

泌尿系肿瘤 药物治疗学

主 编 程 跃 谢立平
副主编 马 琪

泌尿系肿瘤 药物治疗学

Anticancer therapy for urologic malignancies

主 编 程 跃 谢立平
副主编 马 琪
主 审 那彦群 周四维

人民卫生出版社

图书在版编目 (CIP) 数据

泌尿系肿瘤药物治疗学/程跃, 谢立平主编. —北京: 人民卫生出版社, 2013

ISBN 978-7-117-18693-3

I. ①泌… II. ①程… ②谢… III. ①泌尿生殖系统-肿瘤-药物治疗 IV. ①R737.05

中国版本图书馆CIP数据核字 (2014) 第027417号

人卫社官网	www.pmph.com	出版物查询, 在线购书
人卫医学网	www.ipmph.com	医学考试辅导, 医学数据库服务, 医学教育资源, 大众健康资讯

版权所有, 侵权必究!

泌尿系肿瘤药物治疗学

主 编: 程 跃 谢立平

出版发行: 人民卫生出版社 (中继线 010-59780011)

地 址: 北京市朝阳区潘家园南里 19 号

邮 编: 100021

E - mail: pmph@pmph.com

购书热线: 010-59787592 010-59787584 010-65264830

印 刷: 三河市宏达印刷有限公司

经 销: 新华书店

开 本: 787×1092 1/16 印张: 14 插页: 4

字 数: 358 千字

版 次: 2014年6月第1版 2014年6月第1版第1次印刷

标准书号: ISBN 978-7-117-18693-3/R · 18694

定 价: 49.00 元

打击盗版举报电话: 010-59787491 E-mail: WQ@pmph.com

(凡属印装质量问题请与本社市场营销中心联系退换)

编者

(按姓氏拼音排序)



- 陈善闻 浙江大学医学院附属第一医院
- 陈 忠 华中科技大学同济医学院附属同济医院
- 程 跃 宁波大学医学院附属宁波市第一医院
- 丁 莉 浙江大学医学院附属第一医院
- 董 培 中山大学医学院附属肿瘤医院
- 方 立 宁波大学医学院附属宁波市第一医院
- 管 维 华中科技大学同济医学院附属同济医院
- 胡 赟 华中科技大学同济医学院附属同济医院
- 胡嘉盛 宁波大学医学院附属宁波市第一医院
- 胡勤波 宁波大学医学院附属宁波市第一医院
- 贾晓龙 宁波大学医学院附属宁波市第一医院
- 蒋军辉 宁波大学医学院附属宁波市第一医院
- 蒋照辉 宁波大学医学院附属宁波市第一医院
- 李和明 宁波大学医学院附属宁波市第一医院
- 李 恒 华中科技大学同济医学院附属同济医院
- 刘冠琳 宁波大学医学院附属宁波市第一医院
- 罗金旦 浙江大学医学院附属第一医院
- 马 琪 宁波大学医学院附属宁波市第一医院
- 毛祺琦 浙江大学医学院附属第一医院
- 钱君海 宁波大学医学院附属宁波市第一医院
- 秦晓健 复旦大学医学院附属肿瘤医院
- 王明超 宁波大学医学院附属宁波市第一医院
- 王 薇 浙江大学医学院附属第一医院
- 王卫红 宁波大学医学院附属宁波市第一医院
- 吴 嘉 华中科技大学同济医学院附属同济医院
- 吴科荣 宁波大学医学院附属宁波市第一医院

肖文军 复旦大学医学院附属肿瘤医院
谢国海 宁波大学医学院附属宁波市第一医院
谢立平 浙江大学医学院附属第一医院
严泽军 宁波大学医学院附属宁波市第一医院
杨 凯 浙江大学医学院附属第一医院
叶定伟 复旦大学医学院附属肿瘤医院
叶章群 华中科技大学同济医学院附属同济医院
张志凌 中山大学医学院附属肿瘤医院
郑祥毅 浙江大学医学院附属第一医院
周 成 宁波大学医学院附属宁波市第一医院
周芳坚 中山大学医学院附属肿瘤医院

序 一



泌尿系肿瘤的药物治​​疗是泌尿系肿瘤综合治​​疗的重要组成部分。随着近年来对泌尿系肿瘤发生发展机制理解的不断深入,新的药物不断涌现,药物治疗在泌尿系肿瘤的治疗地位不断提高。由于国内尚缺少全面、系统介绍泌尿系肿瘤药物治疗的临床参考书,宁波大学医学院附属宁波市第一医院的程跃教授和浙江大学附属第一医院的谢立平教授组织多位专家,在繁忙的工作之余,查阅参考了大量国内外文献,结合自己丰富的临床经验,编写了《泌尿系肿瘤药物治疗学》一书,相信本书能成为广大中、青年泌尿外科医师工作中的良师益友。

我本人与程跃、谢立平两位教授相识多年,两位教授知识渊博、治学严谨,时时关注我们国家泌尿外科的发展。数年前两位教授注意到药物治疗在泌尿系肿瘤的治疗中起到了越来越多的作用,而泌尿外科医师们在忙于肿瘤手术的同时,缺一本手头翻翻就能找到合适药物治疗方案的参考书。两位教授一合计,联合几家国内泌尿系肿瘤诊治的知名中心编写了这本书,几经修改,数易其稿。我衷心感谢两位教授的辛勤努力,也希望这本书能够成为泌尿外科医师时时翻阅的“手边书”。

叶志群

序 二



由宁波大学医学院附属宁波市第一医院程跃教授和浙江大学医学院附属第一医院谢立平教授主编的《泌尿系肿瘤药物治疗学》即将付梓出版,我得以先睹为快,阅读之后颇有感慨。

对泌尿系肿瘤的治疗,过去只强调“外科手术”这一单纯手段,认为手术技巧“高超”的泌尿外科医师就是“高明”的泌尿外科医师。然而,近十余年来,泌尿系肿瘤的构成、诊断和治疗发生了巨大的变化,综合治疗已经成为泌尿系肿瘤治疗不可避免的趋势。仅仅依靠外科手术的单一方法不再能使泌尿系肿瘤得到理想的控制,只会“开刀”的泌尿外科医师也将不再是“高明”的泌尿外科医师了。

作为泌尿外科医生,我们都比较熟悉肿瘤的手术治疗。但是,对于肿瘤的药物治疗,我们则可能不甚了解。有鉴于此,程跃教授和谢立平教授主编了《泌尿系肿瘤药物治疗学》一书,该书系统地介绍了泌尿系肿瘤常用药物的作用机制、围治疗期处理、危险因素评分、临床试验、临床用药指南等泌尿系肿瘤药物治疗的相关内容,为泌尿系肿瘤的综合治疗提供了有价值的参考。

我个人意见,本书的出版对我国辛劳耕耘在临床一线的泌尿外科医师至少能够带来两方面的启示:第一个启示就是我们应该重视肿瘤药物治疗方面的基础研究,特别应该重视那种具有重要临床实用价值的研究。一个泌尿外科医师应该要了解这些重要基础研究的结果是如何向临床实践进行转化的,这既是我们所处的这个“转化医学”时代的要求(from bench to bedside),也对我们进行临床实践有莫大的好处。第二个启示就是我们应该重视临床实践指南。对于指南推荐的具有明确高级别证据的诊疗手段,我们应该遵照执行;对于指南未做明确推荐、推荐级别低或我们想探索一些新的治疗方法和手段,应在尊重患者知情同意权和预期治疗效果不低于目前已知手段的前提下,建议患者纳入临床试验。临床医师在进行临床实践的时候,应该尽可能尊重诊疗指南,不宜有太多个人“自主创新”性的东西。当然,我们鼓励“自主创新”,但是这种“自主创新”应该尽可能建立在“循证医学”的基础上,通过基于“群体”的临床试验来探索临床医学科学中的一些问题。

感谢宁波大学医学院附属宁波市第一医院泌尿外科、浙江大学医学院附属第一医院泌尿

外科、华中科技大学同济医学院附属同济医院泌尿外科、复旦大学医学院附属肿瘤医院泌尿外科、中山大学医学院附属肿瘤医院泌尿外科的同仁们集体编撰了这本书。这些单位是我国泌尿外科诊疗水平较高的一些中心。大家团结在一起编撰此书,共同的愿望就是要精诚合作,为推动我国泌尿外科事业的发展献力献策。在此,我对大家的辛勤工作表示深深的谢意。

我衷心祝贺本书的出版,并希望它成为广大泌尿外科医师临床常备的有用工具。

孙颖浩

前 言



泌尿系肿瘤是一组严重危害健康的疾病。据美国的SEER数据库的资料,在所有肿瘤中,前列腺癌的发病率在男性占第2位,膀胱癌占第5位,肾癌占第8位。这几种常见肿瘤,一直是肿瘤研究工作和临床工作的重点。同时,泌尿系肿瘤又是肿瘤综合治疗的非常好的模型。肾癌对于靶向治疗和免疫治疗敏感,膀胱癌和多数睾丸肿瘤对化疗敏感,前列腺癌对内分泌治疗、免疫治疗敏感。

在过去的10余年里,在西方医学发达国家,肿瘤的综合治疗概念得到了很多的发展。目前已经初步确立起来的一些概念是:手术并不能一次性完全解决肿瘤所带来的对健康的威胁问题。肿瘤可能是一种类似于高血压病、糖尿病的慢性疾病。患有肿瘤的患者可能需要面对一种长期与病共存的状态。由于在这种认识上的变化,越来越多的病理科、内科以及放疗科的医生加入到肿瘤治疗的队伍,而不再是外科医生的独角戏演出。而且,随着对肿瘤分子机制研究的进一步深入,这种综合治疗的地位可能还会进一步提高,特别是患者需要面对长期与病共存的状态将进一步强化肿瘤的综合治疗作用。

近年来,泌尿系肿瘤在放疗、化疗、免疫治疗、靶向治疗和内分泌治疗的飞速进展也表明了这一点。例如,肾癌的治疗,10余年前,经FDA批准的治疗药物仅仅只有IL-2,现在已经有了7种药物经FDA批准并在临床使用,而且还有更多的药物在研发中。在前列腺癌,以往激素治疗失效后医生们基本上束手无策,现在2005年FDA批准了Docetaxel的化疗方案,2010年又批准了sipuleucel-T的免疫治疗方案和Jevtana的化疗方案,2011年4月又批准了Zytiga。在膀胱癌,以往只有cisplatin为主的化疗方案,现在gemcitabine、paclitaxel、Docetaxel也加入了进来。

泌尿系统肿瘤的诊治,之所以能够走到今天的这种以手术为花芯,以放疗、化疗、免疫治疗、靶向治疗、激素治疗为花蕊的治疗模式,与研究者们和临床医师们的共同努力是分不开的。近年来,细胞生物学、分子生物学、肿瘤生物学、免疫学、病理学、遗传学、药学等多学科迅速发展;大量基础研究工作不但在泌尿系统肿瘤开展,而且这些基础研究的成果不断向临床研究转化,最终造就了现在的泌尿系肿瘤诊治上的欣欣向荣的局面。

我们认识到,这种新的局面对泌尿外科医师的临床工作提出了新的要求。除了掌握传统

的泌尿外科手术技能外,泌尿外科医师必须在泌尿系肿瘤的综合治疗上学习新的知识,迈出新
的步子。因此,我们筹划了《泌尿系肿瘤药物治疗学》这样一本供泌尿外科医师日常使用的参
考书。《泌尿系肿瘤药物治疗学》详细介绍了近年来泌尿系肿瘤在基础研究上的进步以及由
其带来的在泌尿系临床实践中的深刻影响。对泌尿系肿瘤的化疗、免疫治疗、靶向治疗及内分
泌治疗在近年来的进展做了一个很好的总结。一方面,本书帮助临床医师和肿瘤研究者们深
入理解近年来泌尿系肿瘤诊治上的深刻变化;另一方面,本书提供了权威的泌尿系肿瘤药物
治疗指南,包括NCCN、EUA、CUA的临床指南等,使临床医师们免于四处寻阅文献之苦。此外,
本书介绍了泌尿系肿瘤围治疗期的处理及护理、危险因素评分及随访、临床试验设计等方面的
内容,这些内容往往容易被泌尿外科医生所忽视,但是又相当重要。重视这些问题,把它们放
在泌尿外科临床实践的重要位置上,对推动泌尿系肿瘤的规范治疗具有重要意义。

我们希望这本书的出版,能够增加泌尿外科医师们对泌尿系肿瘤综合治疗的了解,熟练掌
握各种新兴药物的使用;对推动我国泌尿外科肿瘤临床诊治朝规范化、综合治疗化的方向发
展,起到一定裨益作用。

—— 孙 斌 李 斌

目 录

上 编

第一章 泌尿系肿瘤靶向治疗的基本理论基础	2
第一节 癌基因与抑癌基因	2
一、癌基因与原癌基因	2
二、原癌基因的产物与分类	4
三、抑癌基因	8
第二节 信号转导与肿瘤	12
一、受体酪氨酸蛋白激酶信号转导途径	12
二、酪氨酸激酶相关受体途径	13
三、PI3K/Akt/mTOR信号通路	14
第三节 癌基因、抑癌基因、信号转导与分子靶向治疗	15
一、以细胞外信号分子作为靶向治疗目标	15
二、以细胞表面受体为分子靶向治疗目标	16
三、以肿瘤细胞胞质蛋白为分子靶向治疗目标	17
第二章 泌尿系肿瘤化疗的基本理论基础	19
第一节 细胞周期与细胞凋亡基本理论	19
一、细胞周期概述	19
二、细胞周期的自身调节	19
三、细胞周期调控的两大机制	21
四、肿瘤的发生与细胞周期紊乱	22
五、细胞凋亡概述	24
六、凋亡的基因调控	24
七、细胞凋亡的两条不同信号通路	27
八、癌细胞运用多种方法失活部分甚至全部凋亡机制	28
第二节 DNA损伤修复机制	29
一、烷基化损伤直接修复	29
二、碱基切除修复	29
三、核苷酸切除修复	29
四、DNA单链断裂修复	30
五、DNA双链断裂修复	30

六、DNA错配修复	30
第三节 肿瘤药物耐药机制及其逆转	30
一、肿瘤耐药的理论基础	30
二、肿瘤耐药逆转策略	32
第四节 泌尿系肿瘤常用化疗药物分类及机制	33
一、抗代谢类	33
二、烷化剂	33
三、抗生素类	34
四、拓扑异构酶抑制剂	34
五、微管蛋白抑制剂	34
六、激素类	35
第三章 泌尿系肿瘤内分泌治疗的基本理论基础	36
第一节 激素依赖性前列腺癌内分泌治疗的基本理论基础	36
第二节 激素依赖性前列腺癌向激素非依赖性前列腺癌转化途径	37
一、雄激素受体途径的改变	37
二、肿瘤细胞的多克隆生长及神经内分泌分化	39
三、多肽生长因子及其受体的变化	39
四、凋亡调节异常	40
五、前列腺癌表观遗传的改变	41
六、自分泌因子的表达	42
七、糖皮质激素受体及HSP90的作用	43
八、前列腺癌干细胞	45
九、临床代谢综合征	45
十、小结	46
第四章 泌尿系肿瘤免疫治疗的基本理论基础	48
第一节 肿瘤的免疫识别与激活	48
第二节 肿瘤免疫逃避	52
第三节 肿瘤的免疫治疗机制与应用	54
一、肿瘤疫苗	55
二、肿瘤过继细胞免疫治疗	56
三、单克隆抗体	57
四、细胞因子的抗肿瘤作用	58
五、肿瘤的免疫治疗分类	60
六、免疫治疗在泌尿系肿瘤中的应用	60

中 编

第五章 泌尿系肿瘤常用药物药理学	64
第一节 常用靶向治疗药物药理学	64
一、索拉非尼	64
二、舒尼替尼	65
第二节 常用化疗药物药理学	66
一、吉西他滨	66
二、卡培他滨	66
三、顺铂	67
四、紫杉醇	68
五、多西他赛	69
六、表柔比星	69
七、吡柔比星	70
八、丝裂霉素	70
九、羟喜树碱	71
十、米托蒽醌	72
十一、依托泊苷	72
十二、长春碱	73
十三、雌莫司汀	74
十四、博来霉素	74
第三节 常用免疫治疗药物药理学	75
一、白介素-2	75
二、干扰素- α	76
第四节 常用内分泌治疗药物药理学	76
一、戈舍瑞林(诺雷德)	76
二、亮丙瑞林(抑那通)	77
三、曲普瑞林(达菲林)	78
四、比卡鲁胺(康士得)	78
五、氟他胺(福至尔)	79
第六章 泌尿系肿瘤药物治疗围治疗期处理	80
第一节 靶向治疗药物的围治疗期处理	80
一、多靶点酪氨酸激酶抑制剂	80
二、VEGF抗体	82
三、mTOR抑制剂	83
第二节 化疗的围治疗期处理	83

一、膀胱灌注化疗的围治疗期处理原则	84
二、动脉导管化疗围治疗期处理原则	84
三、全身性姑息性化疗围治疗期处理原则	85
第三节 免疫治疗的围治疗期处理	86
一、IL-2的围治疗期处理	86
二、IFN- α -2b的围治疗期处理	86
三、BCG的围治疗期处理	87
第四节 内分泌治疗的围治疗期处理	87
一、去势治疗的围治疗期处理	87
二、抗雄激素治疗的围治疗期处理	88
三、雄激素全阻断治疗的围治疗期处理	88
第七章 泌尿系肿瘤药物治疗围治疗期护理	90
第一节 靶向治疗的围治疗期护理	90
一、靶向治疗前护理	90
二、靶向治疗的护理	90
第二节 化疗的围治疗期护理	92
一、静脉化疗的护理	92
二、膀胱灌注化疗的护理	94
第三节 免疫治疗的围治疗期护理	95
一、免疫治疗前护理	95
二、免疫治疗后不良反应的观察及护理	95
第四节 前列腺癌内分泌治疗的护理	95
一、用药前准备	96
二、用药时护理	96
三、用药后护理	97
第八章 泌尿系肿瘤危险因素评分及其随访	100
第一节 肾癌的危险因素评分及其随访	100
一、随访的目的和重要性	100
二、预后评估	100
三、随访开始的时间及时限	102
四、常规随访内容	102
第二节 膀胱癌的危险因素评分及其随访	103
一、危险因素	103
二、预后预测	103
三、随访	105
第三节 前列腺癌的危险因素评分及随访	106

一、前列腺癌的危险因素	106
二、前列腺癌的随访	106
第四节 阴茎癌的危险因素评分及随访	110
一、危险因素	110
二、随访	111
第五节 睾丸肿瘤的危险因素评分及随访	112
一、危险因素	112
二、随访	112
第九章 泌尿系肿瘤药物治疗临床试验设计	116
第一节 临床试验设计原则	116
一、设置对照	116
二、随机化分组	119
三、盲法	121
第二节 临床试验设计	122
一、肿瘤药物临床试验的总体考虑	122
二、临床研究一般过程	123
下 编	
第十章 肾癌的药物治	138
第一节 肾癌的病理类型与药物治疗策略	138
第二节 肾癌的靶向治疗	138
一、舒尼替尼	139
二、索拉菲尼	140
三、帕唑帕尼	140
四、贝伐珠单抗联合干扰素	140
五、替西罗莫司	141
六、依维莫司	141
七、阿昔替尼	141
第三节 肾癌的免疫治疗	142
一、白介素-2	142
二、IFN- α	143
第四节 肾癌的化疗	143
第五节 肾癌的药物治	144
第十一章 膀胱癌的药物治	146
第一节 非肌层浸润性膀胱癌的药物治	146

第十三章 阴茎癌的药物治疗	187
第一节 辅助化疗	187
第二节 新辅助化疗	187
第三节 转移性阴茎癌的化疗	188
第十四章 睾丸癌的药物治疗	191
第一节 I 期生殖细胞肿瘤的化疗	191
一、I 期精原细胞瘤的化疗	191
二、I 期非精原细胞瘤的治疗	192
第二节 转移性睾丸生殖细胞肿瘤的化疗	193
一、II A/II B 期睾丸生殖细胞肿瘤的化疗	193
二、II C/III 期睾丸生殖细胞肿瘤的治疗	193
三、转移性睾丸生殖细胞肿瘤再评估及后续治疗	195
四、复发病灶的挽救性化疗	196
五、睾丸癌脑转移的治疗	197
第三节 睾丸生殖细胞肿瘤化疗后随访	197
一、I 期精原细胞瘤化疗后的随访	198
二、I 期非精原细胞瘤化疗后的随访	199
三、II A/II B 期进展(转移)性生殖细胞肿瘤的随访	199
四、II C/III 期进展(转移)性生殖细胞肿瘤的随访	199
第四节 睾丸非生殖细胞肿瘤	200
一、睾丸间质细胞瘤	200
二、睾丸支持细胞瘤	200
三、含有生殖细胞和性索/性腺间质的肿瘤(性腺母细胞瘤)	200
第五节 其他问题	201
一、生育	201
二、性功能障碍	201
第十五章 肾上腺恶性肿瘤的药物治疗	203
一、肾上腺皮质癌	203
二、肾上腺恶性嗜铬细胞瘤	205
三、肾上腺血管肉瘤	207
四、肾上腺畸胎瘤	207