

癌症化学治疗的毒副反应及其处理

韩少良 邵永孚 编著

复旦大学出版社
上海医科大学出版社

癌症化学治疗的毒副反应及其处理

韩少良 邵永孚 编著

复旦大学出版社
上海医科大学出版社

图书在版编目(CIP)数据

癌症化学治疗的毒副反应及其处理/韩少良, 邵永孚编著. - 上海: 复旦大学出版社, 上海医科大学出版社, 2001.10

ISBN 7-5627-0619-0

I. 癌… II. ①韩…②邵… III. 癌-药物治疗-药物副作用-研究 IV. R730.53

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2001)第 09708 号

责任编辑 王龙妹

责任校对 蒋建安

癌症化学治疗的毒副反应及其处理

韩少良 邵永孚 编著

复旦大学出版社 出版发行
上海医科大学出版社

上海市国权路 579 号

邮政编码 200433

新华书店上海发行所经销

常熟市印刷八厂印刷

开本 787×1092 1/16 印张 20.25 字数 492 000

2001 年 11 月第 1 版 2001 年 11 月第 1 次印刷

印数 1-3000

ISBN 7-5627-0619-0/R·588

定价: 41.00 元

敬告读者: 奉上级指令,原上海医科大学出版社于 2001 年 2 月 12 日正式与复旦大学出版社合并,组建新的复旦大学出版社。特此告知。

前言

化学疗法(简称化疗)是治疗恶性肿瘤最重要的手段之一。新的抗癌药正在不断涌现,其应用范围越来越广泛,疗效也在逐渐提高。然而癌症化疗也面临着许多问题,亟待解决。化疗使用的抗癌药进入血液后,随血流到全身各个器官、组织及细胞内,攻击癌细胞而发挥抗肿瘤作用。从这个角度来看,癌症化疗是治疗癌症的最佳选择之一,它不仅广泛用于急性白血病、复发性进行期实体瘤的全身化疗,而且也可用于手术后预防癌症复发的辅助治疗或肝癌(包括转移性肝癌)及浅表性膀胱癌等的局部化疗等。因此,可以说几乎所有的癌症患者都有可能接受程度不同的化疗。癌症化疗是谋求抗癌药对癌细胞杀伤效果的一种治疗方法,但目前临床上应用的抗癌药并不是选择性地作用于癌细胞,而且也作用于正常细胞。也就是说,抗癌药在杀伤肿瘤细胞的同时,机体正常细胞,特别是生长旺盛的细胞(如骨髓和上皮组织)也同样受到损伤。许多药物对机体重要器官如肝脏、肾脏、心脏、肺脏等都有一定的毒性,使用这些药物可能导致这些器官功能受损,甚至危及生命。因此,不要单纯考虑抗癌药的抗肿瘤作用,也要认识其毒副反应。从药理学方面来看,抗癌药的毒性一般与用量呈剂量效应关系,达到某个剂量时因毒副反应而使化疗很难继续进行。另一方面,在癌症化疗过程中为了最大限度发挥药物的抗肿瘤疗效,一般在毒性允许范围内尽量增加使用剂量。这种抗肿瘤效果与毒性的关系称为治疗系数(therapeutic index),即毒性允许范围内的抗癌药最大用量与毒性较小但可发挥抗肿瘤作用量的比值。用这个概念评价抗癌药的特征,发现抗癌药的治疗系数小于其他非抗癌药。癌症化疗效果用抗肿瘤作用及毒性程度进行综合评价,对提高疗效,减轻毒副反应尤为重要。

毒副反应的一般处理原则,是在不削弱化疗药物抗肿瘤作用的前提下,通过调整化疗方案、用药途径及用药量,或对估计可能出现的毒副反应及已经出现的毒副反应进行对症处理或支持治疗。因此,临床上在施行癌症化疗时,首

先应考虑的是化疗适应证,其次选择最佳化疗方案,并铭记每个抗癌药的用药方法及其毒副反应。

本书由四部分组成,第一部分包括:①简述常用每个抗癌药用法、用量、适应证及毒副反应;②全身各个脏器恶性肿瘤常用的化疗方案具体实施及毒副反应。第二部分从常用抗癌药的特征性毒副反应及其作用机制,选择化疗适应证。第三部分详细介绍常用抗癌药引起十几种毒副反应的发生率及发生机制、临床症状及诊断、治疗和预防措施,包括:①骨髓功能抑制,白细胞减少、血小板减少、贫血;②消化道功能障碍,恶心、呕吐、食欲不振、便秘、肠梗阻;③粘膜损伤,口腔内膜炎、出血性膀胱炎;④细菌感染;⑤真菌感染;⑥肺脏毒性,间质性肺炎;⑦心脏毒性,节律异常、心肌受累、心电图异常;⑧肝脏毒性;⑨肾脏毒性;⑩神经系统毒性,中枢神经系统毒性、外周神经系统毒性、自主(植物)神经毒性、耳神经毒性、眼毒性;⑪毛发脱落;⑫性腺功能障碍,男性性功能障碍及女性性功能障碍;⑬化疗药物的致癌作用;⑭皮肤毒性;⑮过敏反应;⑯血管外渗性皮肤损伤;⑰其他少见的毒副反应。第四部分简述骨髓移植、生化调节化疗、生存质量等近年来的热门课题。

本书具有以下特点:

1. 系统阐述癌症化疗毒副反应的发生率及发生机制、临床症状及诊断、治疗及预防措施。
2. 参考了国外最新文献,阐述了常用抗癌药十几种毒副反应的最新研究进展及临床、基础研究成果。
3. 对每种毒副反应从病理生理、病理解剖、临床症状学、诊断学、治疗学及预防措施等进行系统阐述。
4. 结合笔者经验和大量文献,对每种毒副反应的治疗及预防措施列举临床病例进行论述。

由于编者水平所限,挂一漏万在所难免,希望读者不吝批评指正。在编写本书过程中,参考了大量文献,在此对文献作者深表感谢。

韩少良 邵永孚

2001年3月

目 录

第一部分 全身各个脏器的常用化疗方案及其主要毒副反应

第一章 消化系统恶性肿瘤·····	3
第一节 食管癌·····	3
第二节 胃癌·····	6
第三节 大肠癌·····	9
第四节 肝癌·····	13
第五节 胆道、胰腺癌·····	15
第二章 肺癌及纵隔肿瘤·····	20
第三章 白血病·····	27
第四章 恶性淋巴瘤及多发性骨髓瘤·····	34
第五章 乳腺癌·····	41
第六章 妇科肿瘤·····	46
第七章 男性生殖器及泌尿系统恶性肿瘤·····	52
第八章 头颈部癌·····	60
第九章 骨、软组织恶性肿瘤·····	64
第十章 皮肤癌及恶性黑色素瘤·····	71
第十一章 中枢神经系统恶性肿瘤·····	74
第十二章 儿童实体瘤·····	79

第二部分 常用抗癌药物的特征性毒副反应与适应证的选择

第十三章 常用抗癌药物的用药方法及其特征性毒副反应·····	85
第一节 常用烷化剂·····	85
第二节 常用抗代谢类药物·····	89

第三节	常用抗癌抗生素类药物	93
第四节	常用植物碱类药物	98
第五节	常用激素类药物	101
第六节	常用杂类抗癌药	102
第七节	生物反应调节剂	104
第十四章	常用抗癌药物的作用机制及化疗适应证的选择	106

第三部分 癌症化疗毒副反应的预防及其处理

第十五章	癌症化疗毒副反应的种类、分级标准和处理原则	113
第十六章	胃肠道反应及其处理	122
第一节	口腔内膜炎	122
第二节	恶心和呕吐	126
第三节	腹泻	132
第四节	便秘	133
第十七章	骨髓功能障碍及其处理	135
第一节	抗癌药应用与白细胞减少	136
第二节	感染的治疗	138
第三节	细胞集落刺激因子与白细胞减少	140
第四节	血小板减少	140
第五节	贫血	140
第十八章	细菌感染及其治疗	142
第一节	癌症化疗伴随的感染及中性粒细胞减少	142
第二节	中性粒细胞减少伴随感染的预防	142
第三节	中性粒细胞减少伴随感染的诊断	143
第四节	病原菌	144
第五节	中性粒细胞减少伴随感染的抗炎治疗	145
第六节	中性粒细胞减少伴随的感染与细胞因子疗法	146
第十九章	真菌感染及其治疗	149
第二十章	泌尿系统毒性及其对策	155
第一节	肾脏毒性	155
第二节	膀胱毒性	161
第二十一章	肝功能障碍及其对策	163
第二十二章	心脏毒性及其对策	169
第二十三章	肺毒性及其对策	178
第二十四章	神经毒性及其对策	187
第一节	抗癌药引起的神经毒性	187
第二节	神经毒性的鉴别诊断与治疗	196
第二十五章	脱发及其处理	203

第二十六章 皮肤毒性及其处理	210
第二十七章 过敏症状及其对策	220
第二十八章 抗癌药外漏性皮肤损伤及其对策	225
第二十九章 女性性功能障碍及其对策	233
第三十章 男性性功能障碍及其对策	239
第三十一章 抗癌药的致癌作用与二次癌肿	245
第三十二章 内分泌系统毒性及其对策	254
第三十三章 眼毒性	257
第一节 常用化疗药物的眼毒性	257
第二节 眼毒性与骨髓移植	264
第三十四章 化疗的其他毒副反应	268

第四部分 最新研究热点

第三十五章 同种骨髓移植	275
第三十六章 自身造血干细胞移植	278
第三十七章 生存质量	281
第三十八章 癌症化疗的生物化学调节	283
第三十九章 抗癌药敏感性试验	287
附录 1 常用抗癌药及其特异性毒副反应一览表	289
附录 2 主要抗癌药的分类及适应证一览表	293
附录 3 抗癌药配伍禁忌一览表	301
英汉药名对照索引	302
汉英名词对照索引	306

第 一 部 分

全身各个脏器的常用化疗 方案及其主要毒副反应

第一章

消化系统恶性肿瘤

消化系统恶性肿瘤是最常见的实体瘤,其中胃癌、食管癌、肝癌、大肠癌的发病率及病死率均很高。这些肿瘤目前仍首选手术治疗。但由于这些肿瘤的临床症状缺乏特征性,而且位置较深,临床上很难早期发现,大多数患者确诊时已经发展为中晚期。因此,化疗仍是进行期癌症姑息性手术后及不能手术的晚期病人,以及根治术后辅助治疗的重要手段。本章按肿瘤部位分节进行简述。

第一节 食管癌

前几年,食管癌的化疗多采用博来霉素和放疗的联合使用,但效果不令人满意。近年来随着顺铂开发及强力多剂联合用药方法的使用,虽然单独用药的化疗没有达到可以治愈食管癌的程度,但可相当程度地延长寿命。它与手术、放疗联合应用组成食管癌的综合疗法。

一、单一药物治疗

对食管癌化疗有效的单一药物见表 1-1,其中博来霉素、顺铂、长春地辛等被广泛应用,其有效率均在 15% 以上,被认为是治疗食管癌疗效较好的单一药物。其他有效的药物包括多柔比星、丝裂霉素、氟尿嘧啶、甲氨蝶呤、洛莫司汀等。顺铂的减毒性衍生物卡铂治疗食管癌是否有效尚未确立,其他抗癌药物如依托泊苷、异环磷酰胺、表柔比星的疗效也不明显。

二、联合化疗

1. 常用联合化疗方案 食管癌常用的联合化疗方案及疗效见表 1-2 及表 1-3,其中对顺铂/博来霉素方案进行了广泛的研究,但其有效率未能明显超过顺铂单独化疗。目前证实疗效较好的方案有 DVB 方案(顺铂加博来霉素加长春地辛)及 FP 方案(顺铂加氟尿嘧啶)。自从 1981 年 Kelsen 报道 DVB 方案治疗食管癌有效率达 53% 以来,许多单位施行了临床实验并确立其疗效可靠,是食管癌目前化疗的常用方案。这个方案惟一缺陷是博来霉素的肺毒性,故有人采用不包括博来霉素的顺铂/长春地辛方案可减轻化疗的毒副反应,但疗效有所降低。FP 方案是食管癌用药的标准化疗方案,由于这个方案延长食管癌患者的生存时间确实和不出现严重的毒副反应,目前作为术前新辅助化疗(neoadjuvant chemotherapy)和术后辅助化疗的常用方案,或与放疗联合应用被国内外广泛采纳。

2. 正在研究中的有前途化疗方案 许多学者对 DVB 改良方案进行了广泛研究,其疗效和 DVB 原方案相差无几。目前引起人们关注的生物化学调节(biochemical modulation, BCM)化疗,通常用氟尿嘧啶作为效应剂的 BCM 方案治疗食管癌。如:氟尿嘧啶/干扰素

(IFN)、氟尿嘧啶/甲酰四氢叶酸钙等,目前资料表明有效率和氟尿嘧啶单独用药相同。FP方案与甲酰四氢叶酸钙或 IFN 联合使用,可望疗效超过 FP 方案的效果。

表 1-1 食管癌单一化疗药物的疗效

药 物	病 例	完全缓解	部分缓解	有效率(%)	有效时间(月)
博来霉素	80	3	9	15(0~33)	1~4
氟尿嘧啶	34	0	13	38(17~82)	1~6
顺铂	134	5	24	22(6~40)	2~3
长春地辛	119	2	32	29(11~46)	1~5
丝裂霉素	58	0	15	26(14~42)	3
多柔比星	33	0	6	18(0~38)	3.2
甲氮蝶呤	70	0	23	33(12~48)	2~4
依托泊苷	56	0	7	13(0~20)	3~8
培洛霉素	39	3	3	15	—
洛莫司汀	19	0	3	16	—
卡铂	59	2	1	5(0~9)	—
异环磷酰胺	14	0	0	0	—
三甲亚嘌呤	23	1	1	10	5

注:引自小川一城.癌化学疗法のHandbook,1993

3. 术前、术后辅助化疗 作为食管癌的辅助治疗,欧、美等国家多采用术前实施的新辅助疗法,我国和日本等亚洲国家则以施行术后辅助化疗为主。常用的化疗方案是 DVB 方案或 FP 方案。一般术前化疗 2 个疗程后进行手术治疗,而术后辅助的化疗则是在术后第 2 周末开始应用 2~4 个疗程。不过,不论是术前用药还是术后化疗均未确认疗效优于单独手术的病例,需要进一步开展广泛的第 3 期临床试验。

表 1-2 食管癌的化疗及其毒副反应

化疗方案(单一及联合)	用量及给药方法	主要毒副反应
长春地辛	首次应用每周 $3\text{mg}/\text{m}^2$,静脉点滴;注意毒副反应的同时,每周增加 $0.5\text{mg}/\text{m}^2$,直至达到每周 $4.5\text{mg}/\text{m}^2$	骨髓抑制、外周神经障碍、毛发脱落
顺铂	顺铂 $3\text{mg}/\text{kg}$,静脉点滴,第 1 天 (间隔 4 周重复,若使用 2 个疗程无效者则停药)	肾功能障碍
放疗/顺铂	顺铂 $10\text{mg}/\text{m}^2$,静脉点滴,第 1~5 天,第 8~12 天,药物应用结束后休息 1 周(即 1 个疗程),施行第 2 个疗程;以后每 4 周 $30\sim 50\text{mg}/\text{m}^2$ 重复静脉点滴。放疗(直线加速器) $2\text{Gy}/\text{d}$,在顺铂使用后连续照射 6 周,每周 5 次,争取使 TDF 达到 $110\sim 120\text{Gy}$	肾功能障碍、骨髓抑制、恶心、呕吐
顺铂/博来霉素	顺铂 $3\text{mg}/\text{kg}$,静脉点滴,第 1 天 博来霉素 $15\text{mg}/\text{m}^2$,静脉点滴,第 3 天 1) $15\text{mg}/\text{m}^2$ 24h,第 6、7 天 2) $15\text{mg}/\text{m}^2$ 24h,第 3~6 天 (以上为 1 个疗程,第 2 个疗程从第 28 天开始,第 3 个疗程以后每 6~8 周重复)	肺纤维化、肾功能障碍、毛发脱落、消化系统功能障碍

(续表)

化疗方案(单一及联合)	用量及给药方法	主要毒副反应
顺铂/博来霉素	1) 顺铂 $15\text{mg}/\text{m}^2$, 静脉点滴, 第1~5天 长春碱 $8\text{mg}/\text{m}^2$, 静脉点滴, 第1~2天 博来霉素 $15\text{mg}/\text{m}^2$, 静脉点滴, 第2、8、15天 2) 顺铂 $50\text{mg}/\text{m}^2$, 静脉点滴, 第1天 长春碱 $18\sim 30\text{mg}/\text{m}^2$, 静脉点滴, 第1天 博来霉素 $15\text{mg}/\text{m}^2$, 静脉点滴, 第1、8、15天 (以上分别为1个疗程, 每3周重复)	恶心、呕吐、发热
顺铂/氟尿嘧啶	顺铂 $100\text{mg}/\text{m}^2$, 静脉点滴, 第1天 氟尿嘧啶 $1000\text{mg}/\text{m}^2$, 静脉点滴, 第1~5天 (氟尿嘧啶在顺铂静脉点滴后, 持续静脉点滴24h) (以上为1个疗程, 每3周重复1次)	恶心、呕吐
顺铂/长春地辛	顺铂 $40\sim 50\text{mg}/\text{m}^2$, 静脉点滴, 第1天 长春地辛 $2\text{mg}/\text{m}^2$, 静脉点滴, 第1~5天 (以上为1个疗程, 每4周重复1次)	骨髓抑制、恶心、呕吐、毛发脱落
甲氨蝶呤/顺铂	甲氨蝶呤 $200\text{mg}/\text{m}^2$, 静脉点滴, 第1天 顺铂 $20\text{mg}/\text{m}^2$, 静脉点滴, 第1~5天 (每3周重复1次)	恶心、呕吐、骨髓抑制
博来霉素/多柔比星	博来霉素每天 $15\text{mg}/\text{m}^2$, 静脉点滴, 第1、4天 多柔比星每天 $30\text{mg}/\text{m}^2$, 静脉点滴, 第2、3天 (以上每3周重复1次, 平均实施5~6周, 博来霉素总量不超过280mg, 多柔比星总量不超过550mg)	毛发脱落、恶心、呕吐、骨髓抑制、口腔内膜炎
博来霉素/多柔比星/放疗	博来霉素 $15\text{mg}/\text{m}^2$, 静脉点滴, 第1、4天 多柔比星 $30\text{mg}/\text{m}^2$, 静脉点滴, 第2、3天 (以上每3周重复1次) 放疗: $2\text{Gy}(200\text{rad})/\text{d}$, 共计 $36\sim 40\text{Gy}(3600\sim 4000\text{rad})$ 。照射和化疗同时进行, 放疗结束1个月施行3个疗程的化疗	毛发脱落、恶心、呕吐、骨髓抑制、口腔内膜炎
MDB方案 (甲氨蝶呤/博来霉素/顺铂)	甲氨蝶呤 $40\text{mg}/\text{m}^2$, 静脉点滴, 第1、14天 博来霉素 $10\text{mg}/\text{m}^2$, 肌肉注射, 第1、8、15天 顺铂 $50\text{mg}/\text{m}^2$, 静脉点滴, 第4天 (每隔21d重复进行)	骨髓抑制、恶心、呕吐
DVB方案 (顺铂/长春地辛/博来霉素)	顺铂 $120\text{mg}/\text{m}^2$, 静脉点滴, 第1天 长春地辛 $3\text{mg}/\text{m}^2$, 静脉点滴, 第1、8、15、22天 博来霉素 $10\text{mg}/\text{m}^2$, 静脉点滴, 第1天 $10\text{mg}/\text{m}^2$, 静脉点滴, 第3~6天 (以上每隔4周重复1次) 第2个疗程以后, 顺铂每6周, 长春地辛每2周用药1次, 但不使用博来霉素	毛发脱落、骨髓抑制、恶心、呕吐
氟尿嘧啶/顺铂/多柔比星	氟尿嘧啶 $350\text{mg}/\text{m}^2$, 静脉点滴, 第1~5天 顺铂 $70\text{mg}/\text{m}^2$, 静脉点滴, 第1天或 $35\text{mg}/\text{m}^2$ 静脉点滴 多柔比星 $30\text{mg}/\text{m}^2$, 静脉点滴, 第5天 (以上每4周重复1次)	骨髓抑制、恶心、呕吐
顺铂/氟尿嘧啶/甲酰四氢叶酸钙	顺铂 $70\text{mg}/\text{m}^2$, 静脉点滴, 第1天 氟尿嘧啶 $700\text{mg}/\text{m}^2$, 静脉点滴, 第1~5天 甲酰四氢叶酸钙 $20\text{mg}/\text{m}^2$, 静脉点滴, 第1~5天 (以上每3~4周重复1次)	毛发脱落、口腔内膜炎

表 1-3 食管癌多剂联合用药的疗效

化 疗 方 案	病例数	显著缓解 (CR)	部分缓解 (PR)	有效率(%)	平均生存时间(月)
博来霉素/顺铂	107	2	26	24(17~52)	4~10
顺铂/长春地辛	31	0	5	16	5.5
顺铂/氟尿嘧啶	100	16	29	45(36~57)	9.5~17.8
顺铂/博来霉素/长春地辛	197	11	79	46(25~53)	3.5~17
博来霉素/多柔比星	21	0	6	29(18~60)	5~10
顺铂/甲氨蝶呤	42	0	32	76	5
顺铂/依托泊苷	13	0	9	69	7
顺铂/阿糖胞苷	24	2	12	38	7.5
氟尿嘧啶/甲酰四氢叶酸钙	35	0	6	17	35
氟尿嘧啶/重组 IFN- α 2a	19	1	3	21	6.4
卡铂/长春碱	19	0	0	0	—
顺铂/博来霉素/甲氨蝶呤	41	2	11	32(26~50)	5~7.5
顺铂/长春地辛/MGBG	11	1	6	64	14
顺铂/甲氨蝶呤/长春新碱	28	0	19	68	11.5
顺铂/氟尿嘧啶/多柔比星	21	2	5	33	—
顺铂/博来霉素/依托泊苷	16	0	5	31	—
顺铂/氟尿嘧啶/依托泊苷	35	1	16	49	23
顺铂/氟尿嘧啶/重组 IFN- α 2a	15	1	7	53	—
顺铂/氟尿嘧啶/卡铂	15	1	9	67	—
顺铂/氟尿嘧啶/甲酰四氢叶酸钙	39	8	15	59(48~72)	—
顺铂/博来霉素/MGBG/甲氨蝶呤	14	2	7	64	—
顺铂/氟尿嘧啶/长春新碱	10	0	6	60	—
顺铂/氟尿嘧啶/依托泊苷	38	5	12	45	—

第二节 胃 癌

手术不能切除的进行期胃癌或复发性胃癌仍占我国癌症死亡病因的第1位,确立有效的治疗方案是当务之急。到现在为止,已经开发多种抗癌药及治疗技术,使胃癌的治疗水平得到提高;不过还有相当的病例得不到治愈,胃癌的治疗仍然可以说没有定型的化疗方案。因此,合理的胃癌化疗应该根据患者的一般状态和胃癌的临床病理生物学行为,选择最合理的治疗方案。

一、单剂化疗

单剂化疗见表1-4。

氟尿嘧啶类化合物、抗癌抗生素及烷化剂等对胃癌细胞具有敏感性,一般口服药可作为术后辅助化疗或联合化疗的基本用药而长期连续使用。因为患者背景因素及时代不同,化疗效果判定标准不同,药物之间的效果比较很困难。新药喜树碱(CPT-11),据报道抗肿瘤效果达25%,是有希望的药物之一。总之,几乎所有抗癌药的化疗效果都不能取得满意的治疗效果。

表 1-4 胃癌化疗敏感的单一抗癌药物

抗癌药	用药量	用药方法	有效率(%)
氟尿嘧啶类:			
氟尿嘧啶	每天 10~15mg/kg	静脉注射,连日或隔日	15
复方替加氟	300~600mg/d	连日口服	25
替加氟	600~800mg/d	连日口服	20
卡莫氟	600~800mg/d	连日口服	21
氟苷	800~1200mg/d	连日口服	23
SF-SP	800~1200mg/d	连日口服	25
抗癌抗生素:			
丝裂霉素	5~10mg/m ²	静脉注射,每周或第2周重复	30
多柔比星	30~40mg/m ²	静脉注射,每3周重复	15
表柔比星	60mg/m ²	静脉注射,每3周重复	16
阿柔比星	60mg/m ²	静脉注射,每3周重复	15
烷化剂:			
尼莫司汀	50~100mg/m ²	静脉注射,每6周重复	25
卡巴酞	2~3mg	静脉注射,每周2次	21
其他:			
顺铂	80mg/m ²	静脉注射,每4周重复	17
新药:			
BOF-A2	400mg/d	口服,连续使用2周	
喜树碱	150mg/m ²	静脉注射,每2周重复	25

二、联合化疗

1. 标准的联合化疗方案(表 1-5) 可以说没有标准的联合化疗方案是胃癌的化疗现状。根据单一抗癌药的抗肿瘤效果及其毒副反应,组合 2 剂或 3 剂,有时甚至 4 剂进行联合化疗。基本用药是氟尿嘧啶和抗癌抗生素。最早采用丝裂霉素、氟尿嘧啶及阿糖胞苷的

表 1-5 胃癌常用的化疗方案

化疗方案	用量及给药方法	主要毒副反应
替加氟	800mg/d,连日口服	胃肠道反应、身体倦怠感
MF 方案 (丝裂霉素/氟尿嘧啶)	丝裂霉素 0.8mg/kg 氟尿嘧啶 10mg/kg (以上每周 2 次静脉点滴,从第 3 周开始每周 1 次静脉点滴,争取用药 6~8 周)	胃肠道反应、骨髓抑制
FAU 方案 (丝裂霉素/氟尿嘧啶/尼莫司汀)	丝裂霉素 0.2mg/kg,静脉点滴,每 2 周 1 次 氟尿嘧啶 5mg/kg,静脉点滴,每日 尼莫司汀 2mg/kg,静脉点滴,每 6 周 1 次 (以上 6 周为 1 个疗程)	骨髓抑制、胃肠道反应
FAM 方案 (氟尿嘧啶/多柔比星/丝裂霉素)	氟尿嘧啶 60mg/m ² ,静脉点滴,每 1、8、29、36 天 多柔比星 30mg/m ² ,静脉点滴,第 1、29 天 丝裂霉素 10mg/m ² ,静脉点滴,第 1 天 (以上 8 周为 1 个疗程)	骨髓抑制、胃肠道反应

(续表)

化 疗 方 案	用药量及给药方法	主要毒副反应
UFTM 方案 (复方替加氟/丝裂霉素)	复方替加氟 60mg/kg, 每天分 2 次口服 丝裂霉素 6~8mg/kg, 静脉点滴, 每周 1 次	骨髓抑制、胃肠道反应
FAP 方案 (氟尿嘧啶/多柔比星/顺铂)	氟尿嘧啶 300mg/m ² , 静脉点滴, 第 1~5 天 多柔比星 40mg/m ² , 静脉点滴, 第 1 天 顺铂 60mg/m ² (溶解于 1000ml 的 5% 葡萄糖液中, 并加入生理盐水 500ml 及甘露醇 25g, 静脉点滴 3h) (以上每 5 周为 1 个疗程)	骨髓抑制、毛发脱落、腹泻、口腔内膜炎
EAP 方案 (依托泊苷/多柔比星/顺铂)	依托泊苷 120mg/m ² , 静脉点滴, 第 4、5、6 天 多柔比星 20mg/m ² , 静脉点滴, 第 1、7 天 顺铂 40mg/m ² , 静脉点滴, 第 2、8 天 60 岁以上的病例将依托泊苷用量减为 100mg/m ² , 白细胞计数 $4 \times 10^9/L$ ($4000/mm^3$) 以上、血小板 $100 \times 10^9/L$ ($100000/mm^3$) 以上时, 每 3~4 周重复	毛发脱落、骨髓抑制、恶心、呕吐
丝裂霉素/氟尿嘧啶/云芝多糖 K	丝裂霉素 4mg, 静脉点滴 氟尿嘧啶 500mg, 静脉点滴 原则上最初 2 周是每周 2 次, 以后每周 1 次; 云芝多糖 K 3g/d, 连日口服 (以上每 6~8 周为 1 个疗程)	骨髓抑制、胃肠道反应
辅助疗法 (丝裂霉素/氟尿嘧啶/阿糖胞苷)	胃癌术后第 3 周开始 丝裂霉素 13mg/m ² 氟尿嘧啶 1670mg/m ² 阿糖胞苷 130mg/m ² (以上药物每周 2 次, 冲击静脉点滴连续 5 周, 以后停药 4 周。氟尿嘧啶干糖浆每天 133mg/m ² , 连续口服 4 周, 然后休息 8 周, 为 1 个疗程)	胃肠道反应、骨髓抑制、肾功能障碍、肝功能障碍
丝裂霉素/替加氟/云芝多糖 K	丝裂霉素 10~20mg 于胃切除术后静脉点滴 替加氟 600~800mg/d, 术后第 2 周开始, 连续口服 12 个月 云芝多糖 K 3g/d, 术后第 2 周开始连续口服 12 个月	肾功能障碍、骨髓抑制、消化器官功能障碍
顺铂/博来霉素/长春地辛	顺铂每天 120mg/m ² , 第 1、29 天 博来霉素每天 10mg/m ² , 第 3~6 天 长春地辛每天 3mg/m ² , 第 1、8、15、22、29 天	肾功能障碍、骨髓抑制、胃肠道反应
FP 方案 (顺铂/氟尿嘧啶)	顺铂 20mg/m ² , 静脉点滴, 第 1~5 天 氟尿嘧啶 800mg/m ² , 静脉点滴, 第 1~5 天	恶心、呕吐、骨髓抑制、口腔内膜炎
MQF 方案 (丝裂霉素/卡巴酞/氟尿嘧啶/复方替加氟)	丝裂霉素 0.16~0.12mg/kg, 静脉注射, 第 1~3 天 卡巴酞 0.06~0.04mg/kg, 静脉注射, 第 8、11、15、18 天 氟尿嘧啶 10~8mg/kg, 静脉注射, 第 4、11、18 天 复方替加氟 300~400mg/d, 连日口服 MQF 方案停药 3 周后可再用复方替加氟, 可能的话继续应用	骨髓抑制、胃肠道反应、肝功能障碍

(续表)

化 疗 方 案	用药量及给药方法	主要毒副反应
PMU 方案 (顺铂/丝裂霉素/复方替加氟)	顺铂 75mg/m ² , 静脉注射, 第 1、4、7 周 丝裂霉素 10mg/m ² , 静脉注射, 第 1、4、7 周 复方替加氟 400mg, 连日口服 (以上 3 周为 1 个疗程, 原则上进行 3 个疗程)	消化道症状、骨髓抑制、肾功能障碍、肝功能障碍
甲氨蝶呤/氟尿嘧啶的序贯疗法	甲氨蝶呤 100mg/m ² , 静脉注射 氟尿嘧啶 600mg/m ² , 静脉注射(甲氨蝶呤使用 1h 后) 甲酰四氢叶酸钙 15mg 口服(甲氨蝶呤使用 24h 后) (以上第 1~6 周, 第 8 周重复)	恶心、呕吐、骨髓抑制、腹泻、肝功能障碍

MFC 方案,其后 McDonald 等提倡氟尿嘧啶、多柔比星及丝裂霉素联合用药的 FAM 方案及改良方案;小川一城等报道使用表柔比星替代 FAM 方案中多柔比星的 FEM 方案,丝裂霉素、卡巴醌、氟尿嘧啶联合用药的 MQF 方案;对胃癌进行的复方替加氟及丝裂霉素联合应用的 UFTM 方案等。随着顺铂问世,Preusser 等的顺铂加多柔比星加依托泊苷联合应用的 EAP 方案取得惊人的抗肿瘤效果,有效率达 70%。不过,由于 EAP 方案化疗产生以白细胞减少及血小板减少为主的重症毒副反应和没有充分延长生存时间,目前多试用 EAP 改良方案或降低药物用量等的其他方案,故未能成为首选的化疗方案。其他有氟尿嘧啶加顺铂联合应用的 FP 方案、氟尿嘧啶加表柔比星加顺铂联合应用的 FEP 方案等,均可有 30%以上的抗肿瘤作用。

2. 疗效增强法与生物化学调节 所谓生物化学调节系指抗癌药的药理动态学受其他药物的影响,从而增强抗癌药物疗效的通称。其代表方案是甲氨蝶呤/氟尿嘧啶的序贯疗法。佐佐木等报道,甲氨蝶呤/氟尿嘧啶的序贯疗法与氟尿嘧啶单独应用相比,抗肿瘤效果、生存时间及生存质量(QOL)均得到提高,是值得试用的方案之一。现在氟尿嘧啶和甲酰四氢叶酸钙时间差给药方法,在欧、美等国家已经成为大肠癌的标准化疗方案。替加氟和尿嘧啶按 1:4 摩尔比配伍可提高肿瘤内氟尿嘧啶浓度而成为复方替加氟,是单一药物较好地反映生物化学调节这个理论的产物。也有人报道复方替加氟和顺铂联合用药可提高疗效。

佐藤等着眼于癌血管的生物学特征开发出升压化学疗法,这一疗法是利用血管紧张素 II 将患者平均血压提高 1.5 倍,增加病灶肿瘤血流量,进而提高肿瘤内抗癌药物浓度,以进一步发挥抗肿瘤作用。这个疗法可自由选择抗癌药,提高了各种联合用药的抗肿瘤作用。

第三节 大 肠 癌

大肠癌由于其绝大部分是分化型腺癌,对化疗的敏感性较差,因此,化疗难以奏效。进行期大肠癌(包括手术不能切除癌及复发癌)的化学有效率尽管采用多剂联合应用也很少超过 30%,几乎没有延长大肠癌患者的生存时间是大肠癌化疗的现状。近年来抗癌药和甲酰四氢叶酸钙联合应用,多少取得了令人振奋的效果。另一方面,对治愈性切除病例的手术后辅助化疗也进行了许多研究,与单独手术病例相比是否明显提高大肠癌的生存时间?目前尚未定论。最近的研究表明大肠癌的术后辅助化疗相当有效。

一、单一药物化疗