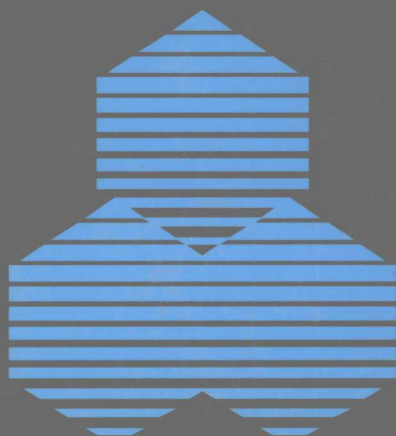


肿瘤化疗与生物治疗 原理与实践

CANCER CHEMOTHERAPY
AND BIOTHERAPY
PRINCIPLES AND PRACTICE

第4版



原 著 BRUCE A. CHABNER
DAN L. LONGO

主 译 王 瑛



人民卫生出版社

肿瘤化疗与生物治疗 原理与实践

中国医学科学院肿瘤医院内科
李金明 侯建明 侯建文
主编

第三版



李金明 侯建明 侯建文
主编

人民卫生出版社

肿瘤化疗与生物治疗

原理与实践

CANCER CHEMOTHERAPY
AND BIOTHERAPY

PRINCIPLES AND PRACTICE

第4版

原著 BRUCE A. CHABNER DAN L. LONGO

主译 王 瑛

译者 (以姓氏汉语拼音排序)

巴 一	曹 水	陈 鹏	董国雷	范 倩	韩 颖	郝春芳
候 芸	胡 歌	黄 纯	黄鼎智	蒋湘俐	冷 玲	李鸿立
李 慧	李 凯	林 丽	刘惠琴	刘鹏飞	刘 霞	陆 宁
马艳玲	钱正子	乔 柱	任秀宝	史业辉	宋 拯	佟仲生
汪 旭	王 忱	王华庆	王柳春	王小蕊	王晓芳	王 瑛
魏 枫	严 昭	杨丽丽	于津浦	张传涛	张维红	张新伟
赵 静	赵智刚					

审校委员会 (以姓氏汉语拼音排序)

巴 一	李 凯	刘惠琴	任秀宝	佟仲生	王华庆	王 瑛
-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----

人民卫生出版社

Cancer Chemotherapy and Biotherapy: Principles and Practice 4e

Bruce A. Chabner, Dan L. Longo

© 2006 by LIPPINCOTT WILLIAMS & WILKINS.

All rights reserved. This book is protected by copyright. No part of this book may be reproduced in any form or by any means, including photocopying, or utilized by any information storage and retrieval system without written permission from the copyright owner, except for brief quotations embodied in critical articles and reviews. Materials appearing in this book prepared by individuals as part of their official duties as U. S. government employees are not covered by the above-mentioned copyright.

Published by arrangement with Lippincott Williams & Wilkins, USA

肿瘤化疗与生物治疗：原理与实践 第4版 王瑛 主译

中文版权归人民卫生出版社所有。本书受版权保护。除可在评论性文章或综述中简短引用外，未经版权所有者书面同意，不得以任何形式或方法，包括电子制作、机械制作、影印、录音及其他方式对本书的任何部分内容进行复制、转载或传送。

图书在版编目 (CIP) 数据

肿瘤化疗与生物治疗：原理与实践/王瑛主译. —北京：
人民卫生出版社，2008.8

ISBN 978-7-117-10263-6

I. 肿… II. 王… III. ①肿瘤-药物疗法②肿瘤-生物
疗法 IV. R730.5

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2008) 第 075879 号

图字：01-2008-1698

肿瘤化疗与生物治疗：原理与实践

主 译：王 瑛

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

网 址：<http://www.pmph.com>

E - mail：pmph@pmph.com

购书热线：010-67605754 010-65264830

印 刷：三河市富华印刷包装有限公司

经 销：新华书店

开 本：889×1194 1/16 印张：47.75 插页：1

字 数：1471 千字

版 次：2008 年 8 月第 1 版 2008 年 8 月第 1 版第 1 次印刷

标准书号：ISBN 978-7-117-10263-6/R·10264

定 价：128.00 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）

GHEATH ALATRASH, DO, PhD

Department of General Internal Medicine
The Cleveland Clinic Foundation
Cleveland, Ohio

CARMEN J. ALLEGRA, MD

Chief Medical Officer
Network for Medical Communication and
Research
North Potomac, Maryland

KENNETH ANDERSON, MD

Division of Hematologic Oncology
Department of Medical Oncology
Dana-Farber Cancer Institute
Harvard Medical School
Boston, Massachusetts

STEVEN D. AVERBUCH, MD, MSc

Senior Medical Director
U.S. Drug Development
Astrazeneca Pharmaceuticals, LP
Wilmington, Delaware

TRACY T. BATCHELOR, MD

Chief
Division of Neuro-Oncology
Department of Neurology
Massachusetts General Hospital
Associate Professor of Neurology
Harvard Medical School
Boston, Massachusetts

LAWRENCE S. BLASZKOWSKY, MD

Instructor of Medicine
Department of Hematology and Oncology
Massachusetts General Hospital
Boston, Massachusetts

ERNEST C. BORDEN, MD

Director
Center for Drug Discovery and
Development
Taussig Cancer Center
The Cleveland Clinic Foundation
Lerner Research Institute
Cleveland, Ohio

ANGELA BRADBURY, MD

Fellow
Department of Medicine
University of Chicago Medical Center
Section of Hematology/Oncology
Chicago, Illinois

RONALD M. BUKOWSKI, MD

Professor
Department of Medical Oncology and Hematology
Director
Experimental Therapeutics Program
Taussig Cancer Center
The Cleveland Clinic Foundation
Cleveland, Ohio

BRUCE A. CHABNER, MD

Professor of Medicine
Harvard Medical School
Clinical Director
Massachusetts General Hospital Cancer Center
Boston, Massachusetts

JEFFREY W. CLARK, MD

Assistant Professor of Medicine
Associate Physician
Medical Director, Clinical Research
Operations Office
Tucker Gosnell Gastrointestinal Cancer Center
Massachusetts General Hospital
Boston, Massachusetts

A. DIMITRIOS COLEVAS, MD

Senior Investigator
Investigational Drug Branch
Cancer Therapy Evaluation Program
National Cancer Institute, Bethesda, Maryland

JERRY M. COLLINS, PhD

Associate Director
Developmental Therapeutics Program
National Cancer Institute
Bethesda, Maryland

O. MICHAEL COLVIN, MD

Director Emeritus
Duke Comprehensive Cancer Center
Duke University Medical Center
Durham, North Carolina

JANET E. DANCEY, MD, FRCPC

Cancer Therapy Evaluation Program
National Cancer Institute
Bethesda, Maryland

ROBERT B. DIASIO, MD

Professor of Medicine and Pharmacology
Department of Pharmacology and Toxicology
University of Alabama at Birmingham
Birmingham, Alabama

ROSS C. DONEHOWER, MD

Professor of Medicine
Department of Oncology
Johns Hopkins University School of Medicine
Baltimore, Maryland

JAMES H. DOROSHOW, MD

Director
Division of Cancer Treatment and Diagnosis
National Cancer Institute
Bethesda, Maryland

GLENN DRANOFF, MD

Associate Professor
Department of Medicine
Harvard Medical School
Department of Medical Oncology
Dana-Farber Cancer Institute
Boston, Massachusetts

CHARLES ERLICHMAN, MD

Professor of Oncology
Department of Medical Oncology
Mayo Medical School
Mayo Clinic and Mayo Foundation
Rochester, Minnesota

JAMES H. FINKE, PhD

Staff Scientist
Department of Immunology
Lerner Research Institute
Taussig Cancer Center
The Cleveland Clinic Foundation
Cleveland, Ohio

JEANNE FOURIE, PhD

Postdoctoral Fellow
University of Alabama at Birmingham
Department of Pharmacology and Toxicology and Wallace
Tumor Institute
Comprehensive Cancer Center
Birmingham, Alabama

HENRY S. FREIDMAN, MD

James B. Powell, Jr. Professor of Neuro-Oncology
The Brain Tumor Center at Duke
Duke University Medical Center
Durham, North Carolina

ALISON M. FRIEDMANN, MD

Assistant Professor
Division of Pediatric Hematology/Oncology
Massachusetts General Hospital
Boston, Massachusetts

ROCIO GARCIA-CARBONERO, MD

Consultant in Medical Oncology
Department of Hematology-Oncology
Hospital Clinico Universitario de Valencia
Valencia, Spain

FRANÇOIS GOLDWASSER, MD, PhD

Unite d'oncologie Medicale
Groupe Hospitalier Cochin
Paris, France

WILLIAM J. GRADISHAR, MD, FACP

Professor of Medicine
Division of Hematology/Oncology
Robert H. Lurie Comprehensive Cancer Center
Feinberg School of Medicine
Northwestern University
Chicago, Illinois

JEAN L. GREM, MD, FACP

Professor of Medicine
Department of Internal Medicine
University of Nebraska Medical Center
Omaha, Nebraska

KENNETH R. HANDE, MD

Professor of Medicine and Pharmacology
Vanderbilt University School of Medicine
Nashville, Tennessee

TERU HIDEISHIMA, MD

Division of Hematologic Oncology
Department of Medical Oncology
Dana-Farber Cancer Institute
Harvard Medical School
Boston, Massachusetts

MELINDA HOLLINGSHEAD, DVM, PhD

Chief
Biological Testing Branch
Developmental Therapeutics Program
Division of Cancer Treatment and Diagnosis
National Cancer Institute
Fredrick, Maryland

S. PERCY IVY, MD

Senior Investigator
Investigational Drug Branch
Cancer Therapy Evaluation Program
National Cancer Institute
Rockville, Maryland

ROY B. JONES, PhD, MD

Professor
Blood and Marrow Transplantation
University of Texas MD Anderson Cancer Center
Houston, Texas

CARL H. JUNE, MD

Professor of Pathology and Laboratory Medicine
University of Pennsylvania School of Medicine
Director
Translational Research
Abramson Cancer Center
Philadelphia, Pennsylvania

RICHARD P. JUNGHANS, MD

Boston University School of Medicine
Roger Williams Medical Center
Boston, Massachusetts

JOSEPH G. JURCIC, MD

Assistant Member
Leukemia Service
Department of Medicine and Molecular Pharmacology
and Chemistry Program
Memorial Sloan-Kettering Cancer Center
New York, New York

BENNETT KAUFMAN, PhD

PSI International, Inc.
Fairfax, Virginia

PAULA M. KROSKY, PhD

Science Applications International Corporation
Fredrick National Cancer Institute
Frederick, Maryland

JOANNE KURTZBERG, MD

Professor of Pediatrics and Pathology
Director
Pediatric Blood and Marrow Transplant Program
Director
Carolinas Cord Blood Bank at Duke
Durham, North Carolina

DAVID J. KUTER, MD, DPhil

Chief of Hematology
Massachusetts General Hospital
Associate Professor of Medicine
Harvard Medical School
Boston, Massachusetts

JOHN S. LAZO, PhD

Professor and Chair
Department of Pharmacology
University of Pittsburg School of Medicine
Pittsburg, Pennsylvania

PETER F. LEBOWITZ, MD

Assistant Professor of Medicine
Lombardi Comprehensive Cancer Center
Georgetown University, Washington, DC

DANIEL J. LINDNER, MD, PhD

Associate Professor
Department of Molecular Medicine
Lerner college of Medicine
Case Western Reserve, Tussig Cancer Center
The Cleveland Clinic Foundation, Cleveland, Ohio

DAN L. LONGO, MD

Scientific Director
National Institute on Aging
National Institutes of Health
Gerontology Research Center
Baltimore, Maryland

PAUL A. MASCI, DO

Division of Medical Oncology/Hematology
The Cleveland Clinic Foundation
Cleveland, Ohio

CONSTANTINE S. MITSIADES, MD, PhD

Department of Adult Oncology
Dana-Farber Cancer Institute
Harvard Medical School
Boston, Massachusetts

BRIAN P. MONAHAN, MD, FACP

Chair and Associate Professor of Medicine
Director of the Division of Hematology/Oncology
F. Edward Hebert School of Medicine
Uniformed Services, University of the Health Sciences
Bethesda, Maryland.

MACIEJ M. MRUGALA, MD, PhD

Clinical Fellow
Division of Neuro-Onocology
Department of Neurology
Massachusetts General Hospital
Stephen E & Catherine Pappas Center for Neuro-Oncology
Harvard Medical School
Boston, Massachusetts

DEBORAH A. MULFORD, MD

Assistant Member
Leukemia Service
Department of Medicine
Memorial Sloan-Kettering Cancer Center
New York, New York

LEN NECKERS, PhD

Urologic Oncology Branch
National Cancer Institute
Bethesda, Maryland

KEES NOOTER, MD

Division of Medical Oncology
Erasmus University Medical Center
Rotterdam, The Netherlands

OWEN A. O'CONNOR, MD, PhD

Assistant Attending Physician
Department of Medicine
Memorial Sloan Kettering Cancer Center
New York, New York

LUIS PAZ-ARES, MD, PhD

Consultant in Medical Oncology
Division of Medical Oncology
Hospital Universitario Doce de Octubre
Madrid, Spain

WILLIAM P. PETROS, PharmD, FCCP

Professor of Basic Pharmaceutical Services
School of Pharmacy
West Virginia University Health Sciences Center
Associate Director
Mary Babb Randolph Cancer Center
Morgantown, West Virginia

YVES G. POMMIER, MD, PhD

National Cancer Institute
National Institutes of Health
Bethesda, Maryland

EDDIE REED, MD

Director
Division of Cancer Prevention and Control
National Center for Chronic Disease Prevention and Helath
Promotion
The Centers for Disease Control and Prevention
Atlanta, Georgia

FREDERIC J. REU, MD

Center for Drug Discovery and Development
Taussig Cancer Center
The Cleveland Clinic Foundation
Learner Research Institute
Cleveland, Ohio

PAUL RICHARDSON, MD

Division of Hematologic Oncology
Department of Medical Oncology
Dana-Farver Cancer Institute
Harvard Medical School
Boston, Massachusetts

THOMAS G. ROBERTS, JR, MD, MSocSci

Division of Hematology/Oncology
Massachusetts General Hospital
Harvard Medical School
Boston, Massachusetts
Program on the Pharmaceutical Industry
Massachusetts Institute of Technology
Cambridge, Massachusetts, Boston, Massachusetts

RACHEL P. ROSOVSKY, MD

Instructor in Medicine
Harvard Medical School
Boston, Massachusetts

ERIC K. ROWINSKY, MD, FACP

Chief Medical Officer
Senior Vice President
ImClone Systems, Inc., New York

DAVID P. RYAN, MD

Assistant Professor of Medicine
Harvard Medical School
Clinical Director
Tucker Gosnell Gastrointestinal Cancer Center
Massachusetts General Hospital
Boston, Massachusetts

EDWARD A. SAUSVILLE, MD, PhD, FACP

Professor
Department of Medicine
University of Maryland
Associate Director
Greenebaum Cancer Center
Baltimore, Maryland

ORIT SCHARF, PhD

PSI International, Inc.
Fairfax, Virginia

DAVID A. SCHEINBERG, MD, PhD

Chairman
Molecular Pharmacology and Chemistry
Sloan Kettering Institute
New York, New York

RICHARD L. SCHILSKY, MD

Professor
Department of Medicine
Associate Dean for Clinical Research
University of Chicago
Chicago, Illinois

GEORGE SGOUROS, MD

Associate Professor
Johns Hopkins University
School of Medicine
Baltimore, Maryland

ROBERT H. SHOEMAKER, PhD

Chief
Screening Technologies Branch
Developmental Therapeutics Program
Division of Cancer Treatment and Diagnosis
National Cancer Institute
Fredrick, Maryland

MATTHEW R. SMITH, MD, PhD

Assistant Professor
Harvard Medical School
Assistant Physician
Department of Hematology and Oncology
Massachusetts General Hospital
Boston, Massachusetts

ALEX SPARREBOOM, PhD

Staff Scientist
Clinical Pharmacology Research Core
National Cancer Institute
Bethesda, Maryland

JEFFREY G. SUPKO, PhD

Associate Professor of Medicine
Harvard Medical School
Director
Clinical Pharmacology Laboratory
Massachusetts General Hospital Cancer Center
Boston, Massachusetts

SANDRA M. SWAIN, MD

Chief
Cancer Therapeutics Branch
National Cancer Institute
Bethesda, Maryland

RICHARD SWERDLOW, PhD

PSI International, Inc.
Fairfax, Virginia

CHARLES S. TANNENBAUM, PhD

Project Scientist
Department of Immunology
Lerner Research Institute
The Cleveland Clinic Foundation
Cleveland, Ohio

KEVIN L. TAYLOR, PhD

Technology Specialist
Invitrogen Corporation
Carlsbad, California

KENNETH D. TEW, PhD, DSc

John C. West Chair in Cancer Research
Chairman
Department of Cell and Molecular Pharmacology
and Experimental Therapeutics
Medical University of South Carolina
Charleston, South Carolina

LUCY VERESHCHAGINA, PhD

PSI International, Inc.
Fairfax, Virginia

JAAP VERWEIJ, MD, PhD

Division of Medical Oncology
Erasmus University Medical Center
Rotterdam, The Netherlands

EDWIN W. WILLEMS, MD

Division of Medical Oncology
Erasmus University Medical Center
Rotterdam, The Netherlands

ANAADRIANA ZAKARIJA, MD

Instructor of Medicine
Division of Hematology/Oncology
Feinberg School of Medicine
Northwestern University
Chicago, Illinois

WILLIAM C. ZAMBONI, PharmD

Assistant Professor of Pharmaceutical Sciences
and Medicine
University of Pittsburgh Cancer Institute
Pittsburgh, Pennsylvania

译者序

肿瘤的化学治疗(简称“化疗”)始于 20 世纪 40 年代,很长一段时间主要被用于肿瘤手术前后的辅助治疗。然而几十年后的今天,化疗已成为治疗肿瘤的重要手段之一。晚期肿瘤的治疗主要依靠化疗,同时手术或放疗的辅助化疗及新辅助化疗对于提高疗效、改善患者生存质量有着举足轻重的作用。随着化学药物种类的逐渐增多,用药方法的不断改进,药物作用机理的进一步阐明以及临床经验的不断积累,肿瘤化疗迈入了一个新的时代。如何以生物反应修饰剂来提高化疗效果,如何进行科学合理的联合用药,如何减低肿瘤的耐药性和化疗药物的毒性已成为肿瘤专业人员关注的课题和面临的挑战。

本书系统介绍了各种临床常用的化疗药物,对其应用于临床的历史、作用机制、分子药理学及代谢、药代动力学、标准剂量与方案、耐药机制、毒性预防和最新进展等方面作了详细阐述,各章节作者均为化疗领域的权威专家。读者将会发现本书格外强调基本原理与机制,这正符合当今迅速发展的医学对临床医师的要求,即在提高临床技能的同时巩固基本原理,学习新的进展,从而更好地指导临床实践。本书还对肿瘤生物治疗以及乳腺癌内分泌治疗作了论述,有利于读者了解这两种治疗手段的背景、现状及发展趋势。

我们将此书编译付梓,旨在为国内的肿瘤医师提供有价值的参考信息,推动肿瘤化疗规范化、个体化,做到与时俱进,有据可依,与国际接轨。由于译者水平有限,疏漏之处在所难免,恳请广大读者批评指正。

王 瑛

天津医科大学附属天津市肿瘤医院

2008 年 5 月 20 日

严格地讲,所有的化学物质都是有毒的。药品与毒物的分界线就在于其剂量是否适度。

——Paracelsus

对于肿瘤专业的医生来说,Paracelsus 是非常有远见的,他一针见血地指出了医生施治的关键。肿瘤治疗的发展现状独具特点:尽管化疗的初衷是为了逆转肿瘤致命的结局,但其严重的毒性却是不争的事实,而且敏感性较低,骨髓移植就反映了这一点。但十年前的化疗状况,的确如上所述。随着近年来支持疗法的发展以及新的、毒性小的制剂不断出现,肿瘤化疗迈入了一个新的时代。

各家机构正在积极开展研究,为肿瘤治疗提供新的武器,如药物和生物制剂,以期延长常见恶性肿瘤(包括常见实体瘤如肺癌、结肠癌和乳腺癌)患者的生存期。

肿瘤研究进展对患者生存期的影响非常明显。辅助化疗使结肠癌和乳腺癌的复发率降低了 40%;同时,随着新制剂(如紫杉烷类)如赫赛汀的问世,化疗效果也在不断改善。尽管化疗的进步有目共睹,但结果有时颇令人失望,比如我们治疗 100 例患者,他们都必须经受化疗毒性作用的折磨,而最终的受益者却只有 10~20 人。因此,大多数患者都是徒冒风险,难见效果,因为多数肿瘤不是注定不复发,就是即便治疗也会复发。除了寻找更新、更好的癌症治疗手段,我们还面临着一项巨大的挑战,即能否在治疗前根据患者情况或肿瘤的特点来筛选能从化疗获益的病例。此外,根据肿瘤分子或遗传学特点选择特异性治疗,是摆在我们面前的另一道难题。选择性治疗不仅能改善疗效,同时还可以减轻肿瘤治疗的经济负担,因此,选择性化疗逐渐受到关注。

新制剂的作用机制新颖独特,在临床应用中表现出较好的生物学效应。至少有两种抑制表皮生长因子受体(EGFR)的制剂已被批准用于临床。西妥昔是一种单克隆抗体,可以在细胞表面阻断该受体,而吉非替尼则是一个小分子,能够在细胞内干扰该受体的激酶活性。这两种制剂都已批准上市,用于初始治疗失败后进展期的实体肿瘤。我们能否根据表皮生长因子的表达或突变情况筛选适于上述制剂治疗的患者,有待于进一步验证。早期研究提示,与表达野生型表皮生长因子的肿瘤相比,表达突变型表皮生长因子的肿瘤对吉非替尼的反应性更好,但这些观察还需要前瞻性试验来证实。虽然表皮生长因子拮抗剂的贡献卑微,但其他 Her 受体家族抑制剂的作用却清晰明确。赫赛汀是 her2/neu 的抗体,在 Her 2 阳性晚期乳腺癌患者的治疗中扮演着重要角色,通常与化疗联合使用。

抗血管生成药物在实体肿瘤治疗方面已显示出很好的前景。贝伐单抗是血管内皮生长因子(VEGF)的单克隆抗体,它可以延长肾癌患者的无进展生存期,还能提高转移性结肠癌及肺癌对化疗的反应性。它在提高辅助化疗和放疗对某些特定肿瘤效果方面的作用,还在进一步研究中。贝伐单抗取得的临床效果有目共睹,这是过去始料未及的。尽管血管内皮生长因子在血管生成和肿瘤转移过程中的作用已被阐明,但通过抗体中和肿瘤自分泌或旁分泌的生长因子是否能够有效干预血管生成因子的作用,人们对此曾心存疑虑。的确,VEGF 受体阻断剂如 Su1248(Sugen/Pfizer)和 Bay43-9006(Bayer)可能会比抗体更有效,或者与抗体有协同作用。这些制剂的靶点与其他化疗药物的靶点不同,而且最有趣的是,这些抗体制剂可以通过改善给药方式或降低凋亡阈值,协同化疗发挥抗肿瘤作用。

一些新的制剂临床上有效,但我们尚不清楚其确切的作用机制。硼替佐米主要干预蛋白酶体的活性,而蛋白酶体负责降解泛素化的细胞蛋白。通过干预蛋白质转换而杀死肿瘤细胞的机制,还不完全清楚,有很多假说对此作了解释。但是,研究证明骨髓瘤及其他恶性淋巴瘤对硼替佐米敏感,目前的工作意在阐明这种药物与其

他制剂联合使用的合理性及可行性。

一些新制剂虽然仍针对旧靶点,但比原有制剂更具优势。卡培他滨需要通过代谢变为活性 5-FU,口服给药,在血浆中的半衰期较长,用于结肠癌治疗时,单用效果不亚于 5-FU 和亚叶酸联合制剂,对乳腺癌也有效。其活化的最后一步由癌细胞中的胸苷磷酸化酶介导,与 5-FU 相比,其治疗指数更高。紫杉醇与微量白蛋白合剂联合,比与 cremaphor 合剂联合应用的毒性小,而且比标准紫杉醇方案能更有效地穿透实体肿瘤。

一些干预雌激素受体生物学功能的最新药物的出现使得激素疗法治疗乳腺癌成为可能。芳香化酶抑制剂和他莫昔芬的适应证尚不完全清楚。目前已证实,针对乳腺癌高危妇女人群,他莫昔芬作为一种化学预防制剂可以使发病率降低 50%。芳香化酶抑制剂的化学预防剂身份尚未确定,但在辅助治疗雌激素受体阳性和孕激素受体阳性的乳腺癌时,它似乎比他莫昔芬更有效。对于乳腺癌高危妇女人群,能否根据芳香化酶抑制剂在辅助治疗中的优势而将其视为有效的预防药物呢?通过临床试验逐渐扩展药物的应用范围看起来是合理的,但是一些资料显示,治疗雌激素受体阳性而孕激素受体阴性的乳腺癌时,辅以他莫昔芬比联合芳香化酶抑制剂的效果更好。不同制剂对不同亚型乳腺癌的效果也不同,因此目前无法确定芳香化酶抑制剂是否优于他莫昔芬。此外,大宗研究显示,使用 2~5 年他莫昔芬后再行 3~5 年的芳香化酶抑制剂治疗,可以使乳腺癌的复发率降到最低,优于各自单用的效果。目前许多药物信息不明,最优化治疗方案也难以确定。因此,我们必须以临床试验结果为基础,针对患者的具体情况,拟定相应的治疗措施,而不能心存侥幸,将大型试验的结果用于不符合入选条件的患者。各种芳香化酶抑制剂之间有什么重要的区别?即使有,我们目前也尚未发现。

新的生物疗法陆续用于肿瘤患者。使用单克隆抗体寻靶的放射性核素治疗称为放射免疫疗法。目前临床上使用的两种放射性核素为 ^{131}I 和 ^{90}Y ,它们通过 CD20 单克隆抗体而定靶于 B 细胞或 B 细胞瘤。

在支持疗法、毒性的预防与消除等方面也有新的进展。例如,新的神经激肽受体阻断剂 aprepitant 有助于控制顺铂引起的恶心和呕吐反应,还可以改善患者对许多化疗制剂的耐受性。

本书介绍了近 5 年来的治疗进展,语言简明扼要,但令人印象深刻。学习新方法并将现有手段整合运用于临床实践是我们的一大任务。在本书的这次再版中,我们力求向读者提供公认的权威专家的学识,为临床决策的制定提供理论框架。但是,这些例证并不能代替临床判断。广义的医学实践和狭义的肿瘤治疗,都不能粗略地简化为一纸处方或一种换算。每一位医师都要以第一手经验为基础,以此判定某种药物是否有效。我们希望本书的信息可以成为读者临床技能进步的阶梯,而随后的实践会检验这些理论的正确性。我们也非常欢迎广大读者批评斧正。

目 录

译者序	vi
前言	vii
第1章 肿瘤治疗的临床策略:药物的作用	1
第2章 临床前阶段的抗癌药物研发	12
第3章 药代动力学	25
第4章 化疗性不育	37
第5章 抗癌药物的致癌作用	58
第6章 叶酸拮抗剂	77
第7章 5-氟嘧啶衍生物	107
第8章 胞嘧啶类似物	162
第9章 嘌呤类抗代谢药	189
第10章 羟基脲	204
第11章 抗微管素	211
第12章 临床与大剂量烷化剂	250
第13章 杂类	273
第14章 顺铂、卡铂、奥沙利铂	292
第15章 博莱霉素	303
第16章 抗肿瘤抗生素	317
第17章 拓扑异构酶 I 靶向药物	327
第18章 蒽环类和蒽醌类	366
第19章 拓扑异构酶 II 抑制剂:鬼臼乙叉甙,吡啶氮蒽,艾力替新	399
第20章 门冬酰胺酶	422
第21章 针对脑肿瘤的给药方法	429
第22章 食品药品监督管理局在抗肿瘤药物发展中的作用	443
第23章 中心静脉导管:护理和并发症	454
第24章 药物基因学	465
第25章 抗肿瘤治疗的新靶点	482
第26章 双膦酸盐	510
第27章 沙立度胺及其类似物治疗造血系统恶性疾病(包括多发性骨髓瘤和实体瘤)	517
第28章 肿瘤血管生成抑制剂	533
第29章 蛋白酶体抑制剂	547
第30章 分子靶向药物及生长因子受体阻滞剂	565

第 31 章	癌症的抗体治疗	586
第 32 章	干扰素	617
第 33 章	过继性细胞治疗	636
第 34 章	肿瘤疫苗	653
第 35 章	造血生长因子	660
第 36 章	白细胞介素	677
第 37 章	乳腺癌的内分泌治疗	713
索引		747

第 1 章 肿瘤治疗的临床策略:

1

药物的作用

肿瘤的治疗需要多学科间的协作。虽然在历史上是外科医师最先进入肿瘤治疗领域,但放疗及肿瘤内科医师也在其中扮演了重要角色,同时他们还肩负着诊治大多数肿瘤转移患者的义务。随着新药和生物制剂的出现以及化疗、手术和放疗整合策略的改进,治疗计划的制定变得越来越复杂,因为这一过程必须建立在对每种治疗方式有效性和急性期及后期毒性充分了解的基础上。

通常,肿瘤内科医师应采用美国国立癌症研究所(NCI)医生咨询数据系统(Physician Data Query, PDQ)^a中的标准治疗方案。PDQ 系统含有针对肿瘤每一种病理类型的最新治疗方法,同时提供了正处于实验阶段的所有治疗方法的信息。另外对于符合要求的患者,应该将其纳入临床试验中。临床试验可以替代标准治疗,相关的专家小组认为临床试验至少与标准方案有相同的效果。Ⅲ期随机临床试验就是将疗效可能更好的新药与标准方案进行对照研究。无论选择标准治疗方案还是临床试验,肿瘤内科医师必须熟谙所使用的具体药物、多种药物联合、生物制剂与药物联合、药物与外科及放疗联合等方案的益处及潜在危险。制定治疗计划时应考虑以上所有因素。本章讨论了制定治疗决策的步骤,为读者了解药物在肿瘤治疗中的作用提供重要的信息。

决定治疗计划的因素

肿瘤的组织病理学诊断是决定治疗的首要因素。恶性肿瘤有 100 多种不同的病理类型,每种病理类型的肿瘤都有其独特的自然病程、进展方式以及对治疗的反应性。因此,制定治疗计划的第一步便是通过外科

活检或对切除的原发肿瘤进行病理检查以明确组织学诊断。临床肿瘤医师必须警惕那些可治疗甚至是可治愈肿瘤(如睾丸生殖细胞瘤和乳腺癌)的不典型病理学表现,并申请免疫组化或分子生物学检测以确定其类型。例如,在没有原发睾丸病灶的情况下,生殖细胞瘤可发生于胸腔或腹腔,但其保持了对适当化疗措施的良好反应性。对于肿瘤分型难以明确的病例,通常将其视为对化疗最敏感的肿瘤类型来治疗,如对于睾丸生殖细胞瘤合并不明起源低分化肿瘤的患者,按前述原则进行治疗,偶尔还会取得持久的疗效¹。

对一些肿瘤如肺癌和非霍奇金淋巴瘤进行确切分型非常重要,因为不同的亚型对治疗的临床反应性各不相同。肿瘤亚型需要通过检测细胞表面的免疫标志(例如用于鉴别 T 细胞或 B 细胞淋巴瘤)和细胞内特异性的分泌颗粒或酶学标记(例如小细胞肺癌的多巴脱羧酶和恶性黑色素瘤的 s100 抗原)来确定。分子或遗传学分析可以提供白血病、淋巴瘤和肺癌不同亚型的预后信息²。具有表皮生长因子受体突变的非小细胞肺癌独特亚型对表皮生长因子受体(EGFR)抑制剂(Iressa)高度敏感³。准确鉴别肿瘤类型是选择治疗方案的最重要的决定因素。绝经前 I 期乳腺癌(原发灶小于 2cm,无淋巴结转移)患者,具有高 S 期(DNA 合成期)细胞比例,雌、孕激素受体阴性,或 *c-erbB-2/HER-2-neu* 癌基因高表达等特点,这些因素决定辅助性治疗的药物选择,例如大剂量辅助化疗和赫赛汀分子靶

a 医师可以在大多数图书馆或医院通过因特网或私人计算机软件或 NCI 信息会员项目直接登录 PDQ 系统。欲获取 PDQ 评价系统信息,请致电信息会员项目客户服务处 1-800-NCI-7890(美国之外的请拨打 301-816-2083)。

向治疗。*Her-2-neu* 阳性的转移性乳腺癌用赫赛汀和化疗治疗效果最好⁴。

尽管基因芯片研究提供了关于肿瘤不同亚型预后及转移侵袭性方面的重要信息⁴,但目前仍不能用于指导具体的治疗。关于细胞毒或内分泌治疗耐药标志的基因芯片研究将来可能用于指导具体的治疗⁵⁻⁷。对靶分子如酪氨酸激酶受体和信号通路进行分子生物学分析将有助于人类肿瘤的准确分类及大多数肿瘤的治疗⁸。

肿瘤分期

制定治疗计划的第二步是确定肿瘤的范围,尤其是决定其是否能够通过手术或放疗等局部治疗的方法得到治愈。确定肿瘤范围的过程称为分期,这一步骤在肿瘤治疗方式的选择上起着重要的作用。例如,有惰性病理表现的非霍奇金淋巴瘤,若只有单一淋巴结区受侵犯(I期),大多数患者可以通过放疗治愈,而伴有广泛淋巴结或结外受侵者即使早期给予大剂量化疗也很少能够治愈。直接放疗对I期患者有明显的效果,而对晚期患者似乎没有直接有效的治疗方法。

个体化治疗

个体化治疗方案的制定依赖于病理诊断、分子和免疫学亚型及肿瘤分期,此外还要考虑患者对治疗毒性的耐受能力。尽管化疗可以治愈大多数弥漫性大细胞淋巴瘤患者,但并不是所有的这类患者都适合大剂量化疗。极度虚弱或者合并心脏病、肾衰竭、糖尿病或慢性阻塞性肺疾病的患者可能会由于使用化疗药物而发生严重的并发症,如表1.1所列。针对这种情况,医生和患者可以选择毒性较低的姑息剂治疗。治疗计划的最终确定建立在对疾病进程、所选药物的临床药理学以及化疗、放疗或手术潜在益处及危险进行综合评估的基础上。

在完备了肿瘤病理诊断、分期及其他相关因素、患者的年龄和体质等资料后,肿瘤医师必须决定患者是

否有被治愈的机会。以治愈为目的的治疗要求严格遵守标准方案或临床试验方案中规定的药物剂量和疗程安排,同时患者可以耐受治疗相关毒性。在治愈无望的情况下,治疗应着眼于延长患者生存期和提高其生活质量。对于这类患者,必要时医师应通过调整剂量或延迟治疗将副反应减到最低,但是这样会削弱抗肿瘤的效果。若患者获益的几率较小,医师只有在对可能的治疗结果进行详尽讨论和评估后才能给予化疗。这种情况下,I期或II期临床试验药物可能是更合适的选择。

治疗肿瘤的药物

药物应用于多数肿瘤患者的治疗过程中。细胞毒性药物能够治愈一些肿瘤播散患者(表1.2),可以有效缩小肿瘤体积、减轻症状和延长患者生存期。辅助性化疗应用于原发肿瘤已通过手术切除但仍存在较高复发风险的患者。有关随机试验证实,辅助性化疗应用于乳腺癌、结肠癌、非小细胞肺癌、骨肉瘤及其他肿瘤可以延迟复发,延长患者生存期。对于原发的较大的头颈部肿瘤、食管癌、非小细胞肺癌、骨肉瘤、软组织肉瘤、膀胱癌和局部进展期乳腺癌,在手术切除或放疗前行新辅助化疗可以减小肿瘤体积,有助于完整切除肿瘤并最大限度保留正常组织,减低局部复发率。此外,如果在术前某种化疗对肿瘤的临床疗效良好,那么术后可以继续执行相同的方案。

药物治疗方案的设计须综合考虑多方面的因素,包括:(a)肿瘤病理类型对特定药物的敏感程度,(b)药物细胞毒作用的生化机制和耐药机制,(c)药物的药代动力学及对正常器官的毒性作用。以耐药的理论模型为基础,一些化疗方案的设计减少了耐药的发生。在以后的章节中,我们将详细讨论每种药物的生物学和药代动力学特性,同时简要介绍细胞动力学和药物作用机制及耐药机制等因素对治疗方案的影响,为临床医师理解每种药物的使用提供基本信息。

表1.1 CHOP 方案治疗弥漫性大细胞淋巴瘤的毒副作用

药 物	毒 副 作 用 ^a	危 险 因 素
环磷酰胺	脱发,骨髓抑制,出血性膀胱炎,继发白血病	潜在感染
阿霉素(多柔比星)	心肌损害,骨髓抑制,脱发	心脏病史,胸部放疗史
长春新碱	外周或自主神经病变	肝功能异常,应用其他神经毒性药物,遗传性或获得性外周神经病变
泼尼松	糖耐量降低,免疫抑制,骨和肌肉损耗	糖尿病,潜在感染

^a 通常,因为基础疾病较多和药物消除情况的改变,老年人发生毒副作用的风险较高。

表 1.2 药物可治愈的转移性肿瘤

肿瘤类型	治 疗	可治愈率
成人		
霍奇金淋巴瘤(Ⅲ、Ⅳ期)	联合化疗	≥50%
睾丸癌(Ⅲ期)	手术后联合化疗	≥90%
妊娠性绒毛膜癌	甲氨蝶呤钠 ± 放线菌素 D	90%
卵巢癌	含铂类的联合化疗	10%
急性骨髓性白血病	联合化疗	50%
毛细胞性白血病	克拉屈滨	80% ~ 90%
急性淋巴细胞性白血病	联合化疗加全颅放疗	≥50%
中高度分化的非霍奇金淋巴瘤	联合化疗	≥50%
威廉姆斯瘤和肉瘤	手术、化疗及放疗	50%
伯基特淋巴瘤	联合化疗	80%

药物治疗的动力学基础

肿瘤治疗的目的是把肿瘤细胞的数量减少到零。快速生长的裸鼠移植性肿瘤模型的应用促进了“等比细胞杀伤假说”的建立,即一定浓度的药物在固定的时间内杀灭一定比例而非一定数量的细胞。残余肿瘤的演进常发生于化疗间期。因此,每个治疗周期将杀灭剩余肿瘤细胞中一定比例的细胞。治疗的效果直接取决于(a)给药剂量和(b)治疗的次数及重复频率。

目前大多数化疗方案以细胞动力学为基础,在骨髓和胃肠道等敏感组织器官能够耐受的情况下,这些方案多采用周期性重复强化治疗。重复化疗的目的是通过渐强的连续多次固定比例的杀伤效应使剩余肿瘤细胞的绝对数量减少到零(或小于1)。(例如,若每一周期可杀灭99%的肿瘤细胞,一个 10^{11} 个细胞的肿瘤负荷经过6个周期的治疗后会减少到小于1个细胞: $10^{11} \times 0.01^6 < 1$)。

“等比细胞杀伤假说”的定义最初来自于动物白血病模型,后来被成功地应用于人白血病和淋巴瘤中⁹。对于异质性较强、逐渐增大的实体瘤而言,该假说的观点即一定的药物剂量在每一周期杀灭固定比例的肿瘤细胞并不成立。临床上大多数肿瘤在被发现时处于减速生长阶段,这可能是因为肿瘤血供较差导致缺氧和营养不足或是因为其他未知的因素。这类肿瘤包含很高比例的处于慢分裂或静止期的细胞(G_0 期细胞)。抗肿瘤药物,尤其是抗代谢药和抗生素类对快速分裂的肿瘤细胞最有效,其中一些甚至是时相特异性的(如有效杀伤处于细胞周期中某一特定阶段的肿瘤细胞)。一般来说,大多数抗代谢药杀伤S期肿瘤细胞效果最好,不适用于体积较大且血供缺乏的肿瘤。破坏DNA完整性的药物,如烷化剂和形成加合物的铂类衍生物保留

了杀伤不分裂或慢分裂细胞的活性,经常被用于缩小肿瘤的体积。经过外科、放疗或非细胞周期时相特异性药物的治疗,肿瘤细胞数量减少,血供改善,促使慢分裂细胞进入快速分裂期或使静止期细胞进入细胞周期,从而可以被细胞周期特异性药物杀灭。因此,最初对治疗不敏感的肿瘤在手术或持续治疗后可以变得对治疗越来越敏感,被杀灭细胞的比例随治疗疗程的延续逐渐增高。

按照简单的假设,每个治疗周期杀灭固定比例的细胞,经过多个周期后,肿瘤即可被治愈。但是人类肿瘤的异质性使得这个假设难以成立。肿瘤的同工酶分型和核型分析表明,人类大多数肿瘤来源于恶性细胞的单克隆增生¹⁰。实体瘤体外克隆技术表明,在生长后期肿瘤细胞不再保持同源细胞的同质性。事实上,无论是动物身上的实验性肿瘤,还是人体的肿瘤都是由具有不同生物化学、形态学和药物敏感性特征的细胞构成的¹¹。这种异质性源于肿瘤细胞本身的遗传不稳定性。的确,细胞周期调控基因如p53基因和DNA修复基因如家族性结肠癌患者MSH基因的突变是各种突变亚克隆产生的基础,也是肿瘤类型向恶性方向转化的根源。因此,控制药物敏感性和细胞周期基因的扩增、缺失或其他改变表现为肿瘤细胞的异质性,并可以解释肿瘤复发后耐药细胞过度生长的现象。曾有人从未接受治疗的慢性粒细胞白血病患者体内分离出对格列卫耐药的细胞,这也清楚地印证了上述观点¹²。在化疗期间,大部分对药物敏感的肿瘤细胞被破坏,而耐药的肿瘤细胞会生存下来并继续增生。除了用格列卫治疗髓细胞白血病、甲氨蝶呤治疗绒毛膜癌、环磷酰胺治疗非洲伯基特淋巴瘤、克拉屈滨治疗毛细胞性白血病外,单一药物化疗均不能获得使患者长期生存或使晚