

肿瘤学进展-化学治疗

1964

吳 桓 兴 主 編

上海科学技术出版社

肿瘤学进展——化学治疗

吳桓興 主編

吳桓興 黃量 韓銳
王振綱 孫燕 周際昌 編著

上海科学技术出版社

內 容 提 要

本书主要内容为介绍近年来恶性肿瘤化学治疗基础和临床研究的新成就,并对研究现状和发展前景作概括性讨论。本书作者根据这方面实验及临床研究工作中的经验和体会并结合大量文献资料,对药物合成、实验治疗、药理作用、临床试用等方面提出一些观点和方法。

本书共分十章,包括绪论、合成方面的动向、实验研究方法、各种抗肿瘤药物的药理作用和临床评价、新药临床试用的方法、给药途径的进展、各种肿瘤的治疗现状及对发展趋势的展望。本书可供药物合成、药理研究工作者及临床医师参考。

肿瘤学进展——化学治疗

吴 恒 兴 主 编

上海科学技术出版社出版 (上海瑞金二路450号)

上海市书刊出版业营业许可证出093号

大东集成联合印刷厂印刷 新华书店上海发行所发行

开本 850×1156 1/32 印张 12 16/32 排版字数 316,000

1965年1月第1版 1965年1月第1次印刷

印数 1—8,000

统一书号 14119·653 定价(科七) 2.10 元

前 言

由于几年来参加肿瘤化学治疗工作的体会，中国医学科学院从事合成、药理、临床等方面工作的一些同志，在共同协作的过程中，觉得有必要对近年来肿瘤化学治疗研究的新成果和发展前景作概括性的介绍，并提出我们的一些观点和方法，供从事有关工作的研究人员和临床医师参考，并希望通过它得到国内同志们的帮助、指导。这就是我们编写本书的目的。

本书不准备对抗肿瘤药物作一般性介绍，而是从对药物治疗发展历史、现状、总的评价和展望开始，对合成动向与寻求新药的途径，实验研究的方法，各种常用抗肿瘤药物的药理、机制、临床评价，临床试用新药的方法，给药途径和方法的进展，各种肿瘤临床化学治疗的现状等方面加以介绍和讨论。为了说明这些新的成果和提出一些观点方法，我们将尽量包括一些具体资料。在结论里，将着重对发展前景再作讨论。

由于近代肿瘤化学治疗是一门十分年轻的学科，包括的知识领域十分广泛；而笔者从事这方面工作的年资有限，理解不全面、甚至错误的地方可能很多，深望读者和前辈们提出批评，指导。

吴恒兴 1964年1月

目 录

第一章 緒 論	吳桓兴(1)
一、恶性肿瘤治疗的现状	1
二、肿瘤药物治疗的发展过程	5
三、肿瘤化学治疗的现状和发展方向	9
1. 现有临床常用抗肿瘤药物的分类及主要缺点	9
2. 由姑息性治疗向根治性治疗过渡	11
3. 发展方向	11
第二章 肿瘤化学治疗中合成药物的进展和动向	黄 量(14)
一、烷化剂	14
1. 氮芥化合物	15
(1) 脂肪氮芥	16
(2) 芳香氮芥	17
(3) 芳香脂肪氮芥	19
(4) 带有杂环的氮芥	20
(5) 代谢物或类代谢物氮芥	21
(6) “潜伏化”氮芥	30
(7) 连接于杂原子的氮芥	33
(8) 单氯乙胺基化合物	33
(9) 硫芥	34
2. 乙烯亚胺类	35
3. 磺酸甲酯类	39
4. 环氧衍生物及其他类型烷化剂	40
二、抗代谢物	42
1. 抗嘧啶类	43
(1) 卤代嘧啶	43
(2) 氮杂嘧啶	44

(3) 氨基嘧啶及其他	45
2. 抗嘌呤类	46
3. 抗叶酸类	52
4. 糖类的代謝物	53
5. 其他抗代謝物	54
三、激素类	55
四、其他类	57
1. 含氮化合物	57
2. 杂环化合物	59
3. 非含氮化合物	64
4. 金属絡合物	65
五、結 語	66
第三章 肿瘤实验治疗的研究	韓 銳(73)
一、肿瘤实验治疗常用方法的评价	73
二、实验設計及影响疗效的一些因素	82
1. 实验設計問題	82
2. 影响动物移植性肿瘤生长的一些条件	87
(1) 动物的种系因素	87
(2) 癌源的质和质量	89
(3) 接种条件	90
(4) 移植性肿瘤的感染	90
三、新抗肿瘤药物的临床前药理研究	91
1. 急性毒性	93
2. 亚急性毒性	93
3. 局部刺激作用	94
第四章 烷化剂	韓 銳(100)
一、烷化剂的定义	100
二、烷化剂的发现历史	101
三、烷化剂的作用机制	104
1. 氮芥	106
2. 乙烯亚胺类化合物	111
3. 馬利兰	113

4. 双环氧化合物	113
四、烷化剂在体内的代谢	114
五、寻找新烷化剂的途径	118
六、烷化剂的临床应用	123
七、結 語	134
第五章 抗肿瘤抗代谢物 王振綱 孙 燕 (140)	
一、前 言	140
二、抗代谢物作用假說	141
三、抗代谢物的分类与药理作用及临床评价	142
(一) 嘌呤类抗代谢物	142
1. 6-巯基嘌呤	142
2. 硫代鳥嘌呤及其核甙	148
3. 8-氮杂鳥嘌呤	150
4. 其 他	153
(二) 嘧啶类抗代谢物	153
1. 6-氮杂尿嘧啶及其核甙	154
2. 5-氟尿嘧啶	156
3. 5-氟脱氧尿嘧啶核甙及核甙酸	166
4. 5-碘脱氧尿嘧啶核甙及5-碘脱氧胞嘧啶核甙	167
(三) 叶酸类抗代谢物	168
(四) 谷氨酰胺类抗代谢物	175
(五) 其 他	178
1. 烏拉坦	178
2. 抗葡萄糖代谢物	180
3. 抗维生素类	180
四、結 語	181
第六章 激素、抗菌素、植物药类及其他 王振綱 孙 燕 周际昌 (188)	
一、激 素	188
1. 雄性激素	188
2. 雌性激素	190
3. 黄体激素	193
4. 促肾上腺皮质激素和肾上腺皮质激素	193

二、抗菌素	196
1. 放綫菌素 A 及 C	196
2. 放綫菌素 K	197
3. 放綫菌素 D	197
4. Аурантин	199
5. Mitomycin C	202
三、植物药	207
1. 长春花生物碱	208
2. 秋水仙碱	216
四、其 他	218
1. Maematoporphyrin-Hg	218
2. 甲基乙二醛双(咪唑)	220
3. o, p'DDD(二氯苯二氯乙烷)	222
4. 鎘胺羧絡合物	223
第七章 抗肿瘤药临床试用的方法問題	孙 燕(228)
一、临床試用新药的必要条件	229
1. 药物方面的資料	231
2. 临床資料	232
3. 試用单位需有专门人員負責	232
二、試用步驟和方法	233
第一阶段: 調整剂量	234
第二阶段: 初步試用	237
第三阶段: 与常用药物比較	247
第四阶段: 确定在綜合治疗中的地位	249
三、疗效的判定	255
1. 对疗效判定指标的必要要求	256
2. 现有的判定指标	258
3. 特殊肿瘤的判斷指标	261
4. 統計学处理	263
四、一些問題的討論	264
1. 化学治疗的反作用	264
2. 剂量、疗效与毒性的关系	265

3. 关于个体差异与肿瘤-剂量曲线	267
4. 怎样对待个别有效病例的问题	267
五、结 论	268
第八章 给药途径和方法方面的进展	孙 燕(274)
一、给药途径的选择	274
二、常用给药途径	277
三、腔内注射	278
1. 胸腹腔及心包腔内注射	278
2. 脊髓腔内注射	280
3. 膀胱内注射	280
4. 肠腔内注射	281
四、动脉注射	281
1. 方法	281
2. 药物选择	285
3. 给药方式	287
4. 动脉注射的并发症	289
5. 动脉注射的禁忌症	291
6. 临床结果及评价	291
五、区域性灌注(或称分离灌注)	298
1. 器械	298
2. 所用药物及灌注部位	300
3. 区域性灌注的并发症及处理	301
4. 区域性灌注的适应症	302
5. 禁忌症	302
6. 临床疗效及评价	303
7. 存在的问题	304
六、其他给药途径	307
第九章 恶性肿瘤化学治疗的临床应用现状	孙 燕(313)
一、网织内皮系统肿瘤	314
1. 急性白血病	314
2. 慢性白血病	319
3. 恶性淋巴瘤	322

4. 多发性骨髓瘤	326
二、生殖系统肿瘤	328
1. 女性绒毛膜上皮癌	328
2. 卵巢癌	329
3. 子宫颈癌	331
4. 子宫体癌	331
5. 睾丸肿瘤	332
6. 前列腺癌	333
三、乳腺癌	334
四、肺癌	343
五、消化道癌	349
1. 食管癌	350
2. 胃癌	350
3. 结肠癌和直肠癌	352
4. 原发性肝癌	354
5. 胰腺癌	354
六、泌尿系统恶性肿瘤	355
1. 肾母细胞瘤	355
2. 肾 癌	355
3. 膀胱癌	356
七、其他肿瘤	356
1. 头颈部癌	356
2. 恶性黑色素瘤	357
3. 神经母细胞瘤	358
4. 视网膜母细胞瘤	359
5. 肾上腺皮质癌	359
6. 软组织及骨肉瘤	360
八、结 语	360
第十章 結論: 肿瘤化学治疗研究的发展趋势	韓 銳(369)
附 录	376

第一章 緒 論

吳 桓 兴*

一、恶性肿瘤治疗的现状

对肿瘤的有效防治措施和其他疾病一样，要求对他的病因发病机制有一定基本的認識。我們常常听到有些人談論：似乎由于近代医学还没有完全弄清楚肿瘤的病因，至今对肿瘤的各方面依旧茫然无知，在防治上也就毫无办法。不但广大群众中有这种誤解，甚至有少数从事其他学科的医务工作者也认为目前对肿瘤的病因都仅仅是些假說，还都缺乏必要和确切的資料来証实。在这种不正确認識的影响下，一些完全有治愈希望的早期病人也因此而缺乏信心，甚至拒絕接受根治性治疗。同样原因，許多肿瘤患者的亲友和家属常常要求我們对病人保密，不愿告訴患者病情的真实情况。这样，对完成有效的治疗和充分取得患者密切的配合都带来相当大的困难。

虽然我們目前还未能最后解决所有肿瘤的病因問題，但近25年来通过长期的临床观察和动物实验，在寻找肿瘤的致病因素方面已积累了大量丰富的資料。并且找出了千百种化学性、物理性和生物性的致癌物质，其中有不少对防治肿瘤具有重要意义。例如多数工业性或职业性癌的致病因素以及引起肿瘤的条件等已很明确，并可通过加强劳动保护的措施来达到預防的目的，因此这类肿瘤的发病率已經很低。就是那些目前还没有找出确切因素，即

* 中国医学科学院肿瘤研究所日坛医院，北京。

在临床上被称之为“自发性肿瘤”的，有很多也已从大量的资料中找出了重要的线索，可以大致归纳为外界和内在的二方面因素。外界因素如生活及饮食习惯、感染和创伤引起的慢性刺激等。内在因素如内分泌失调、神经功能紊乱及某些器官或组织的先天易感性等等。例如大家都知道包皮垢可能是引起阴茎癌及子宫颈癌的病因，口腔卫生不良和锐齿慢性刺激往往是否癌的诱发因素，而肺癌可能是由于肺部慢性感染和长期吸烟所致，肝、结肠、直肠及膀胱寄生虫感染也是促进这些部位生癌的原因之一等等。但是另一方面我们也看到：并不是所有具备上述条件的人都会发生肿瘤，而只是一小部分人才会致病。因此目前看来很可能这些外界因素要通过一定内在条件才能发挥他们的作用。当然这在临床研究上有很多困难，不象在动物中所得到的资料那样肯定。但是这样的工作也取得了一定成果，例如目前几乎已被公认，乳腺癌的发生与内分泌失调有密切的联系。

通过以上讨论，我们也不是认为已把肿瘤的病因全部弄清楚了。在另一方面，我们还必须承认对肿瘤病因的认识要达到象对细菌性、寄生虫性、代谢性及营养失调性疾病那样的水平，还需要作很大的努力。即使是上述某些已经初步了解致病因素的肿瘤，也还有许多问题有待进一步研究。重要的问题如：一个细胞怎样在内部和外界因素的影响下，由正常逐渐变成一个恶性增生、具有扩散和转移能力的癌细胞？类似这样关键性的问题至今还未阐明。正是由于上述原因，现有的治疗方法只能尽量通过手术和放射治疗来消灭业已形成的肿瘤。但肿瘤外科技术的发展并不是建立在对癌细胞生物特性深入了解的基础上，而是主要根据肿瘤的解剖部位和扩散规律。放射治疗虽然考虑了肿瘤细胞与周围正常细胞放射敏感性的差异，并且除去直接杀伤肿瘤细胞以外，还具有一定间接作用，但实际上也没有脱出局部治疗的观点。

根治性手术和大剂量放射治疗对没有播散的局限性早期肿瘤，大多能得到令人满意的效果，并且也仍然是目前临床上的主要

治疗手段。但根据临床经验,还有不少病人在就诊时,常常已经属于晚期,甚至已到末期,因而上述根治性治疗方法存在一定困难。肿瘤细胞是从正常的体细胞恶变而来,所以在早期大多不引起强烈的机体反应,因而初起时症状很不明显,比较难于发现。这和某些细菌性疾病在早期就有剧烈的全身反应具有相当差异。此外,肿瘤生长的部位也对能否早期被发现具有决定性影响。例如生长在体表的癌就比较易于发现和有利于彻底的治疗,而多数内脏的肿瘤如胃、肺、肾脏和结肠的癌一方面不易引起病人注意,就是来到医院就诊,也需要通过耐心和细致的化验检查、X线检查、脱落细胞学及病理切片检查等才能最后确定。这样就常常有可能延误治疗。

近年来随着麻醉技术的发展、高效抗菌素的广泛应用以及处理休克等方面的提高,对肿瘤外科的发展提供了有利条件。与二十年前相比,能够切除的范围更广了,超根治性手术能更安全而顺利地进行了。可是许多条件仍然使得肿瘤学家重新对肿瘤外科的广泛切除加以考虑,例如许多生长在重要部位的肿瘤如脑瘤、肝癌等广泛切除实际上存在一定限制,因而也就不易彻底治愈;另一方面如胃癌、肺癌等由于广泛切除虽然能够治愈部分病人,但常常给病人带来严重并发症和后遗症,甚至变成残废,这些都促使许多外科学家又重新转向比较保守的手术。

放射治疗的效果也与肿瘤所在部位有关。虽然随着新的放射源的应用和放射技术的提高,目前我们已经有可能给身体任何部位的肿瘤以致死量的照射,而不引起皮肤的湿反应。但是大家知道深部肿瘤被照射的同时,其周围的正常组织也会受到一定程度的放射损伤,如果这些正常组织的敏感性高于肿瘤或与肿瘤相近,根治性照射就难于顺利进行。近年来对钴⁶⁰照射腹部以后引起的小肠严重放射性损伤受到广泛注意,甚至有人报告经过照射后发生肠穿孔的病例。

不但如此,对临床肿瘤学医师来说,最令人失望的是部分病人

經過根治性手術或全程的放射治療以後，原發腫瘤和局部淋巴結轉移已經徹底治愈，但隨後出現了遠處轉移。造成這種情況的原因可能有两方面：第一是某些腫瘤在治療前已經有了轉移，但臨床尚無明顯表現；第二是在治療過程中由於手術擠壓或降低了機體的防衛能力而造成的播散。腫瘤細胞在血流、淋巴管和組織間的成活情況是目前腫瘤學重點研究項目之一。儘管腫瘤外科學家在降低或控制手術過程中腫瘤細胞播散方面採取了很多措施，同樣，放射治療家也根據不同情況設計了照射野以盡量消滅可能存在的瘤細胞，目前仍然有不少原發瘤得到滿意控制的病例死於治療後的遠處轉移。而對着這些事實，都使腫瘤外科和放射治療學家們深切地体会到現有腫瘤治療手段的不夠滿意和具有一定限制，因而也就迫切希望藥物能够代替手術刀和放射能，根據腫瘤生物特性和病因進行全身性治療，從而治愈多數已經形成或正在形成的腫瘤。

最後我們還要提一下關於機體防衛機制的問題。雖然根據目前的了解，機體的防衛機制對腫瘤治療來說，不象對細菌性疾病那樣具有決定性意義，但愈來愈多的人注意到這是一個不可忽視的因素。無疑地，外科手術和大面積放射治療都對機體是一種打擊，會影響機體的防衛機制。實驗研究已經證明免疫因素對某些腫瘤的生長速度和轉移灶的成立有一定影響，所以在臨床上必須注意。應當千方百計地避免在消滅局部腫瘤時過分地損傷病人的機體抵抗力，以致促進腫瘤的播散。在十五年前，絕大多數臨床腫瘤學家還認為：任何能够切除的局限性腫瘤，不論病人情況如何和腫瘤的發展趨向如何，都應當立即切除以爭取 100% 治愈率。但很多學者注意到有一部分正在迅速發展的早期病例這樣治療後，常會在短期內復發或出現廣泛轉移。目前從腫瘤病理生理學觀點解釋：腫瘤在體內不是直線長大，而是具有一定階段性，在一定時期機體的抵抗力與腫瘤處於相對平衡狀態，腫瘤的生長也就較慢，而在另一時期機體的防衛能力處於劣勢，腫瘤也就增大較快。許多學者

认为在后一种情况下，手术和大剂量放射治疗都有可能給机体以更大打击，因之反而对肿瘤的发展和播散有利。这在1962年第八届国际肿瘤會議上已經成为一项专题討論的課題，称之为“宿主和肿瘤的关系”，正說明目前大家对这方面問題的重视。不少人設想：当肿瘤正在处于迅速发展，机体的防卫机制較差的阶段，即使是从表面上看来完全有可能切除的肿瘤，也应考虑首先进行小剂量照射或化学治疗，待机体抵抗力得到一定程度的恢复后再进行彻底手术，这将有可能进一步提高肿瘤治愈率。

以上我們討論了目前肿瘤治疗的现状，并指出了手术和放射治疗的缺点和我們面对的困难，但并不是否定这些治疗手段在目前临床上的地位。适当地应用手术和放射治疗，单纯或綜合，能够治愈相当部分的病例。我們只是說，应当积极鼓励化学治疗的进一步发展，以便在短期内提高肿瘤的治愈率，达到多数其他疾病的治疗水平。

二、肿瘤药物治疗的发展过程

很多人常把药物治疗看为在手术和放射治疗以后发展起来的新方法，其实只要温习一下医学历史，就可以发现远在几千年前，几乎是在医学史的开始年代，人們就开始应用药物来治疗肿瘤。

埃及草紙时代(Ebers Papyrus) (公元前1500年)就已有記載应用砷化物制成的油膏治疗有潰瘍的“肿瘤”。到了公元前400年希波克拉底(Hippocrates)的时代，对肿瘤已經有了比較确切的認識，那时主要应用腐蝕剂治疗，并且說明只有身体表面的肿瘤可以治愈。一直到公元后150年盖伦(Galen)时代，都主要为应用外用藥进行治疗。

自盖伦时代起一直到十九世紀，由于体液学說在欧洲医学中盛行，人們把肿瘤看成一种全身性疾病。当时认为肿瘤的病因是由于“黑胆汁”的凝聚、淤滯而成，任何可以使“黑胆汁”流通和由大便

或尿排出的药物，都可有治疗作用，因之内服药开始广泛应用，而应用最多的为飲食疗法和泻药。

自 1858 年魏尔啸(Virchow)創立了細胞病理学和肿瘤的組織发生学說，外科治疗取代了药物治疗而占主要地位。

在魏尔啸以前相当长的年代里，都停留在以内科治疗为主的阶段，人們想尽一切办法来糾正这种“体液失調”。当时应用的有无机物和有机物，也有植物提取物和人的排泄物。无机物中以砷制剂、銻制剂、汞制剂和鉛制剂应用最多，一般都可引起强烈的消化道反应甚至中毒，当时认为通过这些反应可以治愈肿瘤。在有机物中，蜜制的車前子，水芹与蛋清的混合物，溶化的羊毛，加盐的苧麻子，海蟹烧成的灰，以及人粪便的制剂称之为“Botryon”等等。这些药物在当时都曾被认为“具有破坏肿瘤的作用”的有效药物而风行一时。

如果我們分析一下当时得出这种印象的原因，主要有三方面因素：第一是診斷不正确，由于当时还没有显微鏡和形态病理学，人們常有可能把其它肿块例如梅毒的树胶肿当作肿瘤，而我們知道砷制剂和銻制剂、汞制剂对梅毒都有相当疗效，可使肿块明显縮小。其次，有些药物如在 16~17 世紀在欧洲常用的毒芹类植物，对肿瘤就有一定暂时性抑制作用。而对于少数淋巴瘤和慢性粒細胞白血病，砷制剂也可有一定治疗效果。第三，有些肿瘤如淋巴瘤、乳腺癌和絨毛膜上皮癌可有自发緩解。我們提一下医学历史上人們用过的种种药物，还有一种意义，就是可以从中吸取教訓，因为在今天有时仍然可以听到有些药被人当成“新发现”而提出；例如十几年前，在英国，尿的提取物 H₁₁ 就曾轰动一时，被认为可以治疗各种肿瘤，而实际并无任何效果。

近几十年来，特别是随着肿瘤生物化学的发展和代謝障碍学說、化学致癌和病毒病因学說的建立，同时人們看到外科治疗和放射治疗的限制和缺点，对药物治疗又寄予新的期望，于是肿瘤化学治疗又被认为是解决肿瘤問題的新方向。

一般认为,1865年 Lissauer 应用 Fowler 氏溶液治疗肿瘤是近代化学疗法的最早尝试。1896年 Beatson 应用卵巢切除治疗晚期乳腺癌,1941年 Huggins 应用雌性激素治疗前列腺癌获得肯定疗效,为肿瘤的内分泌治疗奠定了基础。自从本世纪四十年代以来, Gilman 及 Philips 等应用烷化剂氮芥治疗造血系统肿瘤以来,恶性肿瘤的化学治疗有了很大的发展。1948年 Farber 应用抗叶酸制剂治疗儿童急性白血病,通过阻断肿瘤细胞核酸代谢而发挥作用,为化学治疗开辟了新途径。随后1950年 Stock 等发现放线菌素的抗肿瘤作用,1953年 Burchenal 应用6-巯基嘌呤于临床,1957年 Heidelberger 合成了嘧啶类抗代谢物5-氟尿嘧啶,这些都在一定程度上扩大了化学治疗的范围,成为发展过程中新的里程碑。

据近年来的统计,目前每年合成进行动物筛选的药物有数万种,推荐于临床应用的药物也逐年增多,而在临床上具有肯定疗效的药物也不下几十种(表1-1,1-2)。

表1-1 1940~1961年临床试用的化合物种数

分 类	1940- 1941	1942- 1943	1944- 1945	1946- 1947	1948- 1949	1950- 1951	1952- 1953	1954- 1955	1956- 1957	1958- 1959	总计
噻 啉 类									2	1	3
胍 及 脲 类								2		1	3
氨基酸衍生物								2			2
异 咯 嗪 类								1		2	3
抗 叶 酸 类				1	3	6			1	1	12
抗嘌呤、嘧啶类			1		1	1	2	4	4	7	20
烷 化 剂				3	2	3	10	4	8	7	37
抗 菌 素				2		2	3	1	4	5	17
秋水仙碱			1			1	1	5			8
固醇类及激素	1	1			1	1	3	1	3	29	40
其 他				6	4	1	2	2	2	5	22
总 计	1	1	2	12	11	15	21	22	24	58	167