

Handbook of Cancer Chemotherapy

癌症化疗手册

(原书第五版)

[美]罗兰 T.斯基尔 主编

于世英 主译

科学出版社

2002

本书涉及药物的适应证、不良反应和使用剂量,但这些情况不是一成不变的。请读者务必仔细阅读厂家在药品包装上的说明。

图书在版编目(CIP)数据

癌症化疗手册/[美]罗兰 T.斯基尔(Skeel, R. T.)主编;于世英主译.-北京:科学出版社,2002.2

ISBN 7-03-009872-2

I. 癌… II. ①斯…②于… III. 癌-药物治疗-手册
IV. R730.53-62

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2001)第 079395 号

北京市版权局版权登记号:01-2000-1927

Handbook of Cancer Chemotherapy/Roland T. Skeel.-5th ed.

Published by arrangement with Lippincott Williams & Wilkins Inc. USA

ISBN 0-7817-1617-9

Copyright © 1999 Lippincott Williams & Wilkins

Chinese translation © 2002 Science Press

科学出版社 出版

北京东黄城根北街 16 号

邮政编码:100717

<http://www.sciencep.com>

印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

*

2002 年 2 月第 一 版 开本:787×960 1/32

2002 年 2 月第一次印刷 印张:24 3/4

印数:1—3 000 字数:686 000

定价:46.00 元

(如有印装质量问题,我社负责调换〈新欣〉)

《癌症化疗手册》参译人员

主译 于世英

译者 (按姓氏笔画排列)

于世英 刘 莉 刘福安 陈 元

肖 兰 邱 红 吴红革 张 岚

张孟贤 杨昆宇 姜丽娜 胡建莉

胡国清 袁响林 管 维 熊慧华

前 言

第五版《癌症化疗手册》保留了第四版中大多数实用的内容。在高剂量化疗与造血干细胞及细胞因子支持治疗一章中,增加了对外周血干细胞移植更深入研究的知识,尤其是在乳腺癌和淋巴病的临床应用方面的知识。本书增加了过去5年开始应用的大量新药和生物制剂,介绍其主要适应证、常用剂量、用药方法及不良反应。本书还对许多老药的内容进行了增补。

在介绍各种类型肿瘤的各论中,反映了临床的最新进展,并提出了今后发展方向。此版特别增加了治疗基础理论和支持治疗两章。由于癌症普查对于降低癌症死亡率是十分重要的,因此在附录中增加了美国癌症学会的癌症普查指南。在附录中还列出了癌症相关信息的因特网网址。

本手册仍然保持其原有的实用、便于携带的特色。本手册能向临床各科医师、家庭医师、肿瘤专业护士、药剂师和医学生提供有价值的参考资料。本手册甚至也便于病人及家属阅读,以使他们获得有助于癌症治疗的相关知识。与其他书不同,本手册对大多数成人癌症既介绍了最新理论知识,也介绍了安全化疗所必

需认识的特殊问题。

关于细胞生长和死亡的基本机制等癌症分子学基础研究的进展,将从根本上促进癌症内科治疗的进步。在过去的几年中,人们开始认识到,通过干扰癌基因或癌基因产物,或通过抑癌基因或抑癌基因产物的表达的治疗方法是一种有前途的特异性和有效的治疗方法。最近开始应用的美罗华(Rituximab)及 Trastuzumab, 鸣响了基于癌症细胞发生、生长及转移生物学研究基础而研制的新型生物制剂的第一枪。美罗华是一种抗 CD20 抗原的鼠/人单克隆抗体,正常 B 淋巴细胞表面表达 CD20 抗原。Trastuzumab 是一种人源性抗细胞表面 HER2 生长因子受体($p185^{HER2}$)的单克隆抗体。

用化疗或其他全身治疗的方法治愈癌症是许多人长期向往的目标,这些人包括:癌症研究工作者、每天面临着焦虑的癌症病人的医生及其他医务工作者、癌症病人及其家属。对于一些常见的癌症,化疗可能治愈其中少部分,尤其是局限无转移的病变,化疗也可能治疗某些较晚期的癌症如淋巴瘤。对于大多数癌症病人来说,化疗仅能达到姑息治疗的作用。虽然,晚期癌症病人治愈的情况尚不常见,但是人们仍然在不断研究,研究如何促进宿主自身对癌症的生物学反应,如何支持病人耐受强烈的抗癌治疗。这些研究使一些癌症的治疗效果得到改善。当前正在进行的生物学治疗与化疗相结合的临床试验为加快癌症治疗研究的步伐显示出现实的希望。我们相信,此手册的再版将为医生、护士及其他医务工作者提供有价值的信息资料。

罗兰 T.斯基尔
(于世英译)

作者名录

主 编: Roland T. Skeel, M.D.

原出版者: Lippincott Williams & Wilkins

原 作 者:

Jane B. Alavi, M.D.

Associate Professor, Department of Medicine Division of Hematology and Oncology, University of Pennsylvania, 3400 Spruce Street, Philadelphia, Pennsylvania 19104

Robert S. Benjamin, M.D.

Department of Melanoma/Sarcoma Medical, Oncology, M.D. Anderson Cancer Center, 1515 Holcombe Boulevard, Box 77, Houston, Texas 77030

Eduardo D. Bruera, M.D.

Grey Nuns Community Hospital and Health Center, Palliative Care Program, 1100 Youville Drive West, Room 4324, Edmonton, Alberta T6L 5X8, Canada

Charles S. Cleeland, M.D.

McCullough Professor of Cancer Research, Pain Research Group, University of Texas, M.D. Anderson Cancer Center, 1100 Holcombe Boulevard, Box 221, Houston, Texas 77030-4095

Ronald C. DeConti M.D.

Medical Director, Medical Oncology, H. Lee Moffitt Cancer Center & Research Institute, 12902 Magnolia Drive, Tampa, Florida 33612

Kathy S.N. Franco-Bronson, M.D.

Director of Residency Training, Head of Consultation-Liaison Psychiatry, Department of Psychiatry and Psychology, Cleveland Clinic Foundation, 9500 Euclid Avenue, Room P-57, Cleveland, Ohio 44195-5001

Walter H. Gajewski, M.D.

Brown University School of Medicine, Women and Infants Hospital, 101 Dudley Street, Providence, Rhode Island 02905-2499

Patricia A. Ganz, M.D.

Director Division of Cancer Prevention and Control Research, Josson Comprehensive Cancer Center, Los Angeles, California

C.O. Granai, M.D.

Brown University School of Medicine, Women and Infants Hospital, 101 Dudley Street, Providence, Rhode Island 02905-2499

John P. Greer

Department of Medicine, Division of Hematology, Vanderbilt University School of Medicine, 2220 Pierce Avenue, Room 551, MRB-2, Nashville, Tennessee 37232-6305

Lynne Jahnke, M.D.

Division of Hematology and Oncology, Kaiser-Permanente Hospital, San Francisco, California

Chatchada Karanes, M.D.

Professor, Division of Hematology and Oncology, Barbara Ann Karmanos Cancer Institute, Wayne State University School of Medicine, Harper Hospital, 3990 John R Street, 4 Violet South, Detroit, Michigan 48201

Nurjehan A. Khan, M.D.

Medical Director, Blood Services, American Red Cross, Western Lake Erie Region, 3510 Executive Parkway, Toledo, Ohio 43606

Samir N. Khleif, M.D.

National Cancer Institute—Bethesda Naval Hospital, 8901 Wisconsin Avenue, Building 8, Room 5101, Bethesda, Maryland 20889-5101

Neil A. Lachant, M.D., F.A.C.P.

Professor of Medicine and Oncology, Barbara Ann Karmanos Cancer Institute, Wayne State University School of Medicine, Division of Hematology / Oncology, Harper Hospital, 3990 John R Street, 4 Brush South, Detroit, Michigan 48201

Robert D. Legare

Brown University School of Medicine, Women and Infants Hospital, 101 Dudley Street, Providence, Rhode Island 02905-2499

Rodger D. MacArthur, M.D.

Associate Professor, Division of Infectious Disease, Wayne State University, 4201 St. Antoine; UHC 7D, Detroit, Michigan 48201

John C. Marsh, M.D.

Professor of Medicine (Emeritus), Departments of Internal Medicine and Pharmacology, Yale University School of Medicine, P.O. Box 208032, 333 Cedar Street, New Haven, Connecticut 06520-8032

Larry Nathanson, M.D., F.A.C.P.

Professor of Medicine (Emeritus), Department of Medicine, S.U.N.Y.
Stony Brook of Medicine, Oncology Consultants, 3 Gray Gardens
East, Cambridge, Massachusetts 02138

Craig R. Nichols, M.D.

Division Chief, Department of Hematology and Medical Oncology, 3181
SW Sam Jackson park Road, OP 28, Portland, Oregon 97201

Martin M. Oken, M.D.

Director, Virginia-Piper Cancer Institute, Abbot-Northwestern, 800
East 28th Street, Minneapolis, Minnesota 55407-3799

Carol S. Palackdharry, M.D., M.S.

Medical College of Ohio, P.O. Box 10008, Toledo Ohio 43614

David R. Parkinson, M.D.

Novartis, Oncology Therapeutics, 59 Rout # 10, East Hanver, New
Jersey 07936-1080

Walter D.Y. Quan, Jr, M.D.

Assistant Clinical Professor, Department of Medicine, Division of
Hematology and Oncology, Case Western Reserve University, St.
Luke's Medical Center, Cleveland, Ohio 44139

Scott B. Saxman. M.D.

Assistant Professor, Department of Medicine, Indiana University School
of Medicine, 535 Barnhill Drive, Room RT 440, Indianapolis, Indi-
ana 46202

David J. Schifeling, M.D., F.A.C.P.

Marshfield Clinic, Regional Cancer Center, 900 West Clairemont Av-

enue, Eau Claire, Wisconsin 54701

Joan H. Schiller, M.D.

Professor, Department of Medicine, Medical Oncology, University of Wisconsin Medical School, 600 Highland Avenue, Room K4 / 666, Madison, Wisconsin 53792-0001

Roland T. Skeel, M.D.

Chief of Hematology and Oncology, Department of Medicine, Medical College of Ohio, Richard D. Ruppert Health Center, 3120 Glendale Avenue, Toledo, Ohio 43614-5809

Mary R. Smith, M.D.

Professor, Associate Dean for Clinical Undergraduate and Graduate Medical Education, Medical College of Ohio, 3045 Arlington Avenue, Toledo, Ohio 43614-5805

Richard S. Stein, M.D.

Associate Professor, Department of Medicine, Division of Hematology, Vanderbilt University School of Medicine, 2220 Pierce Avenue, Room 551, MRB-2, Nashville, Tennessee 37232-6305

Janelle Tipton, M.S.N., R.N., O.C.N.

Medical College of Ohio, 3045 Arlington Avenue Room 4114, P.O. Box 10008, Toledo, Ohio 43614

Salvatore Veltri, M.D.

Medical College of Ohio, P.O. Box 10008, 3045 Arlington Avenue, Toledo, Ohio 43614

David H. Vesole, M.D., Ph., F.A.C.P.

Associate Professor of Medicine, Clinical Director, Bone Marrow Trans-

plant Program, Medical College of Wisconsin, 9200 West Wisconsin Avenue, Milwaukee, Wisconsin 53226

Jamie H. Von Roenn , M.D.

Associate Professor of Medicine, Division of Hematology / Oncology,
Northwestern University Medical School, 233 E. Erie, Suite 700,
Chicago, Illinois 60611

Peter White, M.D.

Medical College of Ohio, P.O. Box 10008, 3045 Arlington Avenue,
Toledo, Ohio 43614

Kristi S. Williams, M.D.

Medical College of Ohio, P.O. Box 10008, 3045 Arlington Avenue,
Toledo, Ohio 43614

目 录

第一篇 合理化疗的基本原理及值得考虑的问题

第 1 章 癌症化疗生物学及药理学基础·····	(3)
一、化疗抗癌作用机制·····	(3)
二、肿瘤细胞动力学和化疗·····	(6)
三、联合化疗·····	(12)
四、抗肿瘤药物的耐药现象·····	(15)
第 2 章 生物调节剂治疗的原理及其在癌症治疗中 的作用·····	(20)
一、生物治疗的概念和方法·····	(20)
二、生物调节剂·····	(20)
三、肿瘤生物治疗的策略·····	(27)
四、生物治疗的毒性反应·····	(31)
五、肿瘤生物治疗的现状·····	(33)
第 3 章 癌症患者的系统评估和治疗的远期并发症·····	(36)
一、诊断的确立·····	(36)
二、分期·····	(37)
三、身体一般状况·····	(39)
四、化疗疗效·····	(41)
五、不良反应·····	(45)
六、化疗的远期毒性反应·····	(53)
第 4 章 癌症治疗方法的选择·····	(59)
一、明确治疗目的·····	(59)
二、选择病症治疗的方法·····	(60)
三、姑息性医疗照顾·····	(62)

第二篇 化疗药物和生物调节剂及其应用

第5章 抗癌药及生物调节剂:分类、适应证及毒性作用	
.....	(67)
一、药物分类	(67)
二、临床应用的化疗药及生物制剂	(74)
三、临床常用化疗药及生物调节剂	(79)
第6章 高剂量化疗与造血干细胞及细胞因子支持治疗	
.....	(171)
一、基本原理	(172)
二、造血干细胞移植协同高剂量化疗的适应证	(173)
三、高剂量化疗的药物	(175)
四、全身放射治疗	(180)
五、预处理方案	(182)
六、造血干细胞	(186)
七、造血生长因子和细胞因子	(190)
八、高剂量化疗方案的毒性反应	(192)
九、疗效及长期生存情况	(192)
十、展望	(201)

第三篇 癌症化疗

第7章 头颈部癌	(207)
一、常见而具有争议的特征	(208)
二、首次治疗	(209)
三、分期	(210)
四、化疗	(211)
五、支持处理	(222)
六、癌症预防	(224)
第8章 肺癌	(226)
一、病原学	(226)
二、分子生物学	(226)
三、普查	(227)

四、非小细胞肺癌	(227)
五、小细胞肺癌	(235)
六、姑息治疗	(239)
第9章 胃肠道恶性肿瘤	(244)
一、食管癌	(244)
二、胃癌	(250)
三、小肠癌	(256)
四、大肠癌	(259)
五、肛管癌	(266)
第10章 胰腺癌、肝癌、胆囊癌和胆管癌	(270)
一、胰腺癌	(270)
二、恶性胰岛细胞瘤	(276)
三、壶腹部肿瘤	(279)
四、胆管癌	(279)
五、胆囊癌	(280)
六、原发性肝癌	(281)
第11章 乳腺癌	(286)
一、自然病史、评估和治疗模式	(286)
二、化疗和内分泌治疗	(295)
第12章 妇科肿瘤	(314)
一、宫颈癌	(314)
二、子宫内膜癌	(321)
三、输卵管癌	(327)
四、卵巢癌	(328)
五、妊娠滋养细胞肿瘤	(337)
六、外阴癌	(344)
第13章 泌尿及男性生殖系统肿瘤	(355)
一、肾癌	(355)
二、膀胱癌	(358)
三、前列腺癌	(363)
四、睾丸肿瘤[生殖细胞肿瘤(GCTs)]	(368)
五、阴茎癌	(372)

第 14 章	甲状腺癌和肾上腺癌	(375)
一、	甲状腺癌	(375)
二、	肾上腺癌	(383)
第 15 章	黑色素瘤和其他皮肤恶性肿瘤	(394)
一、	黑色素瘤	(394)
二、	非黑色素瘤皮肤癌	(407)
第 16 章	原发及转移性脑肿瘤	(415)
一、	发病情况与肿瘤特征	(415)
二、	治疗方法:脑原发性与转移性肿瘤	(416)
三、	化学治疗	(418)
四、	脑水肿的治疗	(423)
五、	癫痫的治疗	(424)
第 17 章	软组织肉瘤	(427)
一、	分类和治疗方法	(427)
二、	化疗	(433)
第 18 章	骨肉瘤	(440)
一、	分期	(440)
二、	尤文肉瘤	(443)
三、	骨肉瘤	(446)
四、	骨恶性组织细胞瘤	(451)
五、	软骨肉瘤	(451)
第 19 章	急性白血病	(453)
一、	诊断和分类	(453)
二、	初始支持治疗	(455)
三、	急性白血病的治疗原则和方法	(458)
四、	成人急性髓性白血病的治疗	(459)
五、	成人急性淋巴细胞白血病的治疗	(473)
六、	需要处理的一些问题	(487)
七、	生长因子	(495)
第 20 章	慢性白血病	(499)
一、	慢性髓性白血病(CML)	(499)
二、	慢性淋巴细胞白血病	(504)

三、毛细胞白血病	(511)
四、成人 T 细胞白血病和淋巴瘤	(514)
第 21 章 骨髓增殖性疾病和骨髓增生异常综合征	(517)
一、骨髓增生综合征	(517)
二、骨髓增生异常综合征(MDSs)	(523)
第 22 章 霍奇金病	(528)
一、病理学类型	(528)
二、临床分期	(529)
三、霍奇金病的治疗	(532)
第 23 章 非霍奇金淋巴瘤	(543)
一、非霍奇金淋巴瘤的病理学分类	(543)
二、分期	(549)
三、非霍奇金淋巴瘤的放射治疗	(553)
四、低度恶性非霍奇金淋巴瘤	(553)
五、中度恶性淋巴瘤的治疗	(557)
六、高度恶性淋巴瘤的治疗	(564)
七、其他病理类型的非霍奇金淋巴瘤	(565)
八、治疗中应重视的问题	(567)
九、小结	(570)
第 24 章 多发性骨髓瘤和其他浆细胞疾病	(573)
一、概论	(573)
二、多发性骨髓瘤	(574)
三、瓦尔登斯特伦巨球蛋白血症	(586)
四、重链病	(587)
五、淀粉样病	(588)
六、单克隆 γ 球蛋白病	(588)
第 25 章 原发病灶不明的转移癌	(591)
一、原则及治疗目的	(591)
二、诊断评估	(593)
三、治疗	(595)
第 26 章 人类免疫缺陷病毒感染相关的恶性肿瘤	(599)
一、概况	(599)

二、卡波济肉瘤(KS)	(599)
三、非霍奇金淋巴瘤	(604)
四、原发于中枢神经系统的淋巴瘤(PCNSL)	(608)
五、宫颈癌	(609)
六、其他恶性疾病	(610)

第四篇 癌症病人的对症支持治疗 及值得考虑的问题

第 27 章 癌症化疗的不良反应	(615)
一、急性反应	(615)
二、恶心呕吐	(619)
三、与化疗相关的其他急性并发症	(623)
第 28 章 感染:病因、治疗和预防	(634)
一、感染的原因	(634)
二、感染的治疗	(638)
三、预防感染	(651)
第 29 章 凝血异常和输血疗法	(657)
一、恶性肿瘤中的血栓栓塞	(657)
二、癌症患者的出血	(665)
三、恶性肿瘤患者凝血功能的实验室评价	(668)
四、恶性肿瘤病人出血综合征的治疗	(671)
第 30 章 肿瘤危急症处理	(681)
一、脊髓压迫	(681)
二、脑水肿	(684)
三、上腔静脉综合征	(686)
四、过敏反应	(688)
五、呼吸衰竭	(690)
六、肿瘤溶解综合征	(691)
七、高钙血症	(693)
八、骨转移	(699)
第 31 章 恶性胸腔、腹腔、心包积液及脑脊膜浸润	(704)
一、胸腔积液	(704)

二、腹膜腔积液	(708)
三、心包腔积液	(712)
四、恶性蛛网膜下腔浸润	(714)
第 32 章 癌痛治疗	(721)
一、癌痛发生率及严重程度	(721)
二、癌痛病因	(722)
三、评估疼痛	(722)
四、治疗	(726)
五、辅助用药	(738)
六、神经阻滞治疗	(741)
七、疼痛治疗的其他方法	(742)
第 33 章 癌症患者情绪和精神问题	(743)
一、概述	(743)
二、急性精神错乱状态	(743)
三、抑郁	(747)
四、焦虑	(751)
五、失眠	(757)
附录 A 据身高和体重计算成人体表面积	(761)
附录 B 据身高和体重计算儿童体表面积	(762)
附录 C 美国癌症学会癌症普查指南	(763)
附录 D 癌症信息资料国际网址	(764)
索引	(765)

第一篇 合理化疗的基本原理
及值得考虑的问题

第 1 章 癌症化疗生物学 及药理学基础

一、化疗抗癌作用机制

化疗药物治疗癌症的目的是阻止癌细胞的增殖、浸润、转移,直至最终杀灭癌组织。目前所使用的绝大多数化疗药物,主要是利用药物抑制细胞增殖和肿瘤生长的效应发挥其抗癌作用。由于细胞增殖是许多正常细胞和肿瘤细胞的特点,因此绝大部分化疗药物对正常细胞也有毒性,特别是对那些新陈代谢旺盛的细胞,如骨髓细胞和黏膜细胞。所以选择有效药物的目标就是选择那些能够明显抑制或控制肿瘤细胞的生长而对宿主毒性最小的药物。在那些最有效的化疗方案中,药物不仅抑制肿瘤细胞,而且可以完全清除肿瘤细胞,同时能够让骨髓和其他靶器官恢复到正常状态,或至少能恢复到令人满意的程度。

最理想的是药理学家或药物化学家能够观察癌细胞,发现癌细胞与正常宿主细胞的区别,然后根据这种区别来设计化疗药物。然而,事实并非如此。人们往往通过用药物治疗动物或人类肿瘤而发现药物的有效性,继后药理学家才试图去解释这种药物的作用机制。除少数情况外,人们对化疗药物和生物学制剂对正常细胞比癌细胞的对抗作用更强的原因知之甚少。随着人们对细胞生物学和肿瘤细胞中的细胞生长调控因子认识的快速进展,这种寻找有效新药的纯经验主义的方法将有所改变。例如,有实验表明针对 HER-2/neu 癌基因过度表达的蛋白产物的抗体对控制转移性乳腺癌有肯定的疗效(虽然疗效有限)。随着人们对肿瘤细胞生物学理解的加深,在未来的 10 年中我们可能找到更具特异性和更具选择性的方法控制肿瘤细胞的

生长。

细胞增殖和肿瘤生长的抑制可以发生在细胞的不同水平：

- (1) 生物大分子的合成和功能。
- (2) 胞质结构。
- (3) 细胞膜的合成功能。
- (4) 癌细胞的生长环境。

(一) 标准药物

目前所使用或进行实验的药物，除那些免疫制剂和其他生物反应调节剂(BRMs)之外，似乎都能影响大分子合成或功能。这就是说，这些药物能够干扰 DNA、RNA 或蛋白质的合成以及效应分子的正常功能。当肿瘤细胞的大分子合成和功能受影响时，部分肿瘤细胞就会死亡。有些细胞的死亡是由化疗药物的直接效应作用所致。此外，化疗药物可以诱导细胞分化、细胞老化或细胞凋亡，细胞凋亡即细胞自身程序性死亡机制。

当细胞暴露于化疗药物时，细胞可能死亡，也可能存活。通常，一个细胞在发生导致最终死亡的致死性事件之前还要经历几次分裂。由于一次治疗仅仅能杀灭部分细胞，因此必须重复给药才能不断减少细胞数量（图 1-1）。理想的情况是每一次重复给药，相同比例（不是绝对数）的细胞被杀灭。如图 1-1 所示，每一次治疗，99.9%（3 logs）的癌细胞被杀死。在治疗间歇期，癌细胞又增殖 10 倍（1 log）。因此每一次治疗，癌细胞净减 2 logs。如基础肿瘤数的负荷为 10^{10} （约为 10g 或 10cm^3 白血病细胞），5 次治疗才能使肿瘤细胞数减少到 10^0 或 1 个细胞。这种模式只是基于以下假设，但是在临床实际情况中并非完全如此。

(1) 肿瘤内所以细胞对药物的敏感性相同。

(2) 药物进入肿瘤的难易程度和细胞的敏感性不依赖于细胞在宿主体内的部位和局部因素，如血供和周围的纤维组织。

(3) 治疗过程中细胞对药物的敏感性不变。

许多肿瘤在最初治疗时，对化疗药物敏感，但是却不能治愈，这可能在一定程度上反映该假设并非正确。

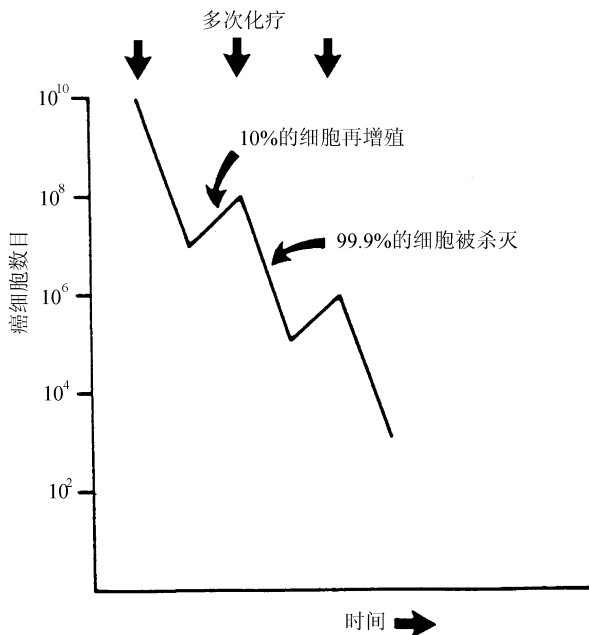


图 1-1 化疗对癌细胞数目的影响
在理想模型中，每次化疗杀灭一定比例的癌细胞。
在化疗间期，细胞发生再增殖

(二) 生物反应调节剂

在单个细胞和细胞群体之间存在着复杂的相互作用机制以促进或抑制细胞的生长，导致细胞的分化或启动细胞不可避免的死亡途径(细胞凋亡)。这些作用似乎大部分为正常或突变的促癌基因、抑癌基因和它们的产物所调控。这些产物包括很多细胞生长因子。其中有些细胞生长因子已经能够生物合成并用于肿瘤的标准治疗和试验性治疗。这些将在第二章中详细论述。

近来，人们对正常细胞和肿瘤细胞在分子水平的生物调控

认识加深，虽然这对肿瘤治疗的帮助才刚刚开始，但是这有助于解释病人个体疗效的差异性。肿瘤生物学新的发现阐明了凋亡、细胞周期调控、血管新生、转移、细胞信号传导、细胞表面受体、分化和生长因子的调节等机制。一些用于封闭生长因子受体、抑制癌基因活性、阻断细胞周期、诱导凋亡、抑制肿瘤血管生成、使失活的抑癌基因恢复功能或选择性杀灭带有异常基因的肿瘤细胞的新药已进入临床试验。对这些环节更深入的理解，将使我们在今后 10 年中可能寻找到更有效的控制肿瘤细胞生长的治疗方法，从而能够有效治疗肿瘤。

二、肿瘤细胞动力学和化疗

肿瘤细胞不像其他体细胞，肿瘤细胞的特点表现在瘤细胞是对正常的细胞调控因子完全或部分失去反应。由于肿瘤细胞的失控性生长，曾经认为肿瘤细胞的生长或增殖速率比正常细胞要快，并且认为这是肿瘤细胞对化疗敏感的原因。现在，我们知道绝大部分肿瘤细胞的生长速度比生长活跃的正常细胞慢（如骨髓细胞）。因此，尽管很多肿瘤比周围的正常组织的生长速度要快，但是单独用瘤细胞生长的速率不能解释为什么肿瘤细胞对化疗较敏感。

（一）肿瘤的生长

肿瘤生长依赖的相关因素如下：

（1）细胞周期的时间，也就是细胞分裂结束到下一次分裂结束所经历的平均时间。细胞周期的时间决定了肿瘤生长的最大速率，但是可能并不决定肿瘤对药物的敏感性。S 期的相对时间可能与某些药物（S 期特异性药物）的化疗敏感性有关。

（2）细胞生长比例，也就是进行细胞分裂的细胞数比例，包括对那些主要作用于分裂活跃细胞的药物敏感的那部分细胞。如果生长比例接近 1，细胞死亡的比例则较低，肿瘤倍增时间接近细胞周期时间。

（3）肿瘤细胞的数目（在任何时候及肿瘤开始生长时测量）

在临床上很重要，因为它是衡量肿瘤期别的一个指标，常常与正常器官的功能受损相关。当细胞总数增加时，对药物抗拒的细胞数也会增加，肿瘤治愈的可能性随之降低。此外，肿瘤体积较大时，肿瘤血供和氧合状况差，从而影响药物进入肿瘤细胞，结果导致肿瘤细胞对化疗和放疗的敏感性降低。

(4) 肿瘤细胞的自身死亡率很难测量，但这可能是许多实体瘤生长速率降低的主要因素。

(二) 细胞周期

肿瘤细胞的细胞周期在本质上与正常细胞相同(图 1-2)。

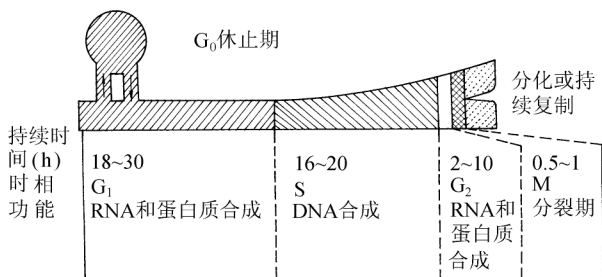


图 1-2 人类组织的细胞周期时间的范围 (16~260 小时)

正常组织与肿瘤组织的细胞周期差异显著。正常骨髓及胃肠上皮组织的细胞周期时间为 24~48 小时。图中标出了细胞周期每一时相的持续时间和每一时相中的合成活性或动力学活性

每一个细胞都是从有丝分裂后的一段时间(G₁期)开始生长。在此时期内，合成 DNA 所必需酶类、蛋白质和 RNA。在 G₁ 期之后就是 DNA 合成期(S 期)，启动某细胞周期所必须的 DNA 在该期内合成。当 DNA 合成完成之后，细胞进入有丝分裂前期(G₂ 期)。在这期，进一步合成蛋白质和 RNA。G₂ 期之后紧接着就是有丝分裂期(M 期)，在有丝分裂期末，细胞发生真正的形态上的分离，形成两个子代细胞，每个细胞又重新进入 G₁ 期。G₁ 期细胞与静止期(G₀ 期)细胞保持动态平衡。在大分子合成方面，G₀ 期细胞不如 G₁ 期细胞活跃，因此对很多化疗

药物不敏感，特别是那些影响大分子合成的药物。

(三) 细胞周期的时相和特异性

绝大部分化疗药物都能根据它们是否仅作用于进入细胞周期的细胞(不是处于 G₀ 期)以及是否对某一时相的细胞作用更强而分类，但有很多药物不能绝对地属于某一类。这种分类有助于我们理解药物的作用。

1. 时相特异性药物

对处于细胞周期某一特异时相的细胞作用最强的药物称为细胞周期时相特异性药物。表 1-1 列举了部分这类药物。

(1) 时相特异性药物的应用：时相特异性药物在肿瘤化疗中起很重要的作用。

表 1-1 细胞周期时相特异性化疗药物

最敏感时相	分类	分型	代表药物
G ₁ 期	天然存在物	酶类	门冬酰胺酶
	激素	氢化可的松	泼尼松
G ₁ /S 交界期	抗代谢类	嘌呤类衍生物	Cladribine
S 期	抗代谢类	嘧啶类衍生物	阿糖胞苷、氟尿嘧啶 双氟胞苷
	抗代谢类	叶酸类	甲氨蝶呤
	抗代谢类	嘌呤类似物	硫鸟嘌呤、氟达拉滨
	天然类	拓扑异构酶 I 抑制剂	拓扑特肯
	杂类		羟基脲
G ₂ 期	天然类	抗生素类	博来霉素
	天然类	拓扑异构酶 II 抑制剂	鬼臼乙叉苷
	天然类	微管聚合稳定剂	紫杉醇
M 期	天然类	有丝分裂抑制剂	长春地辛、长春新碱 长春碱、长春瑞滨

1) 单次用药杀灭有限的细胞：一种时相特异性药物，单次冲击给药仅能杀灭有限数目的细胞，因为仅仅那些处于敏感

时相的细胞被杀死。剂量增加不能杀灭更多的细胞。

2) 延长给药时间可以增加细胞的杀灭：要杀死更多的细胞，则需延长给药时间或多次重复给药，使更多的细胞进入细胞周期的敏感时相。理论上，只要在所有的靶细胞通过一个完整细胞周期的过程中血液里或更重要的是细胞内保持足够高的药物浓度，所有的细胞都能被杀灭。这种理论假设药物不影响细胞从一个时相(非敏感)进入另一时相(敏感)。

3) 同步化治疗作用：若使处于对化疗药敏感时相的细胞比例增加，细胞周期时相特异性药物可以杀死更多的细胞。

(2) 阿糖胞苷：阿糖胞苷(Ara-C)是细胞周期时相特异性药物的最好例子之一。阿糖胞苷是一种 DNA 合成抑制剂，因此仅作用于 S 期(标准剂量下)。当每天的剂量为 $100 \sim 200 \text{ mg/m}^2$ 时(非“大剂量阿糖”)，阿糖胞苷在体内很快脱氨，变成非活性复合物 Ara-U，快速注射仅在短时效内达到有效药物浓度。因此，单次使用阿糖胞苷对正常的造血系统没有毒性，对治疗白血病也基本无效。如果每天快速注射阿糖胞苷，有些白血病人可获较好疗效，但不如每 12 小时注射一次的效果好。其原因为人类急性非淋巴性白血病细胞的 S 期持续大约 $18 \sim 20$ 个小时。如果每 24 小时给药一次，一些在第一次给药时尚未进入 S 期的细胞对药物不敏感，因此在下一次给药之前，这些细胞可以顺利通过 S 期，逃避药物的毒性效应。然而，如果每 12 小时给药一次，细胞周期中的所有细胞都不能逃避阿糖胞苷的作用，因为在用药的间隔时间，没有细胞可以通过完整的 S 期。

理论上，如果所有细胞都处于活化的细胞周期中，也就是说没有细胞处于延长的 G_1 期或 G_0 期，在相当于一个完整细胞周期的时间内持续或计划给药，可以杀灭所有细胞。对急性白血病患者进行的实验表明，如果用 $^3\text{H-Tdr}$ 来标记进入 DNA 合成期细胞，在最大数目的细胞进入 S 期之前，需要 $7 \sim 10$ 天。这就是说，在不考虑阿糖胞苷或其他药物的其他因素时，阿糖胞苷治疗白血病时，重复给药必须持续 $7 \sim 10$ 天，才能获得最好的效果。临床上，对于新确诊的急性非淋巴性白血病患者，

阿糖胞苷每 12 小时给药一次，持续 5 天或更长时间，其治疗效果似乎最好。然而尽管延长用药时间，似乎还有一小部分细胞不通过 S 期。

2. 细胞周期特异性药物

只要细胞处于活化的细胞周期，而不依赖于细胞是否处于某一特定的时相，药物就能起作用，这类药物称为细胞周期特异性药物(时相非特异性)。包括绝大部分烷化剂、抗肿瘤抗生素以及一些杂类药物，如表 1-2 所示。这类药物中有些并不是完全时相非特异性，只是对不同时相细胞的作用的差异性不如时相特异性药物那么大。很多药物对未进入细胞周期的细胞也表现一定的活性，但其作用不如对快速分裂细胞明显。

表 1-2 细胞周期特异性和细胞周期非特异性药物

分类	分型	代表药物
细胞周期特异性		
烷化剂	氮芥	苯丙酸氮芥 环磷酰胺 美法仑
	磺酸盐类烷化剂	白消安
	三氮烯	达卡巴嗪
	金属盐	顺铂、卡铂
天然类	抗生素类	放线菌素 D 柔红霉素 阿霉素 去甲氧基柔红霉素
细胞周期非特异性		
烷化剂	氮芥类	氮芥
	亚硝基脲类	卡莫司丁 洛莫司丁

3. 细胞周期非特异性药物

第三类药物的特点是不管肿瘤细胞是已进入细胞周期还是处于静止状态都能起作用。在这方面, 这些药物类似于光子放疗, 也就是说, 不管肿瘤细胞是否处于细胞周期中, 这两种治疗方法都有效。这类药物称为细胞周期非特异性药物, 包括氮芥和亚硝基脲等, 如表 1-2 所示。

(四) 肿瘤细胞动力学的改变及其在治疗中的应用

在肿瘤从很少的细胞数目生长到致命的肿瘤负荷数目的过程中, 肿瘤的生长速率会发生改变, 从而也会影响化疗的策略。这些变化是通过观察肿瘤动物模型和组织培养肿瘤细胞的特征而发现。这种方法可以对细胞进行精确的记数, 计算生长速率(由于肿瘤细胞不能注入或移植到人身上并且让它们生长, 因此不能观察肉眼可见肿瘤的生长速率, 对未加干预的人类肿瘤生长速率的研究受到限制)。

1. 肿瘤的生长时相

肿瘤细胞接种于培养瓶或实验动物身上后, 细胞的生长有一个滞后期, 这时几乎没有细胞生长。据推测, 在这一时期, 细胞适应新的环境并为进入细胞周期做准备。滞后期之后就是一个快速生长期, 称之为对数生长期。此期, 细胞数目以 2 的指数方式递增。在生长比率接近于 100% 的细胞群体中, 其死亡比率很低, 在相当于一个细胞周期的时间内, 细胞数就能增倍。当细胞数量或肿瘤大小肉眼可见时, 肿瘤细胞的倍增时间变长, 生长曲线变平(平台期)。绝大部分临床可测量的人类肿瘤可能都处于这一时期, 这可以部分解释为什么很多人类肿瘤的倍增时间较长(30~300 天)。因为大部分人类肿瘤在治疗之前不知道它们生长曲线的变化, 所以在肿瘤可测量的时候通过测量两个时间点肿瘤的大小来推测肿瘤开始生长的时间是错误的。平台期肿瘤倍增时间延长可能是由于生长比率较小、细胞周期时间改变以及内在的死亡比率(主要为凋亡形式, 是自然发

生或由化疗药物引起的一种程序性和高度和谐的细胞死亡)增加的原因,或由多种因素共同作用所致。引起这些变化的因素包括营养缺乏、生长促进因子减少、转移抑制因子和生长抑制因子增加及与其他细胞之间的相互抑制作用。

2. 生长比率与化疗的有效性

当细胞处于对数生长期时,化疗药物的作用效果最佳。正如所预料的一样,这种情况对抗代谢类药物(大多为S期特异性)更是如此。因此,当人类肿瘤长到肉眼可见的时候,由于只有部分细胞处于分裂期,很多化疗药物的疗效降低。理论上,如果能够通过诸如手术和放疗等其他手段来尽可能减少肿瘤负荷,剩下的肿瘤细胞则有较大的比例处于对数生长期,从而化疗的效果也较好。在治疗乳腺癌、大肠癌、肾母细胞瘤、卵巢癌、小细胞间变细胞肺癌、非小细胞肺癌、头颈部肿瘤和骨肉瘤上,手术加化疗或放疗加化疗所取得的不同程度的成功也证明了这一假说的正确性。

三、联合化疗

联合用药化疗抗肿瘤的疗效优于先后使用相同药物的疗效,联合化疗还可以延长患者的生存期。联合化疗比单药化疗的疗效好,其主要原因如下:

(一) 联合化疗的理论依据

1. 防止抗药细胞株克隆的形成

如果 10^5 个细胞中有一个细胞对A药耐药,有一个细胞对B药耐药,那么在治疗一个肉眼可见的肿瘤时(通常大于 10^9 个细胞),用其中的一种药物治疗,可形成几个抗药细胞株的克隆。假设用A药治疗后,一个抗药细胞株克隆生长到肉眼可见的大小(假使对B药有相同的突变频率),也会出现对B药抗药的克隆。然而,如果在治疗一开始就同时使用两种药物或

两种药物之间的时间间隔很短,那么形成对两种药物都耐药的抗性克隆的可能性为 $1/10^{10}$ (除交叉耐药)。因此,联合化疗对防止耐药克隆的形成有一定好处。预先存在的抗药细胞株克隆是指在不用药的情况下,由自发性突变而产生。理论上,联合使用多种作用机制不同及无交叉耐药的药物进行化疗(以及进行手术或放疗以清除肉眼可见的肿瘤)可以将耐药细胞株克隆形成的机会降到最低程度,同时可以增加肿瘤缓解和治愈的可能性。

2. 对静止期和分裂期细胞都有作用

联合一种细胞周期特异性(时相非特异性)药物或细胞周期非特异性药物和一种时相特异性药物能够杀灭分裂较慢以及那些分裂较快的细胞。使用细胞周期非特异性药物也有助于使更多的细胞进入活跃分裂状态,从而使它们对细胞周期特异性药物更加敏感。

3. 生化增效作用

(1) 联合化疗选择作用于不同生化途径或同一途径的不同步骤的有效化疗药物,可以起到互相增效作用。

(2) 一种活性药物和另一种无活性的药物联合应用,可以通过几种机制提高治疗效果。

1) 通过增加内流或减少外排[例如,钙通道阻滞剂与受多药耐药(MDR)影响的药物合用。多药耐药性是因P糖蛋白过表达所致],从而提高药物或其活性代谢物在细胞内的浓度。

2) 减少药物的代谢失活(如利用四氢尿苷抑制胞苷脱氨酶,减少阿糖胞苷的失活)。

3) 协同抑制一种酶或反应(例如,叶酸提高氟尿嘧啶对胸苷合成酶的抑制效果)。

4) 通过抑制竞争性代谢物而增加药物的疗效(例如, PALA 可抑制嘧啶的合成,从而增加 5FUTP 掺入 RNA 的效率)。