀灭癌细胞, 这样