

SHI YONG E XING ZHONG LIU
ZONG HE ZHI LIAO

实用恶性肿瘤

综合治疗

王文颖 主编
崔永联

青岛出版社

SHI YONG E XING ZHONG LIU
ZONG HE ZHI LIAO

实用恶性肿瘤 综合治疗

主 编	王文颖	崔永联
副主编	张汉祥	王正琪
	董合臣	张宗春

青岛出版社

鲁新登字 08 号

责任编辑 胡维华
李 恒
封面设计 关守信

实用恶性肿瘤综合治疗

王文颖 崔永联 主编

*

青 岛 出 版 社 出 版
(青 岛 市 徐 州 路 77 号)

邮 政 编 码: 266071

新华书店北京发行所发行

青岛华信印刷厂印刷

*

1996 年 11 月第 1 版 1996 年 12 月第 1 次印刷

32 开(850×1168 毫米) 19.375 印张 2 插页 470 千字

印数 1—5110

ISBN 7-5436-1309-3/R·72

定价: 25.00 元



序

李树玲

恶性肿瘤是严重危害人民健康和生命的疾病,它在人类总的死亡原因中已经位居前列。为保障人民健康,积极采取有效措施以控制其发生和发展,从而提高恶性肿瘤患者的生存率,是临床医务工作者的当务之急。

临床治疗是控制恶性肿瘤的重要策略之一,是一项极其复杂的工作,因为恶性肿瘤的类型不一,生物特性各异,非单一治疗方法所能控制。临床医生首先必须充分掌握不同肿瘤的生长及扩展规律,针对具体情况,采用恰当的最佳方法来进行治疗,方能取得满意的效果。近年来国内外治疗恶性肿瘤的疗效之所以能够有所提高,其主要原因即在于此。

综合治疗是根据病情需要,有选择地将常用的手术、化疗、放疗和生物治疗等方法有机地结合起来而采用的治疗方法,其突出的优点在于既可适用于好发血行转移肿瘤的局部与全身治疗相结合,又可用于较常出现局部复发肿瘤的放疗与手术治疗相结合等,是当前治疗恶性肿瘤效果较好且最受推崇的治疗方法。

王文颖、崔永联主编的《实用恶性肿瘤综合治疗》一书,着重临床实用,以肿瘤的综合治疗为重点,充分反映了当前国内外在诊治恶性肿瘤方面的新进展,值得称赞。本书内容充实,资料丰富,文字通俗易懂,便于阅读,也便于掌握,可供广大临床工作者参考,是一部具有实用价值的临床参考书籍。本书的出版发行,对提高基层医务人员的肿瘤诊治水平,将会发挥积极的作用。

前 言

王文颖

癌症不是一个单一疾病,而是一大类疾病。各种癌肿既有共性的一面,又有各自独立的特点。半个世纪以来,肿瘤医学虽已取得较大进展,但就新发现的病例而言,中晚期病例仍然占大多数,广大患者依然感到悲观失望,谈癌色变。

自改革开放以来,全国出现“全民治癌”的新动向,这个势头有喜也有忧,喜的是大家都在“关心”肿瘤,忧的是多数治癌医生缺乏肿瘤学科的基本知识,表现在误诊率高和治疗措施不当,致使很多病人失去最佳治疗时机,深感痛惜。本书旨在普及和推广肿瘤学科的基础临床知识,使广大肿瘤患者能得到及时合理的治疗,减少伤残,提高治愈率。

本书以实用为基本点,以综合治疗为目的,集当今肿瘤临床之精华,综合国内外肿瘤学的新理论、新概念、新技术和新进展为一体,体现内容的科学性、先进性和实用性,内容丰富全面,可供广大临床工作者参考。由于水平所限,难免有不足之处,殷望同道和读者批评指正。

目 录

第一部分 总 论

第一章 抗肿瘤药物分类及其作用机理	(3)
第一节 烷化剂	(5)
氮芥(5) 环磷酰胺(6) 异环磷酰胺(7)	
甘磷酰芥(7) 苯丙氨酸氮芥(8) 苯丁酸氮芥(8)	
白消安(9) N-甲酸溶肉瘤素(9) 噻替哌(10)	
卡氮芥(11) 环己亚硝脲(11) 甲环亚硝脲(12)	
噻啶亚硝脲(12)	
第二节 抗代谢药	(13)
甲氨喋呤(13) 氟脲嘧啶(14) 氟脲嘧啶脱氧核苷(15)	
优福定(15) 阿糖胞苷(16) 硫嘌呤(16)	
第三节 抗肿瘤抗生素	(17)
阿霉素(17) 表阿霉素(18) 柔红霉素(18)	
更生霉素(18) 争光霉素(19) 平阳霉素(20)	
丝裂霉素(22) 米托蒽醌(22) 吡喃阿霉素(23)	
第四节 抗肿瘤植物碱类	(23)
长春碱(23) 秋水仙碱(24) 长春新碱(24) 长春花碱	
酰胺(25) 三尖杉酯碱(26) 喜树碱(26) 紫杉醇(27)	
第五节 鬼臼素类	(28)
鬼臼乙叉甙(28) 鬼臼噻吩甙(29)	
第六节 杂 类	(29)
氮烯咪胺(29) 顺氯氨铂(30) 卡铂(31)	
甲基苄肼(32) 六甲嘧胺(32) 丙脒脲(33)	
左旋门冬酰胺酶(33)	
第七节 其 他	(34)

三苯氧胺(34) 氮苯哌酮(35) 甲孕酮(35)

白细胞介素-2(36) 干扰素(36) 粒细胞集落刺激
因子(37) 粒巨细胞集落刺激因子(38)

第二章 恶性肿瘤的综合治疗	(40)
第一节 为什么要综合治疗	(40)
第二节 综合治疗的方法	(43)
第三章 化学治疗的原则、适应症和禁忌症	(62)
第一节 化疗前准备	(62)
第二节 化疗的适应症	(63)
第三节 化疗的禁忌症	(63)
第四节 化疗的种类	(64)
第四章 化疗方案的选择与制订	(68)
第一节 化疗缓解率不高的原因	(69)
第二节 药物的选择	(70)
第三节 化疗的方法与技巧	(74)
第四节 综合治疗	(84)
第五章 化学治疗中的主要毒副反应及处理	(88)
第一节 分 类	(88)
第二节 常见毒副反应的处理	(89)
第六章 外科治疗的原则和适应范围	(99)
第七章 放射治疗的原则和适应范围	(108)
第八章 恶性肿瘤的生物学治疗	(123)
第九章 恶性肿瘤的介入放射学治疗	(133)
第十章 肿瘤的冷冻治疗	(139)
第一节 病理生理变化	(139)
第二节 物理特性和操作方法	(140)
第三节 临床应用	(142)
第四节 并发症及处理	(146)

第十一章 肿瘤的中医治疗..... (147)

第二部分 各 论

第一章 头颈部肿瘤..... (157)

第一节 颅内肿瘤..... (157)

第二节 涎腺肿瘤..... (173)

第三节 鼻咽癌..... (181)

第四节 鼻腔与鼻窦恶性肿瘤..... (191)

第五节 扁桃体癌..... (200)

第六节 口腔癌..... (204)

第七节 喉 癌..... (215)

第八节 甲状腺癌..... (228)

第二章 胸部肿瘤..... (240)

第一节 原发性支气管肺癌..... (240)

第二节 食管癌..... (257)

第三节 纵隔肿瘤..... (273)

第四节 胸膜肿瘤..... (282)

第三章 消化道肿瘤..... (285)

第一节 胃 癌..... (285)

第二节 原发性肝癌..... (300)

第三节 壶腹周围癌(包括胰头癌)..... (321)

第四节 大肠癌..... (326)

第四章 妇科肿瘤..... (345)

第一节 子宫颈癌..... (345)

第二节 子宫体癌..... (361)

第三节 卵巢恶性肿瘤..... (370)

第四节 外阴癌..... (383)

第五节 恶性滋养细胞肿瘤..... (387)

第五章 泌尿生殖系统肿瘤	(397)
第一节 肾 癌.....	(397)
第二节 膀胱肿瘤.....	(408)
第三节 前列腺癌.....	(428)
第四节 睾丸肿瘤.....	(440)
第六章 多发性骨髓瘤	(450)
第七章 恶性淋巴瘤	(459)
第八章 乳腺癌	(478)
第九章 骨及软组织肿瘤	(504)
第一节 骨肉瘤.....	(504)
第二节 尤文氏肉瘤.....	(515)
第三节 软组织肉瘤.....	(519)
第十章 皮肤肿瘤	(536)
第一节 皮肤癌.....	(536)
第二节 恶性黑色素瘤.....	(543)
第十一章 其 他	(551)
第一节 癌症疼痛治疗.....	(551)
第二节 癌症并发症的治疗.....	(563)
附录 I 恶性肿瘤的临床疗效评定标准	(603)
一、实体瘤的疗效标准	(603)
二、非实体瘤的疗效标准	(604)
附录 II 体力状况(PERFORMANCE STATUS,PS)	
分级标准.....	(605)
附录 III 体表面积算法	(606)
一、计算公式	(606)
二、mg/kg 换算体表面积法	(606)
附录 IV 抗癌药物的缩写字母与中英文名称对照	(607)

第 一 部 分

总 论

第一章 抗肿瘤药物分类及其作用机理

抗肿瘤药物的合理应用,是决定治疗成败的关键。临床医生必须掌握肿瘤、宿主和药物三方面有关的知识及其相互关系,要具备良好的临床素质;应熟悉肿瘤的来源、组织学转移、生化特点,机体的免疫状态,器官的储备能力,抗肿瘤药物的药理学知识(如药物的作用原理、细胞动力学特点以及药物在体内的活性、代谢、分布、血液中的浓度及存留时间等)。抗肿瘤药物要求对瘤细胞有高度的亲和力和致死性,对宿主无毒性反应(事实上达不到上述要求)。因此,对抗瘤药物的选择只能根据正常细胞和癌细胞在生化代谢上和生物学上的不同及在增殖动力学上的不同加以选择。

20 世纪 60 年代以来,随着分子生物学和对超微结构研究的进展,对细胞动力学有了较深入的了解,并为肿瘤治疗提供了理论依据。细胞动力学的主要内容包括细胞群体的生长、繁殖、分化、游走、死亡等运动变化规律。一个细胞从分裂结束到下一次的分裂终止称为一个周期或一个细胞增殖周期。细胞在增殖过程中需经过 G_1 期、S 期、 G_2 期、M 期 4 个时期,并一分为二进行繁殖。在细胞增殖周期中,又分间期和丝裂期。间期包括 G_1 、S 和 G_2 期,为细胞增殖的准备阶段。 G_1 期为 DNA 合成前期,此期主要合成 RNA 和蛋白质,接受细胞分裂信息,为合成 DNA 所需的各种酶做好准备。 G_1 期所需时间不定,自数小时至数天不等,它决定着细胞的生长速度。S 期为 DNA 合成期,只要 DNA 合成,细胞就能顺利通过周期,因此也是化疗杀伤瘤细胞重点阶段。S 期所需的时间为 5~30 小时,最长约 60 小时。 G_2 期为 DNA 合成后期,此期根据 DNA

的模板通过转录作用,继续合成 RNA 和蛋白质并为有丝分裂做好准备,此期约需 2~3 小时完成。M 期即细胞分裂期,将倍增的染色体平均分成含有遗传信息的两个子细胞,此期需 0.5~1.5 小时完成。细胞分裂完成后一般只有部分进入 G_1 期开始第二周期繁殖,其余的暂时处于 G_0 期休止状态。肿瘤细胞中有两种增殖能力不同的细胞,一种具有无限的增殖能力称干细胞,而另一种只能增殖有限次数而消失。

瘤细胞的生物学特性不同,有快速生长和慢速生长之分,因此各种肿瘤的倍增时间并不一致。理论上细胞复制一次瘤细胞应增加 1 倍,实际倍增时间远比增殖周期要长。与此相关的还有瘤细胞增殖在瘤细胞总数中所占的比例——也称增殖比率,受肿瘤体积或瘤细胞负荷的影响,肿瘤体积越大,生长比相对降低,因为:①细胞完成有丝分裂后,部分子细胞不再增殖而处于休止状态(G_0 期),只有在适当的刺激条件下,才能重新进入周期。处于 G_0 期的细胞对化疗不敏感,是影响化疗效果和导致复发的重要根源。②一个肿瘤内含有不同的细胞亚群,其增殖速度各异。③瘤细胞的丢失(脱落)和坏死。

抗肿瘤药物的应用,主要是破坏或干扰瘤细胞的复制过程。其中的直接破坏 DNA 的合成或抑制 DNA 复制,夺取或降低酶的活性使其失去作用;抑制有丝分裂,杀灭具有无限增殖力的干细胞。利用瘤细胞处于增殖期对药物敏感的特性将其杀灭。

抗癌药在细胞增殖期中的作用,大致分为细胞周期非特异性药物和特异性药物两大类。

(1)细胞周期非特异性药物。在细胞周期中任何时期都起杀灭作用,对非增殖期的细胞(G_0 期)也有作用,这类药物称周期非特异性药物,包括烷化剂、抗癌抗生素。

细胞非特异性药物属于大分子水平,直接破坏 DNA 合成或影响其复制功能,能杀灭增殖期中的任何瘤细胞,杀伤的强度随着

用药量的增加而增加。给药剂量的大小与临床疗效成正比,其中烷化剂是杀伤力最强的药物。由于该类药物半衰期较短,常可以大剂量、间歇给药,以一次性静脉推注为宜。

(2)细胞周期特异性药物。在细胞增殖周期中的特定时期起杀灭癌细胞作用,主要抑制 DNA 和 RNA 的合成。对 G_0 期细胞不敏感,属于小分子水平。包括抗代谢药和植物碱类。如作用于 M 期抑制有丝分裂的植物碱类药物、作用于 S 期抑制 DNA 合成或使酶失活的抗代谢类药物等。这些药物的作用常受到同期中或某一段细胞数目的限制,剂量过大并不能提高对癌细胞的杀伤力。因此,在应用细胞周期特异性药物时,最好在一定时间内持续保持恒定的血液有效浓度(血药浓度),或者反复多疗程地间歇给药,效果会比一次大剂量用药好。

抗肿瘤药物对癌细胞的作用为一级动力学杀伤,一定的药物浓度只能杀伤一定百分比的癌细胞而不是全部。临床上可测到的癌细胞负荷量约 1 克,相当于 1×10^9 个癌细胞。即使抗癌药能杀伤 99%~99.9% 的癌细胞,也只能减少 2~3 个对数的癌细胞,仍有 10^6 的癌细胞数未被杀灭,因此单用化疗的手段不易将癌细胞完全消除,需要有多学科和多方法的综合治疗共同完成。

Skipper (1972) 把抗癌药物分成 4 组,即烷化剂药物、抗代谢类药物、抗癌抗生素类药物、生物碱类药物。现就其作用和机理及用法、用量分述如下。

第一节 烷 化 剂

氮芥(盐酸氮芥 HN_2)Chlormethine, Nitrogen mustard

【作用与用途】对肿瘤细胞有抑制作用,可用于恶性淋巴瘤、肺癌、头颈部癌等。

【用法】静脉注入:0.1mg/kg,每周 2~3 次,总量 30~60mg

为1个疗程。

胸腹腔注射：每次5~10mg，每周1次，一般不超过4~5次。
(以上均稀释后用)

【毒性反应】毒性反应大，对皮肤粘膜有强烈刺激，漏药时可致局部坏死。反复注射后引起栓塞性静脉炎。胃肠道反应：恶心、呕吐、腹泻。骨髓抑制：白细胞和血小板减少。其他：头昏、乏力、睾丸萎缩等。

环磷酰胺(环磷氮芥，安道生，癌得星 CTX)Cyclophosphamide

【药物作用】本品为一种潜在型氮芥类药物，未经代谢时无抗肿瘤活性，进入体内后需先经肝脏微粒体氧化酶代谢，其代谢物之一醛磷酰胺在癌组织中很快分解成磷酰胺氮芥，发挥其选择性抗癌作用，广谱、细胞周期非特异性药物。

主要作用于G₂期细胞。本品口服吸收良好，1小时后血药浓度达峰值，然后迅速下降T_{1/2}为3~4小时，主要从尿中排泄，48小时内排出量为36%~99%。

【适应范围】对何杰金氏病、非何杰金氏淋巴瘤疗效显著；对急性白血病、多发性骨髓瘤、睾丸精原细胞瘤有较好疗效；对肺癌、乳腺癌、卵巢癌、膀胱癌、横纹肌肉瘤、神经母细胞瘤、头颈部肿瘤和胸腹部肿瘤等也有效。

【剂量与用法】静注：200mg/次，每日或隔日1次，溶于10ml生理盐水中推注，总量8~10g为1个疗程。也可用中剂量法600~1200mg/次，7~10天1次，总量8~10g；口服：100mg/次，每日3次，总量同上。

【不良反应】可见有骨髓抑制、白细胞及血小板下降，出血性膀胱炎较为突出，特别是儿童发生较多。先尿频，后排尿困难，最后可出现血尿；常有脱发现象；偶有腹泻及肝肾功能不良、色素沉着等。

异环磷酰胺(IFO)Ifosfamide

【作用与用途】为环磷酰胺的异构体,广谱抗肿瘤药,与其他抗肿瘤药不易产生交叉耐药性。适应症同环磷酰胺,但治疗指数优于环磷酰胺,对恶性淋巴瘤、肺癌、乳腺癌、睾丸肿瘤、卵巢癌、头颈部肿瘤和肉瘤等均有较好的疗效。由于对泌尿系统毒性较大,必须与尿路保护剂 Mesna 合用,同时注意水化和碱化尿液。

【用法与用量】静注:每日 $1.2\text{g}/\text{m}^2$,静脉滴注 $\times 5$ 天,3~4周重复,或按 $50\sim 60\text{mg}/\text{kg}/\text{日}$,2~3天,4周重复,静注浓度不超过4%。或 $60\sim 90\sim 150\text{mg}/\text{kg}$ 一次大剂量给药。给药前要水化+ Mesna $400\text{mg}/\text{m}^2$ i.v,以后5天 $1200\text{mg}/\text{m}^2$ 每日一次 $\times 5$ 。

【毒性反应】可发生消化道反应、脱发、出血性膀胱炎、白细胞减少。

甘磷酰芥(M_{-25})Glyciphoramide

【作用与用途】本品系合成的甘氨酸磷酰氮芥化合物,为一种金属环磷酰胺的衍生物。但其作用与环磷酰胺不完全相同。在10种动物实验性肿瘤中有5种显示出不同程度的抑制作用。

【临床适应范围】①对恶性淋巴瘤、特别是非何杰金氏淋巴瘤有较好的疗效。②对乳腺癌亦有相对疗效,可作为Ⅱ线药物使用。③对其他肿瘤如小细胞肺癌、子宫肉瘤和急、慢性白血病也有效。④局部用药对乳腺癌引起的溃疡有显著疗效。对子宫颈癌也有一定疗效,Ⅰ期临床试验有效率为45.2%。

【用法与用量】口服:成人每日 1g ($20\text{mg}/\text{kg}$),分2次口服,每周用药4天,休息3天。亦可连续服用,总量20g左右为1个疗程。

局部用药:用20%甘磷酰芥二甲亚枫(Ponso)溶液,硅霜软膏或粉剂涂于肿瘤溃疡处,每日1~2次。

【毒性反应】①胃肠道反应:食欲减退、恶心,少数有呕吐。②骨

髓抑制：可出现白细胞和血小板减少，但骨髓抑制出现较晚，故应用时应特别注意。

苯丙氨酸氮芥(PAM)Phenylalanine mustard

【作用与用途】本品对多种动物肿瘤均有显著抑制作用，其左旋体效应较强(L-PAM)。

主要适应：①对乳腺癌、卵巢癌、慢性淋巴细胞和粒细胞白血病、恶性淋巴瘤、多发性骨髓瘤有效。②动脉灌注治疗肢体恶性肿瘤如恶性黑色素瘤、软组织肉瘤和骨肉瘤有较好的疗效。

其左旋体溶肉瘤素主要适应：①对睾丸精原细胞瘤疗效最好，有的病例可控制10年以上。②对恶性淋巴瘤、特别是网状细胞肉瘤疗效也较突出。③对多发性骨髓瘤、胸腺瘤、尤文氏瘤等也有效。④腹腔注射对由卵巢癌、胃癌引起的腹水有短暂的控制作用。

【用法】左旋苯丙氨酸氮芥(米法兰 MEL)：口服 0.25mg/kg (10mg/m²)，每日1次，共4天；每间隔6周重复。

苯丙氨酸氮芥用法：①口服：每次剂量50mg(1.0mg/kg)，每周服药1次，总量150~250mg为1个疗程。②静注：0.6mg/kg，以生理盐水10~20ml溶解，1个疗程总量为150~250mg。

【毒性反应】①胃肠道反应：多数病人在服药后数小时有恶心、呕吐和食欲减退，严重者可持续1~2天。②骨髓抑制：主要为白细胞及血小板下降。

苯丁酸氮芥(瘤可宁 CLB)Chlorambucil

【作用与用途】作用与环磷酰胺近似，对慢性淋巴细胞白血病疗效较好，对恶性淋巴瘤、卵巢癌等也有一定的疗效。

【用法与用量】每日0.1mg/kg，口服，1个疗程总量300~500mg，维持量0.03~0.1mg/kg。

【毒性反应】胃肠道反应比氮芥轻。