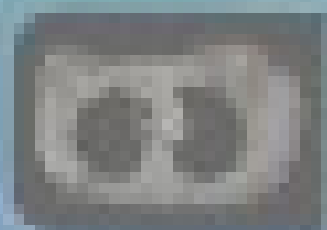


肺癌化疗和靶向治疗

主编 廖美琳



人民卫生出版社
PEOPLE'S MEDICAL PUBLISHING HOUSE



肺癌化疗和靶向治疗

主编 潘向东

人民卫生出版社

http://www.pph.com.cn

肺癌化疗和靶向治疗

主 编 廖美琳

副主编 陆 舜 简 红

编 者(以章节先后为序)

廖美琳 陈智伟 林 皓 李子明

人民卫生出版社

图书在版编目(CIP)数据

肺癌化疗和靶向治疗/廖美琳主编. —北京:
人民卫生出版社, 2009.8
ISBN 978-7-117-11893-4

I. 肺… II. 廖… III. 肺肿瘤—治疗 IV. R734.2

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2009)第 075194 号

门户网: www.pmph.com 出版物查询、网上书店
卫人网: www.hrhexam.com 执业护士、执业医师、
卫生资格考试培训

肺癌化疗和靶向治疗

主 编: 廖美琳

出版发行: 人民卫生出版社(中继线 010-67616688)

地 址: 北京市丰台区方庄芳群园 3 区 3 号楼

邮 编: 100078

E - mail: pmph@pmph.com

购书热线: 010-67605754 010-65264830

印 刷: 中国农业出版社印刷厂

经 销: 新华书店

开 本: 850×1168 1/32 印张: 10.125

字 数: 252 千字

版 次: 2009 年 8 月第 1 版 2009 年 8 月第 1 版第 1 次印刷

标准书号: ISBN 978-7-117-11893-4/R·11894

定 价: 24.00 元

版权所有, 侵权必究, 打击盗版举报电话: 010-87613394

(凡属印装质量问题请与本社销售部联系退换)

肺癌是举世公认的不治之症，尤其是进入 21 世纪后，更是成为危害我国人民健康和生命的第一杀手。为此，肺癌的基础研究和临床治疗始终是当今医学界所关注的和亟待解决的重要课题。

作为一所从 20 世纪 50 年代伊始就始终站在我国肺癌诊治领域最前沿的专科医院，上海交通大学附属胸科医院历经半个世纪、几代人的前仆后继、披荆斩棘，已在肺癌的流行病学、治疗学以及临床基础研究等方面取得了重大的进展，使肺癌治疗水平达到国际先进水平，为国内外学术界同行所瞩目。本书正是集合了我院肺部肿瘤领域专家团队的临床经验和集体智慧，通过对临床实例进行系统、翔实的探讨和总结，将肺癌的相关知识，以及在肺癌的化疗和靶向治疗中所取得的最新进展与成效编撰成册。此书的出版，不仅丰富了国内医学界关于肺癌化疗和靶向治疗的专业著作，也将为医学界的同道提供有益的借鉴和帮助，更将为肺癌诊治技术的更快发展发挥其积极的推进作用。

本书的主编廖美琳教授已年逾古稀，但她几十年如一日地深入观察、思考和实践，同肺癌进行着毕生的较量，她所体现的老一辈医学工作者敬业执著的专业精神令我感动；同时我也非常欣喜地看到涌现了陆舜、简红等一大批中青年专家，他们继承传统、开拓创新，使我国的医疗事业与国际保持同步，使

更多的患者获得新生。

为此，我深感欣慰，特此作序。衷心期望各位医学同道携手攀登科学的顶峰，共同为我国医学事业的发展和广大人民群众的健康事业做出新的卓著的贡献！

上海交通大学附属胸科医院院长

冯 运

2009 年 8 月

肺癌的发病率在国内仍处于继续升高中，男性肺癌占各种肿瘤发病的第一位，女性肺癌占第二位。同样，世界上肺癌也占有重要地位，因此关于肺癌治疗研究的发展受到关注。多学科治疗为肺癌的治疗原则，肺癌被认为是一种全身性的疾病，具有全身作用的药物治疗受到重视。近十余年来化学治疗药物、方案不断更新改进，提高了疗效，毒性也相对降低，应用更加普遍，成为多学科治疗中应用最广泛的方法。随着临床研究的蓬勃发展，化疗方案的规范化以及和其他治疗联合时起的作用、目的不同，就有了多种命名，包括：新辅助化疗、辅助化疗、维持化疗等。

近年来随着药物基因组学的开展，为更好地发挥化疗作用起到指导作用。在其他肿瘤方面虽有类似发展，然而各有其特色。靶向治疗的出现对占肺癌近 80% 的非小细胞肺癌治疗取得较好效果起了很大的推动作用。不同肿瘤的靶向治疗有其特异性，大量的临床研究发现存在药物治疗优势的预测因素，其中临床因素被普遍采纳如：性别、类型、吸烟史、人种等。

近几年发现生化标志物是临床较好的预测因素，成为靶向治疗选择用药的重要参考指标，可提高患者的生存，避免不必要的用药。以往虽有大量有关化疗的书籍，近年来也见到靶向治疗的论著，但尚未见到肺癌相关化疗和靶向治疗的专著。我和上海市肺部肿瘤临床医学中心的陆舜、简红主任在院领导的鼓励和支持下，全科同事共同努力编写了本书，希望对广大同道有所帮助，供作参考。

廖美琳

2009 年 8 月

目 录

第一章 肺癌的特性和治疗进展	1
第一节 肺癌的流行病学	1
第二节 肺癌分子生物学在临床中应用的研究新进展	35
第三节 肺癌治疗的现况	51
第二章 肺癌的化学治疗	68
第一节 肺癌化疗的药物代谢特点	68
第二节 肺癌化疗的细胞动力学	80
第三节 肺癌合理用药的一般原则与策略	82
第三章 肺癌常用化疗药物及方案介绍	89
第一节 肺癌化疗药物分类	89
第二节 肺癌常用化疗药物	91
第三节 肺癌联合用药的原则	109
第四节 化疗在肺癌中的应用	119
第四章 化疗的疗效评定	144
第一节 客观疗效评定	144
第二节 化疗主要毒性反应的分级	150
第三节 肺癌与生活质量、生存时间	156
第五章 肺癌治疗的耐药	161
第一节 肺癌的耐药机制	161
第二节 肺癌的个体化治疗	167

第六章 肺癌化疗的辅助用药	183
第一节 细胞保护剂.....	184
第二节 造血生长因子.....	190
第三节 胃肠道反应药物.....	198
第七章 表皮生长因子及其受体酪氨酸激酶抑制剂	208
第一节 表皮生长因子及其受体系统.....	208
第二节 表皮生长因子受体的活化与信号转导.....	213
第三节 表皮生长因子受体基因的遗传突变.....	217
第四节 表皮生长因子受体家族与分子靶向治疗.....	219
第八章 抗肿瘤新生血管药物	251
第九章 多靶向治疗药物	273
第十章 其他肺癌靶向治疗	286
第一节 细胞周期/信号转导抑制剂	286
第二节 肺癌靶向疫苗.....	303
第三节 问题与展望.....	307
附录一 肺癌症状量表(LCSS): 患者表	311
附录二 肺癌症状量表(LCSS): 观察者表	313

第一节 肺癌的流行病学

一、肺癌的发病率

20 世纪初肺癌在世界范围内还是一种罕见的恶性肿瘤,仅见于井下矿工中有呼吸道癌高发的少数报道,以后发现这些矿井内铀和镭矿床产生的氡是肺癌高发的原因。肺癌的发病率和死亡率在过去的 100 年间快速上升,至 20 世纪末,肺癌已经成为世界范围内最重要的人群死因之一,每年因肺癌而死亡的人数超过百万。

肺癌发病率随年龄增加而上升,一般从 40 岁左右起年龄组之间发病率的差值上升明显,发病率到 75 岁左右达高峰,随后往往有所下降。除低年龄组由于病例数少发病率可能出现波动外,各年龄组男性肺癌发病率均高于女性,且男女性发病率的性比值随年龄有增大趋势。表 1-1-1 是 1993—1997 年上海市区肺癌性别、年龄别发病率数据,还包括性比值、粗发病率和标化发病率等指标,而图 1-1-1 则是其直观显示。整体上看,上海市区男性肺癌的发病约为女性肺癌发病的 2.5 倍。男性肺癌发病率在 75 岁组达到高峰,而女性则为 80 岁年龄组。西方发达国家肺癌的年龄别发病率特征与东方人群相似,例如从同期美国

SEER 资料肺癌的发病率数据来看,白人男、女性肺癌的发病率高峰在 75 岁年龄组,但黑人却为 70 岁年龄组;此外,男、女比值白人约为 1.6,黑人约为 2.4,白人和黑人肺癌发病的性比值不同^[1-5]。

表 1-1-1 1993—1997 年上海市区肺癌性别、年龄别发病率(1/10 万)

年龄组(岁)	男性	女性	性比值(男:女)
0~	—	—	—
5~	0.10	—	—
10~	0.12	0.10	1.20
15~	—	0.11	—
20~	0.77	0.22	3.50
25~	0.60	1.28	0.47
30~	2.59	1.73	1.50
35~	6.13	3.57	1.72
40~	16.58	8.71	1.90
45~	25.90	13.40	1.93
50~	45.79	21.79	2.10
55~	83.49	41.51	2.01
60~	201.88	80.25	2.52
65~	351.79	110.41	3.19
70~	456.69	178.05	2.56
75~	470.89	196.77	2.39
80~	410.16	200.40	2.05
85+	209.61	128.69	1.63
病例数	12411	4976	2.49
粗率	76.30	31.15	2.45
标化率*	44.40	18.23	2.44

* 采用世界标准人口进行年龄调整

居住在同一地区或国家的不同种族间的肺癌发病率或死亡率也常有差异。从国际癌症研究中心(IARC)的“五大洲癌症发病率”第八卷汇编(1993—1997 年)中的资料来看,美国白人和

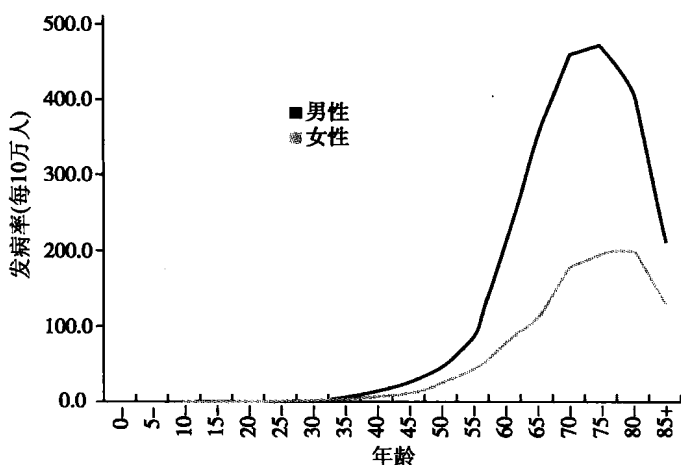


图 1-1-1 1993—1997 年上海市区男、
女性肺癌的年龄别发病曲线(1/10 万)

黑人的男、女性肺癌的标化发病率分别为 55.2/10 万、35.1/10 万和 87.4/10 万、36.9/10 万,黑人男性肺癌显著高于白人男性肺癌的发病率,但女性黑人和白人的肺癌发病率却非常接近。居住在夏威夷地区的男、女性不同种族肺癌发病率存在很大的不同,男性白人、夏威夷族、菲律宾族、华裔和日裔肺癌标化发病率分别为 68.9/10 万、58.9/10 万、33.3/10 万、40.8/10 万和 51.1/10 万,而女性上述人群为 43.8/10 万、21.1/10 万、14.7/10 万、19.0/10 万和 33.3/10 万。新加坡男性华裔、马来族和印度裔肺癌的标化发病率分别为 57.1/10 万、30.5/10 万和 9.5/10 万,上述人群中女性则为 20.1/10 万、10.6/10 万和 5.1/10 万。新西兰毛利族男、女性肺癌标化发病率分别高达 99.7/10 万和 72.8/10 万,而非毛利族男、女性肺癌标化发病率为 46.3/10 万和 18.2/10 万。我国 20 世纪 70 年代死因调查结果也发现,国内少数民族的肺癌死亡率存在差异,朝鲜族高于全国水平,蒙族和哈萨克族略低于平均水平,而其他少数民族则明显低

于全国水平^[6-10]。

此外,不同社会经济状况和宗教信仰的人群的肺癌发病率也有差异。如英国男性肺癌死亡率水平与社会经济状况优劣呈相逆的关系,美国教规禁烟的摩门教徒和周六基督复活教徒的肺癌发病率相当低。在加拿大、荷兰和中国也观察到类似的现象。

肺癌发病率或死亡率的地区差别甚大。国际癌症研究中心对 2002 年全球癌症的发病率和死亡率进行了估算,表 1-1-2 列出各大洲不同地区肺癌的资料。由此可见,男性肺癌标化发病率最高的地区是东欧(65.7/10 万)和北美(61.2/10 万),最低是西非(2.4/10 万)和东非(3.6/10 万),最高和最低相差近 30 倍;女性肺癌发病率最高的地区是北美(35.6/10 万)和北欧(21.3/10 万),最低是西非(0.6/10 万)和中非(0.7/10 万),相差近 58 倍。总的看来,北美、欧洲、南美、东亚、澳大利亚和新西兰、密克罗尼西亚等地区是男性肺癌高发区,而非洲(除南非外)、中南亚、美拉尼西亚等则是低发区。女性肺癌的高发区主要是北美、东亚、北欧、西欧、澳大利亚和新西兰等;除密克罗尼西亚外,其他不发达地区的女性肺癌发病率都较低或相当低。我国男性肺癌在全球范围内处于次高发水平的地区,而女性肺癌则是高发水平的地区^[11-16]。

表 1-1-2 2002 年全球不同地区估算的男女性肺癌
新病例数、粗发病率(1/10 万)和标化发病率(1/10 万)

地区	男 性			女 性		
	新病例数	粗发病率	标化发病率	新病例数	粗发病率	标化发病率
东非	2313	1.8	3.6	1526	1.2	2.2
中非	1147	2.3	4.7	209	0.4	0.7
北非	6628	7.3	12.0	1396	1.6	2.2
南非	3191	12.9	23.1	1245	4.9	6.9

地区	续表					
	男 性			女 性		
	新病 例数	粗发 病率	标化 发病率	新病 例数	粗发 病率	标化 发病率
西非	1472	1.2	2.4	400	0.3	0.6
加勒比海	4674	24.3	27.1	1961	10.1	9.9
中美	7010	10.1	16.1	3313	4.7	6.5
南美	31577	18.0	23.7	12335	6.9	7.6
北美	131487	83.5	61.2	94160	58.2	35.6
东亚	336692	44.0	42.7	151976	20.8	17.7
中国	269650	40.7	42.4	126718	20.2	19.0
日本	47564	76.5	38.1	18889	29.1	12.3
东南亚	49654	18.5	27.1	18912	7.1	8.9
中南亚	64251	8.2	11.9	13731	1.8	2.4
西亚	21996	22.0	33.1	3963	4.1	5.5
东欧	119419	84.3	65.7	23936	15.1	8.7
北欧	34728	74.3	44.3	20722	42.8	21.3
南欧	67322	95.2	56.9	13009	17.6	9.2
西欧	74898	83.4	50.9	20730	22.2	12.0
澳大利亚/ 新西兰	6539	56.4	39.1	3285	28.0	17.4
美拉尼西亚	126	3.6	7.4	50	1.6	2.9
密 克 罗 尼 西亚	83	30.0	44.2	29	11.0	15.5
玻利尼西亚	38	11.8	17.4	2	0.9	1.0
发达国家	481950	83.0	54.9	385923	12.6	12.1
不发达国家	481029	18.9	25.9	194731	31.7	17.0
全球	962979	30.9	35.5	191192	7.8	9.4

图 1-1-2、1-1-3 是国内几个城市或农村地区肺癌发病率与国外华人和美国白人及黑人(SEER)的比较。国内这些省市或地区及新加坡华人男性肺癌发病率均高于美国华人,但低于美

国黑人,而美国白人则与新加坡华人相当。女性肺癌有类似的特点,但香港和天津两地女性肺癌发病率较高,已接近于美国黑人;上海和启东肺癌发病率与美国白人差不多,但低于新加坡华人;而美国华人女性肺癌的发病率较低。

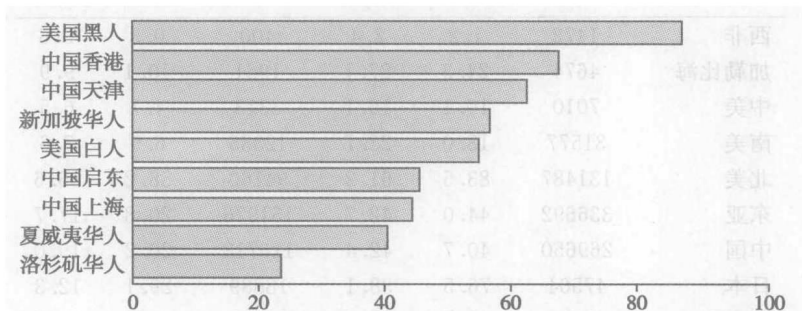


图 1-1-2 我国部分省市(地区)与国外华人男性肺癌标化发病率比较(1993—1997 年,1/10 万)

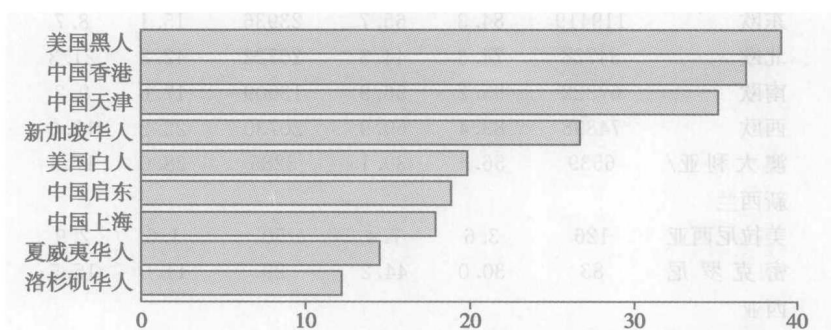


图 1-1-3 我国部分省市(地区)与国外华人女性肺癌标化发病率比较(1993—1997 年,1/10 万)

图 1-1-4、1-1-5 是 1975—2002 年美国肺癌发病率的时间趋势分析(分别表示男、女性肺癌发病率)。美国肺癌发病率的上升趋势止于 20 世纪 90 年代初,其后即开始下降。图 1-1-5 中标出的统计指标 APC 是指某一时间跨度范围内发病率或死亡率年度平均变化百分比,以百分数表示(%)。图中时间分为三段:

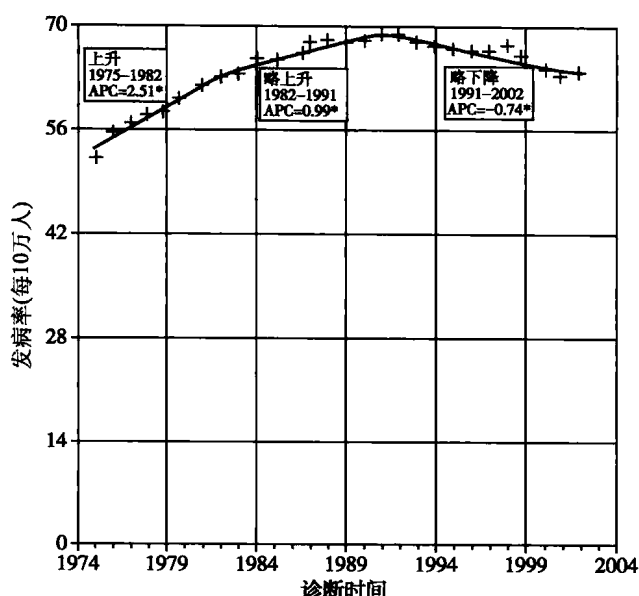


图 1-1-4 1975—2002 年美国肺癌发病率的时间趋势(SEER 资料)

1975—1982 年、1982—1991 年和 1991—2002 年。前两个时间段的结果表明,肺癌发病率处于上升趋势,APC 分别为 2.51 和 0.99;而且从 APC 大小上来看,第一时间段上升幅度更快。最后一个时间段 APC 为 -0.74 ,负值表明发病率下降。三个时间段的 APC 均有统计学意义。若单独看一下女性肺癌的发病率变化趋势,截止 20 世纪末一直处于快速上升的势头,至 21 世纪初开始下降(图 1-1-5)。图中时间段分为四个:1975—1982 年、1982—1990 年、1990—1998 年和 1998—2002 年,前三个时间段的 APC 分别为 5.50、3.53 和 1.02,均有统计学意义;最后一个时间段为 -0.48 ,没有统计学意义,还需要继续观察下去。美国肺癌年龄别发病率的变化结果显示,在老年年龄组男女性均保持上升趋势,似乎女性更明显。同时观察到男、女性年轻年龄组的肺癌发病率均开始下降。北欧和西欧大部分国家或地区男性肺

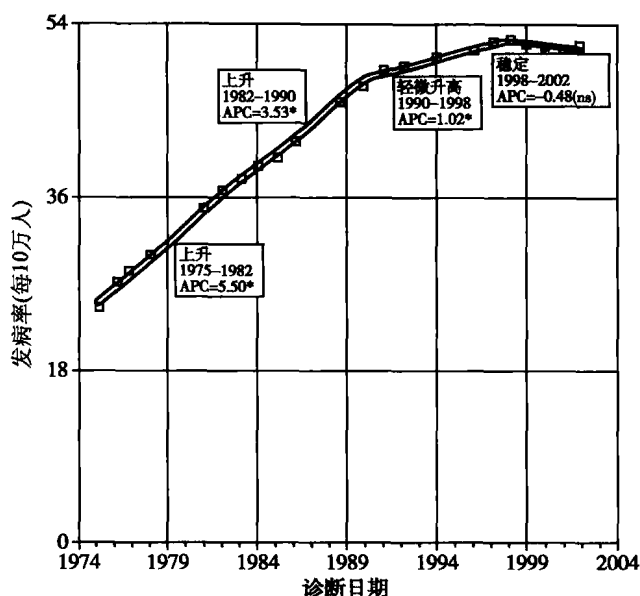


图 1-1-5 1975—2002 年美国女性肺癌发病率的时间趋势(SEER 资料)

癌发病率近几年出现下降趋势,但女性肺癌却基本上处于上升趋势,部分国家或地区保持平稳状态^[17-21]。

1990—1992 年与 1973—1975 年比较,我国按 1982 年中国人口年龄构成标化的肺癌死亡男性上升了 120.9%,女性上升了 90.4%,肺癌在癌症死亡中的位次由第四位上升为第三位。按城乡地区分析,城市男性、女性肺癌标化死亡率分别上升了 86.0%和 52.3%,农村肺癌死亡率虽低于城市,但其上升速度高于城市,农村男、女性肺癌标化死亡率分别上升了 151.7%和 120.1%(表 1-1-3)。2000 年和 2005 年我国男性肺癌的世界人口标化发病率估计分别为 43.0/10 万和 49.0/10 万,女性为 19.1/10 万和 22.9/10 万;男性肺癌的世界人口标化死亡率估计分别为 36.7/10 万和 41.8/10 万,女性为 16.1/10 万和 19.3/10 万。可见,在我国肺癌是正在迅速增长中的癌症,探讨其病