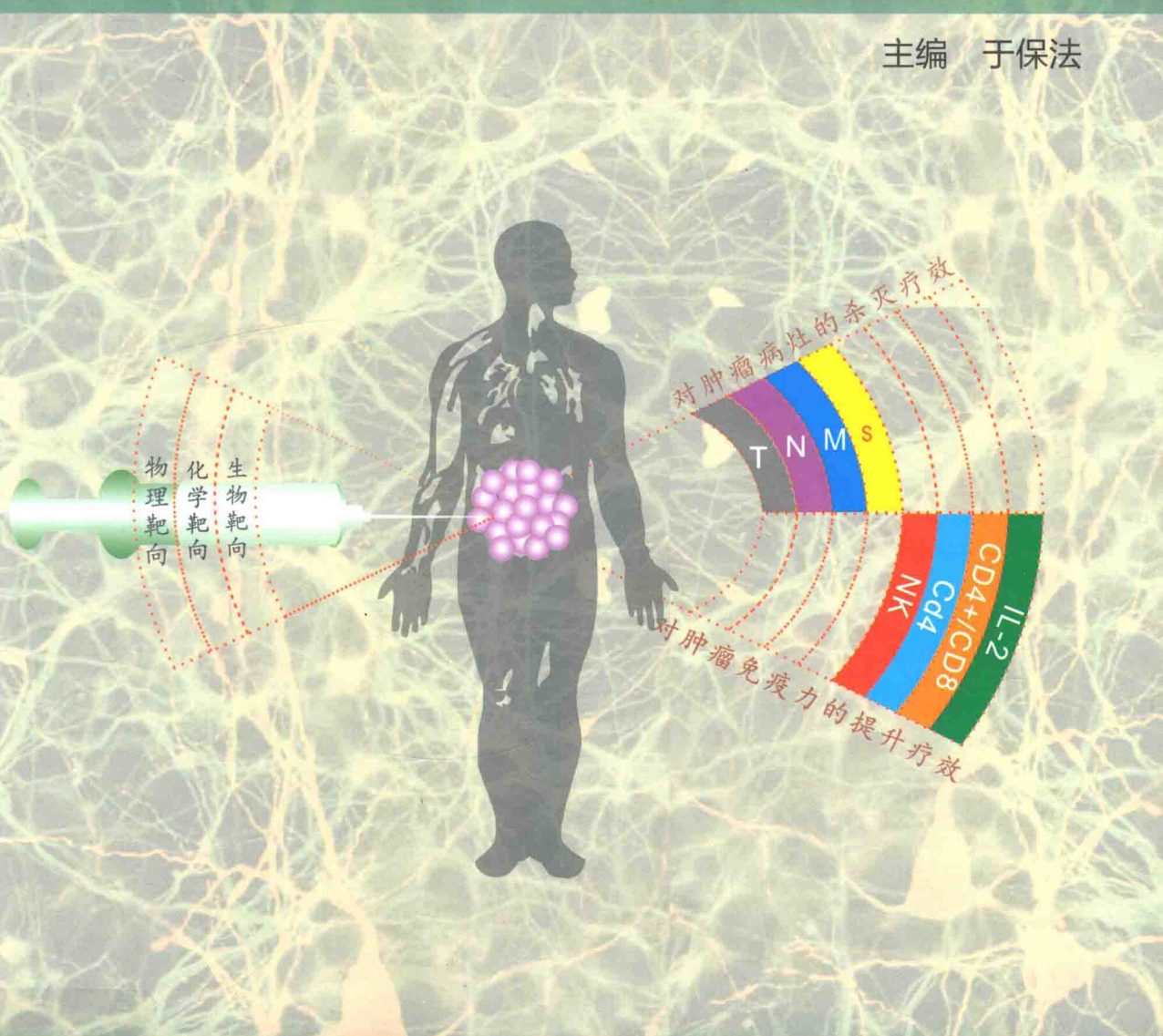


超微创精准肿瘤内化学诱导免疫治疗临床指南
Clinical Practise for Ultra-Minimum Incision Personalized Intratumoral Chemoimmunotherapy

肿瘤介入化学免疫治疗学

Interventional Oncology & Chemoimmunotherapy

主编 于保法



Interventional Oncology & Chemoimmunotherapy

肿瘤介入化学免疫治疗学

——超微创精准肿瘤内化学诱导免疫治疗临床指南

主 编 于保法

副主编 马振禄 付 强 鲁远飞 车业兵

编 者 (以姓氏笔画为序)

于光庆	于保法	马振禄	王志强	王丽华	井 鹏
车业兵	付 强	冯建斌	刘 健	刘国梁	刘鲁华
关长江	孙成林	孙继广	李 平	李 建	李启岭
吴英丽	张效民	张培诚	张敬泉	尚 伟	赵玉栋
赵昌伦	贺广勇	高 峰	郭克印	崔光辉	韩 伟
韩 燕	鲁远飞	滕 叶			

军事医学科学出版社

北京

图书在版编目(CIP)数据

肿瘤介入化学免疫治疗学 / 于保法主编.
—北京: 军事医学科学出版社, 2014.9
ISBN 978-7-5163-0503-4

I. ①肿… II. ①于… III. ①肿瘤免疫疗法
IV. ①R730.51

中国版本图书馆CIP数据核字(2014)第209058号

策划编辑: 李俊卿 责任编辑: 李霞

出版: 军事医学科学出版社

地址: 北京市海淀区太平路27号

邮编: 100850

联系电话: 发行部: (010) 66931049

编辑部: (010) 66931039, 66931038, 66931053

传真: (010) 63801284

网址: <http://www.mmsp.cn>

印装: 中煤涿州制图印刷厂北京分厂

发行: 新华书店

开本: 787mm × 1092mm 1/16

印张: 21 (彩5)

字数: 518千字

版次: 2014年9月第1版

印次: 2014年9月第1次

定价: 95.00元

本社图书凡缺、损、倒、脱页者, 本社发行部负责调换



作者简介

于保法 Baofa Yu, M.D. 主任医师, 1988 年中国协和医科大学(北京协和医学院)研究生毕业, 1990 ~ 1991 年美国 UCSD 博士后, 1992 ~ 1993 年 Salk 博士后, 1994 ~ 1998 年 Assistant Adjunct Professor, UCSD。在美国期间主要从事癌症药物载体给药的研究和肿瘤分子生物学研究。他发明了利用肿瘤组织作为抗癌药物缓释体系的新概念及缓释库治癌方法, 具有较高的临床应用价值。于 1998 年回国在东平农村创办了泰美宝法肿瘤医院, 被誉为海外留学生回国创办肿瘤医院的第一人, 为留学生回国创业带了一个好头, 为癌症临床治疗另辟蹊径做出了典型。16 年来治疗肿瘤患者 1 万多人, 收到了良好的社会效果。2004 年创办了济南保法肿瘤医院, 2010 年创办了东平保法综合医院, 2013 年北京保法肿瘤医院开业。



于保法任数家保法医院院长, 同时兼任山东保法肿瘤治疗股份公司董事长、济南嘉佐药物研究所所长, 团队重点研究复方抗癌药物的组合和临床应用。他发明的肿瘤缓释库 (UMIPIC) 治疗整合了化疗和免疫治疗的优点, 通过介入的方式首次把两者结合并应用到了肿瘤的治疗上。它集局部和整体治疗为一体, 通过介入肿瘤内缓释给药, 增加药物作用浓度和时间, 既起到了化疗药物局部抗癌的效应, 同时兼顾系统性免疫治疗的作用, 从而弥补了其他疗法的不足, 为癌症治疗尤其是中、晚期的肿瘤治疗提供了新的思路和途径, 特别对减少肿瘤的复发和抑制肿瘤的转移有着非常重要的临床价值; 肿瘤缓释库治疗具备以自身肿瘤为抗原来源和自体疫苗的优点, 也符合个体化治疗 (personalized medicine) 的发展趋势。他领导的团队获得美国、中国和澳大利亚发明专利数项, 他本人 2000 年 1 月获山东省科学技术委员会“99 山东省十大杰出留学科技专家”称号, 2005 年 1 月获得中国青年志愿者协会“中国青年志愿者服务铜奖奖章”及 2005 年获中国国务院颁发的“华侨华人专业人士‘杰出创业奖’”, 2006 年 3 月获中国青年志愿者协会“中国青年志愿者行动贡献奖”。出版专业书籍三部, 发表缓释库治疗癌症论文数十篇。论文多次参加 AACR 和 ASCO (2011) 并被录用。

2004 年 10 月于保法教授倡议, 由共青团中央、原国家卫生部、中央电视台共同主办, 中国青年志愿者协会、山东保法肿瘤治疗股份有限公司及其下属三家医院承办的“中国青年志愿者医疗扶贫万里长征”, 从江西省瑞金出发, 途经广西、贵州、云南、四川、

重庆、甘肃、宁夏、陕西等 10 个省市，为老区人民开展大病普查、送医送药、医务培训等服务，并为此次活动拿出 300 万元。沿途中总结出《中国农村卫生改革与现状调查报告》。胡锦涛总书记对该报告高度重视，批阅后转到原卫生部，该报告促进了中国农村医疗卫生改革。2005 ~ 2007 年间，于保法教授就“医疗扶贫万里长征”活动以及他关于癌症治疗的书籍和文章数次接受了 CCTV《讲述》和《焦点访谈》栏目以及北京人民广播电台对他的采访。2006 年，为响应国家号召，减轻患者负担，于教授在山东省率先推出了部分肿瘤“保效、限价”的措施，《齐鲁晚报》等多家媒体进行了报道。

山东省吕剧院 2011 年 11 月新排的现代戏吕剧《黄河之子》已于 12 月 9 日与广大观众见面，受到了观众的一致好评。该剧以著名留美学者、医学专家于保法教授的真实事迹为题材，为百姓治疗疑难病症，减轻百姓医疗负担，栩栩如生地展现了一位归国赤子精诚敬业，爱国爱民，乐于奉献的感人形象，是当代留学回国创新创业最好的典型。

于保法是第十届全国人大代表，第十一届济南市政协常委，第十一届、第十二届和第十三届济南政协委员和致公党中央海外联谊会委员，致公党山东省委委员，致公党山东省委留学生专业委员会副主任，济南市致公党常委，中国生命关怀协会副会长，中国生命关怀协会科学抗癌促进委员会主任委员，中国侨商投资协会理事，山东省侨商会副会长，济南市侨商会副会长，济南市海外留学归国创业人员联谊会副会长。

20 余年来，于保法教授一直致力于肿瘤介入化学免疫治疗的基础研究和临床探索，不断改进肿瘤的治疗方法，提升了肿瘤患者的生存质量，延长了生存时间，对临床肿瘤治疗发展起到了推动作用。

序 一

肿瘤的治疗经过了百余年的发展，各种新理论、新技术、新方法、新设备、新药物不断涌现，在改善患者生存质量和提高疗效方面都有了很大的进步。

手术治疗作为肿瘤的常规治疗手段之一，从以解剖学为基础的解剖型手术（扩大根治手术），到以现代生物学为基础的功能保护解剖型手术，再到以微创技术为基础的微创型手术，开创了当今微创肿瘤外科的新局面。

放射治疗在过去的 10 年中也经历了一系列的技术革命，相继出现了三维适形放疗、调强放疗、质子/重离子放疗等新技术，装备更为先进，提高了靶区剂量分布适形性，强化了治疗的精准度。

肿瘤的药物治疗也在不断发展，尤其是靶向治疗药物的出现使肿瘤的药物治疗有了革命性的进步。给药方法也在不断改进，体现在“局部、靶向、个体化”给药已成为肿瘤治疗的主旋律。

随着医学影像学如超声、CT、MRI、PET-CT、电子内镜等现代影像设备的应用，以及介入器械如导管、导丝、活检针、支架、植入式药盒各种消融治疗技术等迅速发展，肿瘤的微创介入治疗不断推陈出新，在肿瘤临床治疗中占据越来越重要的地位。

于保法教授一直致力于超微创个体化经皮瘤内缓释用药的研究和应用。可贵的是他不满足于既往取得的成就，不断创新，在经皮瘤内缓释用药动物实验和临床应用取得一定经验后，他又引入免疫治疗的理论和方法，完成了在一次治疗中实现肿瘤快速灭活和诱导全身抗肿瘤免疫反应的有机融合。这就比常规的无论血管介入或非血管介入治疗，还是常规的经皮瘤内消融术的理论和实践都前进了一大步，值得深入探讨和广泛开展临床试验研究。

目前国内外关于肿瘤介入和免疫治疗的书籍不少见，但大都论述各自的领域和学科，还没有一部专著将肿瘤介入治疗和免疫治疗融合在一起进行描述。为了弥补这个空白，于保法教授结合自己 20 年的科学实验和临床工作经验，并参考国内外相关文献写成本书，相信对想开展肿瘤治疗的放射介入工作者和肿瘤科医师，以及相关领域的研究者都会有所帮助。

中国科学院院士、北京协和医学院院长



2014 年 5 月 18 日

序 二

肿瘤是严重危害人类健康的疾病。在发达国家居民死亡原因中恶性肿瘤占第一位，在发展中国家占第二位。2005年我国城乡居民十大死亡原因分析报告中恶性肿瘤占首位。近年来，我国恶性肿瘤的发病率仍在上升。目前，恶性肿瘤治疗的主要手段仍为手术、放疗和化疗。随着科学技术的发展，不断有新技术和新设备投入临床应用，疗效高的、毒副作用小的化疗药物也不断出现，肿瘤治疗有了很大的进展。肿瘤治疗5年生存率有所提高，但这仍不能满足广大患者的期望。新的治疗理念和方法不断显现，于保法教授提出的瘤内化学诱导免疫治疗就是其中之一。

于保法是中国协和医科大学研究生，协和毕业后去美国继续深造。学成后，回国创办了三家肿瘤专科医院。他办医院16年来，始终没有停止治愈率提升的探索，为很多传统手段无法治疗的肿瘤患者创造了生命的奇迹。于保法教授一直致力于超微创个体化经皮瘤内缓释用药的研究和应用。可贵的是他不满足于既往取得的成就，不断创新，在经皮瘤内缓释用药动物实验和临床应用取得成功后，他又大胆引入免疫治疗理论，力图在一次治疗中实现肿瘤快速灭活和诱导全身抗肿瘤免疫反应，整个过程称之为瘤内化学诱导免疫治疗，经动物实验验证后应用于临床。这就比常规的介入治疗和常规的经皮瘤内消融术的理论和实践都前进了一大步，值得进一步研究与推广应用。

于保法结合自己20年的实验和临床工作经验和体会，并参考国内外相关资料写成本书。作为肿瘤介入治疗和免疫治疗相结合的专著，该书对介入治疗、免疫治疗，甚至炎症和肿瘤的关系都做了描述，最关键的“肿瘤内化学诱导免疫治疗”一章中，作者除了引用部分文献的结论外，还进行了相应的动物实验，并列举了动物实验的数据来支持自己的论点。临床治疗部分，作者对人体主要的肿瘤适应证、禁忌证、并发症处理等均进行了详尽的介绍，使临床医师在参考本书后，结合现场观摩、交流切磋等，即可安全、规范地开展超微创肿瘤内化学诱导免疫治疗。相信本书对想开展肿瘤治疗的放射介入工作者和肿瘤科医师都会有所帮助，从而受到大家的喜爱和欢迎。

中国医科院肿瘤医院

殷蔚伯 余掾

2014年6月15日

前言

半个世纪以来，人类虽然在癌症的基础研究、治疗和抗癌药物的开发方面都有了很大的进展，但癌症至今仍是难以根治的疾病之一。世界卫生组织（WHO）预测，2020年全球人口有80亿，癌症新发病例将达到1500万，而1200万人会死于癌症。届时，癌症将成为21世纪人类的第一杀手。中国2010年约有240万新发癌症病例，估计每年将近300万癌症新发患者，其中将近200万癌症患者可能死亡；根据2008年全国第三次死因回顾抽样调查报告显示，癌症死亡率分别比20世纪70和90年代升高了83%和26%，也就意味着每死亡5人中即有1人死于癌症。据IMS Health对方药的统计，2008年全球肿瘤药物的销售额达480亿美元，占总药品销售额的17%。2000年以来国内肿瘤药物的市场每年也大约增长15%以上，而肿瘤治疗的综合费用的年递增更是达到20%以上。

化学药物治疗是恶性肿瘤的主要治疗手段之一，由于抗癌药物的靶向特异性差和全身系统性给药的方式，仅有一小部分药物能够到达肿瘤组织并作用于肿瘤，大部分药物（>95%）全身流动则作用于正常的组织。这样既有毒副作用，给患者带来额外的痛苦，同时也因药物在肿瘤内达不到有效的治疗浓度或滞留时间短而降低了化疗的效果。因此许多癌症患者无法完成全部的化疗过程，其中有相当一些患者由于对化疗的毒副作用无法耐受，身体损伤大，免疫力低下，严重影响了其生活质量，甚至导致死亡，已经成为一种悖论。这并非是化疗药物本身的问题，而是给药途径所造成的，正确的给药途径在治疗癌症的过程中起着至关重要的作用。

肿瘤的介入治疗就是在循证医学的指导下，以改变肿瘤化疗用药途径为目标，努力提高药物在肿瘤内部的浓度，延长药物在肿瘤内的停留时间，以最大限度地发挥药物的效果。

传统的化疗药介入栓塞治疗已经成为肝癌治疗的典范，由于化疗药物包在碘油内虽已在肿瘤的区域，但化疗药很难发挥作用，化疗药必须从油内游离出来才能到达肿瘤组织发挥作用，同时也流入全身产生毒副作用。

目前临床常用的超微创治疗属于介入放射治疗的范畴，包括血管内介入灌注、血管内介入栓塞、经皮穿刺瘤内消融等直接作用于肿瘤局部的方法。经皮穿刺瘤内消融临床常用的有经皮穿刺酒精注射疗法（PET）、经皮穿刺醋酸注射疗法（PAI）、热盐注射疗法和肿瘤内注射化疗药物。这些疗法多是在影像学、内镜等技术的导引下，将药物直接靶向注射于肿瘤内，具有操作简单、并发症少、治疗效果良好等优点，已引起医学界的重视。不过，由于直接注射的药物组方单一，肿瘤内停留的时间短，效果差，因此国外开始致力于肿瘤内缓释药物剂型的研究开发。

美国 FDA 批准利用一种黏稠的凝胶基质使药物在肿瘤内缓释的产品，但产品有注射困难、药物在肿瘤内分布不均匀的缺陷。

客观地说，近几十年来，介入治疗取得了一定的发展，但研究和发展的重点还是在血管内给药，所基于的理论还是 20 世纪 80、90 年代的基础理论，和现在基础医学的研究有些脱节。介入治疗的目的也常局限于常规手术、放疗的替代疗法，理论性的突破还很少见。

肿瘤介入治疗产生的理念是将肿瘤作为一个独立存在的个体来对待，期望通过栓塞血管及局部高浓度药物产生的“堵死及毒死”作用消除局部肿瘤。为了达到理想的治疗效果，临床医师和研究者一直强调局部肿瘤的控制作用，致力于增加局部药物浓度和延长药物的持续时间，这也是 20 世纪 90 年代介入研究的重点。编者也是从那时开始研究药物系统缓释和药物肿瘤内缓释的课题，在美国做博士后期间在导师的指导下，经过动物实验发现采用肿瘤内注射水溶性液体药物可以避免药物在肿瘤内分布不均匀的缺点，实现了肿瘤的“化学切割”，并由此推出利用肿瘤自身作为抗癌药物缓释库的理念。

编者在缓释库疗法临床应用实践中发现大部分患者就诊时除了原发肿瘤，还有多发转移灶。影像上可以检测到的原发和转移病灶，缓释库疗法可以全部进行治疗而且显示了良好的效果。但对于仪器上难以检测到的转移肿瘤，治疗变得困难。为了解决这个问题，编者翻阅了大量的文献，也求助了美国师友，顿悟，随着基础研究的进步，越来越多的肿瘤发生机制被阐明，单纯地应用介入的手段进行治疗已经和基础医学脱节。在逐一梳理后，将免疫治疗引入缓释库疗法中成为编者进一步研究的重点。

肿瘤免疫学已成为最活跃的生命科学研究领域之一，其中揭示了人类肿瘤抗原，丰富了肿瘤抗原加工、呈递和识别的基础知识，T 细胞、NK、DC 的研究有了重要进展。细胞过继免疫治疗、细胞因子治疗、免疫基因治疗、肿瘤疫苗的临床研究持续稳定发展，可惜的是这些治疗多游离于常规治疗体系之外。众所周知，免疫抑制和肿瘤细胞的免疫逃逸是肿瘤发生发展的重要理论基础，那么将免疫学治疗引入现有的肿瘤介入治疗中来是肿瘤介入治疗的发展方向，编者通过不断吸收新的基础学理论，最终将肿瘤介入治疗学由简单的药物治疗过渡到药物和免疫治疗融合一体化，即肿瘤介入化学免疫治疗学。

将免疫治疗和常规治疗有机结合起来还有待于研究，目前没有现成的经验可以借鉴。为了完成这项研究，编者查阅了大量的文献，非常感谢美国的 David Berd 教授对半抗原的不懈研究，他和其他科学家的研究显示，死亡的肿瘤细胞可以被半抗原修饰，最终成为肿瘤疫苗，临床应用也取得了良好的效果。这些研究启发和推动了编者的研究，将半抗原引入到缓释库疗法中，通过化疗药物导致的死亡肿瘤细胞被修饰形成肿瘤疫苗，最终诱导机体产生远端抗肿瘤的免疫反应。这个理论扩充了肿瘤介入治疗理念，将传统的全身用药转变为局部用药，局部治疗又产生全身治疗作用，这对介入治疗形成了有力的补充。

经过动物实验，最终编者确定了半抗原的种类和用法，临床应用取得了良好的效果。用药的剂量是根据肿瘤大小，形成的免疫反应属于类自体免疫疫苗的性质，因此更具有个体化治疗的特点，最终形成了肿瘤介入免疫治疗学，编者更习惯于称之为第三代缓释库。这些技术及发明都是中国人的自主知识产权并已经取得美国、中国及澳大利亚的国家专利，理当让更多的肿瘤工作者或感兴趣的医务人员所掌握，为更多的癌症患者提供

治疗，减少患者的痛苦，延长患者的生命。希望肿瘤介入免疫治疗学能走向世界，为世界癌症患者服务，以彰显中国的治癌方法和中国医师的智慧。

编者一直认为，基础医学研究和临床医学研究的方向应该有所不同，基础医学分科越来越细，是针对肿瘤的本质进行深入的研究，为最终攻克肿瘤提供强大的理论支持；而临床研究需要将分科明细的基础医学综合在一起，才能取得好的治疗效果。肿瘤临床分科过细会使医师只注重自己所在科室的疾病研究，肿瘤从一个部位转移到另一部位时，就要换另一部位的科室医师，而常常又找不到适合的医师。打破科室的壁垒，将临床技能和技术更好地用于解决患者的痛苦，才能真正使医学的研究回归医学的本质。将肿瘤药物缓释治疗、介入、免疫治疗等整合在一起形成肿瘤介入免疫治疗，是出于对医学本质的感悟，尝试打破科室壁垒，为最终攻克肿瘤做一种有益的尝试。

编写本书的目的，就是为了更好地推广肿瘤介入化学免疫治疗，推动中国临床肿瘤治疗的发展。本书中，除了理论知识外，编者选取了临床常见的13种肿瘤作为临床切入点进行介绍，对肿瘤介入化学免疫治疗的治疗规范、操作流程、适应证和禁忌证都做了详细的介绍，并精选了近百例肿瘤介入化学诱导免疫治疗的病例，目的是更好地指导临床医师应用肿瘤介入化学免疫治疗，以发挥其临床指南作用。

为了帮助不同科室的医师掌握肿瘤介入免疫治疗的方法，本书临床部分还参考了原卫生部临床路径，对每一种肿瘤都制订了一套标准化治疗模式与治疗程序，规范肿瘤介入免疫治疗操作，采用本书的治疗方式，同一疾病在不同地区、不同医院、不同的治疗组或者不同医师之间都可采用同样的治疗方案。

本书编写中，虽编者付出了很大的努力，但毕竟是第一部关于肿瘤内药物治疗和免疫治疗相结合的专著，难免存在些许偏差，希望同仁不吝赐教，提出建设性意见，使编者积累经验，修订完善。

最后，编者向参与本书审阅、作序的专家和领导表示诚挚的谢意！

于保法

2014年5月30日

目录

上篇 基础部分

第一章 肿瘤治疗的现状.....	3
第二章 肿瘤介入治疗.....	11
第一节 肿瘤介入放射学的发展历史.....	11
第二节 介入放射治疗导向设备.....	17
第三节 介入放射常用器械.....	21
第四节 介入放射常用药物.....	23
第五节 介入放射常见并发症及处理.....	27
第六节 介入放射存在的问题和发展方向.....	29
第三章 肿瘤免疫治疗.....	37
第一节 肿瘤免疫治疗概述.....	37
第二节 肿瘤免疫治疗的历史回顾.....	40
第三节 肿瘤免疫治疗的发展现状.....	41
第四节 肿瘤免疫治疗的展望.....	52
第四章 炎症与癌症.....	60
第一节 概 述.....	60
第二节 炎症与感染相关肿瘤.....	60
第三节 慢性炎症和癌症的关系.....	63
第四节 急性炎症与癌症.....	66
第五节 化疗对肿瘤细胞的免疫调节作用.....	69
第六节 肿瘤介入化学免疫治疗与炎症和免疫的关系.....	72
第五章 化疗和免疫.....	77
第一节 化疗和免疫治疗的关系.....	77
第二节 化疗诱导免疫治疗.....	84
第六章 肿瘤介入化学免疫治疗.....	92
第一节 缓释库疗法——肿瘤介入化学免疫治疗的应用.....	92
第二节 免疫佐剂在肿瘤介入化学免疫治疗中的应用.....	109
第三节 肿瘤介入化学免疫治疗的临床应用.....	127

下篇 临床应用

第七章 原发性支气管肺癌	138
第八章 原发性肝癌	159
第九章 胰腺癌	176
第十章 食管癌	192
第十一章 胃癌	210
第十二章 大肠癌	222
第十三章 乳腺癌	234
第十四章 宫颈癌	244
第十五章 卵巢癌	253
第十六章 肾癌	262
第十七章 膀胱癌	267
第十八章 软组织肉瘤	277
第十九章 前列腺癌	284
后 记	291
附录 I : 实体肿瘤的疗效评价标准 1.1 版	296
附录 II : 常见免疫学名词中英文对照	305
附录 III : 综合介入诊疗技术管理规范	308
附录 IV : 部分病例缓释库治疗前后对比	314

上篇

基础部分

第一章 肿瘤治疗的现状

目前肿瘤的治疗方法主要分为三种：直接针对肿瘤的治疗，常用的治疗方法有手术、常规放疗、精确放疗、介入、靶向治疗、物理疗法等；全身性治疗，常用的方法有化疗、生物疗法、中医药治疗等；支持治疗，如营养治疗、止痛治疗等。目前，这些治疗方法都在各自的领域发挥着重要的作用，但都存在一定的局限性。

一、手术治疗

在现代医学中，手术治疗是最早用于恶性实体肿瘤治疗的手段，也是目前肿瘤局部治疗的最主要方法。随着诊断手段的不断进步，尤其是新技术如分子免疫诊断技术和PET-CT的出现，临床医师逐渐意识到肿瘤细胞具有侵袭和转移的特性，在临床获得确诊之时，多数已经发生临床或亚临床转移，超过80%的肿瘤患者手术之后出现复发与转移，最终导致死亡。此外，外科治疗对身体往往创伤较大，甚至可以引起器官功能障碍，影响患者生活质量，一些患者已经不把手术作为第一选择，外科医师也已经明确认知到晚期的癌症患者不是手术的适应证。

二、放射治疗

1895年伦琴发现了X线，1898年居里夫妇分离出镭，1920年200 kV的X线治疗机诞生，1922年临床开始采用深部X线治疗喉癌，20世纪50年代⁶⁰Co治疗机诞生、20世纪60年代医用加速器发明，近年来临床已经应用三维适形调强放疗系统，历经近100年的时间，完成了常规放疗到精确放疗的过程。据统计，大约有60%的肿瘤患者在病程中需要接受放射治疗。放疗已经成为肿瘤的一种基本治疗方法。

放射线的能量被机体吸收后，主要通过组织对组织中水分子电离或激发产生活性很强的氢氧自由基，引起DNA损伤，导致蛋白质的正常功能障碍，代谢失调；酶丧失活性；膜系分子结构破坏。总之，电离使肿瘤组织瓦解-吸收-纤维化（生理性修复过程）。

三维适形调强放疗是指将高能放射线聚集在某一局限性靶区，靶区内的放射剂量非常高，而靶区外正常组织的剂量迅速衰减而免受累及，这样可以把能量的焦点定位在肿瘤内部。

由于放疗会对周围组织造成损伤，同时因为乏氧细胞存在，肿瘤细胞增殖周期中G₀和S期细胞对放疗不敏感，肿瘤细胞在接受放疗后，多数肿瘤细胞会死亡，但残存的细胞会出现加速增殖，原来的G₀期细胞也可以进入细胞周期。首程放疗效果对局部肿瘤病灶能否获得有效控制十分重要，如果失败，则再程放疗效果差、不良反应大，治疗棘手。加之无论常规放疗还是精确放疗，都只是针对局部肿瘤的一个治疗手段，没有全身治疗

的作用，所以一般还要配合其他方法进行治疗，这样会加重患者的经济负担，同时也可能带来更多的副作用。

三、化学治疗

1943年，Gilman用氮芥治疗淋巴瘤，揭开了现代肿瘤化疗的序幕；20世纪70年代，顺铂和多柔比星应用于临床，使化疗从姑息性向根治性目标迈进；90年代，紫杉类和喜树碱类应用于临床，对肿瘤细胞免疫和抑癌基因的研究越来越深入。目前化疗药物由以下几种组成：

烷化剂，此类药物直接与DNA发生化学反应，从而直接杀灭细胞。这类药品不能进行智能性的杀灭，只要接触到细胞，就统一“枪”打死。药物在杀灭癌细胞的同时，也在杀灭正常细胞；在阻止产生新的癌细胞的同时，也阻止了正常细胞的新陈代谢，这无疑对患者机体构成了直接和潜在的伤害。

抗代谢类、抗生素类以及一些抑制剂，这类药物通过阻止细胞增殖周期各阶段活动，从而阻止产生新的细胞。

激素类，通过调节内分泌激素以阻止某些激素依赖性肿瘤（组织）的生长。

由于在化疗的同时严重损伤了患者的免疫系统，患者的生存质量多数会降低，因而化学治疗的效果与必要性在临床实践及学术领域一直存有争议。

癌组织中增殖细胞群的细胞不断分裂增殖。细胞周期是指癌细胞从DNA合成前期开始到有丝分裂完成的整个过程，细胞周期是为研究增殖细胞群中单个癌细胞的生长行为而提出的。近年来用流式细胞术等检测手段，对癌细胞的增殖周期有了进一步了解。癌细胞增殖周期大致可分为以下4个阶段：

1. G_1 期，即DNA合成前期，是经过有丝分裂而来的子细胞继续成长的时期。此期主要合成信使核糖核酸（mRNA）和蛋白质等，为向S期过渡做物质上的准备。 G_1 期时间的长短在不同种类的癌细胞中差异较大，可由数小时到数日。

2. S期，即DNA合成期，是进行DNA复制的时期。此期之末DNA合成加倍。除合成DNA外，此期也合成其他一些成分，如组蛋白、非组蛋白，以及与核合成有关的酶类、RNA等。值得注意的是，微管蛋白的合成在S期已经开始。S期时间波动在2~30小时之间，多数为十几小时。

3. G_2 期，即DNA合成后期或分裂前期。此期DNA合成已结束，正进行细胞分裂的准备工作，继续合成与癌细胞分裂有关的蛋白质和微管蛋白，所占时间为2~3小时。

4. M期，即有丝分裂期。每个癌细胞分裂为两个子细胞。此期相当短，所占时间为1~2小时。

用 3H 标记胸腺核糖核酸，可测出各期的时间。 G_1+S+G_2+M 之和为细胞周期时间（cell cycle time, TC）。急性髓细胞性白血病的TC值为50~80小时，其中 G_1 期为20~60小时；S期为20小时左右； G_2 期为3小时左右；M期很短，约为30分钟。小鼠L1210白血病的TC值约为12.8小时，其中 G_1 期为1小时，S期为9小时， G_2 期为1.8小时，M期约为1小时。

如此看来，一次化疗使药物作用于细胞，需经历50~80小时的一个周期，亦即化疗药物需持续作用于癌细胞50~80小时，才有可能达到杀伤其中每一期癌细胞的作用。

如果是一次性导管推注药或化疗期间每天只滴几分钟或几十分钟药，则可能该药根本就遇不到其敏感的那一期，也就是说起不到所希望的疗效。

肿瘤细胞与足够量的抗肿瘤药物直接接触是化疗取得疗效的前提。然而，传统化疗抗肿瘤药物必须经过全身很长的路途，克服层层屏障的阻碍，才能到达肿瘤细胞，其间任何一个环节中出现问题都足以产生抗药性（图 1-1）。

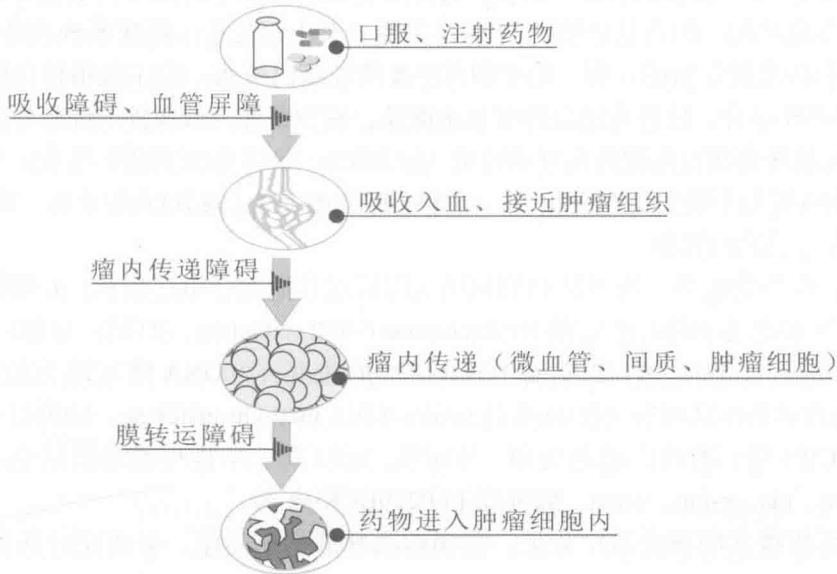


图 1-1 抗肿瘤药物传递障碍的各个环节

巨大的实体瘤因瘤内药物传递阻碍产生抗药性或达不到治疗效果，是一个影响疗效的十分重要的问题，也是一个亟需解决而尚未能解决的问题。一些抗肿瘤药物对培养皿中的各种肿瘤细胞显示出很高的抗癌活性，有的抑制率达 50% 以上，在对血液肿瘤的治疗中也能发挥一定的作用，然而这些药物对实体瘤效果不明显或不能明显降低常见的实体瘤（如胃癌、肝癌、大肠癌、肺癌、乳腺癌、前列腺癌、胰腺癌、脑肿瘤、食管癌等）造成的死亡率。比较血液系统恶性肿瘤和实体瘤的化疗过程，仅仅是前者省去了药物需在肿瘤组织中重新分布这一步骤而能直接在血液中与单个癌细胞接触。因而可推论，药物在实体瘤中传递存在某些能导致药物产生抗药性的因素。具体地说，口服或注射抗肿瘤药物后，药物经血流传递到全身各器官、组织，其中一部分传递到它的目标物——肿瘤组织，要消灭这么大的一个实体瘤（腹部外科实体瘤重量可达到数百克、数千克，甚至十几千克重），药物必须达到足够的浓度，并保持足够的给药时间，使药物在整个瘤体内扩散、分布开来，以便从血流传递到肿瘤的药物能与各个肿瘤细胞充分接触，才能使化疗取得效果。然而，由于实体瘤经常利用有力的屏障来对付这种扩散作用，使得药物在肿瘤内分布不均匀和（或）呈低浓度分布，甚至某些肿瘤组织没有化疗药物，导致肿瘤细胞对药物产生抗药性。