

恶性肿瘤 化学治疗手册

MFC

OP

CMF

MOPP

ABVD

COAP

COPP

HOAP

VAAP



HD-MTX-CFR

中国人民解放军第八一医院

恶性肿瘤 化学治疗手册

WFO

OP

CMF

MAOP

AEVO

COAP

COOP

HOAP

HAAP

HO-MTX-OPR

中国人民解放军第九一医院

恶性肿瘤化学治疗手册

马永泉 主编

中国人民解放军第八一医院

前 言

肿瘤是一类严重威胁人民健康的常见病，多发病。根据世界卫生组织（WHO）1976年的估计，全世界四十亿人口中，每年因恶性肿瘤死亡者有五百万人左右。中国医学科学院肿瘤研究所等单位，自1975—1978年对恶性肿瘤死亡调查的研究，我国每年因恶性肿瘤死亡的多达七十万人。按世界人口标准化后为66.92/10万。因此，积极做好肿瘤的防治工作是当前迫切的任务。在防的方面，一般认为恶性肿瘤的发生与化学致癌因素、物理致癌因素和生物致癌因素有关，也与机体的遗传因素、神经体液调节和免疫反应性有关。但发生肿瘤的根本原因迄今仍未解决，因此如何做到早期发现、早期诊断和早期治疗是极其重要的。在治的方面，目前仍以综合性治疗为主，其中包括有外科手术、放射治疗、化学药物、中医中药以及免疫治疗等。

肿瘤的化学治疗是治疗的主要方法之一。近年来，由于肿瘤细胞增殖动力学理论与联合用药方面的进展，使肿瘤化学治疗疗效有明显的提高。为了普及化学治疗恶性肿瘤在临床上的应用，我科同志，根据自己的临床实践以及参考了国内外有关的文献，编写了恶性肿瘤化学治疗手册。本手册重点介绍抗肿瘤药物临床应用的基础知识及常用化学治疗的方案和方法，内容简明扼要，便于临床医师掌握使用。由于我们的理论水平和临床经验有限，在编写过程中难免有不足之处，欢迎读者批评指教。

编 者

1984年5月

目 录

第一章 恶性肿瘤化学治疗的基本概念	(1)
一、肿瘤细胞生物学	(1)
二、细胞增殖动力学	(2)
三、抗肿瘤药物的细胞周期作用特点	(5)
四、抗肿瘤化学药物的作用原理	(6)
五、影响肿瘤化学治疗的因素	(9)
六、化学药物治疗的临床水平	(10)
第二章 联合化学治疗的理论基础和临床应用	(13)
一、联合化学治疗的理论基础	(13)
二、联合化学治疗的临床应用	(15)
第三章 化学治疗的方法、适应症、禁忌症、停药指征及注意事项	(18)
一、给药方法	(18)
二、适应症	(19)
三、禁忌症	(20)
四、停药指征	(20)
五、注意事项	(21)
第四章 化学治疗的毒性反应和并发症	(22)
一、常见毒性反应	(22)
二、特异性器官毒性反应	(24)
三、远期并发症	(26)
第五章 临床常用抗肿瘤药物	(28)
一、烷化剂	(28)

二、抗代谢药	(50)
三、抗癌抗菌素	(64)
四、植物类	(81)
五、杂类	(93)
六、激素类	(104)
第六章 成人常见实体瘤的化学治疗	(124)
一、皮肤癌	(124)
二、恶性黑色素瘤	(127)
三、鼻咽癌	(131)
四、甲状腺癌	(136)
五、乳腺癌	(138)
六、支气管肺癌	(144)
七、食管癌	(152)
八、胃癌	(155)
九、结肠直肠癌	(161)
十、原发性肝癌	(164)
十一、胰腺癌	(168)
十二、胰岛细胞癌	(170)
十三、肾上腺皮质癌	(171)
十四、肾癌	(172)
十五、膀胱癌	(174)
十六、睾丸癌	(179)
十七、前列腺癌	(183)
十八、卵巢癌	(186)
十九、绒毛膜上皮癌	(191)
二十、子宫颈癌	(196)
二一、子宫内膜癌	(199)
二二、软组织肉瘤	(201)

二、三、恶性神经胶质瘤·····	(203)
二四、恶性类癌·····	(205)
第七章 儿童实体瘤的化学治疗·····	(207)
一、横纹肌肉瘤·····	(207)
二、尤文氏肉瘤·····	(210)
三、髓母细胞瘤·····	(211)
四、神经母细胞瘤·····	(213)
五、成骨肉瘤(附大剂量氨甲喋呤治疗)·····	(216)
六、肾母细胞瘤·····	(220)
第八章 血液系统恶性疾病的化学治疗·····	(222)
一、急性淋巴细胞性白血病·····	(222)
二、急性非淋巴细胞性白血病·····	(227)
三、慢性淋巴细胞性白血病·····	(231)
四、慢性粒细胞性白血病·····	(233)
五、恶性淋巴瘤·····	(235)
六、多发性骨髓瘤·····	(242)
七、真性红细胞增多症·····	(244)
第九章 恶性肿瘤病人的护理·····	(245)
一、心理护理·····	(245)
二、化学治疗中的护理·····	(250)
附录:	
一、主要抗癌药物中英文名称及简写符号表·····	(254)
二、常见恶性肿瘤化学药物选择表·····	(260)
三、药物—肿瘤相互间作用表·····	(263)
四、药物毒性反应表·····	(267)
五、化学治疗的疗效标准·····	(269)
六、体表面积简易换算法·····	(271)

主要参考文献

第一章 恶性肿瘤化学治疗的基本概念

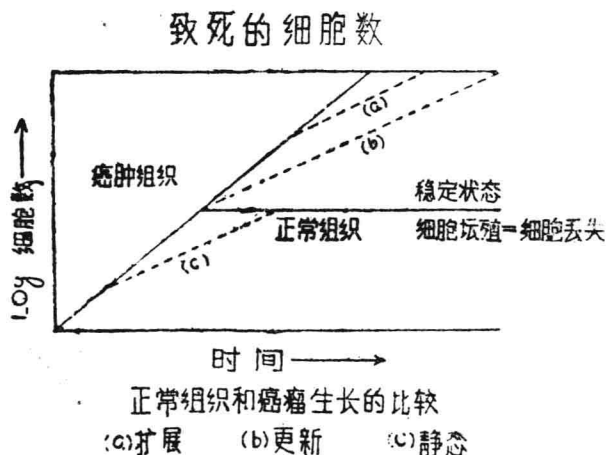
一、肿瘤细胞生物学

一切有生命的机体均具有一定的增殖能力，此能力受多种因素控制。在复杂的多细胞生物中，例如人，细胞在正常情况下受一定的控制而不会过度生长，这个机制目前尚不清楚，可能和接触性抑制有关。接触性抑制是指细胞生长到相互接触即停止增殖这一现象，目前认为这与细胞内的环一磷酸腺甙(CAMP)含量有关，是通过细胞膜表面的结构来控制的。在恶性肿瘤生长过程中，肿瘤细胞不再停止增殖，不可控制的生长最终导致宿主死亡。

肿瘤体积或肿瘤细胞数增加一倍所需的时间称为倍增时间(TD)。倍增时间依肿瘤生长阶段不同而变化，在肿瘤生长的早期阶段肿瘤是按指数增殖的，随着肿瘤体积增大肿瘤倍增时间逐渐延长。见图一。对此有几个假设，1.细胞周期时间延长。2.生长比率(肿瘤中增殖分裂的细胞群)下降。3.肿瘤体积增大后其营养和血液供应相对不足，造成肿瘤细胞丢失增加。实验表明无论采用何种方法使肿瘤体积缩小均可促使大量细胞进入细胞周期，结果肿瘤的生长比率增大，倍增时间缩短。肿瘤的生长比率愈大，对细胞周期特异性药物就愈敏感。故在治疗上可先使用细胞周期非特异性药物使肿瘤体积缩小，再继之以细胞周期特异性药物进一步杀伤癌细胞。理论上这种序贯化疗是合理的，但在临床上还未得到证实。此外，实验证明转移灶较原发灶对化疗更敏感，尤其是对细胞周期特异性药。而且转移

灶愈小对化疗也就愈敏感，这一理论使得辅助化疗显得至关重要。

图一



二、细胞增殖动力学

细胞自上一次分裂结束起，到下一次分裂完成止，称为一个细胞增殖周期，简称细胞周期。所需的时间称细胞周期时间（TC）。

细胞增殖动力学则是研究细胞增殖周期中的动态变化状况。由于放射自显影和细胞化学技术的迅速发展，现已明确，所有更新型细胞在细胞周期中进行着一系列复杂而有秩序的变化，其过程可划分为有丝分裂期和分裂间期。后者可再分为 G_1 期（DNA 合成前期），S 期（DNA 合成期）， G_2 期（DNA 合成后期）。见图二。各期特点如下：

(一)G₁ 期 (DNA合成前期)

在有丝分裂完成后,细胞进入DNA合成前期,此期所占的时间在各种细胞中差异很大,由数小时到许多天。G₁期的物质代谢活跃,RNA和蛋白质合成在迅速地进行,细胞质的比例明显增大,细胞体积增长迅速。在这一时期内,也为下一时间DNA的合成作好准备,单核苷酸,DNA聚合酶及ATP被不断地合成。

(二)S期(DNA合成期)

S期最主要特征就是DNA的合成。DNA合成一开始,标志着G₁期的终止和S期的开始。DNA的复制就在这一期中进行。因此,此期的细胞核明显的增大,染色也加深,和染色体的形成及复制有关的组蛋白也在这段时间内合成。

(三)G₂期(DNA合成后期,也称有丝分裂准备期)

DNA合成终止标明细胞已进入G₂期。这一期主要为进入有丝分裂作准备。主要合成组成纺锤丝的原料微管蛋白和ATP,也有少量的RNA、组蛋白及膜性成份的蛋白质在这一时期内合成。

(四)M期(有丝分裂期)

有丝分裂的全过程,可分为前期、中期、后期、末期四个期。

前期——细胞核内的染色质高度螺旋浓集形成染色丝,染色丝又逐渐的变粗变短,形成染色体,并且每条染色体都纵裂为二。在染色体形成的过程中,核膜、核仁消失。与此同时细胞质中的中心粒也复制了一套,并两两分开,移向细胞的两极,两级的中心体间出现了由微管蛋白组成的纺锤丝。

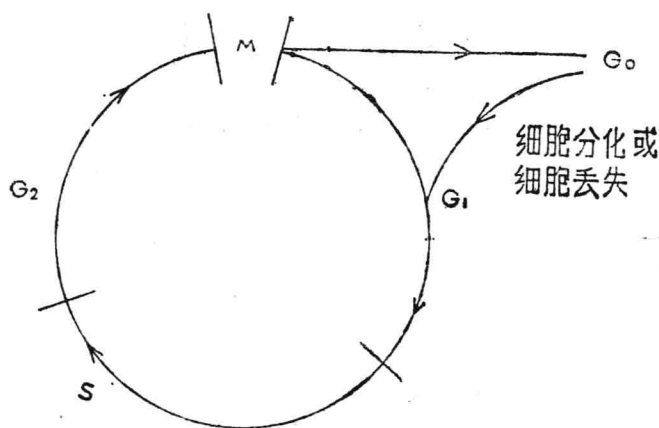
中期——染色体的着丝点也分裂以致染色体彻底纵裂为二,并规律地排列在细胞的赤道面上形成所谓赤道板。每条已纵裂为二的染色体的着丝点均有纺锤丝附着。

后期——在纺锤丝的牵引下，纵裂为二的染色体单体间相互分开，并被拉向细胞的两极，因此全部染色体也被均匀地分成相等的两半。与此同时，细胞拉长，细胞的中部开始收缩。

末期——分布于细胞两极的染色体，重新解体成为微观下均匀的染色质，核膜、核仁重新出现，纺锤丝消失，细胞继续拉长，横径加深，终将其分隔为两个子细胞。

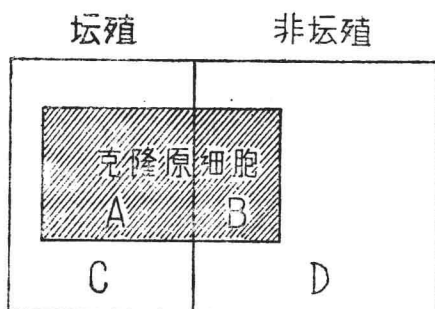
此外，还有 G_0 期即静止期，亦称为高度延长的 G_1 期。 G_0 期细胞具有增殖能力，虽暂时未进入细胞周期，但在适当信息刺激下可重返周期继续分裂增殖。 G_0 期细胞对抗癌药有抵抗。

图二 细胞周期



肿瘤细胞与正常细胞一样，按一定次序的细胞周期进行增殖。近年来提出了增殖细胞池的概念，认为肿瘤生长取决于肿瘤的增殖细胞池。体积小的肿瘤生长率和倍增时间很大程度上取决于处于分裂周期中的细胞的百分率，而体积较大的肿瘤，

其生长速率则主要依自然死亡丢失或开始分化的癌细胞数而定。任何一种肿瘤都是由下列四种成份所组成。见图三。肿瘤细胞群可能类似正常的更新型细胞群，某些分化了的细胞只能分裂2~3次就不能再继续增殖了，而肿瘤细胞则由肿瘤干细胞即克隆池不断更新补充。这个模型提示肿瘤细胞并非完全不受生长控制机制的左右。细胞群体动力学有助于理解某些肿瘤对药物的敏感性。肿瘤细胞可能较正常细胞群增殖的更快，故有较多的细胞处于细胞周期中的药物敏感期。



图三 肿瘤的细胞类型

A= 克隆原坛殖细胞群

B= 克隆原非坛殖细胞群

C= 非克隆原坛殖细胞群

D= 非克隆原非坛殖细胞群

三、抗肿瘤药物的细胞周期作用特点

各种抗肿瘤药物的作用原理不同，它对周期中各期细胞的敏感性亦不同。从细胞动力学角度可将药物分为二类：

(一) 细胞周期非特异性药物：

此类药物可杀伤各种细胞，细胞对其敏感性与增殖状态无

关。它们大多在大分子水平上直接破坏 DNA 或与其形成复合物，从而影响 RNA 的转录及蛋白质合成。各种烷化剂和抗癌抗菌素多属此类。

(二) 细胞周期特异性药物：

细胞对它的敏感性与增殖状态有关。细胞周期特异性药物主要作用于某一时相，它们多半在小分子水平上发挥作用，或者抑制蛋白质及RNA的合成。这类药物包括大部分抗代谢药及植物类抗癌药，根据其对周期内不同时相细胞的作用点不同又分为：

S 期特异性药物：如阿糖胞苷、羟基脲等。

自限性 S 期特异性药物：此类药物除杀伤 S 期细胞外，同时抑制 RNA 及蛋白质合成，也抑制细胞由 G₁ 期进入 S 期，如甲氨喋呤、5-氟尿嘧啶、6-巯基嘌呤等。

M 期特异性药物：长春花碱、长春新碱、秋水仙碱等均属此类。

四、抗肿瘤化学药物的作用原理

现有抗癌药物的作用原理，主要是杀伤癌细胞，以各种方式阻止其分裂繁殖。这类药物并非选择性杀伤癌细胞，只是对癌细胞较相应的正常组织细胞有更强的杀伤作用。这是因为恶性肿瘤较正常组织有更旺盛的核酸及蛋白质合成。抗癌药就是通过干扰细胞的核酸生化代谢途径而达到杀伤肿瘤细胞的目的。

核酸是机体内一种复杂的有机化合物，它是细胞的主要组成成份之一，具有极为重要的生理功能。它对生物的生长、发育、繁殖、遗传和变异均有密切关系，是生命的重要物质。

核酸是由许多单核苷酸联接而成的高分子化合物，所以也可称为多核苷酸。每个单核苷酸是由磷酸、戊糖（五碳糖）和碱基（有机碱）三部分所组成的。碱基有嘌呤和嘧啶两大类，

嘌呤碱主要有腺嘌呤(A)和鸟嘌呤(G)两种。DNA和RNA都含有这两种碱基。嘧啶碱主要有胞嘧啶(C)、尿嘧啶(U)和胸腺嘧啶(T)三种。DNA含C、T两种而RNA含C、U两种。戊糖有核糖和脱氧核糖两种。含有核糖的核酸称为核糖核酸(RNA),含有脱氧核糖的核酸称为脱氧核糖核酸(DNA)。前者主要分布在核仁及细胞质中,后者主要存在于细胞核的染色体中。DNA是重要的遗传物质基础,细胞分裂繁殖之前DNA必需进行复制,一个DNA分子通过复制可以合成与其一模一样的两个DNA分子,同时以DNA为模板再合成RNA—转录,在RNA的指导下,细胞进一步合成决定其结构和功能的各种蛋白质。现有的抗癌药物多数是作用在上述的环节上,其作用方式可简单归纳为下列数点:

(一)抑制核酸的生物合成

具有此类作用的主要为抗代谢药物。抗代谢药物的结构与核酸的组成成份(如嘌呤碱、嘧啶碱)或形成这些成份时所需的辅酶相似,能竞争抑制有关的酶,阻断核酸的合成。6-巯基嘌呤和6-巯基鸟嘌呤在体内转变为相应的核苷酸后,可以干扰嘌呤核苷酸的互相转化,阻止肌苷酸(IMP)转变为腺苷酸(AMP)与鸟苷酸(GMP),干扰核酸合成。甲氨喋呤则通过抑制叶酸还原酶,阻止四氢叶酸形成。四氢叶酸是核酸及某些氨基酸(如甲硫氨酸、丝氨酸等)生物合成过程中一碳单位的运输体。在四氢叶酸的作用下,尿嘧啶脱氧核苷酸甲基化生成胸腺嘧啶核苷酸,故甲氨喋呤能阻止核酸前体生成,从而抑制DNA合成。5-氟尿嘧啶在体内转变为相应的脱氧核苷酸(5-Fu-dRP)后,抑制胸腺嘧啶核苷酸合成酶,阻断了脱氧尿嘧啶核苷酸向胸腺嘧啶核苷酸的转化,抑制DNA的合成。其它的药物,例如羟基脲和阿糖胞苷,抑制核糖核苷酸还原酶,对核糖核苷酸形成脱氧核糖核苷酸造成障碍,阻断了DNA合

成中关键的一个步骤。此外，阿糖胞苷还可抑制 DNA 多聚酶。

(二)改变核酸的结构

烷化剂能将烷基与 DNA 分子的双螺旋形成交叉联结，破坏 DNA 的结构与功能。亚硝脲类药物作用同烷化剂，铂络合物如顺氯氨铂也能与 DNA 起交联作用。抗癌抗菌素以另一种方式作用于 DNA 分子，即抑制 DNA 依赖的 RNA 的合成，但丝裂霉素则是与 DNA 形成交联而发挥作用的。甲基苄肼可使 DNA 解聚，有效的阻止了 DNA 的模板作用。丙亚胺主要与核酸的氨基或核蛋白的巯基结合而破坏 DNA 的结构。

(三)抑制蛋白质的合成

某些肿瘤组织因缺乏门冬酰胺合成酶而不能自行合成门冬酰胺，完全依赖外源性的门冬酰胺，L-门冬酰胺酶可分解血浆中的门冬酰胺，使肿瘤细胞因缺乏这种氨基酸而不能合成蛋白质，从而阻止了肿瘤生长增殖。正常组织因含有门冬酰胺合成酶，故不受此药影响。这是在肿瘤细胞和正常细胞之间所认识到的极少的生化差别之一。三尖杉酯碱通过干扰核糖体功能而阻止蛋白质合成。

(四)抑制有丝分裂

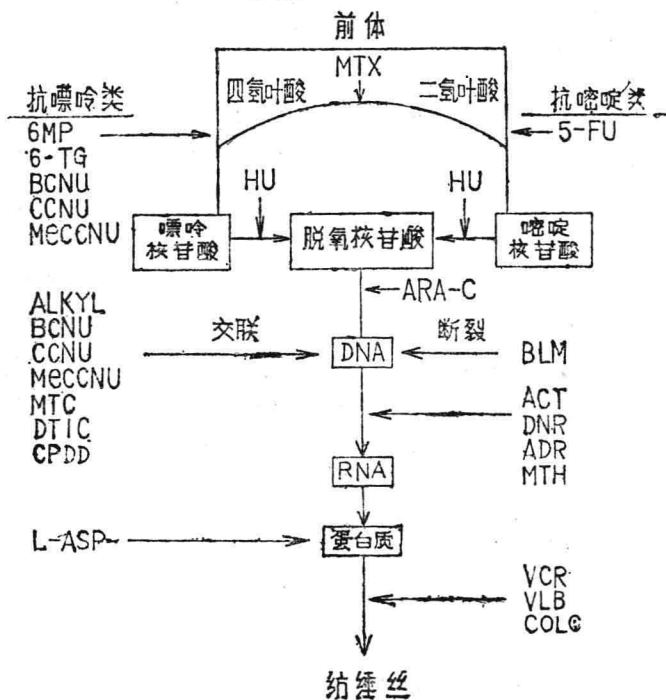
多种植物类抗癌药，尤其是长春碱类和秋水仙碱等干扰微管蛋白的合成，使不能形成纺锤丝，将细胞阻滞在有丝分裂中期。

(五)改变激素内环境

人工合成的卵巢、睾丸以及肾上腺的类固醇激素可以改变机体激素内环境，从而抑制生长在激素效应器官上的肿瘤。作用机理尚不明确，也许是干扰了肿瘤细胞膜上刺激肿瘤生长的受体所致。

抗癌药物在分子水平上的作用见图四。

图四



五、影响肿瘤化学治疗的因素

肿瘤病人本身的许多因素均可影响化疗的效果，这包括年龄、性别和种族，例如年轻患者较老年患者能耐受更大剂量药物，女性恶性黑色素瘤患者对氮烯咪胺的治疗反应比男性患者好。在同一治疗方案治疗下，患急性淋巴细胞性白血病的黑人儿童较之同年龄组的、社会经济状况相仿的白人患儿能耐受更

大剂量的环磷酰胺，因此前者的治疗缓解率高于后者显然有种族差别。

还有些因素能改变抗癌药物在体内的代谢，这些改变不仅影响药物疗效，还使得药物剂量难以掌握，如不注意调整则极易中毒。例如环磷酰胺在肝脏通过微粒体酶水解而活化，其它许多药物诸如甲基苄肼、亚硝脲类、氮芥、5-氟尿嘧啶和某些类固醇经肝微粒体酶代谢失活。甲氨喋呤和环磷酰胺经肾排泄，阿霉素和长春碱类经肝脏代谢后主要由胆道排泄。因此，对肝、肾功能原有损害或有转移的患者在使用这些药物时应适当掌握剂量，以防中毒。此外，阿斯匹林和其它有机酸能抑制甲氨喋呤从尿中排泄，故二者合并使用时，甲氨喋呤应酌情减量。别嘌呤醇可抑制6-巯基嘌呤的生物转化，如合并使用，必须将6-巯基嘌呤减至常用剂量的 $\frac{1}{2}$ ~ $\frac{1}{4}$ 。总之，影响肿瘤化学治疗的因素很多，临床上必须灵活掌握。

六、化学药物治疗的临床水平

目前化学治疗恶性肿瘤的疗效可分为三类，一类是疗效突出，有一定病例可得到治愈的病种。第二类为化疗后可获得长期缓解，延长生命的。第三类仅能部分改善症状，但不能延长生命。常见恶性肿瘤的化疗疗效和药物选择见下表：