

# 抗肿瘤药物临床应用指导原则

(征求意见稿)

## 目 录

<b>第一章 抗肿瘤药物临床应用的基本原则</b> .....	<b>4</b>
一、权衡利弊，最大获益.....	4
二、目的明确，治疗有序.....	4
三、医患沟通，知情同意.....	4
四、治疗适度，规范合理.....	4
五、熟知病情，因人而异.....	5
六、不良反应，谨慎处理.....	5
七、临床试验，积极鼓励.....	5
<b>第二章 抗肿瘤药物临床应用的管理</b> .....	<b>6</b>
一、抗肿瘤药物的管理.....	6
(一) 分级管理.....	6
(二) 使用管理.....	7
(三) 配置管理.....	7
(四) 人员资质管理.....	8
二、落实与督查.....	8
<b>第三章 各类抗肿瘤药物的适应证和注意事项</b> .....	<b>9</b>
一、细胞毒类药物.....	9
(一) 作用于DNA化学结构的药物.....	9
(二) 影响核酸合成的药物.....	13
(三) 作用于核酸转录的药物.....	17
(四) 作用于DNA复制的拓扑异构酶抑制剂.....	18
(五) 主要作用于有丝分裂M期干扰微管蛋白合成的药物.....	19
(六) 其他细胞毒药物.....	21
二、激素类药物.....	22
(一) 芳香化酶抑制剂.....	22
(二) 雌激素和抗雌激素.....	25
(三) 雄激素与抗雄激素.....	27
(四) 孕激素.....	29
(五) RH-LH激动剂/拮抗剂.....	30
三、肿瘤分子靶向和生物治疗.....	31
(一) 生物反应调节剂.....	31
(二) 单克隆抗体.....	34
(三) 细胞分化诱导剂.....	37
(四) 细胞凋亡诱导剂.....	37
(五) 新生血管生成抑制剂.....	38

(六) 表皮生长因子受体抑制剂.....	39
(七) 基因治疗.....	40
(八) 多靶点小分子抑制剂.....	40
四、肿瘤治疗辅助药物.....	42
(一) 造血生长因子.....	42
(二) 止吐药.....	47
(三) 镇痛药.....	49
(四) 抑制破骨细胞药.....	52
(五) 神经精神用药.....	53
<b>第四章 各类肿瘤的治疗原则.....</b>	<b>57</b>
一、头颈部恶性肿瘤.....	57
(一) 鼻咽癌.....	58
(二) 鼻腔和鼻窦恶性肿瘤.....	58
(三) 喉癌.....	59
(四) 甲状腺癌.....	62
二、胸部肿瘤.....	63
(一) 非小细胞肺癌.....	63
(二) 小细胞肺癌.....	67
(三) 胸腺肿瘤.....	69
(四) 恶性胸膜间皮瘤.....	70
三、消化系统肿瘤.....	71
(一) 食管癌.....	71
(二) 贲门癌.....	73
(三) 胃癌.....	73
(四) 结直肠癌.....	75
(五) 胆管癌、胆囊癌.....	78
(六) 胰腺癌.....	79
(七) 肝癌.....	81
四、乳腺癌.....	82
(一) 复发转移乳腺癌药物治疗.....	83
(二) 可手术乳腺癌术后抗肿瘤药物治疗.....	85
五、泌尿系统、男生殖系统肿瘤.....	87
(一) 肾上腺肿瘤.....	87
(二) 肾脏肿瘤.....	88
(三) 尿路上皮癌.....	90
(四) 前列腺癌.....	92
(五) 阴茎肿瘤.....	96
(六) 睾丸肿瘤.....	97
六、妇科肿瘤.....	99
(一) 宫颈癌.....	99
(二) 卵巢癌.....	100
(三) 子宫内膜癌.....	104
(四) 外阴癌.....	106
(五) 阴道癌.....	107

(六) 妊娠滋养细胞肿瘤.....	109
七、血液淋巴系统肿瘤.....	112
(一) 白血病.....	112
(二) 恶性淋巴瘤.....	116
(三) 多发性骨髓瘤.....	135
八、颅脑肿瘤.....	138
(一) 胶质瘤.....	138
(二) 髓母细胞瘤.....	141
(三) 脑转移瘤.....	142
(四) 中枢神经系统淋巴瘤.....	145
(五) 颅内生殖细胞瘤.....	147
(六) 颈静脉球瘤.....	149
(七) 垂体腺瘤.....	151
九、原发恶性骨与软组织肿瘤.....	155
(一) 骨肉瘤.....	155
(二) 尤文氏肉瘤.....	160
(三) 软组织肉瘤.....	162
<b>《抗肿瘤药物临床应用指导原则》编审专家名单.....</b>	<b>163</b>

## 第一章 抗肿瘤药物临床应用的基本原则

正确合理地应用抗肿瘤药物是提高肿瘤患者生存率和生活质量，降低死亡率、复发率和药物不良反应发生率的重要手段，是肿瘤综合治疗的重要组成部分。

鉴于部分抗肿瘤药物有明显毒副作用，可给人体造成伤害，对抗肿瘤药物的应用要谨慎合理，需遵循以下基本原则：

### 一、权衡利弊，最大获益

力求患者从抗癌治疗中最大获益，是使用抗肿瘤药物的根本目的。用药前应充分掌握患者病情，进行严格的风险评估，权衡患者对抗肿瘤药物治疗的接受能力、对可能出现的毒副作用的耐受力和经济承受力，尽量规避风险，客观评估疗效。即使毒副作用不危及生命，并能被患者接受，也要避免所谓“无效但安全”的不当用药行为。

### 二、目的明确，治疗有序

抗肿瘤药物治疗是肿瘤整体治疗的一个重要环节，应针对患者肿瘤临床分期和身体耐受情况，进行有序治疗，并明确每个阶段的治疗目标。

### 三、医患沟通，知情同意

用药前务必与患者及其家属充分沟通，说明治疗目的、疗效、给药方法以及可能引起的毒副作用等，医患双方尽量达成共识，并签署知情同意书。

### 四、治疗适度，规范合理

抗肿瘤药物治疗应行之有据，规范合理，依据业内公认的临床诊疗指南、规范或专家共识实施治疗，确保药物适量、疗程足够，不宜

随意更改，避免治疗过度或治疗不足。药物疗效相近时，治疗应舍繁求简，讲求效益，切忌重复用药。

## **五、熟知病情，因人而异**

应根据患者年龄、性别、种族以及肿瘤的病理类型、分期、耐受性、分子生物学特征、既往治疗情况、个人治疗意愿、经济承受能力等因素综合制定个体化的抗肿瘤药物治疗方案，并随患者病情变化及时调整。

特殊年龄（新生儿、儿童、老年）及妊娠期、哺乳期妇女患者和有重要基础疾病的患者需使用抗肿瘤药物时，应充分考虑上述人群的特殊性，从严掌握适应证，制定合理可行的治疗方案。

## **六、不良反应，谨慎处理**

必须参见说明书谨慎选择、合理应用抗肿瘤药物，充分认识并及时发现可能出现的毒副作用，施治前应有相应的救治预案，毒副反应一旦发生，应及时处理。

## **七、临床试验，积极鼓励**

药物临床试验是在已有常规治疗的基础上，探索、拓展患者治疗获益的新途径，以求进一步改善肿瘤患者的生活质量和预后，应鼓励符合条件的患者积极参加。

进行药物临床试验的机构须具有国家认可的相应资质，严格按《药物临床试验质量管理规范》（GCP）要求进行。严禁因药物临床试验延误患者的有效治疗。

## 第二章 抗肿瘤药物临床应用的管理

### 一、抗肿瘤药物的管理

鉴于抗肿瘤药物的特性，各医疗机构应结合本机构实际用药情况，在抗肿瘤药物的储存、保管、调配、配置、传送、使用和处置等各个环节建立健全相应的管理制度，包括安全用药制度，安全管理措施，工作流程等，以保证抗肿瘤药物安全有效地管理和使用，同时做好相关人员的防护和环境保护工作。医疗机构药事管理与药物治疗学委员会应对本机构抗肿瘤药物的管理和使用制定安全监管办法并具体实施，同时应加强抗肿瘤药物不良反应的上报工作，防范抗肿瘤药物不良事件的发生。

#### （一）分级管理

根据抗肿瘤药物特点、药品价格等因素，将抗肿瘤药物分为特殊管理药物、一般管理药物和临床试验用药物三级进行管理。

##### 1. 特殊管理药物

指药物本身或药品包装的安全性较低，一旦药品包装破损可能对人体造成严重损害；价格相对较高；储存条件特殊；可能发生严重不良反应的抗肿瘤药物。特殊管理药物应设专柜加锁，专人保管、明显标识、每日清点，做到账物相符；保存条件应严格按照药品说明书要求执行。

药品包装上具有明确毒性药品标识的抗肿瘤药物须严格遵循国家颁布的相关管理规定。

##### 2. 一般管理药物

未纳入特殊管理和非临床试验用药物，属于一般管理范围。一般管理药物应设专柜，明显标识，做到账物相符。

##### 3. 临床试验用药物

依据国家食品药品监督管理局发布的《药物临床试验质量管理规范》中试验用药品管理的有关规定执行。

## （二）使用管理

### 1. 药品调配

调配抗肿瘤药物须凭医师开具的处方或医嘱单，经药师审核后予以调配；并由药师复核药品，确认无误方可发放或配置。

### 2. 用药复核

给患者使用抗肿瘤药物前必须核对患者信息、药品信息，并仔细检查药品的外观状况，确认无误后方可给药。特殊管理的抗肿瘤药物使用时必须由护师复核。

### 3. 渗漏处理

医护人员应掌握抗肿瘤药物的相关不良反应及药液渗漏发生时的应急预案和处置办法。一旦出现给药部位药液漏出，需及时采取相应的对症处理，以减轻对患者造成的局部损害。有较大刺激性的药物应采取深静脉给药方式。

### 4. 安全用药

在选择和使用抗肿瘤药物时，应注意与其他药物之间的配伍禁忌。密切关注药物不良反应，一旦发生应立即对症处理并及时上报有关部门。

## （三）配置管理

静脉用抗肿瘤药物的配置应依据卫生部《静脉用药集中调配质量管理规范》（卫办医政发〔2010〕62号）制定完善的静脉用抗肿瘤药物配置的防护措施和操作规程。抗肿瘤药物静脉用药应当实行集中调配与供应，应建立符合相关规定的静脉用药调配中心（室）(Pharmacy intravenous admixture servious, PIVAS)，并经卫生行政部门审核、验收，批准。相关药学专业技术人员，应经过相关专业知识和操作技

能、配置流程及安全防护等培训，经考核合格后方可从事抗肿瘤药物的集中配置工作。

抗肿瘤药物配置成品的保存条件，如放置时间、储存温度、是否需要避光等应符合药品说明书要求，以保证药效。配置成品应由专人传送到用药病区或部门，护理人员经核对后接收。

用药过程中，应注意抗肿瘤药物的保存条件、给药方式、输注速度、输注时间、渗漏处理等各个环节，严格把关。

#### **（四）人员资质管理**

应用抗肿瘤药物的临床医师须具有主治医师及以上专业技术职务任职资格和相应专业资质，并经过相应的专科培训且考核合格。特殊管理抗肿瘤药物中可能造成比较严重不良反应的药物，需由有经验的医师开据处方，使用时须具有相应的应急措施和相应的抢救设备，必要时须医师在场。

## **二、监督检查**

（一）各级医疗机构应加强抗肿瘤药物临床应用的管理，根据本指导原则，制定本机构相应的实施细则，并将抗肿瘤药物安全与合理使用纳入医疗质量和综合目标管理考核体系。

（二）各地医疗机构应按照《医疗机构药事管理规定》，军队医疗机构应按照《军队医疗机构药事管理规定》，建立和充实药事管理与药物治疗学委员会，明确职责；定期组织开展安全与合理用药知识培训；依据本《指导原则》和实施细则，定期对本机构临床安全、合理用药工作开展监督检查。

（三）医疗机构不准以任何形式将医师开出的药品处方与个人或科室经济利益挂钩。

## 第三章 各类抗肿瘤药物的适应证和注意事项

### 一、细胞毒类药物

#### (一) 作用于DNA化学结构的药物

本类药物的作用靶部位为细胞 DNA，因此可对多种生长活跃的正常组织和重要器官产生明显毒性。常见不良反应包括：骨髓抑制、消化道反应、心脏毒性、皮肤粘膜毒性、脱发、神经毒性、肺毒性及肝肾功能损伤等。在临床应用过程中，应权衡利弊、合理选择，必要时根据药物毒性反应酌情减低药物剂量甚至停药。

#### 烷化剂

本类药物主要有氮芥、苯丁酸氮芥、环磷酰胺、异环磷酰胺、美法仑、塞替派、白消安、六甲蜜胺，亚硝脲类：卡莫司汀、尼莫司汀、司莫司汀等。

#### 【适应证】

多数药物对恶性淋巴瘤、白血病、乳腺癌、卵巢癌有效；部分药物对消化道肿瘤、肺癌、睾丸癌、肉瘤有效；少数药物对甲状腺癌、鼻咽癌、膀胱癌、恶性黑色素瘤等有效。亚硝脲类对脑瘤及脑转移瘤有效。

#### 【注意事项】

1. 对本类药物过敏的患者，妊娠及哺乳期妇女禁用。
2. 有肝肾功能损害、骨髓抑制、感染的患者禁用或慎用。有骨髓转移、多程放化疗患者应适当减低剂量。
3. 尽量减少与其它烷化剂联合使用或同时接受放射治疗。

4. 氮芥可使血及尿中尿酸增加，血浆胆碱酯酶浓度减低。应定期检测血清尿酸水平。有严重呕吐患者应进行血生化（氯化物、钠、钾、钙）检测。

5. 苯丁酸氮芥、白消安应慎用于有癫痫病史、头部外伤或使用其它潜在致癫痫药物的患者。

6. 使用环磷酰胺、异环磷酰胺时应鼓励患者多饮水，大剂量给药时应水化利尿，给予保护剂美司钠。

7. 卡莫司汀、司莫司汀可抑制身体免疫机制，使疫苗接种不能激发身体抗体产生。化疗结束后三个月内不宜接种活疫苗。

## 铂类

本类药物主要有顺铂、卡铂、奥沙利铂等。

### 【适应证】

顺铂和卡铂主要用于治疗肺癌、卵巢癌、膀胱癌、头颈部鳞癌和生殖细胞癌；顺铂还可用于治疗骨肉瘤及神经母细胞瘤等；卡铂亦可用于治疗食管癌和间皮瘤等。奥沙利铂主要用于治疗转移性结直肠癌，原发肿瘤完全切除后的Ⅲ期结肠癌。

### 【注意事项】

1. 对含铂化合物有过敏史的患者，孕妇及哺乳期妇女，严重肾功能不全者及严重骨髓抑制患者禁用。

2. 顺铂的主要限制性毒性是肾功能不良。一般剂量每日超过 $90\text{mg}/\text{m}^2$ 即为肾毒性的危险因素，治疗时应特别注意水化问题。神经损害如听神经损害所致耳鸣、听力下降较常见。避免使用与肾毒性或耳毒性叠加的药物，如氨基糖苷类抗生素、两性霉素 B、头孢噻吩等。

几乎所有患者均可发生程度不同的恶心、呕吐，对症治疗。静脉滴注时需注意避光。

3. 卡铂的剂量限制性毒性是骨髓抑制，在治疗前后应定期复查血象。出血性肿瘤患者禁用。

4. 奥沙利铂的剂量限制性毒性是神经系统毒性反应，治疗停止后，神经系统症状通常可以改善。

## 抗生素类

本类药物主要有丝裂霉素、博莱霉素、平阳霉素等。

### 【适应证】

主要用于治疗头颈部肿瘤、消化道肿瘤、皮肤癌、肺癌、乳腺癌、宫颈癌。此外，丝裂霉素对膀胱肿瘤有效；博莱霉素对恶性淋巴瘤和神经胶质瘤有效；平阳霉素对恶性淋巴瘤、阴茎癌、外阴癌有效。

### 【注意事项】

1. 禁用于对本类药物有过敏史，有严重肺、肝、肾功能障碍，严重心脏疾病的患者。胸部及其周围接受放疗者，骨髓功能抑制者，合并感染症患者，水痘患者禁用或慎用。

2. 丝裂霉素有时会引起严重骨髓功能抑制，故应定期进行临床检验（血液检查、肝功能及肾功能检查等）。充分注意可能出现的感染、出血倾向。

3. 博莱霉素或平阳霉素用药过程中出现咳嗽、咳痰、呼吸困难等肺炎样症状，同时胸部 X-光片出现异常，应停止给药，进行胸部 X 线检查，血气分析、动脉氧分压、一氧化碳扩散度等相关检查。可给予甾体激素和适当的抗生素。

4. 对于肺功能较差患者，60 岁以上高龄患者给予博莱霉素的总药量应在 150mg 以下。

5. 平阳霉素给药后如患者出现发热现象，可给予退热药。对出现高热的患者，在以后的治疗中应减少剂量，缩短给药时间，并在给药前后给予解热药或抗过敏剂。

## 蒽环类

本类药物主要有柔红霉素、米托蒽醌、多柔比星、表柔比星、吡柔比星等。骨髓抑制及心脏毒性是最重要的副作用，某些患者甚至发生严重的骨髓再生障碍。

### 【适应证】

主要用于治疗急性白血病、恶性淋巴瘤、肉瘤。多柔比星、表柔比星、吡柔比星还可用于治疗乳腺癌、肺癌、消化道肿瘤、头颈部恶性肿瘤、泌尿生殖系统肿瘤。柔红霉素对神经母细胞瘤有效。表柔比星对黑色素瘤、多发性骨髓瘤有效。

### 【注意事项】

1. 禁用于严重器质性心脏病或心功能异常患者，对本类药物过敏者，妊娠及哺乳期妇女。

2. 严重感染患者不提倡使用。过去曾用过足量柔红霉素、表柔比星及多柔比星者不能再用。表柔比星总限量为 550-800mg/m<sup>2</sup>。

3. 心脏毒性可表现为心动过缓，室上性心动过缓和心电图改变。心脏毒性与累积剂量相关，用药期间应严密监测心功能，以减少发生心力衰竭的危险。心力衰竭有可能在完全缓解期或停药几周后发生，在累积剂量很高时，心力衰竭可随时发生，而心电图预先无任何改变。

4. 柔红霉素、表柔比星可迅速溶解肿瘤细胞而致血中尿素和尿酸升高，必要时给予充足的液体和别嘌醇，以避免尿酸性肾病。

5. 骨髓抑制及消化道反应明显，脱发常见。应监测血象及肝肾功能。

6. 本类药物漏出外周血管外可导致局部组织坏死。

## （二）影响核酸合成的药物

本类药物又称抗代谢药，是模拟正常代谢物质，如叶酸、嘌呤碱、嘧啶碱等的化学结构所合成的类似物，与有关代谢物质发生特异性的拮抗作用，从而干扰核酸，尤其是 DNA 的生物合成，阻止肿瘤细胞的分裂繁殖。它们是细胞周期特异性药物，主要作用于细胞周期的 S 期。

### 二氢叶酸还原酶抑制剂

本类药物主要有甲氨蝶呤、培美曲塞等。主要不良反应有骨髓抑制，皮肤系统、消化系统、泌尿系统、中枢神经系统反应等。

#### 【适应证】

甲氨蝶呤主要用于治疗急性白血病，特别是急性淋巴细胞性白血病，恶性葡萄胎，绒毛膜上皮癌，乳腺癌，恶性淋巴瘤，头颈部癌，肺癌，成骨肉瘤等。培美曲塞可联合顺铂用于治疗无法手术的恶性胸膜间皮瘤。

#### 【注意事项】

1. 甲氨蝶呤禁用于严重营养不良、肝肾功能不全、骨髓抑制、免疫缺陷者及孕妇。对于有感染、消化性溃疡、溃疡性结肠炎、体弱、年幼或高龄的患者应慎用。可能发生肺炎，特别是卡氏肺囊虫性肺炎。

2. 大剂量甲氨蝶呤治疗仅能由专家、在有必需设备和人员的医

院内使用，同时应采用“亚叶酸解救”。要密切监测肾功能和甲氨蝶呤血清水平以发现潜在的毒性，建议碱化尿液及增大尿量。

3. 培美曲塞禁用于对本品或该药的其他成分有严重过敏史的患者。治疗前需预服皮质类固醇和维生素等药物。

### 胸腺核苷合成酶抑制剂

本类药物主要有氟尿嘧啶、卡培他滨、替加氟、卡莫氟、替吉奥、去氧氟尿苷、氟尿苷等。

#### 【适应证】

主要用于治疗消化道肿瘤、乳腺癌。部分药物还可用于肺癌、宫颈癌、卵巢癌、膀胱癌及皮肤癌、鼻咽癌的治疗。氟尿嘧啶较大剂量可治疗绒毛膜上皮癌。替吉奥主要用于治疗晚期胃癌。

#### 【注意事项】

1. 对本类药物过敏者，孕妇禁用。当伴发水痘或带状疱疹时，衰弱患者禁用氟尿嘧啶。正接受抗病毒药索立夫定或其同型物（如溴夫定）治疗患者禁用去氧氟尿苷、替吉奥和卡培他滨。卡培他滨禁用于已知二氢嘧啶脱氢酶（DPD）缺陷的患者；禁用于严重肝肾功能损伤患者。

2. 高龄、骨髓功能低下、肝肾功能不全、营养不良者慎用。

3. 用药期间定期检查白细胞、血小板，若出现骨髓抑制，应酌情减量或停药。卡培他滨心脏毒性与氟尿嘧啶药物类似，包括心肌梗死、心绞痛、心律不齐、心脏停搏、心衰和心电图改变。既往有冠脉疾病史患者中心脏不良事件可能更常见。

4. 使用氟尿嘧啶、卡莫氟时不宜饮酒或同用阿司匹林类药物，

以减少消化道出血的可能。

5. 去氧氟尿苷使用时应注意感染症状、出血倾向的发生。

6. 去氧氟尿苷和卡培他滨可能会引起严重的肠炎与脱水。当发生严重的腹部疼痛、腹泻及其它症状时，立即停药并对症治疗。

7. 卡培他滨可引起高胆红素血症及手足综合症（手掌-足底感觉迟钝或化疗引起的肢端红斑）。

### 嘌呤核苷合成酶抑制剂

本类药物主要有 6-巯基嘌呤等。

#### 【适应证】

主要用于治疗绒毛膜上皮癌、恶性葡萄胎、急性淋巴细胞白血病及非淋巴细胞白血病、慢性粒细胞白血病的急变期。

#### 【注意事项】

1. 骨髓抑制并出现明显的出血现象者，严重感染、肝肾功能损害、胆道疾患者，有痛风病史、尿酸盐肾结石病史者，4-6 周内已接受过细胞毒性药物或放疗者慎用。

2. 老年性白血病确须服用本品时，则需加强支持疗法，并严密观察症状、体征及周围血象等动态改变，及时调整剂量。

3. 白血病时有大量白血病细胞破坏，在服用本品时则破坏更多，血液及尿中尿酸浓度明显增高，严重者可产生尿酸性肾结石。

### 核苷酸还原酶抑制剂

本类药物主要有羟基脲等。

#### 【适应证】

主要用于治疗慢性粒细胞白血病、对马利兰耐药的慢性粒细胞白

血病、黑色素瘤、肾癌、头颈部癌、宫颈鳞癌（与放疗联合）。

### 【注意事项】

1. 水痘、带状疱疹及各种严重感染者禁用。
2. 骨髓抑制为剂量限制性毒性。有胃肠道反应，致睾丸萎缩、致畸胎和引起药物热的报道。偶有中枢神经系统症状和脱发。
3. 用药期间避免接种死或活病毒疫苗。
4. 用本品期间应适当增加液体的摄入量，以增加尿量及尿酸的排泄。

### DNA多聚酶抑制剂

本类药物主要有阿糖胞苷、吉西他滨等。

### 【适应证】

阿糖胞苷主要用于治疗急性非淋巴细胞白血病、急性淋巴细胞白血病、慢性髓细胞白血病（急变期）、儿童非霍奇金淋巴瘤、鞘内应用预防和治疗脑膜白血病。吉西他滨主要用于治疗局部晚期或已转移的非小细胞肺癌、局部晚期或已转移的胰腺癌。

### 【注意事项】

1. 对本类药物过敏者禁用。吉西他滨禁与放疗同时应用，严重肾功能不全患者禁联合使用吉西他滨与顺铂。
2. 可抑制骨髓，需密切观察骨髓情况。吉西他滨可引起严重的血小板减少，有时需要输注血小板。
3. 阿糖胞苷综合征表现为发热、肌痛、骨痛、偶尔胸痛、斑丘疹、结膜炎和全身不适。通常发生于用药后 6-12 小时，可给予皮质类固醇预防和治疗。阿糖胞苷可引起继发于肿瘤细胞快速分解的高尿

酸血症。

4. 阿糖胞苷使用苯甲醇作为溶媒，禁止用于儿童肌肉注射。鞘内应用和大剂量治疗，不要使用含苯甲醇的稀释液。鞘内注射后最常见的不良反应是恶心、呕吐和发热。

5. 放疗的同时给予  $1000\text{mg}/\text{m}^2$  的吉西他滨可导致严重的肺或食管病变。如果吉西他滨与放疗连续给予，由于严重辐射敏化的可能性，吉西他滨化疗与放疗的间隔至少 4 周。如果患者情况允许可缩短间隔时间。

6. 吉西他滨滴注时间延长和增加用药频率可增加其毒性。推荐用无防腐剂的 0.9% 氯化钠注射液为唯一溶剂。

### （三）作用于核酸转录的药物

本类药物通过影响细胞核酸转录发挥抗肿瘤作用。主要有放线菌素 D、阿克拉霉素等。常见不良反应包括骨髓抑制、胃肠道反应等。

#### 【适应证】

放线菌素 D 主要用于治疗霍奇金病（HD）及神经母细胞瘤、无转移的绒癌、睾丸癌、儿童肾母细胞瘤（Wilms 瘤）、尤文氏肉瘤、横纹肌肉瘤。阿克拉霉素主要用于治疗肺癌、乳腺癌、消化道癌。

#### 【注意事项】

1. 放线菌素 D 禁用于有水痘病史者。有骨髓功能低下、出血倾向者、痛风病史、肝功能损害、感染、有尿酸盐性肾结石病史、近期接受过放疗或抗癌药物者慎用。

2. 放线菌素 D 的剂量限制性毒性为骨髓抑制。

3. 放线菌素 D 的胃肠道反应多见于每次剂量超过  $500\ \mu\text{g}$  时，为

急性剂量限制性毒性。

4. 当放线菌素 D 漏出血管外时，应立即用 1%普鲁卡因局部封闭，或用 50-100mg 氢化可的松局部注射及冷湿敷。

#### （四）作用于DNA复制的拓扑异构酶抑制剂

本类药物通过抑制拓扑异构酶而发挥细胞毒作用，使 DNA 不能复制，造成不可逆的 DNA 链破坏，从而导致肿瘤细胞死亡。主要包括①拓扑异构酶 I 抑制剂，如伊立替康、托泊替康、羟基喜树碱；②拓扑异构酶 II 抑制剂，如依托泊苷、替尼泊苷。常见不良反应有骨髓抑制、胃肠道反应。

#### 【适应证】

伊立替康用于治疗晚期结直肠癌。托泊替康用于治疗小细胞肺癌以及初始化疗或序贯化疗失败的转移性卵巢癌；羟基喜树碱、依托泊苷和替尼泊苷多用于治疗恶性淋巴瘤、白血病、消化道肿瘤、肺癌、膀胱癌，羟基喜树碱还可治疗头颈部上皮癌；依托泊苷对恶性生殖细胞瘤、神经母细胞瘤、横纹肌肉瘤、卵巢癌有效；替尼泊苷对颅内恶性肿瘤有效。

#### 【注意事项】

1. 对本类药物过敏者，严重骨髓抑制者，妊娠、哺乳期妇女禁用。
2. 伊立替康禁用于慢性炎症性肠病和/或肠梗阻者，血清胆红素超过正常值上限 3 倍者。
3. 伊立替康的剂量限制性毒性为延迟性腹泻（用药 24 小时后发生）和中性粒细胞减少。出现严重腹泻的患者，在下一个周期用药应减

量。单药治疗 9%出现急性胆碱综合征，可用阿托品治疗。其他不良反应包括对胃肠道、呼吸系统、免疫系统、肝功能等的影响。

4. 托泊替康和替尼泊昔的剂量限制性毒性是骨髓抑制。

5. 依托泊昔不宜静脉推注，静滴时速度过快，易引起低血压、喉痉挛等过敏反应。因含苯甲醇，禁止用于儿童肌肉注射。

#### **（五）主要作用于有丝分裂M期干扰微管蛋白合成的药物**

本类药物主要作用于有丝分裂 M 期干扰微管蛋白合成，通过干扰有丝分裂中纺锤体的形成，使细胞停止于有丝分裂中期。如紫杉类、长春碱类、鬼臼碱类及高三尖杉酯碱等。

#### **紫杉类**

本类药物主要有紫杉醇、多西他赛等。

#### **【适应证】**

主要用于治疗乳腺癌、非小细胞肺癌；紫杉醇还可用于治疗卵巢癌、头颈部癌、食管癌、精原细胞瘤、复发非霍奇金淋巴瘤等。

#### **【注意事项】**

1. 禁用于对紫杉类及赋形剂过敏患者，基线中性粒细胞计数 $<1500$ 个/ $\text{mm}^3$ 的患者，妊娠及哺乳期妇女，肝功能有严重损害的患者。

2. 紫杉醇的剂量限制性毒性是骨髓抑制，具有剂量和时间依赖性，可逆转且不蓄积。为预防紫杉醇发生过敏反应治疗前须预防给药。

3. 紫杉类药物的常见不良反应还可有发热、贫血、感染、低血压、神经毒性、脱发、皮肤反应、指甲改变、肝功能异常、恶心/呕吐、腹泻、粘膜炎、脱发、浮肿等。

4. 多西他赛由于可能发生较严重的过敏反应，应具备相应的急

救设施，注射期间密切监测主要功能指标。

## 长春碱类

本类药物主要有长春碱、长春新碱、长春地辛、长春瑞滨等。

### 【适应证】

主要用于治疗肺癌、乳腺癌；长春碱、长春新碱、长春地辛还可用于治疗恶性淋巴瘤、消化道癌、生殖细胞肿瘤、黑色素瘤。长春新碱亦可用于治疗尤文氏肉瘤、肾母细胞瘤、神经母细胞瘤等。

### 【注意事项】

1. 禁用于妊娠、哺乳期妇女。严重肝功能不全者、骨髓功能低下和严重感染者禁用或慎用。

2. 骨髓抑制。长春碱、长春地辛最常见的为白细胞降低，并成为剂量限制性因素。长春瑞滨的血液系统毒性表现为粒细胞减少和中度贫血，粒细胞减少属局限性毒性。

3. 长春新碱的剂量限制性毒性是神经系统毒性，主要引起外周神经症状，如手指、足趾麻木，腱反射迟钝或消失，外周神经炎；运动神经、感觉神经和脑神经也可受到破坏。

4. 长春瑞滨的外周神经毒性一般限于深腱反射消失，感觉异常少见，长期用药可出现下肢无力；植物神经毒性主要表现为小肠麻痹引起的便秘；呼吸道毒性：可引起呼吸困难或支气管痉挛，可在注药后数分钟或数小时内发生。

5. 有局部组织刺激反应，可引起静脉炎，药液应避免漏出血管外和溅入眼内。长春碱仅用于静脉给药，严禁鞘内注射（可致死）。

## 高三尖杉酯碱

### 【适应证】

用于治疗急性非淋巴细胞白血病、骨髓增生异常综合征、慢性粒细胞白血病、真性红细胞增多症等。

### 【注意事项】

1. 原有心律失常及各类器质性心血管疾病患者应慎用或不用；骨髓功能抑制或血象呈严重粒细胞减少或血小板减少；肝肾功能损害、有痛风或尿酸盐肾结石病史患者、孕妇及哺乳期妇女慎用。
2. 对骨髓各系列的造血细胞均有抑制作用。对粒细胞系列的抑制较重，红细胞系列次之，对巨核细胞系列的抑制较轻。
3. 较常见的心脏毒性有窦性心动过速、房性或室性期外收缩、心电图出现 S-T 段变化及 T 波平坦等心肌缺血表现。但高三尖杉酯碱每次剂量 $>3.0\text{mg}/\text{m}^2$ 时，部分患者于给药 4 小时左右会出现血压降低的现象。
4. 常见消化系统不良反应。白血病时有大量白血病细胞破坏，采用本品时破坏会增多，血液及尿中尿酸浓度可增高。

### （六）其他细胞毒药物

主要有门冬酰胺酶，通过分解肿瘤细胞增殖所必需的门冬酰胺而起到抗肿瘤作用。

### 【适应证】

急性白血病、慢性淋巴细胞白血病、霍奇金病及非霍奇金淋巴瘤、黑色素瘤等。

## 【注意事项】

1. 禁用于对本品有过敏史或皮试阳性者，有胰腺炎病史或胰腺炎者，以及患水痘、广泛带状疱疹等严重感染者。
2. 主要不良反应为胃肠道反应，其次还有发热、高氨血症、休克等。
3. 给药期间应监测纤维蛋白原、纤维蛋白溶酶原、抗凝血酶-III (AT-III)、蛋白 C 等。

## 二、激素类药物

### （一）芳香化酶抑制剂

芳香化酶是雄烯二酮转化为雌激素的限速酶。绝经后女性雌激素合成主要是由外周组织中肾上腺内的雄激素经芳香化酶作用转化而来。芳香化酶抑制剂 (Aromatase Inhibitors, AIs) 通过作用于芳香化酶达到阻断雌激素合成的目的。但是对于绝经前的女性，卵巢是产生雌激素的主要器官，因此芳香化酶抑制剂不能完全阻断卵巢产生的雌激素，因此芳香化酶抑制剂仅适用于绝经后乳腺癌患者。

氨鲁米特 (Aminoglutethimide, AG) 为第一代 AIs，第二代的代表药物为福美司坦 (Formestane)，第三代药物有阿那曲唑 (Anastrozole, Arimidex, 瑞宁得)，来曲唑 (Letrozole, 弗隆)，依西美坦 (Exemestane, 阿诺新) 等。

### 第一代芳香化酶抑制剂

氨鲁米特 (aminoglutet himide, AG) 又称氨基导眠能，为第一代芳香化酶抑制剂。作为非特异性的芳香化酶抑制剂，可以同时抑制

肾上腺的多种内分泌功能，起到“药物性肾上腺切除”作用。AG 抑制肾上腺分泌肾上腺皮质激素，从而导致患者出现 Addison 综合征的临床表现。因此在使用 AG 治疗的同时需要同时使用肾上腺皮质激素（氢化可的松）替代疗法。因为 AG 可增加肝脏对地塞米松的降解能力而不宜用地塞米松代替氢化可的松。AG 治疗除因抑制肾上腺分泌导致患者出现 Addison 综合征的临床表现外，还有其他更多的不良反应，而其大于 10% 的患者不得不因毒副反应停止治疗。因其缺乏特异性、低效能和不良反应多，临床应用受到限制。

### 【适应证】

1. 绝经后晚期乳腺癌，对骨转移者疗效较好。用于晚期乳腺癌的治疗一般用药剂量为 250-500mg/d，2 周后逐渐加量到 500-1000mg/d。

2. 有类似肾上腺切除作用，也可用于治疗睾丸切除后雌激素治疗无效或者复发的前列腺癌患者和库欣综合征，与雌激素合用可提高疗效。

### 【注意事项】

1. 妊娠、哺乳期妇女及儿童禁用。
2. 用药期间定期复查血象、电解质。
3. 给药期间同时给予补充适量的糖皮质激素。

## 第二代芳香化酶抑制剂

福美司坦（Fomestane，兰他隆，Lentaron）为第二代芳香化酶抑制剂，能够高度特异性的与芳香化酶不可逆结合，这种抑制通常被称为“自杀性抑制”。能够延长抑制酶活性的时间，持续时间依赖于

新酶的合成和抑制剂的存在时间。体外实验证明福美司坦抑制芳香化酶活性强于 AG30 倍，因为福美司坦只作用于芳香化酶，对细胞色素 P450 相关的酶无作用，因此不需同时进行糖皮质激素的替代治疗。由于福美司坦明显的不良反应和需要长期注射的用法，限制其临床应用。

### 【适应证】

主要用于治疗绝经后晚期乳腺癌。使用方法一般为深部肌肉注射，250mg/次，1次/2周。

### 【注意事项】

1. 对福美司坦药物过敏者禁用；绝经前、哺乳期妇女禁用。
2. 血象和肝功能异常者慎用。
3. 妊娠妇女不宜使用；应用福美司坦治疗时应定期检查患者的外周血白细胞计数及分类、电解质、血糖以及肝肾功能。

### 第三代芳香化酶抑制剂

第三代的芳香化酶抑制剂具有高效、低度、高选择性的优势，又分为甾体类和非甾体类。前者通过与芳香化酶不可逆结合而抑制其功能，后者则通过竞争性抑制机制发挥作用。前者包括来曲唑（letrozole）和阿那曲唑，后者的代表性药物为依西美坦。阿那曲唑与 AG 相比，能够抑制芳香化酶活性 95%以上，同时并不影响体内 ACTH 和醛固酮水平。用法为 1mg/次，1次/d。来曲唑的体内活性较 AG 强 150-250 倍，体外活性较 AG 强 10000 倍，且未发现对肾上腺甾体类物质的生成有显著影响。使用方法为 2.5mg/次，1次/d。依西美坦为芳香化酶的灭活剂，可以和内源性配体竞争芳香化酶的活性位

点，通过共价键结合，永久性地灭活芳香化酶。推荐用法为 25mg 口服，1 次/d。

### 【适应证】

用于激素受体阳性乳腺癌患者的辅助治疗及晚期乳腺癌的治疗，尤其是三苯氧胺治疗失败后复发转移性乳腺癌的一线用药。

### 【注意事项】

1. 用于绝经后乳腺癌患者，用药前需明确患者处于绝经状态。
2. 中重度肝肾功能损害患者慎用。
3. 由于降低了循环中雌激素的水平，故有可能导致骨密度下降。对伴有骨质疏松或潜在的骨质疏松风险的妇女，应当在治疗开始以及其后定期的进行正规的骨密度检查，并在适当的时间开始骨质疏松的治疗或预防，并进行定期监测。
4. 运动员慎用。

## （二）雌激素和抗雌激素

### 雌激素

雌激素治疗晚期乳腺癌有一定的缓解率，其作用机制并未完全清楚，可能机制为抑制垂体促性腺激素的分泌，使卵巢分泌的雌激素减少进而改变体内的激素平衡，破坏肿瘤细胞赖以生存的条件。用于绝经后晚期乳腺癌患者疗效略优于雄激素。对皮肤及软组织转移的患者疗效较好。目前雌激素仅作为复发转移的绝经后晚期乳腺癌的第二、第三线内分泌治疗方案应用。同时由于雌激素能够抑制前列腺腺体分泌，使其腺体处于萎缩状态，也可用于前列腺癌的治疗，但应用范围逐渐缩小。临床应用的雌激素主要为乙烯雌酚(diethylstilbestrol,

DES), 为人工合成的非甾体雌激素。用法为口服每次 5mg, 3 次/d。

### 【适应证】

前列腺癌、晚期乳腺癌, 也可用于肺癌、肾癌等。

### 【注意事项】

1. 肝肾功能不良、血栓性静脉炎、肺栓塞患者禁用或慎用。
2. 绝经前女性乳腺癌等雌激素依赖性肿瘤患者禁用。
3. 女性乳腺癌患者使用本药物时应先做阴道涂片, 雌激素水平低者才可以使用。
4. 停药应逐渐减量, 以免引起阴道出血。

## 三苯氧胺

三苯氧胺 (tamoxifen, TAM, 他莫昔芬) 为非甾体类抗雌激素药物, 是雌激素的部分激动剂, 具有雌激素样作用, 但强度仅为雌二醇的一半。主要通过和体内的雌激素竞争乳腺癌细胞的雌激素受体 (ER) 而达到抑制肿瘤细胞生长的目的。三苯氧胺进入体内与雌激素竞争结合雌激素受体, 形成受体复合物, 转位进入细胞核内, 阻止雌激素作用的发挥, 从而抑制乳腺癌细胞的增殖。此外, 三苯氧胺还可通过抑制肿瘤新生血管形成和提高机体细胞免疫水平等机制抑制乳腺癌细胞的生长。耐受性较好, 很少患者因毒副反应停药。

### 【适应证】

用于激素受体阳性的各期乳腺癌患者, 是乳腺癌治疗应用最为广泛的内分泌药物。

### 【注意事项】

1. 用药前检查有视力障碍、肝肾功能不全的患者慎用。

2. 禁用于孕妇。

3. 长期使用可增加子宫内膜癌的罹患风险。使用过程中应定期复查子宫内膜厚度，必要时行子宫内膜诊刮术。

## 托瑞米芬

托瑞米芬 (torimifene) 又名法乐通 (Fareston, TOR) 是由芬兰研究组研制的新一代非甾体类三苯乙烯的衍生物，其抗肿瘤作用机制除了和 TAM 一样可以竞争性的与乳腺癌细胞内的 ER 结合，抑制乳腺癌细胞增殖之外，还能诱导转化具有肿瘤抑制作用的生长因子 (TGF- $\beta$ ) 的产生并诱导肿瘤细胞的凋亡。

其适应证类似于三苯氧胺，不良反应较轻，未发现长期服用所致的子宫内膜癌、视网膜改变等不良反应。

与三苯氧胺相比，该药在临床应用时间短，病例样本数量小，因此疗效和不良反应有待进一步临床观察。

### (三) 雄激素与抗雄激素

#### 雄激素

雄激素能够抑制垂体前叶分泌 FSH，使得卵巢分泌的雌激素减少并有抗雌激素的作用。其治疗乳腺癌的机制并不完全明确，可能是由于阻断了雌激素的刺激作用所致。同时雄激素具有骨髓刺激作用，可以改善患者血象和一般情况，增加食欲。目前临床应用的雄激素主要为丙酸睾酮 (testosterone propionate)，又名丙酸睾酮素，丙酸睾酮，为人工合成的雄激素。

#### 【适应证】

1. 晚期乳腺癌，尤其对有骨转移患者效果较好；对于非骨转移

的晚期乳腺癌，雄激素仅作为第三、四线内分泌治疗应用。对于伴有骨转移的患者，无论绝经前后，雄激素类药物都可以选用。一般适用于老年妇女，这类患者常伴轻度钠水潴留，故适用于合并心力衰竭的患者。用法为每次 100mg 深部肌肉注射，每周 2-3 次，连用 2-3 个月，总量达 4-6g。

2. 子宫肌瘤、卵巢癌、肾癌、多发性骨髓瘤等。与其他抗肿瘤药物联合应用可提高疗效，并对骨髓有一定的保护作用。

### 【注意事项】

1. 孕妇、前列腺癌患者禁用。
2. 心、肝、肾功能不良伴有水肿及前列腺肥大者慎用。
3. 不宜大量长期用药，用药前及用药期间应常规检查，如有电解质紊乱应及时停药。
4. 药物需要密闭、避光、低温保存。

### 氟他胺

氟他胺为非甾体类雄激素拮抗剂，可与雄激素竞争雄激素受体，并与之结合成受体复合物，进入细胞核内与核蛋白结合，从而抑制依赖雄激素的肿瘤细胞生长。也可以阻滞细胞对雄激素的摄取，抑制雄激素与靶器官的结合。

### 【适应证】

适用于未经治疗或对激素控制疗法无效或失效的晚期前列腺癌患者。剂量为 250mg，口服，3 次/日，间隔 8 小时。

### 【注意事项】

使用时应注意患者的血转氨酶检测值，高于正常值上限 2~3 倍

者禁用，男性患者应定期查精子计数。有心血管疾患的患者慎用。

#### （四）孕激素

孕酮类药物主要通过负反馈作用机制抑制卵泡刺激素和黄体激素的分泌，减少卵泡刺激素的产生，通过抑制促肾上腺皮质激素的分泌，减少肾上腺皮质中雌激素的产生。与孕激素受体结合竞争抑制雌二醇与雌激素受体的结合，阻断雌激素对乳腺癌细胞的作用。大剂量孕激素还可用于晚期肿瘤患者改善一般状况，增加患者食欲，保护骨髓造血功能。

常用药物有甲孕酮（medroxy progesterone acetate, MPA）和甲地孕酮（megestrol acetate, MA）。甲孕酮用于晚期乳腺癌治疗的推荐用法为 1000-1500mg/d。甲地孕酮又名美可治，为半合成孕激素衍生物，其作用除了与甲孕酮相同外，还有直接的细胞毒作用。用于晚期乳腺癌治疗的用量为 160mg/次，口服，1 次/d。孕激素最常见的不良反应为体重增加，其次为过度出汗。消化道反应较轻，偶有过敏反应、血栓形成及发生糖尿病。

#### 【适应证】

1. 用于对激素敏感的肿瘤，如乳腺癌、子宫内膜癌、前列腺癌和肾癌。
2. 晚期肿瘤患者的食欲不振和恶液质。
3. 与化疗药物联合应用，减轻化疗导致的骨髓抑制。

#### 【注意事项】

1. 合并血栓性静脉炎、血栓栓塞性疾病的患者禁用。
2. 严重肝功能不良、高钙血症、妊娠或对本药物过敏者禁用。

3. 糖尿病、高血压患者慎用。

#### （五）RH-LH激动剂/拮抗剂

天然的促黄体激素释放激素（luteinizing hormone-releasing hormone, LH-RH）可以促使垂体分泌 LH 和 FSH，二者具有促进卵巢合成雌激素的作用。合成的促黄体激素释放激素类似物（luteinizing hormone-releasing hormone analogues, LH-RHa）通过竞争结合垂体 LH-RH 的大部分受体，使得 LH 和 FSH 的生成和释放呈一过性增强，但这种刺激的持续，会导致受体的吞噬、降解增多，受体数目减少，垂体细胞的反应下降，LH 和 FSH 的分泌能力降低，从而抑制卵巢雌激素的生成。大剂量给予后造成垂体促性腺激素耗竭，最后使得血清中雄激素减少。

绝经前患者应用 LH-RH 类似物可使雌激素水平降低到绝经后水平，此过程是可逆的。对于骨质疏松和心血管系统的副反应比卵巢切除轻，所以 LH-RHa 可用作绝经前或者围绝经期患者不可逆性卵巢切除的替代疗法。其副作用是卵巢功能抑制导致的各种症状，主要是潮热和性欲减低，偶有头痛、情绪变化和阴道干燥。常用的药物包括诺雷得和亮丙瑞林。诺雷德（戈舍瑞林）用于前列腺癌、绝经前激素受体阳性的乳腺癌患者，使用方法为 3.6mg 皮下注射，每 28 天使用 1 次。亮丙瑞林（抑那通）用于绝经前乳腺癌患者及前列腺癌患者，用法为皮下注射 3.75mg/次，28 天使用 1 次。

#### 【适应证】

1. 晚期前列腺癌，绝经前乳腺癌。
2. 子宫内膜异位症及子宫肌瘤。

## 【注意事项】

用药初期由于高活性的 LH-RH 衍生物对垂体-性腺系统的刺激作用，使得血中睾丸素水平一过性增高，可使前列腺癌患者骨转移灶疼痛加剧，排尿困难或者出现脊髓压迫。故开始用药时应密切观察，出现症状时采取适当的措施。

## 三、肿瘤分子靶向和生物治疗

### （一）生物反应调节剂

#### 干扰素

干扰素（interferon）包括  $\alpha$  干扰素（IFN- $\alpha$ ）、 $\beta$  干扰素（IFN- $\beta$ ）、 $\gamma$  干扰素（IFN- $\gamma$ ）。

## 【适应证】

毛细胞白血病（HCL）、慢性粒细胞白血病（CML）、非霍奇金淋巴瘤（NHL）、多发性骨髓瘤（MM）、肾癌、恶性黑色素瘤、类癌、宫颈上皮内肿瘤、癌性胸水和心包积液。

## 【注意事项】

1. 初次用药时，患者常出现流感样症状。症状较轻时可不予治疗，症状重者则须服用些镇痛药，如阿司匹林、消炎痛等。
2. 部分患者可出现消化道症状，皮肤过敏样症状或精神症状。
3. 部分患者外周血白细胞和血小板减少，注意监测血象。
4. 禁忌：①已知对干扰素制品、大肠杆菌来源的制品过敏者；②有心绞痛、心肌梗塞病史及其他严重心血管病史者；③严重的肝肾损害者；④不能耐受本品可能有不良反应者；⑤癫痫和其他中枢神经系统功能紊乱者；⑥妊娠妇女。

## 白细胞介素-2（IL-2）

### 【适应证】

肾细胞癌、黑色素瘤、乳腺癌、膀胱癌、肝癌、直肠癌、淋巴瘤、肺癌等恶性肿瘤及癌性胸腹水和心包积液。

### 【注意事项】

1. 药物过量可引起毛细血管渗透综合症。
2. 可引起发热、寒战、乏力，给予适当药物（如吲哚美辛、哌替啶、对乙酰基氨酚等）将有效地减轻不良反应。
3. 部分患者可出现肝肾功能损害，应注意监测。

## 胸腺肽

包括胸腺五肽和胸腺肽 $\alpha$ 1

### 【适应证】

肾细胞癌、黑色素瘤、乳腺癌、膀胱癌、肝癌、结直肠癌、淋巴瘤、肺癌等恶性肿瘤，作为肿瘤患者的免疫应答增强剂。

### 【注意事项】

1. 部分患者发生发热反应，对症处理即可。
2. 对于过敏体质者，建议做皮内敏感试验。
3. 极少数患者可能发生过敏性休克。
4. 禁忌：①对胸腺肽成分过敏者禁用；②正在接受免疫抑制剂治疗的患者如器官移植者禁用；③孕妇及哺乳期妇女慎用。

## 肿瘤坏死因子（TNF）

### 【适应证】

肾细胞癌、黑色素瘤、乳腺癌、膀胱癌、肝癌、结直肠癌、淋巴瘤、肺癌等恶性肿瘤。

### 【注意事项】

1. 最常见不良反应是注射部位局部反应，包括皮肤出现红斑、搔痒、疼痛和肿胀等。
2. 近期不良反应主要表现为发热、寒战，发生率在 50%左右。
3. 其他不良反应包括血压变化、乏力、头晕头痛、关节酸痛、骨骼肌痛、恶心呕吐、白细胞减少、血小板下降、血红蛋白下降、肝功能异常等。
4. 禁忌：①严重肝肾功能、心肺功能异常者；②对本品所含成分过敏者禁用。

### 左旋咪唑

#### 【适应证】

用作免疫调节剂。

#### 【注意事项】

1. 服用本品后可诱发粒细胞缺乏症。
2. 禁忌：肝肾功能不良、肝炎活动期、妊娠早期或原有血吸虫病者禁用。

### COX抑制剂

包括塞来昔布和阿司匹林。

#### 【适应证】

用于家族性腺瘤息肉病（FAP）的辅助治疗和恶性肿瘤辅助治疗。

#### 【注意事项】

1. 哮喘患者服用本品有发生支气管痉挛的可能性。
2. 不良反应主要表现为头痛、恶心、呕吐、便秘、关节痛、腰背痛、失眠、肌痛。长期或大剂量服用可有胃肠道出血或溃疡。
3. 禁忌：①对此类药物过敏者；②已知对磺胺过敏者；③不可

用于服用阿司匹林或其他非甾体类抗炎药后诱发哮喘、荨麻疹或过敏反应的患者。

## （二）单克隆抗体

### 利妥昔单抗

#### 【适应证】

CD20 阳性的 B 淋巴细胞型非霍奇金淋巴瘤。

#### 【注意事项】

1. 治疗过程中，可发生暂时性低血压和支气管痉挛。
2. 对有心脏病病史的患者(如心绞痛，心律不齐或心衰)使用本药时应密切监护。
3. 患者在静脉给予蛋白制品治疗时，可发生过敏样或高敏感性反应。
4. 治疗期间应注意定期观察全血细胞数，包括血小板计数。

### 曲妥珠单抗

#### 【适应证】

Her-2 过度表达的乳腺癌。

#### 【注意事项】

1. 心功能不全患者应谨慎使用，并严密检查心功能。
2. 不推荐本药与蒽环类药（阿霉素或表阿霉素）联合使用，会增加心脏功能减退的风险。
3. 第一次输注本药时，约 40%患者会出现通常包括寒战和/或发热等症候群。

### 西妥昔单抗

#### 【适应证】

结直肠癌和头颈鳞状细胞癌。

### 【注意事项】

1. 痤疮样丘疹的发生率达 88%，常可引起不同程度的皮肤毒性反应，此类患者用药期间应注意避光。
2. 大约有低于 0.5% 的患者出现间质性肺病。
3. 少数患者，可能发生严重致命性的变态反应。
4. K-ras 基因状态对西妥昔单抗的应用，具有指导意义。
5. 西妥昔单抗可通过乳汁分泌，故哺乳期妇女慎用。

### 尼妥珠单抗

#### 【适应证】

表皮生长因子受体（EGFR）阳性表达的 III/IV 期鼻咽癌。

#### 【注意事项】

1. 不良反应主要表现为发热、血压下降，使用过程中应该严密观察。
2. 孕妇或没有采用足够避孕措施的妇女慎用。
3. 禁忌：对该药品或其任一组份过敏者禁止使用。

### 贝伐珠单抗

#### 【适应证】

贝伐珠单抗联合以 5-氟尿嘧啶为基础的化疗适用于转移性结直肠癌患者的治疗。

#### 【注意事项】

1. 胃肠道穿孔发生率 0.3%-2.4%，治疗中如果出现腹痛，应考虑胃肠道穿孔的可能。
2. 皮肤粘膜出血：鼻出血常见，可发生致命的肺出血。
3. 高血压：半数患者的舒张压升高。
4. 肾病综合征：主要表现为蛋白尿。

5. 充血性心力衰竭。
6. 手术和伤口愈合并发症：手术前后 28 天内不能使用贝伐珠单抗。

### <sup>131</sup>碘 [<sup>131</sup>I] 肿瘤细胞核人鼠嵌合单克隆抗体

#### 【适应证】

试用于放化疗不能控制或复发的晚期肺癌的放射免疫治疗。

#### 【注意事项】

1. 本品为放射性制剂，必须在有开放性核素工作许可证和核医学医师执业证的单位使用。
2. 医生应按本说明书所推荐用量给药，严防过量。
3. 患者停用本药后请注意随访甲状腺功能。
4. 禁忌：①肝肾功能异常者、心肌损害或有充血性心衰者；②孕妇、哺乳期妇女、未成年患者；③碘过敏患者或抗 TNT 抗体反应阳性者；④曾用过鼠源性抗体者；⑤造血功能不良者。近期化疗、放疗患者，需要依靠造血恢复药物维持外周血患者。白细胞、血小板等血细胞计数低于正常范围者；⑥有明显胸腹水者，或者肿块表面红肿热痛伴有白细胞  $> 10 \times 10^9/L$  者；⑦各种急性或慢性炎症患者。

### 美妥昔单抗

#### 【适应证】

不能手术切除或术后复发的原发性肝癌，以及不适宜作动脉导管化疗栓塞（TACE）或经 TACE 后无效、复发的晚期肝癌。

#### 【注意事项】

1. 本品只能在有资质的医院使用，在使用过程应严格按照 GB/8703-88《辐射防护规定》有关条款进行。
2. 不推荐孕妇及哺乳期妇女使用，不推荐儿童使用。尚缺乏用于老年患者的安全有效性方面的研究。

3. 禁忌：①对本品以及成分过敏者；②HAMA 反应阳性者；③曾用过鼠源性抗体者；④不能耐受甲状腺封闭药物的患者。

### （三）细胞分化诱导剂

#### 全反式维甲酸、三氧化二砷

##### 【适应证】

急性早幼粒细胞性白血病、骨髓异常增生症、急性早幼粒细胞白血病。

##### 【注意事项】

1. 本品内服可产生头痛、头晕（50岁以下较老人为多）、口干、皮肤脱屑等副反应，注意控制剂量。
2. 可引起肝损害，肝、肾功能不全者慎用。
3. 请勿与四环素、维生素 A 同时使用。
4. 禁忌：对该药品或其任一组成成分过敏者禁止使用。

### （四）细胞凋亡诱导剂

#### 硼替佐米

##### 【适应证】

本品用于多发性骨髓瘤患者的治疗。

##### 【注意事项】

1. 治疗过程中会导致周围神经病变，主要是感觉神经。
2. 可导致低血压和心力衰竭，应密切监测。
3. 治疗期间应密切监测全血计数。
4. 禁忌：对硼替佐米、硼或者甘露醇过敏的患者禁用。

## 三氧化二砷

### 【适应证】

适用于急性早幼粒细胞性白血病。

### 【注意事项】

1. 主要不良反应为皮肤干燥、丘疹、红斑或色素沉着，恶心，胃肠胀满，指尖麻木，血清转氨酶升高。
2. 有肝、肾功能损害者慎用。
3. 禁忌：孕妇及哺乳期妇女禁用。

## 地西他滨

### 【适应证】

骨髓增生异常综合征（MDS）。

### 【注意事项】

1. 在治疗过程中，会发生中性粒细胞减少和血小板减少，必须定期进行血常规检查。
2. 肝肾功能不良患者慎用，在开始治疗前应检测肝脏生化和血清肌酐。
3. 孕妇及哺乳期妇女慎用。
4. 禁忌：禁用于已知对地西他滨过敏的患者。

## （五）新生血管生成抑制剂

## 沙利度胺

### 【适应证】

可用于多发性骨髓瘤（MM）的治疗，亦在肾癌、肉瘤、肺癌，胶质瘤、皮肤癌和乳腺癌等多种恶性肿瘤中具有一定的疗效。

### 【注意事项】

1. 主要副作用为头昏，倦怠，嗜睡，恶心，腹痛，便秘，面部浮肿，面部红斑、过敏反应及多发性神经炎等。

2. 禁忌：①孕妇及哺乳期妇女禁用；②儿童禁用；③对本品过敏者禁用；④驾驶员、机器操作者禁用。

### 重组人血管内皮抑制素

#### 【适应证】

本品联合长春瑞滨和顺铂化疗方案用于治疗初治或复治的III/IV期非小细胞肺癌患者。

#### 【注意事项】

1. 过敏体质或对蛋白类生物制品有过敏史者慎用。
2. 临床使用过程中需定期监测心电图。
3. 禁忌：心、肾功能不全者慎用。

### （六）表皮生长因子受体抑制剂

#### 吉非替尼、厄洛替尼

#### 【适应证】

用于治疗既往接受过化疗或不适于化疗的局部晚期或转移性非小细胞肺癌（NSCLC）。厄洛替尼联合吉西他滨可用于局部晚期、不可切除或转移性胰腺癌的一线治疗。

#### 【注意事项】

1. 最常见的不良反应是皮疹和腹泻。
2. 偶可发生急性肺间质性病变，部分患者可因此死亡。
3. 已观察到无症状性肝转氨酶升高。因此建议定期检测肝功能。

4. 服用华法令的患者应定期监测凝血酶原时间或 INR 的改变。
5. EGFR 突变检测，可指导用药。
6. 禁忌：①对本品及成分过敏者禁用；②孕妇及哺乳期妇女禁用。

## （七）基因治疗

### 重组人p53腺病毒注射液

#### 【适应证】

与放射治疗联合可用于现有治疗方法无效的晚期鼻咽癌患者。

#### 【注意事项】

1. 部分患者用药后出现 I/II 度自限性发热。一些患者会出现寒战、注射部位疼痛、出血。其他有可能偶尔出现的不良反应是恶心、呕吐、腹泻、消化道出血和应激性过敏反应。
2. 本品为瘤内注射用药，使用时应充分考虑肿瘤转移的可能性。
3. 禁忌：①在患者有全身感染、发热等中毒症状时禁用；②对本品过敏者禁用；③孕妇和哺乳期妇女禁止使用。

## （八）多靶点小分子抑制剂

### 甲苯磺酸索拉非尼

#### 【适应证】

不能手术的晚期肾细胞癌；无法手术或远处转移的原发肝细胞癌。

#### 【注意事项】

1. 手足皮肤反应和皮疹是最常见的不良反应。
2. 服药后患者高血压的发病率增加，多为轻到中度，应常规监

控血压。对于发生心肌缺血和/或心肌梗死的患者应该考虑暂时或长期终止索拉非尼的治疗。

3. 对合用华法林的患者应常规检测凝血酶原时间、INR 值并注意临床出血倾向。

4. 需要做大手术的患者建议暂停索拉非尼。

## 苹果酸舒尼替尼

### 【适应证】

1. 甲磺酸伊马替尼治疗失败或不能耐受的胃肠道间质瘤 (GIST)。
2. 不能手术的晚期肾细胞癌 (RCC)。
3. 晚期胰腺等内分泌肿瘤的治疗。

### 【注意事项】

1. 最常见不良反应包括疲乏、食欲减退、恶心、腹泻，此外皮疹、手足综合征、皮肤变色、味觉改变也常发生。

2. 若出现充血性心力衰竭的临床表现，建议停药。心脏射血分数 $<50\%$ 以及射血分数低于基线 $20\%$ 的患者应停药和/或减量。

3. 本品可延长 Q-T 间期，且呈剂量依赖性。应慎用于已知有 Q-T 间期延长病史的患者、服用抗心律失常药物的患者或有相应基础心脏疾病、心动过缓和电解质紊乱的患者。

4. 使用期间如果发生严重高血压，应暂停使用，直至高血压得到控制。

5. 禁忌：对本品任何成分过敏者禁用。

## 四、肿瘤治疗辅助药物

### （一）造血生长因子

造血生长因子是促进骨髓造血细胞分化、增殖和定向成熟的一系列活性蛋白，临床使用的均为基因重组注射剂，主要包括：

1. 集落刺激因子 (colony stimulating factor, CSF): 主要有粒细胞集落刺激因子 (granulocyte-colony stimulating factor, G-CSF) 和粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子 (granulocyte-macrophage-colony stimulating factor, GM-CSF);
2. 白细胞介素-11 (Interleukin 11, IL-11);
3. 红细胞生成素 (Erythropoitin, EPO);
4. 血小板生成素 (thrombopoietin, TPO)。

此外，含刺激造血细胞生成有效成分口服药物有促核酸代谢药物（如维生素 B）、小檗胺、茜草双脂、茴香烯、氨肽素等；也有些中药单药或复方制剂在临床使用，如：人参、黄芪、党参、女贞子、鸡血藤、枸杞子、地黄、川芎、苦参、刺五加、茜草、灵芝、三颗针、淫羊藿、皂矾等。

### 粒细胞集落刺激因子 (G-CSF)

#### 【适应证】

1. 干细胞移植后促进中性粒细胞生成。恶性实体肿瘤、白血病化疗后的中性粒细胞减少；骨髓增生异常综合征、再生障碍性贫血伴发的中性粒细胞减少症；先天性、特发性中性粒细胞减少症等。

2. 治疗性用药。放疗、化疗后中性粒细胞数量降低时使用，剂量较大，时间较长。

3. 严格选择后的预防性用药。个别骨髓造血功能较差者，在中性粒细胞尚未明显下降时使用本药，可避免由于化疗或放疗引起严重骨髓抑制。

### 【注意事项】

1. 限中性粒细胞减少患者使用。
  2. 骨髓幼稚细胞未充分降低或外周血存在未成熟细胞的髓性白血病患者慎用。
  3. 对本类药物或其它基因重组制品有过敏反应者禁用；肝、肾、心、肺功能重度障碍者慎用。
  4. 避免与化疗或大面积放疗同步使用：化疗结束后 24 ~ 48 小时使用；停药至少 48 小时后，方可进行下一疗程放、化疗。
  5. 首选皮下或肌肉注射，除非紧急情况下，不主张静脉注射。
  6. 儿童应用剂量目前尚无明确规定，一般与成人相同。
  7. 常见不良反应：发热、头痛、肌肉疼痛、皮疹、骨痛等，多可耐受。少见不良反应有低血压、恶心、腹泻、水肿、过敏、毛细血管渗漏综合征、呼吸困难等；偶见休克、间质性肺炎、急性呼吸窘迫综合征。罕见并发症有脾肿大甚至脾破裂出血，均应即刻停药及时处理。少数患者周围血中出现幼稚粒细胞，应停药观察。
  8. 用药期间定期检查血象（一般隔日一次），当中性粒细胞升至  $5.0 \times 10^9 / L$ （白细胞总数升至  $10.0 \times 10^9 / L$ ）以上时应及时停药。
- 粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子（GM-CSF）

### 【适应证】

为骨髓基质细胞产生的多效应细胞因子，作用于巨核细胞分化的

早期阶段。主要用于干细胞移植后、化疗放疗后骨髓严重抑制和中性粒细胞减少的患者。基本用药方法与 G-CSF 相同。

### 【注意事项】

1. 常见不良反应是发热、皮疹。少见低血压、恶心、水肿、胸痛、骨痛和腹泻。罕见变态反应、支气管痉挛、心力衰竭、室上性心律失常、脑血管疾病、精神错乱、惊厥、呼吸困难、肺水肿和晕厥等。可伴发多浆膜炎综合征，如胸膜炎、胸膜渗液、心包炎和体重增加，可用非甾体抗炎药控制，常与超剂量用药有关。

2. 有过敏史者慎用，自身免疫性血小板减少性紫癜患者禁用。

3. 避免与放、化疗同步使用（参见 G-CSF）。

4. 偶可引起血浆白蛋白降低，如同时使用血浆白蛋白结合率较高的药物，应注意调整药物剂量。注射丙种球蛋白者，应间隔 1 个月以上再使用本类药物。

5. 对某些肿瘤细胞尤其是髓性白血病细胞有刺激作用，用药过程中若肿瘤进展或周围血中原始细胞增多应停用。

6. 老年患者用药应注意剂量和间隔，慎重给药；儿童、孕妇、高血压患者及有癫痫病史者慎用。

7. 治疗反应和耐受性个体差异较大，用药期间定期检查血象。

### 白细胞介素-11（IL-11）

#### 【适应证】

适合多种原因导致的血小板减少症。在肿瘤化疗中可做预防或治疗用药。基本用药原则与 CSF 相同，二者可同时使用。

## 【注意事项】

1. IL-11 的大部分不良反应为轻至中度，停药后能迅速消退。约 10% 患者有不良事件出现，主要为水肿、发热、结膜充血、呼吸困难及心律失常等，使用期间应注意毛细血管渗漏综合征的监测，如体重增加、浮肿、胸腹腔积液等。

2. 对 IL-11 过敏者禁用，对血液制品及大肠杆菌表达的其他生物制剂有过敏史者慎用。

3. 器质性心脏病，尤其充血性心力衰竭和有房颤、房扑病史者以及血液高凝状态疾病、近期发生血栓病者慎用。

4. 避免与放、化疗同步使用（参见 G-CSF）。

5. 使用期间应定期检查血象，血小板升至  $100 \times 10^9/L$  时应及时停药。

## 红细胞生成素（EPO）

### 【适应证】

肾性疾患引起的贫血是 EPO 的首选适应证；也可在一定程度上纠正由恶性肿瘤及化疗引起的贫血；还可减少手术中的输血量。对失血性贫血、红细胞减少症及铅中毒所致贫血无效。

肿瘤患者应用 EPO 须符合如下条件：

红细胞压积（HCT） $< 30\%$  或血红蛋白浓度（Hb） $< 90 \text{ g/L}$ ，再加上以下 5 项中任何一项：①正在接受化疗或放疗；②肿瘤侵及骨髓；③骨髓异常增生综合征；④转铁蛋白饱和度  $< 20\%$ ；⑤血清铁  $> 100 \text{ ng/ml}$ 。

## 【注意事项】

1. 血清 EPO > 200 mg/L 者不推荐使用；难以控制的高血压患者、孕妇、有感染者及对本品过敏者禁用。

2. 不良反应为血压升高、心悸、头痛等，可随剂量增加而加重。偶可诱发脑血管意外或癫痫发作、过敏反应、转氨酶升高、高血钾等，有可能促进血栓形成。

3. 治疗中应每周检查血象，如 2 周内 HCT 增加 4%，则剂量减少 50%；如 4-6 周后 HCT 增加少于 50%，应提高剂量 50%；最大剂量不超过 300 U/kg。若 HCT > 30% 或 Hb ≥ 120 g/L，可考虑停药。

4. 若血清铁 < 100 ng/ml，给予 EPO 时应补铁，使转铁蛋白饱和度维持在 20% 以上。

5. 用药后 2-4 周起效，如果连续用药 12 周仍无效，可以停用。

## 血小板生成素（TPO）

系我国享有自主知识产权首先研发的肝脏合成的促血小板生成因子，可全程调控巨核细胞分化、成熟、释放血小板。

## 【适应证】

1. 用于治疗实体瘤化疗后所致的血小板减少症，血小板低于  $50 \times 10^9/L$ ，且医生认为有必要进行升高血小板治疗的患者。

2. 恶性实体瘤化疗预计可能引起血小板减少及诱发出血时，可于化疗结束后 6-24 小时使用。

3. 化疗中伴发白细胞严重减少或贫血时，可分别与 CSF 或 EPO 合并使用。

## 【注意事项】

1. 偶有发热、肌肉酸痛、头晕等“类感冒症状”，对症处理后，

多可自行恢复。

2. 过敏、严重心脑血管疾病、血液高凝状态、近期发生血栓者禁用；合并严重感染者，应控制感染后再使用；对孕妇及哺乳妇女的用药安全性尚未确定，原则上不宜应用。

3. 个别特异体质者常规应用即可造成血小板过度升高，须有经验的临床医师指导。

4. 隔日一次检查血象，血小板计数达到所需指标时及时停药。

## （二）止吐药

止吐药的作用机制各异，可大致分为：

1. P 物质 / 神经激肽-1 (NK1) 受体拮抗剂，如：阿瑞吡坦 (Aprepitant)。

2. 5-羟色胺(5-HT<sub>3</sub>) 受体拮抗剂：包括昂丹西酮(Ondansetron)、格拉司琼(Granisetron)、托烷司琼(Tropisetron)、多拉司琼(Dolasetron)、帕洛诺司琼(Palonosetron)等。

3. 多巴胺受体阻断药：多潘立酮、甲氧氯普胺、丁酰苯类药物(如：氟哌啶醇)。

4. 皮质类固醇激素：地塞米松、甲泼尼龙等。

5. 精神类药物：苯二氮类(如：劳拉西泮、奥氮平等)。

6. 吩噻嗪类药物：氯丙嗪。

### 【选用止吐药的原则】

1. 化疗所致呕吐：根据患者化疗呕吐风险分级及病情需要选用相应的止吐药。

①高致吐风险药物化疗：联合应用 5-HT<sub>3</sub> 受体拮抗剂、地塞米松和 NK1 受体拮抗剂。低治疗指数止吐药(甲氧氯普胺、丁酰苯类和吩

噻嗪类)不作为首选药物,仅用于无法耐受上述止吐药或效果不佳者。

②中致吐风险药物化疗:5-HT<sub>3</sub>受体拮抗剂和地塞米松二联治疗。

③低致吐风险药物化疗:地塞米松止吐。

④极低致吐风险药物化疗:不必常规应用止吐药。

⑤既往用药后呕吐控制不佳者:化疗前提前个体化给予止吐药,如单次应用地塞米松、口服甲氧氯普胺或吩噻嗪等。

⑥预防化疗后迟发性呕吐:地塞米松和阿瑞吡坦二药联合,可应用于所有接受顺铂和其他高致吐风险药物化疗的患者。

2. 放疗所致呕吐:口服或静脉应用5-HT<sub>3</sub>受体拮抗剂,合用或不合用口服地塞米松。

3. 预防用药:治疗前可口服抗焦虑药物(劳拉西泮、阿普唑仑等)。

### 【注意事项】

1. 有些化疗药(如:环磷酰胺、多西他赛)和皮质类固醇激素是CYP3A4的底物,阿瑞吡坦是CYP3A4的中度抑制剂,使用时应减少化疗药及激素剂量,不适用于含皮质类固醇激素化疗方案的患者。

2. 甲氧氯普胺与抗胆碱药有拮抗作用,使地高辛、甲氟咪呱吸收减少,增加乙酰水杨酸、左旋多巴、锂盐、乙醇和地西洋等的吸收,不能与吩噻嗪、噻吨和丁酰苯类药物同时使用,否则易致锥体外系不良反应。禁用于接受单胺氧化酶抑制剂、三环类抗抑郁药和拟交感类药物、机械性胃肠梗阻、消化道出血和穿孔、嗜铬细胞瘤及过敏者。

3. 多巴胺受体拮抗剂可促进乳素分泌,不宜用于乳腺癌患者。

4. 多潘立酮、莫沙必利等的严重不良反应为Q-T间期延长、晕

厥、室性心律不齐等，可导致死亡。尤其是在与咪唑类、大环内酯类等药物合并使用时容易发生。多天连续应用多巴胺受体拮抗剂时会发生急性肌张力障碍，需接受数日治疗的患儿不宜选用该类药物。

5. 联合化疗时，应根据最高致吐风险级别的化疗药给予止吐药。
6. 劳拉西泮和苯海拉明是有效的止吐辅助药，但不宜单独应用；
7. 5-HT<sub>3</sub>受体拮抗剂止吐效果相似，副作用轻微，可互相替代；等效剂量时，皮质类固醇激素具有相同的疗效和安全性，也可互相替代。
8. 口服给药疗效与其他途径相当，且更为安全、方便，也可以经静脉、肌肉和直肠给药。
9. 除化疗外，肠梗阻、前庭功能紊乱、肿瘤出现脑转移、电解质失衡、同时口服阿片类药物等也可导致患者呕吐，应注意甄别。

### **(三) 镇痛药**

用于癌症疼痛的镇痛药物包括非甾体类抗炎药（NSAIDs）、对乙酰氨基酚（Paracetamol, Acetaminophen）、阿片类药物（Opioids）和辅助药物。

常用非甾体类抗炎药包括：布洛芬（Bulufen）、双氯芬酸（Diclofenac）、乙酰水杨酸、吲哚美辛等。

常用阿片类药物包括：①弱阿片类药物：可待因（Codeine）、曲马多、双克因等，常与 NSAIDs 制成复合制剂；②强阿片类药物：吗啡（Morphine）（即释片、缓释片）、芬太尼（Fentanyl 透皮贴剂）、羟考酮（Oxycodone）、美沙酮（Methadone）即释剂等。

辅助药物包括：①三环类抗抑郁药：阿米替林（Amitriptyline）；②抗惊厥类药：卡马西平（Carbamazepine）、加巴喷丁（Gabapentin）、

普瑞巴林 (Pregabalin, PGB) 等; ③皮质类固醇激素: 地塞米松、甲泼尼龙等。

### 【适应证】

1. NSAIDs: 用于由肿瘤原发或转移病灶局部非感染性炎症、水肿所导致的轻度到中度癌痛。NSAIDs 与阿片类药物同时使用有协同作用。乙酰水杨酸因其抑制血小板聚集并对消化器官、肾脏有潜在的毒性, 近年已不再用于癌痛的治疗。

2. 对乙酰氨基酚: 是许多复方解热镇痛药的重要成分, 可以减少阿片类药物用量。治疗轻度疼痛有效, 但抗炎作用微弱, 所以多用于不合并局部炎症的轻度疼痛患者。

3. 弱阿片类药物: 用于缓解持续的轻度到中度疼痛。

4. 强阿片类药物: 用于缓解持续的中度到重度疼痛, 包括癌性疼痛和非癌性疼痛。芬太尼透皮贴剂适用于不能或不适于口服止痛药物的患者。

5. 三环类抗抑郁药: 主要用于神经病理性疼痛, 对灼痛、坠胀痛、麻木样疼痛有效。

6. 抗惊厥类药: 主要用于神经病理性疼痛, 对撕裂痛、电击样疼痛或枪击样疼痛有效。加巴喷丁对消除感觉异常和痛觉过敏尤其有效, 而且与其它药物几无相互作用, 尤其适用于老年患者或肝功能异常患者。

7. 皮质类固醇激素: 适于脑部原发或继发性肿瘤所致的颅内高压、神经受压迫引起的疼痛, 常与阿片类药物和抗抑郁药联合用于神经病理性疼痛; 对臂丛、腰骶丛疼痛与阿片类合用效果良好; 对恶性

肿瘤引起的骨痛、肝转移及内脏转移的牵拉痛，头颈、腹部、盆腔肿瘤的浸润性酸痛及脉管阻塞的胀痛亦有效。

按照世界卫生组织（WHO）癌症三阶梯止痛治疗原则，第一阶梯轻度疼痛用药包括非阿片类药物（对乙酰氨基酚或 NSAIDs）± 辅助药物；第二阶梯中度疼痛用药包括弱阿片类药物 ± NSAIDs ± 辅助药物；第三阶梯重度疼痛用药包括强阿片类药物 ± NSAIDs ± 辅助药物。当疼痛在前一个阶梯未获得控制时，即选择下一个阶梯的镇痛药物。

### 【注意事项】

1. NSAIDs 具有剂量限制性毒性，主要副作用发生于肝、肾、胃肠道和心血管；长期服用 NSAIDs 可增加心血管事件的风险。

2. 有如下高风险者慎用 NSAIDs：老年人；肾功能不全、心衰、肝功能不全、低血容量的患者；伴用其它肾毒性药物，如利尿剂、血管紧张素 II 药物或儿茶酚胺类药物的患者；因服用乙酰水杨酸或其它非类固醇类抗炎药诱发哮喘、鼻炎或荨麻疹的患者。

3. 服药期间戒烟、忌酒，不服用含咖啡因或酸性饮料，定期检查血和尿常规、肝肾功能、大便潜血。

4. 不同时使用两种或两种以上 NSAIDs，尽可能不将 NSAIDs 和皮质类固醇激素并用。

5. 阿片类药物没有剂量限制性毒性，且对重要脏器没有明显近期或远期毒性，但应及时处理便秘、恶心、呕吐等毒副反应。

6. 癌痛患者应用阿片类药物止痛不会发生精神（心理）依赖，但应按国家现行法规到指定医院处方取药。

7. 哌替啶不宜用于癌痛治疗。

#### （四）抑制破骨细胞药

主要为双膦酸盐类药物，包括：①第一代双膦酸盐：以氯屈膦酸盐为代表；②第二代为含氮的双膦酸盐，包括帕米膦酸钠（Pamidronate）、阿仑膦酸钠（Alendronate）；③第三代为具有杂环结构的含氮双膦酸盐（唑来膦酸，Zoledronic Acid）和不含环状结构含氮的伊班膦酸（Ibandronate）。

##### 【适应证】

适用于肿瘤骨转移所致的高钙血症及骨痛，治疗和预防骨相关事件以及多发性骨髓瘤和各类型骨质疏松症。双膦酸盐类药物可与化疗、放疗、手术、内分泌治疗及阿片类镇痛药等联合使用。长期使用双膦酸盐应注意每天补充适量的钙和维生素D。

##### 【注意事项】

1. 在使用双膦酸盐前检测患者的血清电解质水平，重点关注血肌酐、血清钙、磷酸盐、镁等指标，同时行下颌骨拍片和口腔科会诊。
2. 帕米膦酸治疗骨转移输注时间不少于4小时，浓度不得超过15mg/125ml，滴速不得大于15mg/h；治疗高血钙血症应严格按照血钙浓度酌情用药，同时注意补充液体，每日尿量达2L以上。
3. 唑来膦酸输注时间不少于15分钟。氯屈膦酸二钠胶囊应整粒吞服。要保持摄入足够的水分，不能与含有钙或其他二价阳离子的牛奶、食物或药物同服。
4. 对于肾功能不全（肌酐清除率 $>30\text{ ml/min}$ ）的患者，除伊班膦酸无需调整剂量外，其他双膦酸盐应根据不同产品的说明书进行减量调整或推迟输注时间。

5. 停药指征主要有：明显与双膦酸盐相关的不良反应、病情恶化、发生其他脏器转移并危及患者生命。经其他治疗骨痛缓解不是停药指征。

6. 下颌骨坏死：少数患者长期使用双膦酸盐有此风险，使用前应注意每日清洁口腔，服药期间尽量避免包括拔牙在内的口腔手术。

### （五）神经精神用药

用于肿瘤患者的常用神经精神药物主要有：①抗抑郁药物：阿米替林；②抗惊厥和抗癫痫药物：卡马西平、加巴喷丁等；③精神用药：氟哌啶醇。

需注意：抗焦虑抑郁药物用于止痛时的药物选择与治疗焦虑抑郁状态的药物选择原则有所不同，后者可选 SSRI、SSNR 等新药，起效快，疗效好，副作用低。应请有资质的神经精神科医师会诊决定用药。

### 【适应证】

1. 抗抑郁药物：用于患各类抑郁症的肿瘤患者，如内源性抑郁症、更年期抑郁症、反应性抑郁症等；镇静、催眠；与阿片类药物协同治疗难治性及神经病理性疼痛。

2. 抗惊厥和抗癫痫药物：卡马西平也可用于癌症疼痛，特别是神经病理性疼痛。近年来，由于其不良反应的报告增多，临床多用加巴喷丁替代。加巴喷丁为抗癫痫药，但近年也常用于多种重度疼痛综合征的辅助治疗，特别是对一些特定的慢性疼痛综合征有显著疗效，严重不良反应发生率低，尤其适用于老年患者或肝功能异常患者。

3. 氟哌啶醇：属丁酰苯类抗精神病药，治疗精神分裂症和焦虑症。在肿瘤科主要用于顽固呕吐、呃逆和焦虑的患者；与阿片类药物

合用，还可增强其镇痛作用。其心血管系统不良反应较少，可用于脑器质性精神障碍和老年性精神障碍。

### 【注意事项】

1. 阿米替林的不良反应为口干、嗜睡、便秘、视力模糊、排尿困难、心悸，还可能引起心律失常，偶见体位性低血压、肝功能损害及迟发性运动障碍。

2. 卡马西平的不良反应常见中枢神经系统反应，表现为视力模糊、复视、眼球震颤以及水潴留和低钠血症；少见变态反应、中毒性表皮坏死溶解症、皮疹、荨麻疹、瘙痒、严重腹泻、红斑狼疮样综合征；罕见心律失常或房室传导阻滞（老年人尤其注意）、骨髓抑制、中枢神经系统中毒、药物性肝炎等。

3. 氟哌啶醇的不良反应以锥体外系反应较重且常见，降低剂量可减轻或消失；还可见失眠、头痛、口干及消化不良；大剂量长期使用可引起心律失常、心肌损伤；个别出现肌注后呼吸肌运动障碍；可影响肝功能，但停药后可逐渐恢复；可引起血浆中泌乳素浓度增加，表现为溢乳、男子女性化乳房。与麻醉药、镇痛药、催眠药合用时应减量。

4. 本类药物禁用于严重心脏病、近期有心肌梗塞发作史、癫痫、青光眼、尿潴留、甲状腺机能亢进、肝功能损害及对本类药物过敏者。使用期间应监测心电图、定期检查肝功能与白细胞计数。

5. 孕妇慎用，哺乳期妇女使用期间应停止哺乳；老年患者用药从小剂量开始，视病情酌减用量；用药期间不宜驾驶车辆、操作机械或高空作业。

6. 阿米替林和氟哌啶醇与多种药物之间存在相互作用，需注意

配伍。阿米替林不得与单胺氧化酶抑制剂合用，停用单胺氧化酶抑制剂 14 天后才能使用。

7. 在治疗过程中，加巴喷丁的停药或新治疗方案的加入均需逐渐进行，时间最少为一周。急性胰腺炎的患者禁服加巴喷丁。

表 1 姑息治疗基本药物目录及适应证

IAHPC-EML		WHO-EML	中国-EML
药品通用名	规格	适应证	
阿米替林	50-150mg 片剂	抑郁 神经病理性疼痛	抑郁 同 WHO
比沙可啶	10mg 片剂 10mg 直肠栓剂	便秘	未列入 EML 未列入 EML
卡马西平	100-200mg 片剂	神经病理性疼痛	抗惊厥药 抗癫痫药 双极情感异常 同 WHO 适应证缺：神经病理性疼痛
西酞普兰	20mg 片剂 10mg/ml 口服溶液 20-40mg 注射剂	抑郁	未列入 EML 未列入 EML
可待因	30mg 片剂	腹泻 疼痛（轻-中度）	阿片类止痛药 止泻药 阿片类止痛药 镇咳
地塞米松	0.5-4mg 片剂 4mg/ml 注射剂	厌食 恶心 神经病理性疼痛	抗过敏 激素类 同 WHO 适应证缺：神经病理性疼痛
地西洋	2.5-10mg 片剂 5mg/ml 注射剂 10mg 直肠栓剂	焦虑	术前短期镇静 抗惊厥抗癫痫 全身性焦虑 睡眠障碍 同 WHO
双氯芬酸	25-50mg 片剂 50-75mg/3 注射剂	疼痛（轻-中度）	未列入 EML NSAIDs
苯海拉明	25mg 片剂 50mg/ml 注射剂	恶心 呕吐	未列入 EML 抗变态反应药 适应证缺：呕吐
芬太尼（透皮贴剂）	25ug/h 75ug/h	疼痛（中-重度）	未列入 EML 同 IAHPC
加巴喷丁	300-400mg 片剂	神经病理性疼痛	无 未列入 EML
氟哌啶醇	0.5-5mg 片剂 0.5-5mg 滴剂 0.5-5mg/ml 注射剂	谵妄 恶心 呕吐 终末期坐立不安	精神障碍 同 WHO
丁溴东莨菪碱	20mg/ml 口服溶液 10mg 片剂 10mg/ml 注射剂	恶心 终末期呼吸阻塞 内脏痛 呕吐	未列入 EML 胃肠解痉药 适应证缺：终末期呼吸阻塞
布洛芬	200mg 片剂	疼痛（轻-中度）	非甾体消炎药 同 WHO

	400mg 片剂		NSAIDs	
左美丙嗪	5-50mg 片剂 25mg/ml 注射剂	谵妄 终末期坐立不安	未列入 EML	未列入 EML
洛哌丁胺	2mg 片剂	腹泻	未列入 EML	同 IAHPIC
劳拉西泮	0.5-2mg 片剂 2mg/ml 液体滴剂 2-4mg/ml 注射剂	焦虑 失眠	未列入 EML	未列入 EML
醋酸甲地孕酮	160mg 片剂 40mg/ml 口服溶液	厌食	未列入 EML	激素调节内分泌功能 适应证缺：厌食
美沙酮（即释）	5mg 片剂 1mg/ml 口服溶液	疼痛（中-重度）	药物依赖（戒毒）	镇痛药
甲氧氯普胺	10mg 片剂 5mg/ml 注射剂	恶心 呕吐	止吐药	同 WHO
咪达唑仑	1-5mg/ml 注射剂	焦虑 终末期坐立不安	未列入 EML	未列入 EML
液体石蜡灌肠剂	未定	便秘	未列入 EML	泻药
米氮平	15-30mg 片剂 7.5-15mg 注射剂	抑郁	未列入 EML	未列入 EML
吗啡	即释 10-60mg 片剂 10mg/5ml 口服溶液 10mg/ml 注射剂 缓释 10mg 片剂 30mg 片剂	呼吸困难 疼痛	阿片类止痛药 注意：在 WHO 的基本用药中，仅即释吗啡推荐用于呼吸困难，缓释吗啡不推荐	镇痛药 适应证缺：呼吸困难
奥曲肽	100ug/ml 注射剂	腹泻 呕吐	未列入 EML	消化系统其他类
口服补液盐	——	腹泻	口服补液	同 WHO
羟考酮	5mg 片剂	疼痛（中-重度）	未列入 EML	未列入 EML
对乙酰氨基酚	100-500mg 片剂 500mg 直肠栓剂	疼痛（轻-中度）	非甾体消炎药 NSAIDs	同 WHO
泼尼松龙（地塞米松替代品）	5mg 片剂	厌食	抗变态抗过敏 激素-抗激素 抗炎症因子	适应证缺：厌食
番泻叶	8.6mg 片剂	便秘	缓泻剂	同 WHO
曲马多	50mg 即释片、胶囊 100mg/ml 口服溶液 50mg/ml 注射剂	疼痛（轻-中度）	未列入 EML	镇痛药
曲唑酮	25-75mg 片剂 50mg 注射剂	失眠	未列入 EML	未列入 EML
唑吡坦	5-10mg 片剂	失眠	未列入 EML	未列入 EML

IAHPIC：国际姑息治疗协会； WHO：世界卫生组织； EML：基本药品目录

## 第四章 各类肿瘤的治疗原则

### 一、头颈部恶性肿瘤

头颈部恶性肿瘤是指颅底到锁骨上、颈椎前这一解剖范围内的所有恶性肿瘤，这些肿瘤可以来源于耳鼻咽喉、口腔、涎腺、头面部软组织、颈部软组织和甲状腺等部位，一般不包括颅内、颈椎及眼内的肿瘤。头颈部的恶性肿瘤大部分为鳞癌。本章只讨论鼻咽癌、鼻腔和鼻窦恶性肿瘤、喉癌和甲状腺癌。

#### 【头颈部恶性肿瘤的治疗原则】

1. 抗肿瘤药物治疗前需取得明确的病理学或细胞学诊断，治疗期间应定期评估疗效。

2. 头颈部恶性肿瘤的治疗方法复杂，各种治疗手段间的配合复杂，对个体化的要求较高，因此建议在有经验的中心治疗，并且以综合治疗组（MDT）的形式开展。

3. 头颈部恶性肿瘤的各种治疗手段可能造成并发症，疾病本身和治疗都可能影响患者的营养状况，因此需重视患者的营养支持治疗、并发症的预防与处理。还需重视患者的对症治疗和护理。在制定治疗计划时，应充分考虑到患者的耐受性。

4. 患者的合并症会影响诊断、治疗、预后和生活质量。合并症评价应在治疗前完成，在制定整个治疗计划时应考虑合并症因素。

5. 应重视生活质量的评估与改善。

6. 由于同步化放疗的效果优于单纯放疗或序贯化放疗，但不良反应较重。因此建议在有经验的中心进行，并需重视不良反应的处理。

7. 鼓励患者戒烟、戒酒，以免降低疗效。

### （一）鼻咽癌

鼻咽癌传统上的标准治疗是放疗，但这一疾病在头颈部肿瘤中最易发生远处转移，并且局部晚期鼻咽癌在单纯放疗后局部复发率也较高，化疗在本病的治疗中发挥着越来越重要的作用。

#### 【适用范围和治疗目标】

1. 同步放化疗和辅助化疗：对于局部晚期的鼻咽癌患者，同步化放疗序贯辅助化疗，与单纯放疗相比，可降低局部、区域和远处复发率，提高无进展生存率和总生存率。这一治疗策略适于 T1-2aN1-3M0 以及 T2b-4 N0-3M0 的患者。在同步化放疗后可加用。

2. 对于 III/IV 期鼻咽癌，可采用靶向治疗联合放疗。

3. 远处转移患者的单纯化疗：对于 M1 患者，先行化疗，若达到完全缓解可行根治性放疗。

#### 【药物临床应用】

1. 同步化放疗序贯辅助化疗：同步化放疗中采用顺铂单药，辅助化疗方案采用顺铂/5-氟尿嘧啶。

2. 靶向治疗联合放疗：采用尼妥珠单抗。

3. 远处转移患者的化疗：化疗采用含铂的联合化疗方案，具体参阅喉癌部分。此外，吉西他滨对鼻咽癌有效。

### （二）鼻腔和鼻旁窦恶性肿瘤

原发于鼻腔和鼻旁窦的恶性肿瘤以鳞癌最为常见，也包括腺癌、肉瘤、淋巴瘤、恶性黑色素瘤、成感觉神经细胞瘤（成嗅神经细胞瘤）以及鼻腔鼻旁窦未分化癌等。原发于蝶窦和额窦的肿瘤较为罕见。

### 【适用范围和治疗目标】

1. 可切除病例的术后同步化放疗：手术完整切除后，若有不良预后因素（切缘阳性或侵及颅内），可考虑行化/放疗。上颌窦癌术后神经周围侵犯时，应考虑化/放疗。术后同步化/放疗的目的是减少局部复发和远处转移。

2. 不可切除、远处转移和复发病例的同步化放疗和单纯化疗：此部分内容参阅喉癌。

3. 淋巴瘤、恶性黑色素瘤、成感觉神经细胞瘤、鼻腔鼻旁窦未分化癌应进行全身化疗。

### 【药物临床应用】

鼻腔和鼻旁窦鳞癌化疗和同步化放疗的方案选择参阅喉癌部分，但淋巴瘤、恶性黑色素瘤、成感觉神经细胞瘤和鼻腔鼻旁窦未分化癌的化疗方案依据各自病理类型决定，与喉癌不同。

### （三）喉癌

喉癌根据原发肿瘤部位的不同分为声门上型、声门型和声门下型3类，其中声门上型占30%-35%，声门型占60%-65%，声门下型仅占约5%。声门型喉癌大部分为早期，治愈率较高。由于声门上区有丰富的淋巴引流，故淋巴结转移常见，需更强的局部和全身性治疗。

### 【适用范围和治疗目标】

1. 可切除病例：对于可切除病例，治疗目标为治愈。化疗在可切除病例中的应用主要为同步化放疗。

（1）同步化放疗：同步化放疗用于可切除病例，可作为喉部保全手段，或作为术后辅助治疗。前者可以避免手术所致的功能障碍（如

发音与吞咽)，后者可改善局部区域控制率和无瘤生存率及总生存率。

(2) 诱导化疗：一般是在同步化放疗前使用，较少单独应用。同步化放疗和诱导化疗在喉癌中的应用指征详见表 2。

2. 不可切除病例：对不可切除病例，治疗仍力求治愈。对于体力状态为 ECOG 评分 0 或 1 的患者，标准治疗为同步化放疗，也可考虑诱导化疗后同步化放疗。体力状态 ECOG 评分为 2 的患者，推荐的治疗为单纯放疗或同步化放疗。对于 ECOG 评分为 3 的患者，推荐的治疗手段一般为单独放疗，对于某些患者可给予最佳支持治疗。

3. 复发病例：可切除的局部复发性肿瘤推荐手术切除，若无放疗史，通常加用放疗。若复发肿瘤不可切除且无放疗史，则推荐 ECOG 评分为 0 或 1 的患者使用同步化放疗。对于不适合根治性放疗或手术的复发性肿瘤，治疗方案和远处转移病例一致。

4. 远处转移病例：治疗目的为延长生存期或提高生活质量。抗肿瘤药物治疗是主要治疗手段，包括细胞毒类药物治疗和分子靶向药物治疗。含顺铂方案可延长生存期。联合化疗与单药相比，缓解率提高但总生存期无明显延长。体力状态良好（ECOG 评分为 0-1）的患者可给予联合或单药化疗；ECOG 评分为 2 的患者，更适合用单药化疗或最佳支持治疗。ECOG 评分为 3 的患者应接受最佳支持治疗。

表 2 化疗在可切除喉癌中的应用

		声门上型	声门型
喉部 保全	同步化放疗	不需要全喉切除，T1-2，N+和选择性的 T3-4a，N0-1	需要全喉切除 大多数 T3，N0-1

		需要全喉切除，大多数 T3，N2-3	需要全喉切除，大多数 T3，N2-3
	诱导化疗后 同步化放疗	需要全喉切除，大多数 T3，N2-3	需要全喉切除，大多数 T3，N2-3 和经选择的 T4a
术后 辅助	同步化放疗	不需要全喉切除，T1-2，N+ 和选择性的 T3-4a，N0-1 且有不良预后因素	需要全喉切除 大多数 T3，N1 且有不良预后因素
		需要全喉切除，大多数 T3，N2-3 且有不良预后因素	需要全喉切除，大多数 T3，N2-3 且有不良预后因素
		T4a，N2-3 软骨破坏，皮肤受侵或舌根严重受侵	T4a，任何 N

### 【药物临床应用】

#### 1. 可切除病例：

(1) 同步化放疗：以喉部保全为目的的同步化放疗，与放疗联合使用的化疗方案，推荐顺铂单药。其他可选用的方案包括：5-氟尿嘧啶/羟基脲、顺铂/紫杉醇、顺铂/持续静脉输注 5-氟尿嘧啶、卡铂/持续静脉输注 5-氟尿嘧啶，或西妥昔单抗单药。术后辅助化放疗应采用顺铂单药。

(2) 诱导化疗：推荐使用多西他赛/顺铂/5-氟尿嘧啶或顺铂/5-氟尿嘧啶。

2. 不可切除病例：同步化放疗中应采用顺铂单药或含卡铂的方案。诱导化疗采用含顺铂方案。

3. 复发病例：同步化放疗采用含顺铂或卡铂的方案。对于不适合根治性放疗或手术的复发性肿瘤，治疗方案和远处转移病例一致。

4. 远处转移病例：常用的单药包括顺铂、卡铂、紫杉醇、多西

他赛、5-氟尿嘧啶、甲氨喋呤、异环磷酰胺、博来霉素和西妥昔单抗。常用联合方案包括：顺铂或卡铂+5-氟尿嘧啶±西妥昔单抗、顺铂或卡铂+紫杉醇、顺铂+西妥昔单抗。

#### （四）甲状腺癌

甲状腺癌是发生于内分泌系统的肿瘤，主要分为三种病理类型：分化型(包括乳头状癌、滤泡癌、Hürthle 细胞癌)、髓样癌和间变癌(未分化癌)，其中分化型超过 90%。甲状腺癌的治疗手段包括手术、放疗、<sup>131</sup>I 放射性核素治疗等，抗肿瘤药物治疗其次。

#### 【药物治疗原则】

1. 抗肿瘤药物治疗前需取得明确的病理学或细胞学诊断。
2. 抗肿瘤药物治疗期间应定期评估疗效，并重视不良反应的监测和处理。
3. 晚期患者抗肿瘤药物治疗的疗效有限，推荐患者参加合适的临床研究。

#### 【适用范围和治疗目标】

##### 1. 分化型甲状腺癌：

分化型甲状腺癌，术后存在复发风险或残存病灶，应行左旋甲状腺素治疗使 TSH 保持低水平，以减少疾病复发，延缓疾病进展。

对于不适合手术、放疗或放射性核素治疗的晚期患者，可参加临床研究，或考虑靶向治疗和细胞毒类药物治疗。

##### 2. 甲状腺髓样癌：

晚期播散性病例可在以下治疗中选择：临床研究、局部减症性放疗、靶向治疗、细胞毒类药物或最佳支持治疗。

### 3. 间变癌:

间变癌恶性程度高，治疗选择包括：临床研究、化放疗或最佳支持治疗。

## 【药物临床应用】

### 1. 分化型甲状腺癌:

患者服用左旋甲状腺素时应监测血 TSH 水平。对于残存肿瘤或高复发风险者应使 TSH 水平保持在 0.1mU/L 以下，低复发风险者的 TSH 水平可略低于或略高于正常值低限。已无瘤生存数年的患者其 TSH 水平可维持在正常值范围内。TSH 长期抑制的患者需保障足量的钙 (1200 mg/d) 和维生素 D (800 U/d) 摄入。

晚期患者的靶向治疗可使用小分子酪氨酸激酶抑制剂 (如索拉非尼或舒尼替尼)，化疗应采用含多柔比星的方案。

### 2. 甲状腺髓样癌:

靶向治疗可使用小分子酪氨酸激酶抑制剂 (如索拉非尼或舒尼替尼)，化疗应选用含达卡巴嗪的方案。

### 3. 间变癌:

化疗与放疗结合使用，采用增敏剂量的多柔比星。

## 二、胸部肿瘤

### (一) 非小细胞肺癌

非小细胞肺癌 (Non-Small Cell Lung Cancer, NSCLC) 包括鳞癌、腺癌和大细胞癌。早期非小细胞肺癌的治疗以手术为主，化疗和放疗作为辅助。局部晚期患者需要根据具体病情，综合使用多种治疗

手段。晚期患者的治疗以内科治疗为主，放疗作为辅助。

### 【药物治疗原则】

1. 抗肿瘤药物治疗前需取得明确的病理学或细胞学诊断。
2. 抗肿瘤药物治疗期间应定期评估疗效，并重视不良反应的监测和处理。
3. 晚期患者的一线治疗推荐 4-6 个周期，部分患者行维持治疗有益。二线和三线化疗时应充分考虑患者的耐受性。
4. 研究表明，表皮生长因子受体的基因型与表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂的疗效相关，突变型的效果好。
5. 对于 III 期患者，同步化放疗的效果优于序贯化放疗，但不良反应较重。建议在有经验的中心进行，并需重视不良反应的处理。

### 【适用范围和治疗目标】

1. 姑息性药物治疗：用于 III B 期和 IV 期患者的初始治疗，以及化疗后复发的患者。可以减轻患者的症状，改善生活质量，延长生存期。细胞毒类药物和分子靶向药物均可用于姑息治疗。接受细胞毒类药物治疗的患者 ECOG 评分应为 0-2。对于化疗 4-6 周期后近期疗效评价为缓解或稳定的患者，维持治疗有益。
2. 辅助化疗，可以消灭可能存在的微小转移灶，提高治愈率和生存率。适用于 II 期和 III A 期患者，也用于有选择的 I 期患者和经手术治疗的少数 III B 期患者。
3. 新辅助化疗：对部分患者可以降低肿瘤负荷并及早控制远处转移，抑制术中肿瘤播散；使不能手术变为可以手术。主要用于 III A 期患者。

4. 同步化放疗：与放疗配合，某些药物有放射增敏作用，如顺铂、紫杉醇等。主要用于ⅢA和ⅢB期患者。

## 【药物临床应用】

### 1. 姑息性药物治疗：

(1) 一线治疗：化疗采用含铂两药方案静脉注射。铂类可以采用顺铂或卡铂，与铂类联合的常用药物包括紫杉醇、多西他赛、吉西他滨和长春瑞滨等，其他如伊立替康、依托泊苷和长春花碱等也可使用。对于不能耐受含铂方案的患者，不含铂的两药化疗方案可作为备选方案。ECOG评分为2的患者或老年患者，可使用单药方案或两药方案。顺铂联合长春瑞滨化疗时可以联合重组人内皮抑制素。我国已批准吉非替尼单药用于表皮生长因子受体酪氨酸激酶基因具有敏感突变的局部晚期或转移性非小细胞（NSCLC）患者的一线治疗。以下药物经临床研究表明可用于一线治疗，但目前我国尚未获批准相应适应证：对于表皮生长因子受体突变阳性的患者，给予厄洛替尼；对于非鳞癌且无显著咯血的患者，给予贝伐珠单抗联合化疗；对于非鳞癌的患者，给予培美曲塞联合顺铂；对于非小细胞肺癌患者，给予西妥昔单抗联合长春瑞滨/顺铂。

(2) 维持治疗：对于经4个周期以铂类为基础的一线化疗后未出现进展的局部晚期或转移性的非鳞状细胞型非小细胞肺癌患者，可采用培美曲塞维持治疗。此外，临床研究表明采取以下维持治疗有益，但我国尚未批准适应证：①延续性维持治疗：对于非鳞癌，一线方案分别含有贝伐珠单抗或西妥昔单抗，采用相应药物单药维持治疗，而对于鳞癌患者，一线方案含有西妥昔单抗者，采用此药单药维持；②

换药维持：一线方案分别不含有厄洛替尼或多西他赛者，分别采用相应药物单药维持治疗。其他的治疗选择包括使用原方案至疾病进展或观察。

(3) 二线治疗：可采用多西他赛单药静脉注射或吉非替尼单药口服，对于非鳞状细胞型非小细胞肺癌亦可培美曲塞单药静脉注射。我国批准吉非替尼治疗既往接受过化学治疗的局部晚期或转移性非小细胞肺癌，既往化学治疗主要是指铂剂和多西紫杉醇治疗。美国和欧盟已批准厄洛替尼用于至少一个化疗方案治疗失败的局部晚期和转移性非小细胞肺癌，但我国尚未批准该药二线治疗的适应证。

(4) 三线治疗：我国批准的厄洛替尼适应证是：用于两个或两个以上化疗方案失败的局部晚期或转移的非小细胞肺癌的治疗。对于未用过表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂的患者，吉非替尼可作为三线治疗药物。

其他对晚期非小细胞肺癌有效的药物包括：异环磷酰胺、丝裂霉素等，也可用于晚期或转移患者的姑息治疗，但疗效不如推荐方案。

## 2. 辅助化疗：

长春瑞滨/顺铂方案是辅助化疗中证据较为充分的方案，也可采用顺铂联合依托泊苷或顺铂联合长春花碱。其他可接受的方案包括：吉西他滨/顺铂、多西他赛/顺铂、以及限于非鳞癌患者的培美曲塞/顺铂。存在其他合并症或不能耐受顺铂患者可采用紫杉醇/卡铂方案。

## 3. 新辅助化疗：

使用含铂的联合方案。

## 4. 同步化放疗：

与放疗同步使用的方案首选顺铂/依托泊苷和顺铂/长春花碱。紫杉醇/卡铂方案亦可考虑。

#### 5. 序贯化放疗:

可采用顺铂/长春花碱或紫杉醇/卡铂。

## (二) 小细胞肺癌

小细胞肺癌 (Small Cell Lung Cancer, SCLC) 是对化学治疗十分敏感的肿瘤, 对于各期患者, 化疗均是主要的治疗。放疗用于控制局部病灶和预防局部并发症, 尤其是治疗与预防中枢神经系统转移。手术仅适用于早期患者, 术后亦需进行化疗。

### 【药物治疗原则】

1. 抗肿瘤药物治疗前需取得明确的病理学或细胞学诊断。
2. 抗肿瘤药物治疗期间应定期评估疗效, 并重视不良反应的监测和处理。
3. 小细胞肺癌患者可伴有副肿瘤综合征、出现急症和并发症, 应行相应处理和及时治疗, 并应重视支持治疗。
4. 化疗对中枢神经系统病灶控制不佳, 出现脑转移或脊髓压迫征时, 需配合放疗。治疗达到完全缓解或接近完全缓解后, 无论对于局限期还是广泛期的患者, 均应行预防性颅照射。
5. 广泛期患者的局部症状应行放疗或手术配合, 如上腔静脉综合征、阻塞性肺炎或肺不张和骨转移等。
6. 对于一般状况好的局限期患者, 同步化放疗的效果优于序贯化放疗, 但不良反应较重。建议在有经验的中心进行, 需重视不良反应的处理。

## 【适用范围和治疗目标】

化学治疗用于小细胞肺癌，可使大部分患者的病灶明显缩小，症状缓解，生活质量改善，生存期延长。亦可使部分患者长期生存。

1. 局限期：行为状况好（ECOG 评分 0-2）的患者，推荐行同步化放疗。由于小细胞肺癌所致行为状况差（ECOG 评分 3-4）的患者，行序贯化放疗或单纯化疗。其他原因所致行为状况差，行支持治疗。

2. 广泛期：对于一般状况好（ECOG 评分 0-2）的患者，进行化疗，配合支持治疗。一般状况差（ECOG 评分 3-4）的患者，可根据患者的情况行支持治疗或化疗。放疗用于症状控制和并发症防治。

3. 复发患者：多数患者化疗后仍会复发，若可耐受，可行解救化疗，部分患者仍可达到缓解。

## 【药物临床应用】

1. 局限期：依托泊苷/顺铂方案或依托泊苷/卡铂方案，更推荐前者。共 4-6 个周期。当联合放疗时，推荐使用依托泊苷/顺铂方案。

2. 广泛期：可以从以下方案中选择：依托泊苷/顺铂、依托泊苷/卡铂、伊立替康/顺铂、伊立替康/卡铂。使用 4-6 个周期。

3. 复发后的解救治疗。复发患者可参加临床研究，也可以根据表 3 选择药物。

表 3 小细胞肺癌复发患者化疗药物选择

复发时间	<2-3 个月，PS 0-2	>2-3 个月且<6 个月	>6 个月
药物	异环磷酰胺、紫杉醇、多西他赛、吉西他滨、伊立替康、拓扑替康	拓扑替康(推荐)、伊立替康、环磷酰胺/多柔比星/长春新碱、吉西他滨、紫杉醇、多西他赛、口服依托	原方案

		泊昔、长春瑞滨	
--	--	---------	--

### （三）胸腺肿瘤

胸腺肿瘤包括胸腺瘤和胸腺癌，前者多见，预后亦较后者好。化疗用于侵袭性胸腺瘤和胸腺癌。

#### 【药物治疗原则】

1. 抗肿瘤药物治疗前需取得明确的病理学或细胞学诊断，注意与其它纵隔肿瘤如淋巴瘤、生殖细胞肿瘤相鉴别。这些疾病的预后和治疗与胸腺肿瘤有较大差异。

2. 抗肿瘤药物治疗期间应定期评估疗效，并重视不良反应的监测和处理。

#### 【适用范围和治疗目标】

1. 可手术患者：对于 R1 切除（镜下可见残存肿瘤）的胸腺癌，在放疗基础上加用化疗。对 R2 切除（肉眼可见残存肿瘤）的胸腺瘤，在放疗基础上可加用或不加用化疗；对 R2 切除的胸腺癌，在放疗基础上应加用化疗。治疗的目标是减少复发，提高长期生存率。

2. 不可手术患者：对于无远处转移的胸腺瘤或胸腺癌患者，先行化疗，化疗后可进行手术或放疗，治疗的目标是使不可切除者转化为可切除，或减少远处转移，提高生存率。对于有远处转移者应进行化疗，治疗的目标是延长生存期，改善生活质量。

3. 复发患者：化疗后复发或进展的患者，可进行二线治疗。

#### 【药物临床应用】

1. 一线治疗：可在以下方案中选择：环磷酰胺/多柔比星/顺铂、环磷酰胺/多柔比星/顺铂/泼尼松、环磷酰胺/多柔比星/长春新碱/顺

铂、依托泊苷/顺铂、依托泊苷/异环磷酰胺/顺铂、紫杉醇/卡铂。

2. 二线治疗：可选择以下药物：依托泊苷、异环磷酰胺、培美曲塞、5-氟尿嘧啶/四氢叶酸、吉西他滨、紫杉醇、奥曲肽联合或不联合泼尼松。

#### （四）恶性胸膜间皮瘤

恶性胸膜间皮瘤是一种罕见的肿瘤，侵袭性高，致死性强，治疗难度大，提倡多学科（MDT）综合治疗。对于可手术切除的患者，应行手术治疗。化疗可与手术合用，或用于不可手术者的姑息治疗。

#### 【药物治疗原则】

1. 抗肿瘤药物治疗前需取得明确的病理学或细胞学诊断，应注意与肺腺癌相鉴别。

2. 抗肿瘤药物治疗期间应定期评估疗效，并重视不良反应的监测和处理。

3. 该病较为罕见，诊断治疗复杂且疗效有限，建议在有经验的中心诊治。

4. 诊断明确后应尽早开始治疗。

5. 应重视对症处理，如疼痛、呼吸困难等。

#### 【适用范围和治疗目标】

1. 可手术患者：这部分患者可在术后行辅助化疗，或在肿瘤减灭术后行化疗。也可将化疗用于新辅助治疗。这些治疗的目的是减少复发，提高生存率。

2. 不可手术患者：用于不可手术者的姑息治疗。对于行为状态好的患者，可以改善症状，提高生活质量，延长生存期。

3. 对于组织学类型为肉瘤样的患者，应行化疗。
4. 复发患者：化疗后复发或进展的患者，可进行二线治疗。有研究表明可延长生存期。

### 【药物临床应用】

1. 晚期患者的一线治疗：培美曲塞/顺铂方案是标准的一线治疗方案。患者不能耐受顺铂时，可采用培美曲塞/卡铂方案。其他用于一线治疗的备选方案包括：吉西他滨/顺铂、培美曲塞单药和长春瑞滨单药等。

2. 二线治疗：尚无标准治疗，应鼓励患者参加临床研究。若一线治疗未用培美曲塞，推荐使用此药。在接受过培美曲塞治疗的患者中，吉西他滨单药和长春瑞滨单药是可选择的药物。

3. 辅助治疗和新辅助治疗：可选用培美曲塞/顺铂或吉西他滨/顺铂。

## 三、消化系统肿瘤

### （一）食管癌

我国食管癌以鳞癌为主，腺癌只占不到 10%。由于早期诊断的手段很少以及对早诊检查理念的认知不高等原因，目前食管癌一旦确诊已有 80%的患者为局部进展期或晚期，化疗在食管癌的综合治疗中地位越来越高。目前国内用于治疗食管癌的药物主要为细胞毒药物。

### 【药物治疗原则】

1. 患者应为病理组织学确诊的食管癌，患者一般状况能够耐受药物治疗。

2. 初治应采用以顺铂为基础的联合方案，特殊情况可以考虑单药或与放疗联合治疗。化疗过程中要定期评估疗效，注意观察不良反应，及时防治。

3. 化疗只是食管癌综合治疗中的一部分，不能根治肿瘤。因此，多学科（MDT）的综合治疗是食管癌个体化治疗的原则，特别是化疗与放疗的联合是食管鳞癌的主要治疗模式。

### 【适用范围和治疗目标】

1. 姑息化疗：术后复发、转移或失去手术治疗机会的晚期食管癌患者，延长总生存期。

2. 辅助化疗：目前对食管癌完整切除术后的患者是否需要辅助化疗还有争议，但多数临床研究支持术后辅助放、化疗，延长无瘤生存时间。

3. 新辅助治疗：目前有些小样本探索性的临床研究显示术前新辅助化疗可以降期，提高手术切除率，但尚无高级别循证医学证据证明新辅助化疗有利于患者生存期的延长。

### 【药物临床应用】

1. 食管鳞癌选择以含顺铂的联合方案为首选。顺铂联合 5-FU 方案是传统的化疗方案，5-氟尿嘧啶建议采用持续灌注的给药方法，但近年来此方案已经较少应用。

2. 根据现有的循证医学资料，其它新药的选择主要有紫杉类药物和伊立替康、吉西他滨等，多与顺铂联合应用。其它传统药物与顺铂联合方案疗效没有优于顺铂联合 5-FU 方案，不良反应也较之严重。

3. 食管癌的二线治疗目前没有推荐方案，建议患者进入临床研

究。

4. 目前靶向药物在食管癌的治疗中还没有循证医学依据。

## （二）贲门癌

胃贲门的概念定义为胃邻近食管区域，胃贲门起始于胃食管交界，远端很难明确界定。在有些文献中，近端胃癌包含胃近端 1/3 胃腺癌以及食管胃交界腺癌，国内文献中大多习惯统称之为贲门癌。其生物学行为及预后虽与胃体癌、胃窦癌略有差异，但抗肿瘤药物应用原则与胃癌一致。

## （三）胃癌

胃癌根据其侵犯深度、区域淋巴结受累范围及是否伴有远处转移，可分为局部进展期胃癌及转移性胃癌，前者采取以手术为主的综合治疗，后者采取以化疗为主的综合治疗。药物治疗应用于胃癌主要包括新辅助化疗、辅助化疗及姑息化疗。

目前国内用于治疗胃癌的化疗药物主要包括氟尿嘧啶类药物、铂类、紫杉烷类药物、蒽环类药物及伊立替康等。近年来出现的靶向药物如曲妥珠单抗在 HER-2 表达阳性的患者中联合化学治疗可进一步提高疗效、延长生存。

### 【药物治疗原则】

1. 经过病理组织学确诊的胃腺癌，患者体力状况能够耐受药物治疗。
2. 多采用以氟尿嘧啶类药物为基础的联合方案，患者一般状况较差，不能耐受联合化疗时可以考虑单药治疗。
3. 化疗过程中要定期评估疗效，注意观察不良反应，及时防治。

4. 应用曲妥珠单抗前必须测定 HER-2 表达情况，免疫组化 2+/3+ 或 FISH (+) 患者方可考虑使用。

### 【适用范围和治疗目标】

1. 姑息化疗：术后复发、转移或失去手术治疗机会的晚期胃癌患者，其目的为缓解症状、提高生活质量并延长总生存期。

2. 辅助化疗：肿瘤完整切除术后的胃癌患者，包括 II、III 期患者，以及部分实现 R0 切除术的 IV 期患者，目的是降低复发率，改善远期生存。

3. 新辅助化疗：对可以切除，或可能切除的胃癌患者（主要指 T3/4 和/或伴有区域淋巴结转移者），在手术前给予药物治疗，以提高手术根治性切除率，延长生存期。

4. 放化疗联合：适用于未施行 D2 根治术的局部进展期胃癌患者，或者未能手术切除的局部进展期胃癌患者，前者主要目的为降低局部复发率，后者主要目的为缓解症状提高生活质量。

### 【药物临床应用】

1. 复发或转移性胃癌的姑息化疗与分子靶向治疗：

可选择药物：5-氟尿嘧啶、卡培他滨、替吉奥胶囊、优氟定、紫杉醇、多西紫杉醇、顺铂、奥沙利铂、表阿霉素、伊利替康、曲妥珠单抗，传统化疗药物如羟基喜树碱、VP-16、丝裂霉素等近来已少用于胃癌。

给药方法：推荐以氟尿嘧啶类药物为基础组成的联合化疗方案，或氟尿嘧啶类药物单药方案，对于 HER-2 表达阳性患者可考虑曲妥珠单抗联合化疗（氟尿嘧啶类药物/顺铂）。

2. II、III 期胃癌患者，以及部分实现 R0 切除术的 IV 期患者术后辅助化疗：

可选择药物：表阿霉素、5-氟尿嘧啶、卡培他滨、奥沙利铂、顺铂、替吉奥胶囊。

给药方法：对于术前该方案新辅助化疗有效患者，推荐 ECF（表阿霉素、顺铂、5-氟尿嘧啶）或其衍生方案（以奥沙利铂替代顺铂和/或以卡培他滨替代 5-氟尿嘧啶）；术前未施行新辅助化疗者，可采用卡培他滨联合奥沙利铂或替吉奥胶囊单药。

3. 局部进展期胃癌的新辅助化疗：

可选择药物：表阿霉素、5-氟尿嘧啶、卡培他滨、奥沙利铂、顺铂。

给药方法：推荐 ECF 或其衍生方案。

4. 放化疗联合：

可选择药物：5-氟尿嘧啶、卡培他滨。

给药方法：推荐氟尿嘧啶或卡培他滨单药与放疗同步进行。

#### （四）结直肠癌

目前国内用于结直肠癌治疗的药物分为细胞毒药物和靶向药物。十二指肠癌与小肠癌较少见，目前尚无标准或推荐的治疗药物，治疗选择可以参考结直肠癌。I 期结直肠癌以单纯手术治疗为主，部分 II、III 期结直肠癌患者需要进行围手术期的化疗，IV 期结直肠癌治疗以全身化疗为主。

#### 【药物治疗原则】

1. 患者是经过病理组织学确诊的结直肠癌，患者一般状况能够

耐受药物治疗。

2. 多采用以氟尿嘧啶类药物为基础的联合方案，特殊情况可以考虑单药，化疗过程中要定期评估疗效，注意观察不良反应，及时防治。

3. 应用抗表皮细胞生长因子抗体（西妥昔单抗）前必须测定 KRAS 基因状态，野生型患者才考虑使用。

### 【适用范围和治疗目标】

1. 姑息化疗：术后复发、转移或失去手术治疗机会的晚期结直肠癌患者。治疗目标为延长总生存期。

2. 辅助化疗：完整切除术后的结直肠癌患者，包括有不良预后因素的 II、III 期患者，以及转移灶完整切除术（R0 切除术）后的患者，降低复发率。

3. 新辅助化疗：可以切除或可能切除的结直肠癌患者，在手术前给予药物治疗，以提高手术根治性切除率，治疗目标为延长生存期。

4. 新辅助放化疗：用于局部进展期中低位直肠癌，以提高保肛率、降低局部复发率。

### 【药物临床应用】

1. 复发或转移性结直肠癌的姑息化疗与分子靶向治疗：

可选择药物：5-氟尿嘧啶、优氟定、卡培他滨、奥沙利铂、伊立替康、西妥昔单抗。

给药方法：推荐含有一种氟尿嘧啶类药物的双药化疗方案，在此基础上可以联合靶向治疗药物。在使用 5-氟尿嘧啶时，如果条件允许，推荐使用持续静脉滴注的方案。

姑息化疗中，应该化疗到疾病进展或患者不能耐受时才停止。

2. III 期与高危 II 期结肠癌（术前有肠梗阻、穿孔，淋巴结清扫不足 12 个，脉管癌栓等）、III 期与部分 II 期直肠癌术后辅助化疗：

可选择药物：5-氟尿嘧啶、卡培他滨、奥沙利铂。

给药方法：推荐氟尿嘧啶类药物与奥沙利铂组成联合化疗方案，或氟尿嘧啶类药物单药方案。在使用 5-氟尿嘧啶时，如果条件允许，推荐使用持续静脉滴注的方案。

在辅助治疗中，一般需要半年时间，完成 8-12 个周期或患者不能耐受。

3. 结直肠癌肝转移的新辅助化疗：

可选择药物：5-氟尿嘧啶、卡培他滨、奥沙利铂、伊利替康、西妥昔单抗。

给药方法：推荐含有一种氟尿嘧啶类药物的双药化疗方案，在此基础上可以联合靶向治疗药物。在使用 5-氟尿嘧啶时，如果条件允许，推荐使用持续静脉滴注的方案。

4. 局部进展期直肠癌新辅助放化疗：

可选择药物：5-氟尿嘧啶、卡培他滨。

给药方法：推荐氟尿嘧啶或卡培他滨单药与放疗同步进行。

不同分期结直肠癌治疗原则：

I 期结直肠癌：以单纯手术治疗为主，不需要围手术期放化疗。

II 期结直肠癌：以手术治疗为主，部分具有不良预后因素的 II 期结直肠癌需要术前新辅助放疗，或术后辅助化疗。

III 期结直肠癌：以手术为主的综合治疗。根据需要选择术前新

辅助放疗，术后均需要辅助化疗。

IV 期结直肠癌：以化疗为主的综合治疗。在全身化疗基础上，根据病情需要可结合局部治疗。对于合并潜在可能切除的结直肠癌肝转移患者，应行制定以手术为主的综合治疗模式。

### （五）胆管癌、胆囊癌

胆管癌、胆囊癌 5 年生存率低，以手术治疗为主，化疗效果很差，目前尚无标准或推荐的治疗药物。

#### 【药物治疗原则】

1. 病理组织学确诊为胆管癌、胆囊癌患者，一般状况能够耐受药物治疗。
2. 多采用以氟尿嘧啶、吉西他滨为基础的联合方案，也可以考虑单药。
3. 也可使用最佳支持治疗。
4. 因目前尚缺乏切实有效的药物和方案，故鼓励患者参加临床研究。

#### 【适用范围和治疗目标】

1. 姑息化疗：术后复发、转移或失去手术机会的晚期胆管癌、胆囊癌患者，以延长患者总生存期。化疗期间应 2-3 周期评价一次疗效，疾病进展或患者不能耐受则停止。
2. 辅助化疗：没有明确的循证医学证据支持辅助化疗。原则上对于根治性手术患者、病理分期除 T1N0 以外的胆管癌、胆囊癌可考虑试行术后辅助化疗，但应在患者身体允许的前提下开始化疗（伤口愈合，肝肾功能、血液指标、体能状况等符合化疗条件，无明显基础

疾病)。应该完成多少个周期，目前尚无定论。

3. 新辅助化疗：没有确切循证医学证据支持新辅助化疗的作用。

### 【药物临床应用】

1. 胆管癌、胆囊癌目前仍以手术治疗为主。

2. 无论姑息化疗还是辅助化疗目前均无标准或推荐的治疗方案。

3. 可选择 5-氟尿嘧啶类的药物加放疗。

4. 姑息化疗可选择药物：5-氟尿嘧啶、吉西他滨、优氟定、卡培他滨、替吉奥、顺铂、奥沙利铂、伊立替康等。

5. 给药方法：推荐以 5-氟尿嘧啶类、吉西他滨药物为基础组成的两药联合化疗方案，或单药化疗。

## （六）胰腺癌

胰腺癌依据病理结果可以分为外分泌肿瘤 - 腺癌及内分泌肿瘤 - 神经内分泌癌等。目前用于胰腺腺癌治疗的药物分为细胞毒药物和靶向药物。

### 【药物治疗原则】

1. 患者是经过病理组织学确诊的胰腺腺癌，患者一般状况能够耐受药物治疗，无禁忌症。

2. 多采用以吉西他滨为基础的单药或联合方案，或替吉奥胶囊单药方案，化疗过程中要定期评估疗效，注意观察不良反应，及时防治。

### 【适用范围和治疗目标】

1. 姑息化疗：术后复发、转移或失去手术治疗机会的晚期胰腺癌患者，以延长总生存期。

2. 辅助化疗：完整切除术后的胰腺癌患者，降低复发转移风险。
3. 辅助放化疗：针对局部进展期胰腺癌术后患者（T2-4、N1），降低局部复发风险。
4. 新辅助化疗：可以切除或可能切除的胰腺患者，在手术前给予药物治疗，以提高手术根治性切除率，延长生存期。
5. 新辅助放化疗：局部进展期胰腺癌，提高手术切除率、降低局部复发风险。

### 【药物临床应用】

1. 复发或转移性胰腺癌的姑息化疗与分子靶向治疗：  
可选择药物：吉西他滨、5-氟尿嘧啶、卡培他滨、顺铂、奥沙利铂、厄洛替尼。  
给药方法：推荐以吉西他滨为基础的单药或联合化疗方案，包括吉西他滨联合卡培他滨、顺铂或奥沙利铂，吉西他滨联合厄洛替尼，卡培他滨联合厄洛替尼，替吉奥胶囊单药等。
2. 胰腺癌术后辅助化疗或联合放疗：  
可选择药物：吉西他滨、5-氟尿嘧啶。  
给药方法：推荐吉西他滨单药或5-氟尿嘧啶单药辅助化疗。若联合放疗，推荐5-氟尿嘧啶、卡培他滨或吉西他滨单药与放疗同步进行。
3. 局部进展期胰腺癌的新辅助化疗或联合放疗：  
可选择药物：吉西他滨、5-氟尿嘧啶、卡培他滨、顺铂、奥沙利铂。  
给药方法：推荐以吉西他滨为基础的单药或联合化疗方案，包括吉西他滨联合卡培他滨、顺铂或奥沙利铂。若联合局部放疗，推荐5-

氟尿嘧啶、卡培他滨或吉西他滨单药与放疗同步进行。

## （七）肝癌

肝癌的治疗目标包括：治愈；局部控制肿瘤，为移植做准备；局部控制肿瘤，开展姑息治疗。此外，提高生活质量也是重要的治疗目标之一。治疗方法包括手术（肝切除术、肝移植和姑息治疗手术）、非手术治疗（局部治疗、动脉化学栓塞、化疗、放疗、生物治疗以及分子靶向治疗）以及其他治疗方法（包括参加临床研究）。肝癌常规化疗疗效欠佳且欠缺高级别循证医学证据支持，分子靶向治疗药物索拉非尼已经列为不能手术和晚期患者的标准治疗选择之一。

### 【药物治疗原则】

1. 患者是经过病理组织学确诊的肝细胞癌，患者一般状况能够耐受药物治疗。
2. 必须在充分考虑手术及介入治疗后，再考虑药物治疗，目的为控制症状，延长生存。
3. 除索拉非尼以外的药物应用，应尽量以临床研究或临床试验为主要形式。
4. 常规化疗药物如奥沙利铂、氟尿嘧啶以及蒽环类药物的使用为经验性用药，无高级别循证医学证据支持。

### 【适用范围和治疗目标】

1. 不能手术或晚期肝细胞癌患者，ECOG 评分 0~2、Child-Pugh 肝功能评分 A 级，推荐使用索拉非尼，应用目的为控制病情发展，延长生存时间。
2. 不能手术或晚期肝细胞癌患者，ECOG 评分>2 或者 Child-Pugh

肝功能评分 B、C 级，可以考虑试用索拉非尼，应用目的为控制病情发展，延长生存时间。

3. 可以介入治疗的晚期肝癌患者，可以考虑试行联合使用索拉非尼，应用目的为控制病情发展，延长生存时间。

### 【药物临床应用】

1. 索拉非尼推荐剂量 400mg bid，口服给药，给药时限应为直至病情进展。

2. 索拉非尼应注意联合用药的相互作用，包括诱导 C Y P 3 A 4 的药物以及经 C Y P 2 C 9 代谢的药物，如塞来昔布、双氯芬酸、华法林等。

3. 注意分子靶向药物特殊的不良反应。如：腹泻、皮疹 / 脱屑、疲劳、手足部皮肤反应、脱发、恶心、呕吐、瘙痒、高血压和食欲减退。

4. 常规化疗药物仅推荐经验性用于无法应用索拉非尼或者索拉非尼治疗进展的患者。

## 四、乳腺癌

乳腺癌是危害妇女健康的主要恶性肿瘤之一，我国每年约有 20 万新发乳腺癌患者。改善乳腺癌患者生存质量的关键在于早期诊断和综合治疗水平的提高。如手术、放疗水平提高，化疗、内分泌药物的发展和新的生物靶向治疗的临床应用。乳腺癌的药物治疗可在手术前、手术后，以及复发转移后，控制患者的疾病发展，增加手术切除机会，提高治愈率。针对不同患者采用分类治疗的策略，选择合适的

药物治疗可以最大限度保证患者的临床获益，体现合理用药的原则。

## （一）复发转移乳腺癌药物治疗

### 【药物治疗原则】

1. 复发转移乳腺癌药物治疗需要考虑既往辅助治疗曾用药物、术后无瘤间期、是否存在有症状的内脏转移。要获取病理学诊断和肿瘤组织性激素受体（ER/PR）和人表皮生长因子受体（Her-2）状态，尽可能对复发转移病灶进行活检，重新检测 ER、PR 和 HER-2。

2. 有影像学明确诊断骨转移的患者，应该首先给予双膦酸盐治疗，可以和其他抗肿瘤药物合用。

3. 连续 3 种化疗方案无缓解或 ECOG 体力状态评分  $\geq 3$  的复发转移乳腺癌，建议给予最佳支持治疗或临床试验。

### 【适应范围和治疗目标】

1. 内分泌治疗适用于全身疾病的复发转移性乳腺癌，激素受体（ER 和/或 PR）阳性，骨、软组织、或没有症状的内脏转移。

2. 化学治疗适用于激素受体阴性、疾病进展迅速、有症状的内脏转移的患者，或即使激素受体阳性但内分泌治疗无效的患者。

3. 靶向 Her-2 的曲妥珠单抗适用于 HER-2 阳性患者，通常联合化疗或内分泌药物治疗。

复发转移乳腺癌治疗目标是减轻肿瘤相关症状，改善生活质量，延长生命。

### 【药物临床应用】

1. 复发转移乳腺癌内分泌治疗可以选择阿那曲唑、来曲唑和依西美坦等芳香化酶抑制剂（Aromatase inhibitor, AI），三苯氧胺

(Tamoxifen, TAM)、托瑞米芬和氟维司群等抗雌激素药物，醋酸甲地孕酮和甲羟孕酮等孕激素类药物。

2. 复发转移乳腺癌内分泌药物的临床应用原则：绝经后 TAM 治疗失败的患者首选 AI 治疗；AI 失败的患者，可选择孕激素或氟维司群；非甾体类 AI（阿那曲唑或来曲唑）治疗失败的患者，可选甾体类 AI（依西美坦）、孕激素或氟维司群；既往未曾接受过抗雌激素治疗者仍可选择 TAM 或托瑞米芬。绝经前 TAM 辅助治疗失败，可以在有效的卵巢功能抑制后参见绝经后患者内分泌治疗原则。

3. 复发转移乳腺癌化疗可选择蒽环类药物（阿霉素、表阿霉素、脂质体阿霉素）、紫杉类（紫杉醇、多西紫杉醇、纳米白蛋白紫杉醇）、抗代谢药（5-氟尿嘧啶、卡培他滨、吉西他滨）、长春碱（长春瑞滨）、烷化剂（环磷酰胺、塞替派）和顺铂、卡铂、丝裂霉素、依托泊苷等药物。

4. 复发转移乳腺癌化疗药物临床应用原则：辅助治疗未用过蒽环类和紫杉类化疗的患者，首选蒽环类联合紫杉类的 AT 方案，部分用过但临床未判定耐药和治疗失败的患者也可使用；蒽环类辅助治疗失败患者，可选择的方案有 XT（卡培他滨联合多西紫杉醇）和 GT（吉西他滨联合紫杉醇）方案；紫杉类治疗失败的患者，可以考虑的药物有卡培他滨、长春瑞滨、吉西他滨和铂类，采取单药或联合化疗。

5. 蒽环类化疗失败的 HER-2 阳性乳腺癌，曲妥珠单抗联合紫杉醇或多西紫杉醇。紫杉类治疗失败的 HER-2 阳性乳腺癌，曲妥珠单抗可以联合长春瑞滨、铂类、卡培他滨、吉西他滨等其他化疗药物。HER-2 同时激素受体（ER/PR）阳性绝经后转移性乳腺癌，可以用曲妥珠单

抗联合 AI。

## （二）可手术乳腺癌术后抗肿瘤药物治疗

### 【药物治疗原则】

1. 可手术乳腺癌治疗在外科手术后，根据不同情况给予术后预防复发转移的辅助放疗、化疗、内分泌治疗和分子靶向治疗。

2. 需要辅助化疗的患者应在术后 2-4 周内开始化疗。按 St. Gallen 国际专家共识的复发转移风险分低危、中危和高危，给予不同化疗方案。辅助化疗要强调标准的药物、剂量、治疗间隙和治疗周期数。

3. 术后辅助内分泌治疗应在完成辅助化疗后开始，TAM 可用于绝经前、后患者，但 AI 必须在明确判定患者绝经后开始使用。

4. 靶向 Her-2 辅助治疗的适应证是 Her-2 阳性，即免疫组化 Her-2(+++)或荧光原位杂交（FISH）阳性。

### 【适应范围和治疗目标】

1. 术后辅助化疗适用于术后腋窝淋巴结阳性的患者；腋淋巴结阴性但至少有以下复发转移危险因素之一的患者，如术后病理（pT）>2cm、病理分级为 2-3 级、有肿瘤周边血管侵犯、ER 和 PR 阴性、HER-2 阳性、年龄小于 35 岁。

2. 辅助内分泌治疗适用于那些内分泌反应性（Endocrine responsive）患者，即肿瘤组织 ER 和或 PR 阳性（>1%细胞表现为阳性染色）。

3. 靶向 Her-2 辅助治疗的适应证是 Her-2 阳性患者，即肿瘤组织免疫组化 Her-2(+++)或荧光原位杂交（FISH）阳性。

辅助治疗目标降低术后复发转移风险，改善无瘤生存期，延长总

生存期。

### 【药物临床应用】

1. 需要化疗的中低危患者可以选择：4 个周期 AC (EC) 或 4 周期 TC 化疗。腋结阴性的中危患者可以选择：4 周期 TC、6 周期 FAC(FEC)、4 周期 AC 序贯、4 周期 T (紫杉类)。Her-2 阴性的中高危患者可以选择：AC→P1 (紫杉醇周疗) 或 D3 (多西紫杉醇三周方案)，FEC×3→T×3, TAC; 也可以采用每两周一次的剂量密集化疗，即 dd AC×4→dd T×4。

2. 绝经后激素受体阳性患者，术后辅助内分泌治疗可以选择：术后 5 年 AI; 已经服用 2-3 年 TAM 的患者，可以换用 AI 用满 5 年内分泌治疗，或者可以再换用 5 年 AI; 已经服用 5 年 TAM 的患者，可后续强化使用 5 年 AI; 各种原因不能承受 AI 的患者，仍然可以用 5 年 TAM。

3. 绝经前激素受体阳性患者可以选择：5 年 TAM; 先用 2-3 年 TAM，进入绝经期改用 AI。如果 2-3 年 TAM 后依然未绝经，可以继续使用 TAM 至 5 年，如 5 年后进入绝经期，再行后续强化治疗。对部分不适合用 TAM 治疗，或有高危复发转移因素的绝经前患者，可以考虑有效的卵巢功能抑制后，参见绝经后女性的原则，选择使用 AI 作为辅助治疗。

4. Her-2 阳性乳腺癌的曲妥珠单抗辅助治疗可采用 AC-TH 方案，即阿霉素 (或表阿霉素) 联合环磷酰胺 4 周期后，曲妥珠单抗联合紫杉醇或多西紫杉醇 4 周期，化疗结束后继续使用曲妥珠单抗至 1 年; 不适合蒽环类药物的患者可以用 TCH 方案; 或标准化疗结束后，单用曲

妥珠单抗治疗 1 年。

## 五、泌尿系统、男生殖系统肿瘤

### （一）肾上腺肿瘤

肾上腺肿瘤包括嗜铬细胞瘤、皮质醇症、原发性醛固酮增多症、肾上腺皮质癌、多发性内分泌肿瘤等。针对不同的肿瘤有相应的外科治疗、药物治疗方案。

#### 【药物治疗原则】

1. 肾上腺肿瘤的药物治​​疗不仅要针对肿瘤，还要针对肿瘤引起的症状。

2. 密切观察相关症状、体征、内分泌激素变化。

#### 【适用范围和治疗目标】

1. 嗜铬细胞瘤：良性嗜铬细胞瘤治疗手段以手术切除为主，不必辅以其他治疗。恶性嗜铬细胞瘤需要辅以药物治疗，放射性核素治疗用于无法手术或所发转移、MIBG 或奥曲肽显像阳性者，大剂量治疗能延长生存、缓解症状，但长期疗效欠佳。外放疗用于治疗无法手术切除的肿瘤或缓解骨转移所致疼痛。恶性嗜铬细胞瘤也可使用化疗。

2. 皮质醇增多症：对于 ACTH 依赖性皮质醇增多症，药物治疗用于术前准备、各种原因造成的无法手术、隐匿性异位 ACTH 综合征者、严重或恶性相关的皮质醇增多症的姑息治疗。对于 ACTH 非依赖性皮质醇增多症，肾上腺皮质癌的放疗和化疗不敏感，不能耐受手术的 ACTH 非依赖性肾上腺大结节增生可考虑甲吡酮和基于受体学说的生长抑素制剂、醋酸亮丙瑞林和  $\beta$  受体阻滞剂等治疗。

3. 原发性醛固酮增多症：主要是盐皮质激素受体拮抗剂、钙离子通道阻断剂、血管紧张素转换酶抑制剂等。醛固酮合成抑制剂尚在研究中。用于特发性醛固酮增多症、糖皮质激素可抑制性家族性醛固酮增多症、不能耐受手术或不愿手术的醛固酮腺瘤患者。

4. 肾上腺皮质癌：药物主要用于晚期肿瘤或术后有残余病灶的患者。

### 【药物临床应用】

1. 嗜铬细胞瘤：最常用的放射性核素是  $^{131}\text{I}$ -MIBG，肿瘤体积应小于 2 cm 以保证药物的良好摄取。化疗推荐 CVD 方案(环磷酰胺、长春新碱、氮烯唑胺)，联合 MIBG 可提高疗效。

2. 皮质醇增多症：对于 ACTH 依赖性皮质醇增多症，可用肾上腺阻断剂(美替拉酮、酮康唑、氨基导眠能、密妥坦和依托咪酯)和神经调节药物(溴隐亭、罗格列酮、奥曲肽、卡麦角林)。

3. 原发性醛固酮增多症：可用螺内酯、依普利酮，降压、保钾，以维持血钾上限为度。肾功能受损患者慎用此两种药物。另外还有钠通道拮抗剂、钙离子通道阻断剂、血管紧张素转换酶抑制剂、血管紧张素受体阻断剂、糖皮质激素。药物治疗期间需监测血压、血钾、肾功能。

肾上腺皮质癌：密妥坦是国外推荐首选的药物，最有效。细胞毒药物包括 EDP/M 方案(顺铂、依托泊甙、多柔比星、密妥坦)和 Sz/M 方案(链尿霉素、密妥坦)。

## (二) 肾脏肿瘤

肾细胞癌是起源于肾实质泌尿小管上皮系统的恶性肿瘤，简称肾

癌，占肾脏恶性肿瘤的 80%-90%，不包括来源于肾间质和肾盂尿路上皮系统的各种肿瘤。2004 年 WHO 肾癌病理分类标准：肾透明细胞癌、肾乳头状腺癌、肾嫌色细胞癌、未分类肾细胞癌、Bellini 集合管癌、髓样癌、多房囊性肾细胞癌、Xp11 易位性肾癌、神经母细胞瘤伴发的癌、粘液性管状及梭形细胞癌。目前国内用于肾癌治疗的药物分为细胞因子、分子靶向药物、化疗。

### 【药物治疗原则】

1. 患者应是经病理组织学确诊的肾细胞癌，且一般状况能耐受药物治疗。
2. 中、高剂量 IFN- $\alpha$  是治疗转移性肾透明细胞癌的可选择用药。
3. 分子靶向药物是转移性肾癌的一、二线治疗用药。
4. 治疗过程中要监测不良反应，及时处理。并应用实体瘤疗效评定标准 (RESIST) 评价治疗疗效。

### 【适用范围和治疗目标】

1. 术后辅助治疗：局限性肾癌术后尚无可推荐的辅助治疗方案。局部进展性肾癌术后尚无标准辅助治疗方案。
2. 转移性肾癌的治疗：对于一般状况良好、低危因素的患者，应先行切除原发病灶及孤立转移性病灶，随后进行内科治疗。

### 【药物临床应用】

1. 细胞因子治疗：包括 IL-2、IFN- $\alpha$ 。IFN- $\alpha$  联合 IL-2 可提高对转移性肾细胞癌治疗的有效率，但不能改善无进展生存率。
2. 分子靶向治疗：肾透明细胞癌的可选择用药为舒尼替尼、索拉非尼和贝伐单抗加干扰素等。对于非透明细胞癌推荐舒尼替尼、索

拉非尼等。

3. 化疗：包括吉西他滨、5-氟尿嘧啶或卡培他滨、顺铂。吉西他滨联合5-氟尿嘧啶或卡培他滨主要治疗肾透明细胞癌。吉西他滨联合顺铂主要治疗非透明细胞癌。若含有肉瘤样成分，可以联合阿霉素。

### （三）尿路上皮癌

泌尿系统的肾盂、输尿管、膀胱、尿道均被覆尿路上皮，发生于尿路上皮的恶性肿瘤统称为尿路上皮癌，其病因、病理相似，临床诊治和药物治疗原则也有共同之处。

#### 【药物治疗原则】

1. 患者应是经病理组织学确诊的尿路上皮癌。
2. 非肌层浸润性尿路上皮癌可以在保留器官的手术后进行灌注化疗或灌注免疫治疗。
3. T2-T4 期尿路上皮癌患者可以进行新辅助化疗、辅助化疗。
4. 转移性尿路上皮癌应常规进行系统化疗。
5. 同时应该进行对症支持治疗。

#### 【适用范围和治疗目标】

1. 灌注化疗：  
适应范围：非肌层浸润性膀胱癌经尿道膀胱肿瘤电切（TUR-BT）术后，膀胱癌行膀胱部分切除术后。可以降低和延缓肿瘤的复发。
2. 灌注免疫治疗：  
适应范围：高危非肌层浸润性膀胱癌的治疗，特别是对于复发膀胱癌、膀胱原位癌以及 T1G3 膀胱癌患者，可以预防膀胱癌的进展。
3. 新辅助化疗：

适应范围：对于可手术的 T2-T4 期尿路上皮癌患者，术前可行新辅助化疗。主要目的是控制局部病变，使肿瘤降期，降低手术难度和消除微转移灶，提高术后远期生存率。

#### 4. 辅助化疗：

适应范围：对于临床 T2 或 T3 期尿路上皮癌患者，根治性器官切除术后病理若显示淋巴结阳性或为 pT3，术后可采用辅助化疗。膀胱部分切除患者术后病理若显示淋巴结阳性或切缘阳性或为 pT3，术后亦可采用辅助化疗。临床 T4a 及 T4b 患者，若 CT 显示淋巴结阴性或发现不正常淋巴结经活检阴性的，可行化疗、或化疗 + 放疗，或手术 ± 化疗。辅助化疗可以推迟疾病进展，预防复发。

#### 5. 全身系统化疗：

适应范围：转移性尿路上皮癌，尤其是无法切除、弥漫性转移、可测量的转移病灶。身体状况不宜或不愿意接受根治性器官切除术者也可行全身系统化疗 ± 放疗。

#### 6. 动脉导管化疗：

适应范围：常用于新辅助化疗，通过对双侧髂内动脉灌注化疗药物达到对局部肿瘤病灶的治疗作用，对局部肿瘤效果较全身化疗好。

### 【药物临床应用】

#### 1. 灌注化疗：

膀胱灌注化疗可选择药物：表柔比星、丝裂霉素、吡柔比星、阿霉素、羟基喜树碱等。

给药方法：①TUR-BT 术后 24 小时内即刻膀胱灌注化疗，但术中有膀胱穿孔时不宜采用；②维持膀胱灌注化疗。推荐每周 1 次，共 4-8

周，随后进行膀胱维持灌注化疗，每月 1 次，共 6-12 个月；③还可以联合免疫调节剂，如干扰素，进一步预防膀胱肿瘤复发。

## 2. 灌注免疫治疗：

可选择药物：卡介苗（BCG）。

给药方法：BCG 灌注一般在 TUR-BT 术后 2 周开始，需维持 BCG 灌注 1-3 年，以保持和加强疗效。

## 3. 化疗：

可选择药物：顺铂、吉西他滨、氨甲喋呤、长春花碱、阿霉素、紫杉醇、卡铂、异环磷酰胺等。尿路上皮癌对含顺铂的化疗方案比较敏感。

给药方法：

（1）新辅助化疗：至少要用 2-3 个周期基于顺铂的联合化疗。

（2）动脉导管化疗：药物可选用氨甲喋呤+顺铂或单用顺铂或 5-氟尿嘧啶+阿霉素+顺铂+丝裂霉素。

（3）辅助化疗和常规化疗推荐联合化疗方案：① GC（吉西他滨和顺铂）方案；② MVAC（氨甲喋呤、长春花碱、阿霉素、顺铂）方案；③其他化疗方案：TC（紫杉醇和顺铂）方案，TCa（紫杉醇和卡铂）方案，DC（多西紫杉醇和顺铂）3 周方案，GT（吉西他滨和紫杉醇）方案，以及 CMV（氨甲喋呤联合长春花碱和顺铂）方案和 CAP（环磷酰胺联合阿霉素和顺铂）方案。其中 GC（吉西他滨和顺铂）方案被认为是目前尿路上皮癌的标准一线治疗方案。

## （四）前列腺癌

前列腺癌在欧美发病率极高，在我国相对少见，但近年发病率迅

速增加。前列腺癌大多数为激素依赖型，其发生发展与雄激素关系密切。内分泌治疗通过降低体内雄激素浓度、抑制肾上腺来源雄激素的合成或阻断雄激素与其受体的结合可以抑制或控制前列腺癌细胞的生长。但经过中位时间 14-30 个月后，几乎所有患者的病变都将逐渐发展为激素非依赖型前列腺癌。因此不同激素依赖状态和不同肿瘤分期药物治疗的原则存在明显差异。

### 【药物治疗原则】

1. 患者在接受针对前列腺癌的药物治前推荐进行病理组织学诊断。
2. 激素依赖型前列腺癌多采用一线内分泌治疗，一线内分泌治疗失败后可采用二线内分泌治疗。
3. 内分泌治疗后进展为激素非依赖型前列腺癌患者可以采用化疗。
4. 针对前列腺癌骨转移的治疗。

### 【适用范围和治疗目标】

1. 一线内分泌治疗：  
适应证包括：①转移前列腺癌；②局限早期前列腺癌或局部进展前列腺癌，无法行根治性前列腺切除术或放射治疗；③根治性前列腺切除术或根治性放疗前的新辅助内分泌治疗；④配合放射治疗的辅助内分泌治疗；⑤治愈性治疗后局部复发，但无法再行局部治疗；⑥治愈性治疗后远处转移；⑦雄激素非依赖期前列腺癌的雄激素持续抑制。可以抑制肿瘤，延长总生存期。

2. 二线内分泌治疗：

适应证为激素非依赖型但对二线内分泌治疗仍有效的前列腺癌患者。可以抑制肿瘤，延长总生存期。

### 3. 化学治疗:

对于内分泌治疗失败的激素非依赖型前列腺癌可以选择化疗，部分患者可以延长生存期。

### 4. 前列腺癌骨转移的治疗:

对于有骨转移的激素非依赖型前列腺癌可以应用双膦酸盐、放射性核素和镇痛药物治疗。可以缓解骨痛，预防和降低骨相关事件的发生，提高生活质量，提高生存率。

## 【药物临床应用】

### 1. 一线内分泌治疗:

可选择药物：①黄体生成素释放激素类似物（LHRH-a），如：戈舍瑞林、曲普瑞林、醋酸亮丙瑞林；②雌激素，最常见的雌激素是乙烯雌酚；③抗雄激素药物，主要有两大类：一类是类固醇类药物，其代表为醋酸甲地孕酮；另一类是非类固醇药物，主要有比卡鲁胺和氟他胺。

给药方法：①LHRH-a：由于初次注射 LHRH-a 时有睾酮一过性升高，故应在注射前两周或当日开始，给予抗雄激素药物至注射后两周，以对抗睾酮一过性升高所导致的病情加剧；②雌激素：应用小剂量乙烯雌酚同时需应用低剂量华法令或低剂量阿司匹林来预防心血管方面的不良反应；③抗雄激素药物：通常推荐抗雄激素药物与去势治疗联合应用，可以持续或间断用药。

### 2. 二线内分泌治疗:

可选择药物：比卡鲁胺、氟他胺、酮康唑、氨基苯乙哌啶酮、皮质激素、雌二醇、甲地孕酮等。

给药方法：①加用抗雄激素药物：对于采用单一去势治疗的患者，可加用抗雄激素药物；②抗雄激素药物互换：氟他胺与比卡鲁胺相互替换，少数患者仍有效；③加用肾上腺雄激素抑制剂：如酮康唑，氨基苯乙哌啶酮，皮质激素；④应用低剂量的雌激素药物，如雌二醇，甲地孕酮等。

### 3. 化学治疗：

接受一线和二线内分泌治疗后仍然进展的前列腺癌称为激素难治性前列腺癌（HRPC），目前有以下化疗方案可供选择：

#### 1) 以多烯紫杉醇为基础的化疗方案：

多烯紫杉醇+强的松口服，目前为标准化疗方案。

#### 2) 以米托蒽醌为基础的化疗方案：

米托蒽醌+强的松。

#### 3) 其他可选择的化疗方案有：

雌二醇氮芥+长春花碱。

雌二醇氮芥+ VP-16。

### 4. 激素非依赖型前列腺癌的骨转移治疗：

可选择药物：双膦酸盐、放射性核素<sup>89</sup>锶和<sup>153</sup>钐、镇痛药物治疗。

给药方法：推荐有前列腺癌骨转移及骨相关事件患者应用双膦酸盐治疗，其中可口服氯膦酸盐，或静脉使用其他双膦酸盐类药物。骨痛患者可以选择放射性核素治疗，疼痛明显患者按WHO疼痛治疗规范，按阶梯服药：从非阿片类药物至弱阿片类，再至强阿片类药物的逐级

上升，同时进行适当的辅助治疗。

## （五）阴茎肿瘤

最常见的阴茎恶性肿瘤是阴茎鳞状细胞癌。手术治疗是主要的治疗方式，包括局部切除、阴茎部分切除术、阴茎全切术和腹股沟淋巴结清扫术。阴茎癌对放疗的敏感度较高。阴茎癌对化疗药物多不敏感。

### 【药物治疗原则】

1. 患者是经病理组织学确诊的阴茎癌，患者一般状况能够耐受药物治疗。

2. 多采用以顺铂、博来霉素和（或）甲氨蝶呤为主的联合化疗方案，化疗过程中要定期评估疗效，注意观察不良反应，及时防治。

### 【适用范围和治疗目标】

1. 姑息化疗：已有区域性淋巴结广泛转移或已有远处转移而且原发肿瘤已不能手术切除的晚期患者，延长生存期。

2. 辅助化疗：早期浅表性阴茎癌患者行包皮环切术后局部应用化疗药物，降低复发率。

3. 新辅助化疗：部分中晚期阴茎癌患者，在术前给予药物治疗，淋巴结转移性肿大可消退，以提高手术根治性切除率，延长生存期。

### 【药物临床应用】

1. 转移性阴茎癌的姑息化疗：

可选择药物：顺铂、博来霉素、甲氨蝶呤、长春新碱、放线菌素D等。

给药方法：推荐以顺铂、博来霉素和（或）甲氨蝶呤为主的联合化疗方案。

2. 早期浅表性阴茎癌患者行包皮环切术后辅助化疗：

可选择药物：氟尿嘧啶。

给药方法：氟尿嘧啶软膏局部涂敷或局部注射。

3. 中晚期患者的新辅助化疗：

可选择药物：博来霉素、顺铂、甲氨蝶呤、长春新碱、放线菌素 D 等。

给药方法：推荐以博来霉素为基础的联合化疗方案，或博来霉素单药方案。

## （六）睾丸肿瘤

最常见的睾丸肿瘤为生殖细胞肿瘤，并根据其组织来源进一步分为精原细胞瘤和非精原细胞瘤。手术治疗主要包括睾丸根治性切除术和腹膜后淋巴结清扫术。睾丸肿瘤放疗效果良好。化疗在睾丸肿瘤治疗中也占据重要地位。

### 【药物治疗原则】

1. 患者是经过病理组织学确诊的睾丸肿瘤，患者一般情况能够耐受药物治疗。

2. 多采用以铂类药物、博来霉素、长春新碱或依托泊甙为基础的联合方案，化疗过程中要定期评估疗效，注意观察不良反应，及时防治。

### 【适用范围和治疗目标】

1. 精原细胞瘤的化疗：适用于 II C 期和 III 期精原细胞瘤患者，可以延长生存期，部分患者可获得长期无瘤生存。

2. 非精原细胞瘤的化疗：对于高危的 I 期、II A 期和 II B 期患者

可在术后进行辅助化疗，降低复发率。对于II C期和III期患者可先进行化疗，再视化疗反应情况配以手术治疗。对于术后复发患者可进行补救性化疗，延长生存期。

### 【药物临床应用】

#### 1. II C期和III期精原细胞瘤的辅助化疗：

可选择药物：顺铂、卡铂、博来霉素、长春新碱、依托泊甙、异环磷酰胺。

给药方法：推荐以顺铂为基础的联合化疗方案。

#### 2. 高危的I期、II A期和II B期非精原细胞瘤的辅助化疗：

可选择药物：顺铂、博来霉素、依托泊甙。

给药方法：推荐顺铂、博来霉素和依托泊甙的小剂量短期联合化疗方案。

#### 3. II C期和III期非精原细胞瘤患者的初始化疗：

可选择药物：顺铂、博来霉素、依托泊甙。

给药方法：推荐顺铂、博来霉素和依托泊甙的联合化疗方案。

#### 4. 非精原细胞瘤患者复发后的补救性化疗：

可选择药物：顺铂、博来霉素、长春新碱、依托泊甙、异环磷酰胺。

给药方法：推荐以顺铂为基础的大剂量联合化疗方案。

#### 5. 非精原细胞瘤患者一线化疗无效时的二线化疗：

可选择药物：顺铂、卡铂、长春新碱、异环磷酰胺。

给药方法：推荐含上述药物的联合化疗方案。

## 六、妇科肿瘤

### (一) 宫颈癌

宫颈癌发生与高危型 HPV 感染有关。主要病理类型为宫颈鳞状上皮癌，其次为腺癌。在临床分期的基础上，进行以手术、化疗和放疗等综合治疗。其中化疗主要用于晚期或复发转移患者，也用于手术前的新辅助治疗及放疗增敏等。

#### 【药物治疗原则】

1. 适用于经病理组织学确诊的、一般状况好且能够耐受药物治疗的宫颈癌患者。

2. 初始化疗多采用以铂类药物为基础的联合方案，化疗中要定期评估疗效，注意观察不良反应，及时防治。

#### 【适用范围和治疗目标】

1. 姑息化疗：部分复发转移或失去手术治疗机会的 III、IV 期宫颈癌患者，目的是延长总生存期。

2. 辅助化疗：宫颈癌根治术后包括 IB2、IIA、IIB 期患者，以降低复发率。

3. 新辅助化疗：预计可切除，或可能切除的 IB2、II 期宫颈癌患者，在手术前给予 2-3 个疗程化学治疗，目的是缩小肿瘤，以提高手术质量和切除率，延长生存期。

4. 同步放化疗：用于具有放疗指征的宫颈癌患者，在放疗的同时进行铂类或其他药物为基础的联合化疗，降低局部复发率和延长生存期。

## 【药物临床应用】

1. 部分复发转移或失去手术治疗机会的III、IV期宫颈癌患者多进行化疗。

可选择药物：顺铂、卡铂、紫杉醇、吉西他滨、托泊替康、博来霉素、长春新碱、异环磷酰胺、丝裂霉素和5-氟尿嘧啶等。

给药方法：推荐以铂类药物为基础组成的联合化疗方案，静脉注射或动脉介入化疗。

2. IB2、IIA期宫颈癌患者术后辅助同步放化疗、“序贯”放化疗。

可选择药物：顺铂、卡铂、紫杉醇、博来霉素、长春新碱、异环磷酰胺、5-氟尿嘧啶等。

给药方法：推荐以铂类药物为基础联合化疗方案，其中多采用BIPBVP、5-氟尿嘧啶+顺铂。

3. IB2、II期宫颈癌患者术前进行新辅助化疗。

可选择药物：、顺铂、博来霉素、紫杉醇、长春新碱、异环磷酰胺5-氟尿嘧啶等。

给药方法：推荐以铂类为基础的联合化疗方案，行2-3个疗程，用药途径可以静脉或动脉介入。

4. 用于拟进行同步放化疗的患者。

可选择药物：顺铂、紫杉醇等。

给药方法：推荐以铂类为基础的联合化疗或单药顺铂周疗，多与放疗同步进行。

## （二）卵巢癌

原发卵巢恶性肿瘤主要包括上皮性肿瘤、生殖细胞肿瘤、性索间

质肿瘤等。目前治疗原则以手术为主，早期多进行全面分期手术，中晚期进行肿瘤细胞减灭术，必要时行间歇性肿瘤细胞减灭术。术后辅以化疗和/或抗激素治疗、分子靶向治疗及放疗等综合治疗，其中化疗是主要辅助治疗。

### 【药物治疗原则】

1. 患者应是经病理组织学确诊的原发卵巢恶性肿瘤，患者一般状况能够耐受药物治疗。

2. 对铂类药物敏感患者，一线和复发后多采用以铂类药物为基础的联合方案，严重内科合并症等特殊情况下可以考虑单药，化疗过程中定期评估疗效，注意观察不良反应，及时防治。

3. 对铂类药物不敏感或耐药患者，应考虑采用非铂类药物治疗。

### 【适用范围和治疗目标】

1. 辅助化疗：用于分期手术或肿瘤细胞减灭术后的原发卵巢恶性肿瘤，包括早期高危患者，晚期及复发患者一线和二线化疗等，降低复发和延长生存期。

2. 新辅助化疗：对晚期估计难以手术达到满意肿瘤细胞减灭术，在手术前给予药物治疗，以提高手术切除率，延长生存期。

3. 姑息化疗：用于耐药复发或失去手术治疗机会的晚期原发卵巢恶性肿瘤患者，延长总生存期。

4. 姑息性局部放疗：对晚期或远处转移进行局部姑息控制。

### 【药物临床应用】

1. 卵巢上皮性肿瘤：

(1) 用于分期手术后或肿瘤细胞减灭术后的原发卵巢上皮性恶

性肿瘤各期患者术后一线辅助化疗。

可选择药物：紫杉醇、卡铂、顺铂、环磷酰胺及蒽环类等。

给药方法：推荐铂类药物为基础组成联合化疗方案。包括紫杉醇+卡铂/顺铂，顺铂+环磷酰胺±蒽环类等方案，给药途径可静脉和/或腹腔化疗。早期患者3-6个疗程，中晚期患者6-8个疗程。

(2) 铂类敏感性复发和耐药性复发上皮癌患者化疗药物。

可选择药物：紫杉醇、顺铂、卡铂、吉西他滨、脂质体多柔比星、托泊替康及其他药物：奥沙利铂、异环磷酰胺、伊立替康、培美曲塞、多西他赛、口服依托泊苷等。其他有效药物包括：马法兰、环磷酰胺、长春瑞滨、六甲蜜胺、卡培他滨；抗激素治疗：阿那曲唑、来曲唑、他莫昔芬和靶向治疗贝伐单抗等。

给药方法：铂类敏感性复发上皮癌患者推荐铂类药物为基础的联合化疗方案，包括紫杉醇+卡铂，卡铂+吉西他滨，卡铂+脂质体多柔比星，卡铂+多西紫杉醇，顺铂+环磷酰胺等。耐药性复发上皮癌患者采用非铂类为基础的联合化疗，也可酌情考虑采用奥沙利铂为基础的联合化疗方案，也可采用单药剂量密集化疗如紫杉醇周疗等。

(3) 姑息化疗。对失去手术治疗机会的晚期原发卵巢上皮性癌或复发转移患者，进行姑息化疗和/或分子靶向治疗及抗激素治疗等。

可选择药物：紫杉醇、卡铂、顺铂、吉西他滨、脂质体多柔比星、环磷酰胺、多西他赛、异环磷酰胺、口服依托泊苷、奥沙利铂、阿那曲唑、来曲唑、孕激素、他莫昔芬、贝伐单抗等。

给药方法：失去手术治疗机会的晚期原发卵巢上皮性癌或复发转移患者，结合患者体质状况进行个体化治疗。包括联合化疗、单药化

疗或抗激素治疗等综合治疗措施。

(4) 原发卵巢上皮性癌新辅助化疗，可提高肿瘤手术质量，但是否提高患者生存率，尚存争议。

可选择药物：紫杉醇、卡铂、顺铂、环磷酰胺等。

给药方法：推荐以铂类为联合化疗方案，如顺铂+环磷酰胺，紫杉醇+卡铂/顺铂等。

(5) 晚期远处转移如淋巴结转移等辅助放化疗。

可选择药物：顺铂等。

给药方法：推荐以铂类为基础的化疗与放疗同步进行。

## 2. 原发卵巢生殖细胞肿瘤和性索间质肿瘤：

(1) 分期手术后的原发卵巢生殖细胞肿瘤和性索间质肿瘤术后一线辅助化疗。

可选择药物：顺铂、环磷酰胺、博来霉素、长春新碱、放线菌素D、依托泊苷。

给药方法：推荐铂类药物为基础组成联合化疗方案包括 顺铂+依托泊苷+博来霉素、顺铂+长春新碱+博来霉素、环磷酰胺+放线菌素D+长春新碱，化疗疗程 3-6 个周期。

(2) 复发卵巢生殖细胞肿瘤的辅助化疗。

可选择药物：顺铂、异环磷酰胺、紫杉醇、多西他塞、卡铂、吉西他滨、长春新碱、放线菌素D和依托泊苷等。

给药方法：推荐采用顺铂+异环磷酰胺+紫杉醇、依托泊苷+顺铂+异环磷酰胺、依托泊苷+放线菌素D+环磷酰胺和多西他塞+卡铂等。

(3) 复发卵巢性索间质肿瘤的辅助化疗。

可选择药物: 异环磷酰胺、紫杉醇、多西他塞、卡铂、长春新碱, 放线菌素 D 等。

给药方法: 推荐采用异环磷酰胺+紫杉醇、紫杉醇+卡铂、依托泊苷+放线菌素 D+环磷酰胺等联合化疗。

### (三) 子宫内膜癌

子宫内膜癌可分为激素依赖型 (I 型) 和非激素依赖型 (II 型)。治疗方法包括手术、放疗及药物治疗 (化疗和激素药物)。应根据患者全身情况, 病变累及范围及组织学类型制定治疗方案。早期以手术为主, 行手术-病理分期手术, 对存在的复发高危因素选择辅助放疗和化疗治疗方案; 晚期则采用手术、放疗及药物综合治疗。目前用于治疗子宫内膜癌药物分为细胞毒药物和抗激素类药物。

#### 【药物治疗原则】

1. 用于经过病理组织学确诊的、一般状况能够耐受药物治疗的子宫内膜癌患者。
2. 多采用以铂类药物和紫杉醇或铂类药物和蒽环类为基础的联合方案, 化疗过程中要定期评估疗效, 注意观察不良反应, 及时防治。
3. 对晚期或复发子宫内膜癌患者可采用大剂量孕激素药物和/或芳香化酶抑制剂, 应用前应测定 ER、PR 蛋白表达状态。对于 ER、PR 阴性者可考虑大剂量孕激素和他莫昔芬联合应用。

#### 【适用范围和治疗目标】

1. 姑息化疗: 用于晚期患者或复发多处转移失去手术治疗机会患者, 延长总生存期。
2. 辅助化疗: 用于已进行手术的子宫内膜癌高危患者, 或晚期

复发再次手术后的患者，降低复发率。

3. 同步放化疗：对具有放疗指征的各期子宫内膜癌同步进行辅助化疗，可降低局部复发率。

4. 抗激素治疗：对晚期或复发子宫内膜癌患者可采用大剂量孕激素药物和/或芳香化酶抑制剂，应用前应测定 ER、PR 蛋白表达状态。对于 ER、PR 阴性者可考虑大剂量孕激素和他莫昔芬联合应用。

### 【药物临床应用】

1. 晚期、复发或特殊类型子宫内膜癌的姑息化疗与抗激素治疗。

可选择药物：顺铂、卡铂、环磷酰胺、紫杉醇、异环磷酰胺、阿霉素及表阿霉素；阿那曲唑、来曲唑、孕激素等。

给药方法：推荐以铂类和/或蒽环类为基础的联合化疗方案；对 I 型患者同时进行抗激素治疗。

2. 早期高危、II-III 期及特殊类型的子宫内膜癌术后辅助化疗。

可选择药物：顺铂、卡铂、环磷酰胺、紫杉醇、异环磷酰胺、阿霉素及表阿霉素；阿那曲唑、来曲唑、孕激素等。

给药方法：推荐以铂类和/或蒽环类为基础的联合化疗方案，对早期患者可酌情进行辅助放疗或化疗治疗；对 I 型患者化疗的同时进行抗激素治疗。

3. 对早期高危及 II-III 期及特殊类型的、复发具有放疗指征子宫内膜癌患者同步放化疗。

可选择药物：顺铂、卡铂、紫杉醇、阿霉素及表阿霉素等。

给药方法：推荐以铂类和/或蒽环类为基础的联合化疗方案或顺铂单药。

#### （四）外阴癌

外阴癌少见，病理类型以鳞癌常见，其他为腺癌、肉瘤、黑色素瘤和生殖细胞肿瘤。以放疗和手术治疗为主，但生殖细胞肿瘤和肉瘤化疗也有较好疗效。外阴癌的治疗强调采用多学科（MDT）制定个体化治疗方案。早期以手术为主，晚期辅以放疗和化疗综合治疗。

##### 【药物治疗原则】

1. 多用于经过病理组织学确诊的、一般状况能够耐受药物治疗的外阴癌患者。
2. 多采用以铂类药物为基础的联合方案，也可采用单药顺铂化疗。化疗过程中要定期评估疗效，注意观察不良反应，及时防治。
3. 对外阴黑色素瘤也可进行免疫治疗，如 $\alpha$ -干扰素、IL-2等。

##### 【适用范围和治疗目标】

1. 姑息化疗：术后复发转移或失去手术和放疗机会的晚期外阴癌患者，延长总生存期。
2. 同步放化疗：对术后发现淋巴结转移者，降低局部复发率，延长生存期。
3. 新辅助放化疗：原发肿瘤难以切除，或需行肠造口或尿路改道者，术前进行化疗可降低局部复发率，延长生存期。
4. 免疫治疗：对于外阴黑色素瘤，也可采用免疫治疗。

##### 【药物临床应用】

1. 术后复发转移或失去手术和放疗机会的晚期外阴癌患者，多行姑息治疗。

可选择药物：5-氟尿嘧啶、顺铂、博莱霉素、丝裂霉素，甲氨喋

呤。其他紫杉醇、吉西他滨，拓普替康、长春瑞滨、达卡巴嗪，替莫唑胺、沙利度胺等。

给药方法：推荐以铂类药物为基础组成的联合化疗方案或氟尿嘧啶类药物单药方案。对晚期外阴黑色素瘤可采用达卡巴嗪，替莫唑胺、沙利度胺等治疗。

2. 原发肿瘤难以切除或需行肠造口或尿路改道者，可在术前行新辅助同步放化疗。

可选择药物：5-氟尿嘧啶、顺铂、博莱霉素、丝裂霉素，甲胺喋呤等。

给药方法：推荐以铂类为基础联合化疗方案，如 5-氟尿嘧啶+顺铂、顺铂+博莱霉素+甲胺喋呤，5-氟尿嘧啶+丝裂霉素等，或顺铂单药与放疗同步进行。

3. 对术后发现外阴癌淋巴结转移者或切缘病灶阳性者，辅助同步放化疗。

可选择药物：5-氟尿嘧啶、顺铂、博莱霉素、甲胺喋呤，5-氟尿嘧啶和丝裂霉素等。

给药方法：推荐以铂类为基础的化疗方案，或单药顺铂同步放化疗。

4. 对于外阴黑色素瘤，也可采用免疫治疗。

可选择药物： $\alpha$ -干扰素，卡介苗，白介素-2 等。

给药方法：采用细胞因子进行免疫治疗。

## （五）阴道癌

阴道癌分原发性和继发性，以后者多见，原发性阴道癌极为少见。

病理类型以鳞状上皮癌（鳞癌）多见，其次为腺癌，阴道黑色素瘤及肉瘤。鳞癌和黑色素瘤多见于老年妇女，腺癌好发于青春期，而内胚窦瘤和葡萄状肉瘤好发于婴幼儿。原发性阴道癌的治疗强调个体化，需根据患者年龄、分期和阴道受累情况确定治疗方案，阴道上段癌参见宫颈癌治疗原则，阴道下段参见外阴癌治疗原则。

### 【药物治疗原则】

1. 多用于经病理组织学确诊的、一般状况能够耐受药物治疗的阴道癌患者。

2. 化疗对原发性阴道癌作用有限；继发性阴道癌多采用对原发肿瘤化疗敏感的方案。参见各原发肿瘤的用药。化疗过程中要定期评估疗效，注意观察不良反应，及时防治。

3. 细胞因子干扰素对黑色素瘤有效。

### 【适用范围和治疗目标】

1. 姑息化疗：术后复发、多处转移或失去手术治疗机会的晚期患者，延长总生存期。

2. 辅助化疗：特殊类型阴道肿瘤在术后，以及转移灶完整切除术后的患者，进行化疗降低复发率。

3. 新辅助化疗：可以切除或可能切除特殊类型的阴道肿瘤患者，在手术前给予药物治疗，以提高手术切除率，延长生存期。

4. 新辅助放化疗：晚期原发阴道癌，辅助放疗时行同步化疗，降低局部复发率，延长生存期。

### 【药物临床应用】

1. 复发或转移性阴道癌的姑息化疗。

可选择药物：5-氟尿嘧啶、顺铂，长春新碱，放线菌素、环磷酰胺等。

给药方法：阴道葡萄状瘤推荐长春新碱、放线菌素 D、蒽环类联合化疗方案、阴道黑色素瘤可以进行免疫治疗推荐细胞因子为干扰素。

2. 阴道葡萄状瘤肿瘤较大患者在术前给予联合化疗方案，行新辅助化疗。

可选择药物：长春新碱、放线菌素 D、环磷酰胺等。

给药方法：推荐长春新碱、放线菌素、环磷酰胺及其他化疗方案。

3. 晚期原发阴道浸润癌，辅助放疗时进行同步化疗。

可选择药物：5-氟尿嘧啶、顺铂等。

给药方法：推荐以氟尿嘧啶类或铂类为基础的同时放化疗。

4. 阴道黑色素瘤术后，可行免疫治疗。

可选择药物：干扰素、白介素-2 (IL-2)。

给药方法：推荐使用大剂量干扰素或 IL-2。

## （六）妊娠滋养细胞肿瘤

妊娠滋养细胞疾病包括葡萄胎、侵蚀性葡萄胎、绒毛膜癌和胎盘部位滋养细胞肿瘤，其中侵蚀性葡萄胎、绒毛膜癌和胎盘部位滋养细胞肿瘤称为滋养细胞肿瘤，是经化疗可治愈的妇科恶性肿瘤。临床上对患者进行分期和预后进行评分，将患者分为肿瘤无转移的患者，低危转移患者和高危转移患者。治疗原则以化疗为主，辅以手术和放疗等其他治疗手段。目前国内外用于治疗妊娠滋养细胞肿瘤药物为细胞毒药物。

## 【药物治疗原则】

1. 患者是经过临床确诊的妊娠滋养细胞肿瘤，患者一般状况能够耐受药物治疗。

2. 一线单药化疗：甲氨蝶呤、放线菌素 D、5-氟尿嘧啶和更生霉素。一线联合化疗：包括甲氨蝶呤等类药物为基础（EMA-CO, EP-EMA）或 5-氟尿嘧啶为基础的联合方案，即 5-氟尿嘧啶+KSM 或 VP-16+放线菌素 D 联合方案。其中低危者可以考虑单药，高危者可采用联合方案。化疗过程中要定期评估疗效，注意观察不良反应，及时防治。

## 【适用范围和治疗目标】

1. 全身静脉化疗：用于高危转移滋养细胞肿瘤患者或预防性葡萄胎化疗患者，达到治愈。

2. 动脉介入化疗和/或栓塞：用于转移滋养细胞肿瘤患者，减少并发症，提高治愈率。

3. 局部化疗用药：主要鞘内给药和间质内用药，用于脑转移、阴道转移等患者。

4. 预防性化疗：用于高危性葡萄胎患者的预防性化疗。

5. 辅助化疗：用于全子宫和双附件切除后的高危胎盘部位滋养细胞肿瘤患者，降低复发率。

## 【药物临床应用】

1. 对滋养细胞肿瘤患者或预防性化疗患者，及复发耐药滋养细胞肿瘤患者，多行化疗治疗。

可选择药物：5-氟尿嘧啶、甲氨蝶呤（MTX）、放线菌素 D（Act-D）国产更生霉素（KSM）、环磷酰胺（CTX）、长春新碱（VCR）、依泊托

(VP-16), 甲氨蝶呤; 其他如顺铂、卡铂、异环磷酰胺、博莱霉素(BLM) 和紫杉醇等。

给药方法: 初治患者推荐以氟尿嘧啶类药物为基础的联合化疗方案如 5-氟尿嘧啶+KSM 或 5-氟尿嘧啶、MTX、Act-D、KSM 等单药方案; 或 EMA-CO/EP 等方案。复发耐药患者多采用以铂类药物为基础的联合化疗 EMA-CO/EP、EA、ICE, VIP、 BVP、BEP、5-氟尿嘧啶+KSM+VP-16 等方案。

2. 肝转移, 脾转移, 胃肠道转移、宫旁转移, 肾脏转移及膀胱转移等, 多进行静脉化疗, 和/或动脉介入化疗和/或栓塞化疗, 及进行放疗和手术等其他综合治疗措施。

可选择药物: 5-氟尿嘧啶、甲氨蝶呤(MTX)、放线菌素 D(Act-D)、更生霉素(KSM)、顺铂等。

给药方法: 推荐氟尿嘧啶类药物为主或以铂类为基础联合的化疗方案, 必要时给予超选择动脉介入化疗, 联合其他治疗措施。

3. 脑转移患者可行局部化疗用药, 如鞘内给药。

可选择药物: 5-氟尿嘧啶、甲氨蝶呤(MTX) 等。

给药方法: 局部化疗主要以鞘内给药, 推荐 MTX, 全身化疗推荐以氟尿嘧啶类或 EMA-CO 联合化疗。

4. 高危胎盘部位滋养细胞肿瘤患者首选手术后, 对高危患者再行化疗。

可选择药物: Act-D、MTX-四氢叶酸、CTX、VCR 和 VP-16。

给药方法: 首选 EMA-CO 联合化疗方案。

## 七、血液淋巴系统肿瘤

### （一）白血病

白血病系造血干/祖细胞突变导致血细胞增殖失控、分化障碍、凋亡受阻的恶性克隆性疾病。由于异常发育分化的血细胞在骨髓及全身其他器官大量积聚，可使正常造血功能受到严重抑制，重要脏器功能发生进行性衰竭而危及生命。白血病的诊断主要依据形态学（M）、免疫学（I）和细胞遗传学（C）以及分子生物学（M）方法，即 MICM 方法。

根据白血病细胞的分化成熟程度和自然病程，白血病可分为急性白血病和慢性白血病两大类。

#### 急性白血病

急性白血病的恶性克隆细胞分化阻滞发生在较早期阶段。根据恶性克隆的起源不同目前将其分为急性髓细胞白血病和急性淋巴细胞白血病两类。

#### 【药物治疗原则】

1. 急性白血病患者的药物治疗应根据 MICM 方法的诊断结果选择合适的化疗方案。
2. 急性白血病患者应根据预后因素评估的结果制定整体治疗策略。
3. 急性白血病患者化疗过程中对症与支持治疗对于保证化疗的顺利进行起重要作用。

#### 【适用范围和治疗目标】

1. 急性白血病的治疗分为诱导缓解和缓解后治疗两个阶段。

2. 药物治疗是目前急性白血病患者获得完全缓解（CR）的唯一治疗方法。

3. 体能状态不能耐受强烈化疗的患者可酌情进入临床试验，并给予最有效的对症支持治疗，尽可能提高患者的生存质量。

### 【药物临床应用】

#### 1. 诱导缓解治疗：

（1）急性髓细胞白血病除 t(15;17)急性早幼粒细胞白血病外，年龄 < 60 岁的患者首选柔红霉素（3 天）和阿糖胞苷（7 天）组成的标准 DA 方案化疗，柔红霉素也可由去甲氧柔红霉素替代（IA 方案）。三尖杉酯碱和阿糖胞苷组成的 HA 方案诱导缓解的疗效与 DA 方案相似，也可作为首选方案。年龄 > 60 岁的患者，应根据全身情况酌情采用标准剂量或小剂量化疗。

（2）t(15;17)急性早幼粒细胞白血病可首选全反式维甲酸（ATRA）联合去甲氧柔红霉素或柔红霉素作为诱导缓解治疗药物。ATRA 也可与三氧化二砷联合用于诱导缓解治疗。对于高危患者（初诊时白细胞数  $\geq 10 \times 10^9/L$ ），建议采用 ATRA 联合 DA 方案或去甲氧柔红霉素治疗。

（3）急性淋巴细胞白血病采用长春碱类联合糖皮质激素及蒽环类药物（柔红霉素或阿霉素）组成作为诱导缓解治疗方案，并酌情加用环磷酰胺、左旋门冬酰胺酶。

（4）Ph 染色体阳性的急性淋巴细胞白血病患者在化疗的基础上，可联合应用靶向药物伊马替尼（imatinib）。

#### 2. 缓解后治疗：

（1）非 t(15;17)的急性髓细胞白血病患者应根据细胞遗传学的预

后分型采取不同的治疗策略。

细胞遗传学预后良好的患者，可单用高剂量阿糖胞苷化疗 3-4 个疗程。也可给予 1-2 个疗程的高剂量阿糖胞苷为基础的化疗后再行自体造血干细胞移植。

细胞遗传学预后中等的患者，①如有合适亲缘供体可进行异基因造血干细胞移植；②1-2 个疗程高剂量阿糖胞苷为基础化疗后再行自体造血干细胞移植；③单用高剂量阿糖胞苷化疗 3-4 个疗程。

细胞遗传学预后不良的患者，应首选异基因造血干细胞移植。

(2) t(15;17)急性早幼粒细胞白血病患者，给予以蒽环类药物（去甲氧柔红霉素或柔红霉素）±阿糖胞苷为基础的化疗，从第二个疗程起，可在每个疗程化疗前采用 ATRA 治疗 15 天。高危患者应采用三氧化二砷与 ATRA、柔红霉素（或 DA 方案）或中等剂量阿糖胞苷进行巩固治疗，并考虑加用鞘内化疗。如骨髓细胞经 PCR 检测为分子生物学缓解，可选用全反式维甲酸±6-巯基嘌呤和甲氨喋呤维持治疗 1~2 年。每 3 个月进行 PCR 复查至缓解后 2 年。期间如 PCR 检测 4 周内 2 次阳性或临床复发患者，可给予三氧化二砷±ATRA 治疗。如治疗后 PCR 检测转阴性者，给予中枢神经系统预防性治疗并进行自体造血干细胞移植或砷剂巩固治疗 6 个疗程。如 PCR 检测未转阴性或出现第 2 次临床复发患者，应采用异基因造血干细胞移植。

(3) 急性淋巴细胞白血病可选用环磷酰胺、柔红霉素、6-巯基嘌呤、阿糖胞苷、长春新碱、左旋门冬酰胺酶组成的方案进行早期强化治疗。所有患者都应鞘内注射甲氨喋呤。后期强化治疗可选用柔红霉素、长春新碱、地塞米松、环磷酰胺、6-巯鸟嘌呤和阿糖胞苷组成的

方案。维持治疗可选用长春新碱、泼尼松、甲氨喋呤及 6-巯基嘌呤。维持治疗推荐至完全缓解后 2 年。

CD20 阳性（>20%）的患者可考虑加用利妥昔单抗。

（4）Ph 染色体阳性的急性淋巴细胞白血病患者可采用长春新碱、环磷酰胺、糖皮质激素、蒽环类药物的 Hyper-CVAD 方案与高剂量甲氨喋呤、高剂量阿糖胞苷方案交替强化治疗。如条件合适，尽可能选择异基因造血干细胞移植。

### 慢性粒细胞白血病

慢性粒细胞白血病是一种起源于造血干细胞克隆性增殖的恶性疾病，其恶性克隆的分化阻滞主要发生在较成熟的中、晚幼粒细胞阶段。90% 以上的患者骨髓肿瘤细胞可检测到 Ph 染色体 [t(9;22)(q34;q11)]，所有的患者骨髓肿瘤细胞 bcr-abl 融合基因检测均为阳性。本病的自然病程可分为慢性期、加速期和急变期三个阶段。

#### 【药物治疗原则】

1. 分子靶向药物是治疗本病的最有效药物。
2. 应根据疾病的不同阶段采取相应的药物治疗策略。
3. 慢性期实施异基因造血干细胞移植是目前有望彻底治愈本病的唯一方法。

#### 【适用范围和治疗目标】

1. 本病所有患者都可采用药物治疗。
2. 药物治疗或异基因造血干细胞移植的目标是达到分子生物学水平的持续缓解。

## 【药物临床应用】

慢性期首选靶向药物伊马替尼，其次为  $\alpha$ -干扰素联合羟基脲或小剂量阿糖胞苷。急变期可选用靶向药物达沙替尼（dasatinib）或尼罗替尼（nilotinib），也可按急变的细胞类型采用急性髓细胞白血病或急性淋巴细胞白血病的诱导缓解方案联合达沙替尼治疗。

### 慢性淋巴细胞白血病

参见“恶性淋巴瘤”章节中“慢性淋巴细胞白血病/小细胞淋巴瘤”部分。

## （二）恶性淋巴瘤

恶性淋巴瘤（简称淋巴瘤）是一组起源于淋巴结和结外淋巴组织的恶性肿瘤，可分为霍奇金淋巴瘤和非霍奇金淋巴瘤两大类。

淋巴瘤的诊断需依靠病理组织学和免疫学检查。细胞遗传学检测有助于淋巴瘤的分类更趋完善。

## 【药物治疗原则】

1. 淋巴瘤患者应根据组织病理学分类和临床分期选择合适的化疗方案。
2. 淋巴瘤患者应根据其年龄、不同的全身状况选择合适的药物治疗剂量。
3. 利妥昔单抗治疗应该有肿瘤细胞 CD20 阳性的证据。

## 【适用范围和治疗目标】

1. 药物治疗是各种类型淋巴瘤患者的主要治疗方法。
2. 根据个体化原则，药物治疗可酌情与放疗、外科手术等方法联合应用于淋巴瘤的治疗。

3. 对于某些可以有希望治愈的淋巴瘤亚型患者，应以完全缓解为治疗目标。对于目前还难以治愈的淋巴瘤亚型患者，应以提高生存质量、延长生存期为治疗目标。

## 霍奇金淋巴瘤

霍奇金淋巴瘤分为两类：经典型霍奇金淋巴瘤和结节性淋巴细胞为主型，后者包括结节硬化型、混合细胞型、淋巴细胞消减型和富于淋巴细胞型。

### 【药物治疗原则】

氮芥、长春新碱、甲基苄胍和泼尼松组成的 MOPP 方案是治疗霍奇金淋巴瘤历史最为悠久的方案，其疗效肯定。但有较高的神经毒性和生殖功能损害等毒副作用。以环磷酰胺取代 MOPP 方案中的氮芥即为 COPP 方案，其疗效与 MOPP 方案相似。阿霉素、博莱霉素、长春花碱和氮烯咪胺组成的 ABVD 方案疗效与 MOPP 方案相似，但毒副作用较小，近年来已成为霍奇金淋巴瘤药物治疗的一线方案。

经典型霍奇金淋巴瘤药物治疗方案除 ABVD 外，还有 Stanford V（多柔比星、长春花碱、依托泊苷、氮芥、长春新碱、博莱霉素、泼尼松）；BEACOPP（博莱霉素、依托泊苷、多柔比星、环磷酰胺、长春新碱、甲基苄胍、泼尼松）。

结节性淋巴细胞为主型霍奇金淋巴瘤药物治疗方案除 ABVD 外，还有 CHOP（环磷酰胺、多柔比星、长春新碱、泼尼松）；EPOCH（环磷酰胺、多柔比星、依托泊苷、长春新碱、泼尼松）；CVP（环磷酰胺、长春新碱、泼尼松）；单用利妥昔单抗。

复发患者可选用二线化疗方案：ICE（异环磷酰胺、卡铂、依托

泊苷); C-MOPP (环磷酰胺、长春新碱、甲基卞肼、泼尼松); ChIVPP (苯丁酸氮芥、长春花碱、甲基卞肼、泼尼松); DHAP (地塞米松、顺铂、大剂量阿糖胞苷); ESHAP (依托泊苷、甲基泼尼松龙、大剂量阿糖胞苷、顺铂); GVD (吉西他滨、长春瑞滨、脂质体阿霉素); IGEV (异环磷酰胺、吉西他滨、长春瑞滨); Mini-BEAM (卡莫司汀、阿糖胞苷、依托泊苷、美法仑); MINE (依托泊苷、异环磷酰胺、美司钠、米托蒽醌); VIM-D (依托泊苷、异环磷酰胺、米托蒽醌、地塞米松)。

### 经典型霍奇金淋巴瘤

#### 【药物临床应用】

1. IA-IIA 期 (预后良好) 患者: 初始治疗可采用化疗 + 累及野放疗 (IFRT), 也可单用 ABVD 方案化疗 4 个疗程, 不用放疗。化疗完成后应行 PET-CT 检查重新分期, 完全缓解患者继续完成 IFRT (如治疗计划中有) 后随访观察。部分缓解患者可加用 IFRT 后再行 PET-CT 检查重新分期。

2. I-II 期 (预后不良) 患者: 单用 ABVD 方案化疗 4 个疗程, 或 Stanford V 方案 12 周, 化疗结束后行 PET-CT 检查重新分期, 获完全缓解或部分缓解的患者可再增加 2 个疗程的化疗。

3. III-IV 期患者: 单用 ABVD 方案化疗 4 个疗程, 或 Stanford V 方案 12 周。化疗结束后行 PET-CT 检查重新分期, 获完全缓解或部分缓解的患者可再增加 2 个疗程的化疗。

也可采用增强的 BEACOPP 方案 (特别是  $IPS \geq 4$  的患者) 化疗 4 个疗程, 如获完全缓解, 再加 4 个周期基础 BEACOPP 方案化疗, 如

部分缓解，再加 4 个周期增强的 BEACOPP 方案化疗。

4. 疾病进展或复发患者：如初始治疗为单独化疗或化疗加放疗，可选用无交叉耐药的化疗方案或造血干细胞救援的大剂量治疗。如初始治疗为单独放疗，可选用 ABVD、Stanford V、增强的 BEACOPP 方案化疗。

## 结节性淋巴细胞为主型霍奇金淋巴瘤

### 【药物临床应用】

I - II A 期患者：初始治疗为 IFRT 或区域放疗，可不予以化疗。

I - II B 期患者：初始治疗为化疗±IFRT 或利妥昔单抗±化疗±IFRT。

III-IV A 期患者：初始治疗为化疗±放疗或观察或局部放疗（仅为缓解症状）；也可采用利妥昔单抗±化疗。

III-IV B 期患者：初始治疗为化疗±放疗，也可在此基础上±利妥昔单抗。

## 非霍奇金淋巴瘤

非霍奇金淋巴瘤为一组高度异质性的恶性疾病。非霍奇金淋巴瘤主要分为 B 细胞和 T/NK 细胞两类，各类又可分多个亚型。应根据其病理类型选择不同的药物治疗方案。

## 慢性淋巴细胞白血病/小细胞淋巴瘤

慢性淋巴细胞白血病/小细胞淋巴瘤是一种发生在外周血、骨髓和淋巴结的小 B 细胞肿瘤，通常表达 CD5、CD19、CD79a 和 CD23。目前认为慢性淋巴细胞白血病和小细胞淋巴瘤是同一疾病实体的不同时相，小细胞淋巴瘤是指其中具有组织形态和慢性淋巴细胞白血病的

免疫表型，但无白血病表现的病例。

### 【药物治疗原则】

小细胞淋巴瘤/局部病变（Ann Arbor I 期）如有治疗指征，可酌情给予局部放疗。一般不需药物治疗。

小细胞淋巴瘤（Ann Arbor II ~ IV 期）、慢性淋巴细胞白血病患者（Rai 0 期和中危 I ~ II 期），应评估有无治疗指征：①疾病相关症状：疲乏、盗汗、体重减轻、无感染发热；②终末器官功能损害；③巨大肿块：脾肋缘下 > 6cm，淋巴结 > 10cm；④淋巴细胞倍增时间（LDT）≤ 6 个月；⑤进行性贫血；⑥血小板计数 <  $100 \times 10^9/L$ 。无治疗指征者，暂不给予药物治疗。如有治疗指征，根据 FISH 检测 del(17p) 的结果，采用不同药物治疗策略。

慢性淋巴细胞白血病患者（Rai III ~ IV 期），应立即进行 FISH 检测 del(17p)，并按检测结果采用相应的药物治疗。

无 del(17p) 患者，可根据年龄、疾病指数等采用不同的药物治疗方案。

伴 del(17p) 患者，采用临床试验方案或推荐方案治疗。治疗后获完全缓解/部分缓解患者，可考虑行异基因造血干细胞移植，不适合移植的患者，处理原则与未缓解患者相同，采用临床试验方案获二线推荐方案。

如病理组织学检查转化为弥漫性大 B 细胞/霍奇金淋巴瘤，治疗原则参见侵袭性淋巴瘤。

### 【药物临床应用】

1. 不伴 del(17p) 患者药物治疗方案：

### (1) 一线治疗方案:

年龄  $\geq 70$  岁患者: 苯丁酸氮芥 $\pm$ 泼尼松, 烷化剂为基础的 CVP 方案 (环磷酰胺、长春新碱、泼尼松), 阿仑单抗, 苯达莫司汀, 利妥昔单抗, 氟达拉滨 $\pm$ 利妥昔单抗。

年龄  $< 70$  岁, 或伴好的疾病指数的年龄更大患者: ①含利妥昔 (Rituximab) 单抗的联合方案: FCR (氟达拉滨、环磷酰胺、利妥昔单抗), FR (氟达拉滨、利妥昔单抗), PCR (喷司他丁、环磷酰胺、利妥昔单抗)。②含嘌呤类似物的联合方案: FC (氟达拉滨、环磷酰胺)。③单药治疗方案: 苯丁酸氮芥 $\pm$ 泼尼松, 氟达拉滨, 阿仑单抗, 苯达莫司汀。

### (2) 二线治疗方案:

年龄  $\geq 70$  岁, 缓解期  $< 1-2$  年: ①嘌呤类似物治疗: 单药 (氟达拉滨或喷司他丁), FC (氟达拉滨、环磷酰胺)。②含利妥昔单抗的联合方案: 减量的 PCR, 减量的 FCR, 减量的 FR。③密集剂量的利妥昔单抗。

年龄  $< 70$  岁, 或伴好的疾病指数的年龄更大患者, 缓解期  $< 1-2$  年: FCR, PCR, 氟达拉滨 + 阿仑单抗, CHOP + R (环磷酰胺、多柔比星、长春新碱、泼尼松 + 利妥昔单抗), HyperCVAD + R (环磷酰胺、长春新碱、多柔比星、地塞米松与利妥昔单抗 + 大剂量甲氨喋呤和阿糖胞苷交替), EPOCH-R (依托泊苷、泼尼松、长春新碱、环磷酰胺、多柔比星 + 利妥昔单抗), OFAR (奥沙利铂、氟达拉滨、阿糖胞苷、和利妥昔单抗), 阿仑单抗 + 利妥昔单抗, HDMP + R (大剂量甲基泼尼松龙 + 利妥昔单抗)。

2. 伴 del(17p) 患者 (>20% 阳性细胞) 药物治疗方案:

(1) 一线治疗方案:

FCR (氟达拉滨、环磷酰胺、利妥昔单抗), FR (氟达拉滨、利妥昔单抗), HDMP + R (大剂量甲基泼尼松龙 + 利妥昔单抗), CFAR (FCR + 阿仑单抗), 阿仑单抗。

(2) 二线治疗方案:

CHOP + R (环磷酰胺、多柔比星、长春新碱、泼尼松 + 利妥昔单抗), CFAR (FCR + 阿仑单抗), HyperCVAD + R (环磷酰胺、长春新碱、多柔比星、地塞米松与利妥昔单抗 + 大剂量甲氨喋呤和阿糖胞苷交替), OFAR (奥沙利铂、氟达拉滨、阿糖胞苷和利妥昔单抗), 阿仑单抗 + 利妥昔单抗, 大剂量地塞米松。

## 滤泡性淋巴瘤

滤泡性淋巴瘤是发生于滤泡中心的 B 细胞肿瘤。WHO 分类根据每高倍视野 (HPF) 下中心母细胞数量将其分级为, I 级 (中心母细胞  $\leq 5$  个/HPF), II 级 (中心母细胞 6-15 个/HPF), III 级 (中心母细胞  $\geq 15$  个/HPF), 再可根据中心母细胞的与中心细胞的比例分为: IIIa (还有中心细胞), IIIb (中心母细胞呈实片状)。

### 【药物治疗原则】

1. I - II 级滤泡性淋巴瘤治疗反应好, 但难以根治。对病变局限者, 可予以放疗。对于 III 期以上患者, 则根据病变活跃情况, 分别选用单药或比较温和的联合化疗方案。

2. III 级患者的治疗可参见弥漫性大 B 细胞淋巴瘤的治疗策略。

## 【药物临床应用】

I-II级滤泡性淋巴瘤分期为I-II期患者如疾病进展、缓解后复发或放疗（局部放疗及扩大野放疗）后未缓解，并符合下列治疗指征之一者：①符合临床试验标准；②有症状；③终末器官功能受损；④继发血细胞减少；⑤巨块型病变；⑥持续进展；⑦患者有治疗意愿。可考虑药物治疗。

I-II级滤泡性淋巴瘤分期为III-IV期患者如有治疗指征亦可给予药物治疗。

治疗选用方案：环磷酰胺、多柔比星、长春新碱、泼尼松组成的CHOP方案+利妥昔单抗；环磷酰胺、长春新碱、泼尼松组成的CVP方案+利妥昔单抗；氟达拉滨+利妥昔单抗；氟达拉滨、米托蒽醌、地塞米松组成的FND方案+利妥昔单抗；单用利妥昔单抗；老年或不能耐受上述治疗的患者可选用单药方案治疗：利妥昔单抗；烷化剂（苯丁酸氮芥或环磷酰胺）。

延续治疗推荐单用利妥昔单抗维持。

## 胃粘膜相关淋巴组织淋巴瘤

粘膜相关淋巴组织（mucosa-associated lymphoid tissue, MALT）淋巴瘤是发生于淋巴结外的一种低度恶性的B细胞淋巴瘤，常发生于胃肠道、唾液腺、呼吸道、甲状腺等部位，其中以胃MALT淋巴瘤最多见。研究表明，大多数胃MALT淋巴瘤的发生与幽门螺杆菌感染有密切关系，病变局限于粘膜层内的MALT淋巴瘤常可通过消除幽门螺杆菌感染而获得长期缓解。

## 【药物治疗原则】

1. 应根据胃 MALT 淋巴瘤的分期采用不同的治疗策略:

(1) I 期和 II 期患者, 如幽门螺杆菌阳性, 给予抗幽门螺杆菌治疗。

(2) I 期和 II 期患者, 如幽门螺杆菌阴性, 给予放疗(30~33Gy), 如放疗有禁忌, 采用利妥昔单抗治疗。

(3) III-IV 期患者, 如符合以下治疗指征之一: ①符合临床试验标准; ②有症状; ③胃肠道出血; ④终末器官功能受损; ⑤肿块型病变; ⑥持续进展; ⑦患者有意愿。可考虑单药或联合化疗, 在特定情况下也可只给予局部放疗。

2. 经以上初始治疗的患者应在 3 个月时再次分期和内镜随访。如有症状, 也可不满 3 个月即行再次分期评估:

再次分期评估的 4 种情况治疗策略如下: ①幽门螺杆菌阴性, 淋巴瘤阴性, 可不予治疗, 观察 3 个月再复查评估。②幽门螺杆菌阴性, 淋巴瘤阳性, 如无症状, 观察 3 个月或局部放疗后再复查评估。如有症状, 予以放疗。③幽门螺杆菌阳性, 淋巴瘤阴性, 给予抗幽门螺杆菌二线抗生素治疗。④幽门螺杆菌阳性, 淋巴瘤阳性, 如疾病稳定, 给予抗幽门螺杆菌二线抗生素治疗。如疾病进展, 予以放疗。

3. 所有患者在 6 个月时均应再次分期和内镜随访:

6 个月时再次分期和内镜随访的 4 种情况治疗策略分别为: ①幽门螺杆菌阴性, 淋巴瘤阴性, 可不予治疗, 观察 3 个月再复查评估。②幽门螺杆菌阴性, 淋巴瘤阳性, 如未接受过放疗, 予以局部放疗。如已接受过放疗, 参见滤泡性淋巴瘤 1-2 级的治疗原则处理。③幽门

螺杆菌阳性，淋巴瘤阴性，考虑改用其他抗生素治疗。④幽门螺杆菌阳性，淋巴瘤阳性，如未接受过放疗，予以局部放疗。如已接受过放疗，可参见滤泡性淋巴瘤 1-2 级的治疗原则处理。

#### 4. 所有患者均需继续内镜随访：

(1) 完全缓解患者。第 1 年每 3 个月随访 1 次，以后每 3-6 个月 1 次。如系放疗后随访发现复发，可参见滤泡性淋巴瘤 1-2 级的治疗策略处理。如系抗生素治疗后随访发现局部复发，给予放疗。如系抗生素治疗后全身复发，可参见滤泡性淋巴瘤 1-2 级的治疗策略处理。

(2) 未缓解患者。如已接受过放疗，可参见滤泡性淋巴瘤 1-2 级的治疗策略处理。如仅接受过抗生素治疗，则给予局部放疗。

### 【药物临床应用】

参见滤泡性淋巴瘤 1-2 级的药物临床应用。

### 非胃 MALT 淋巴瘤

非胃 MALT 淋巴瘤是指病变发生于胃以外部位的 MALT 淋巴瘤。常见累及器官为肺、涎腺、眼附属器、皮肤、甲状腺、乳腺及肠道等。

### 【药物治疗原则】

1. I E 或 II 期患者，初始治疗可采用局部放疗（20-30Gy）。某些部位如肺、乳腺、皮肤、甲状腺、结肠/小肠的病变可行手术切除治疗，对完全切除及阴性切缘，可考虑加放疗。以后每 3 个月随访 1 次，直至 1 年。1 年后每 3-6 个月随访 1 次，连续 3 年。如出现局部复发，给予放疗或参见进展期滤泡性淋巴瘤治疗原则处理。如出现全身复发，按进展期滤泡性淋巴瘤方案治疗。

2. III、IV 期患者，如存在结外病变或多部位淋巴结病变，参见

进展期滤泡性淋巴瘤治疗原则处理。

3. I E-IV期患者，如合并大细胞淋巴瘤，参见弥漫性大 B 细胞淋巴瘤治疗原则处理。

### 【药物临床应用】

参见“滤泡性淋巴瘤”和“弥漫性大 B 细胞淋巴瘤”部分。

### 淋巴结边缘区淋巴瘤

淋巴结边缘区淋巴瘤是一种原发于淋巴结的 B 细胞肿瘤，形态学与结外边缘区淋巴瘤和脾边缘区淋巴瘤相似，但没有结外或脾的病变。

诊断本病时，为排除原发于结外的病变应对相应器官和部位进行评估。颈淋巴结：眼睛、甲状腺及唾液腺；腋窝淋巴结：肺、唾液腺及皮肤；纵隔/肺门淋巴结：肺；腹部淋巴结：脾和胃肠道；腹股沟/髂淋巴结：泌尿生殖系统和皮肤。

### 【药物治疗原则】

参见“滤泡性淋巴瘤”部分。

### 脾边缘区淋巴瘤

脾边缘区淋巴瘤是一种成熟 B 细胞肿瘤，其特点有脾肿大、常累及外周血和骨髓，但浅表淋巴结肿大少见。

### 【药物治疗原则】

脾边缘区淋巴瘤的患者必须进行乙型肝炎和丙型肝炎的相关检测。

1. 丙型肝炎阳性，有肝炎治疗指征患者，给予相应治疗。如无肝炎治疗指征，可予以观察。

2. 丙型肝炎阴性患者，可予以观察。无论丙型肝炎阳性或阴性的观察患者，如在观察期间出现临床症状或血细胞减少，首先考虑行脾切除术，亦可选择利妥昔单抗治疗。

3. 所有患者第1年每3个月随访1次，以后每3~6个月随访1次。如出现疾病进展，按照进展期滤泡性淋巴瘤治疗策略处理。

### 【药物临床应用】

参见“滤泡性淋巴瘤”部分。

### 套细胞淋巴瘤

套细胞淋巴瘤是一种B细胞肿瘤，肿瘤细胞起源于初级滤泡或套区次级滤泡未受抗原刺激的前生发中心细胞。免疫表型特点除 cyclin D1 均为阳性表达外，常为 CD5<sup>+</sup>、CD10<sup>-</sup>、CD23<sup>-</sup>。

### 【药物治疗原则】

1. I、II期患者，可采用临床试验方案或推荐的药物治疗方案，也可单独放疗（30-36Gy）。

2. III、IV期患者，可采用临床试验方案或推荐的药物治疗方案。对于经严格选择的病例也可观察。

3. 患者如完全缓解后复发或治疗效果为部分缓解，或疾病进展，可选用临床试验方案或姑息性的二线治疗（放疗或推荐方案）。

4. 推荐异基因造血干细胞移植（清髓和非清髓）或自体造血干细胞移植作为一线巩固治疗方案。

### 【药物临床应用】

1. 一线治疗：

积极治疗可选用：①利妥昔单抗+环磷酰胺、多柔比星、长春新

碱、地塞米松联合的 HyperCVAD 方案，与大剂量甲氨喋呤和阿糖胞苷交替治疗。②NORDIC 方案：利妥昔单抗 + 环磷酰胺、多柔比星、长春新碱、地塞米松联合的 maxi-CHOP 方案与利妥昔单抗 + 大剂量阿糖胞苷交替治疗。

低积极治疗可选用：苯达莫司汀±利妥昔单抗；CHOP 方案±利妥昔单抗；克拉屈滨±利妥昔单抗；EPOCH（依托泊苷、泼尼松、长春新碱、环磷酰胺、多柔比星）+ 利妥昔单抗；年龄大于 65 岁患者也可选用调整剂量的 HyperCVAD 方案联合利妥昔单抗维持治疗。

## 2. 二线治疗：

可选择下列治疗方案：①苯达莫司汀±利妥昔单抗；②硼替佐米±利妥昔单抗；克拉屈滨±利妥昔单抗；FC 方案（氟达拉滨、环磷酰胺）±利妥昔单抗；FCMR 方案（氟达拉滨、环磷酰胺、米托蒽醌、利妥昔单抗）；FMR 方案（氟达拉滨、米托蒽醌、利妥昔单抗）；雷那度胺（lenalidomide）；PCR 方案（喷司他丁、环磷酰胺、利妥昔单抗）；PEPC 方案（泼尼松、依托泊苷、甲基卞肼、环磷酰胺）±利妥昔单抗；沙利度胺 + 利妥昔单抗；馱瑞塞尔（Temsirrolimus）。

## 弥漫大B细胞淋巴瘤

弥漫大 B 细胞淋巴瘤是一种侵袭性淋巴瘤，占成人非霍奇金淋巴瘤的 30% ~ 40%。病变可原发于结内和结外，结外病变以胃肠道为最常见。

### 【药物治疗原则】

1. I、II 期非巨块型（< 10cm）患者，存在不良危险因素（LDH 升高、II 期、年龄 > 60 岁、体力状态评分 ≥ 2），给予 6-8 个疗程 RCHOP±

局部放疗（受累区域 30-36Gy）或 RCHOP 3 个疗程 + 局部放疗（30-36Gy）。如无不良危险因素，给予 RCHOP 3 个疗程 + 局部放疗（30-36Gy）。也可给予 RCHOP 6-8 个疗程±放疗。

2. I、II 期巨块型（≥10cm）患者，RCHOP 6-8 个疗程±局部放疗（受累区域 30-40Gy）。

3. III、IV 期患者，给予 RCHOP 6-8 个疗程。也可选择临床试验。强调在治疗 3-4 个疗程后，再次分期评估，即复查所有阳性结果，特殊情况需再次活检：

（1）中期再次分期评估为完全缓解或部分缓解患者，继续给予 RCHOP 直至 6-8 个疗程（部分缓解患者也可进入临床试验）。在治疗结束时，应复查所有的阳性结果，如果 PET 阳性，建议再次病理组织活检。对于不同复查结果的处理原则为：①完全缓解患者，应每 3-6 个月随访 1 次。②部分缓解、未缓解或疾病进展患者，按复发/难治患者的治疗原则处理。

（2）中期再次分期评估为未缓解或疾病进展患者，按复发/难治患者治疗，对于不适宜化疗的患者可进行放疗。

4. 复发/难治患者，如不适合大剂量治疗，可进入临床试验或给予二线方案治疗。如适合大剂量治疗，则采用推荐的大剂量方案治疗，达到完全缓解或部分缓解后，采用以下处理原则：①如适合大剂量治疗，可采用自体造血干细胞移植救援的大剂量化疗±受累区放疗；临床试验或采用异基因造血干细胞移植救援的大剂量化疗作为巩固治疗策略。当出现第 2 次或者更多次复发，进入临床试验。②如不再适合大剂量治疗，进入临床试验或给予个体化治疗。

5. 对于 I、II 期拟加用放疗的患者，放疗前的评估应包括复查所有的阳性结果，如果 PET-CT 扫描阳性，则应再次做活检。3 种评估结果的处理原则为：

(1) 完全缓解患者，完成既定疗程。

(2) 部分缓解患者，可选择完成大剂量放疗（40-45Gy）或自体造血干细胞移植救援的大剂量化疗或临床试验（包括异基因造血干细胞移植）。

(3) 未缓解或疾病进展患者，按复发难治处理。对于不适宜化疗的患者可选择放疗。

### 【药物临床应用】

#### 1. 一线推荐方案：

首选 CHOP 方案 + 利妥昔单抗。也可选用：RCHOP 14 双周剂量密集方案 + 利妥昔单抗；调整剂量的 EPOCH（依托泊苷、泼尼松、长春新碱、环磷酰胺、多柔比星）方案 + 利妥昔单抗。

左心功能差的患者可酌情选用：CEPP 方案（环磷酰胺、依托泊苷、泼尼松、甲基卞肼）+ 利妥昔单抗；CDOP 方案（环磷酰胺、脂质体多柔比星、长春新碱、泼尼松）+ 利妥昔单抗；CNOP 方案（环磷酰胺、米托蒽醌、长春新碱、泼尼松）+ 利妥昔单抗；EPOCH 方案（依托泊苷、泼尼松、长春新碱、环磷酰胺、多柔比星）+ 利妥昔单抗。

#### 2. 二线推荐方案：

(1) 适合于大剂量治疗后自体造血干细胞移植挽救的患者可选用：DHAP（地塞米松、顺铂、阿糖胞苷）方案 ± 利妥昔单抗；ESHAP

(依托泊苷、甲基泼尼松龙、阿糖胞苷、顺铂)方案±利妥昔单抗;  
GDP(吉西他滨、地塞米松、顺铂)方案±利妥昔单抗; GemOx(吉西他滨、奥沙利铂)方案±利妥昔单抗; ICE(异环磷酰胺、卡铂、依托泊苷)方案±利妥昔单抗; MINE(美司钠、异环磷酰胺、米托蒽醌、依托泊苷)方案±利妥昔单抗。

(2) 不适合大剂量治疗的患者可选用: CEPP 方案±利妥昔单抗;  
EPOCH 方案±利妥昔单抗; 雷那度胺或利妥昔单抗单药治疗。

### **Burkkitt 淋巴瘤**

Burkkitt 淋巴瘤是一种高度侵袭性的 B 细胞淋巴瘤。病变常发生于结外, 部分患者可呈现急性白血病的临床特点。

#### **【药物治疗原则】**

1. 低危患者(LDH 正常、腹部病灶完全切除或单个腹外病灶 < 10cm) 和高危患者应采用多种药物联合的治疗方案。
2. 初始治疗获完全缓解者, 应定期随访, 第 1 年每 2-3 个月 1 次, 第 2 年每 3 个月 1 次, 以后每 6 个月 1 次。初始治疗如不能达到完全缓解, 进入临床试验或给予个体化治疗, 也可给予缓解症状的放疗。
3. 无论低危或高危患者, 完全缓解后如出现复发, 均进入临床试验或给予最佳的支持治疗。
4. CHOP 方案不适合本病的治疗。

#### **【药物临床应用】**

低危和高危患者均可酌情选用联合方案: ①CALGB9251 方案(环磷酰胺或异环磷酰胺、泼尼松, 高剂量甲氨蝶呤、甲酰四氢叶酸钙、长春新碱、地塞米松和依托泊苷、多柔比星、阿糖胞苷其中之一合用;

或鞘内注射甲氨蝶呤、阿糖胞苷、氢化考的松)。②CODOX-M 方案 (环磷酰胺、长春新碱、多柔比星联合鞘内注射甲氨蝶呤和阿糖胞苷, 随后大剂量甲氨蝶呤) ±利妥昔单抗。③调整剂量的 EPOCH (依托泊苷、泼尼松、长春新碱、环磷酰胺、多柔比星) +利妥昔单抗, 鞘内注射甲氨蝶呤。④HyperCVAD (环磷酰胺、长春新碱、多柔比星、地塞米松) 与大剂量甲氨蝶呤 + 阿糖胞苷交替应用, 酌情±利妥昔单抗。

### 淋巴母细胞淋巴瘤

淋巴母细胞淋巴瘤可分为 B 淋巴母细胞淋巴瘤和 T 淋巴母细胞淋巴瘤两类。现认为 B 淋巴母细胞淋巴瘤与急性 B 原始淋巴细胞白血病、T 淋巴母细胞淋巴瘤与急性 T 原始淋巴细胞白血病各自为同一疾病实体。患者如果只表现为瘤块而骨髓中原始淋巴细胞 ≤ 25% 时, 应诊断为淋巴母细胞淋巴瘤。

#### 【药物治疗原则】

I ~ IV 期均应视为全身性病变。诱导治疗采用临床试验方案或急性原始淋巴细胞白血病治疗方案, 获完全缓解后应给予巩固强化及维持治疗, 疾病复发应采用联合化疗方案重新诱导治疗, 或进行异基因造血干细胞移植。

#### 【药物临床应用】

参见“白血病”章节中“急性淋巴细胞白血病”部分。

### 外周 T 细胞淋巴瘤, 非皮肤

本组疾病包括外周 T 细胞淋巴瘤 (非特指)、间变性大细胞淋巴瘤、血管免疫母细胞性 T 细胞淋巴瘤。

## 【药物治疗原则】

1. I、II期年龄调整的国际预后指数（age-adjusted international prognostic index, aaIPI）低/低-中危患者诱导治疗首先推荐临床试验方案，也可高强度联合化疗 4-6 个疗程 + 局部放疗（受累区域 30-40Gy）。中期进行再分期评估，复查既往所有阳性结果，如果 PET-CT 阳性，在调整下一步治疗前应再次病理组织活检。中期再分期评估为完全缓解，后续治疗应完成既定疗程（放疗）；如为部分缓解，后续治疗为放疗（30-40Gy）或进行自体造血干细胞移植救援的大剂量治疗，也可采用临床试验方案（包括异基因造血干细胞移植）。

后续治疗结束时再次分期评估，复查既往所有阳性结果，如果 PET-CT 阳性，在调整下一步治疗前再次活检。后续治疗结束时再次分期结果为完全缓解，应每 3 个月随访 1 次。结果为未缓解或疾病进展，按复发/难治患者处理。

2. I、II期 aaIPI 高/高-中危患者与 III、IV 期患者，首选临床试验或高强度联合化疗 6-8 个疗程，可对局部病变±放疗。在治疗结束时，复查既往所有阳性结果，如果 PET-CT 阳性，在调整疗程前应再次活检。如评估结果为完全缓解，ALK-1 阳性的间变性大细胞淋巴瘤患者可观察。ALCL ALK-1 阴性的间变性大细胞淋巴瘤、外周 T 细胞淋巴瘤（非特指）、血管免疫母细胞淋巴瘤以及肠道病变患者，考虑进行干细胞救援的大剂量治疗或予以观察，也可进入临床试验。如评估结果为部分缓解、未缓解或疾病进展，均按复发/难治患者治疗。

3. 复发/难治患者如适合大剂量治疗，首选临床试验方案，也可推荐二线方案治疗。获得完全或部分缓解后巩固治疗策略可按临床试

验方案进行，也可采用自体造血干细胞移植或异基因造血干细胞移植（非清髓或清髓）。如未缓解，按临床试验方案治疗或给予最佳支持治疗，也可采用减缓症状的放疗。

复发/难治患者如不适合高剂量治疗，按临床试验方案治疗或应用二线治疗的推荐方案，也可采用为减缓症状的放疗。

### 【药物临床应用】

#### 1. 一线治疗：

优先推荐临床试验。其他可选用的方案：CHOP（环磷酰胺、多柔比星、长春新碱、泼尼松），HyperCVAD 与大剂量甲氨喋呤和阿糖胞苷交替。

#### 2. 一线巩固治疗：

除低危（aaIPI）外，所有患者都可考虑以造血干细胞救援的大剂量化疗作为巩固治疗策略。

ALK-1 阳性的间变性大细胞淋巴瘤属预后良好的亚型，在缓解期不需要巩固性的移植治疗。

#### 3. 二线治疗：

（1）适合大剂量治疗及造血干细胞救援的患者：首选临床试验。其他可选用的方案：DHAP（地塞米松、顺铂、阿糖胞苷），ESHAP（依托泊苷、甲基泼尼松龙、阿糖胞苷、顺铂），GDP（吉西他滨、地塞米松、顺铂），GemOx（吉西他滨、奥沙利铂），ICE（异环磷酰胺、卡铂、依托泊苷），MINE（美司钠、异环磷酰胺、米托蒽醌、依托泊苷），10-脱氮氨基嘌呤（Pralatrexate）。

（2）不适合大剂量治疗及造血干细胞救援的患者：首选临床试

验。其他可选用的单药治疗：阿伦单抗，硼替佐米，地尼白介素-白喉连接物（Denileukin diftitox），吉西他滨。也可单用放疗。

### **结外NK/T细胞淋巴瘤，鼻型**

结外 NK/T 细胞淋巴瘤，鼻型常与 EB 病毒感染相关，主要发生在结外，鼻腔是最常见的原发部位。肿瘤常有噬血管性，多伴有血管破坏和坏死。大多数病例起源于 NK 细胞肿瘤，但也有少数患者肿瘤细胞显示为细胞毒 T 细胞表型。

#### **【药物治疗原则】**

病变局限于鼻咽部的患者可先予以 3 个疗程的化疗，随后加累及区域的放射治疗。如疾病进展，CHOP 为基础的方案疗效不佳，宜选用含左旋门冬酰胺酶的联合方案。

#### **【药物临床应用】**

##### **1. 一线治疗：**

(1) CHOP 或类似方案 3 个疗程，随后加累及区域的放射治疗。

(2) SMILE 方案（糖皮质激素、甲氨喋呤、异环磷酰胺、左旋门冬酰胺酶、依托泊苷）加累及区域的放射治疗。

(3) 调整剂量的 EPOCH 方案 3 个疗程，随后加累及区域放射治疗。

##### **2. 二线治疗：**

对于疾病进展的患者目前尚未确定最有效的药物治疗方案，但以 CHOP 为基础的方案治疗预后不佳，可选用以左旋门冬酰胺酶为基础的方案或 SMILE 方案。

### **（三）多发性骨髓瘤**

多发性骨髓瘤是一种浆细胞恶性肿瘤。由于恶性浆细胞在骨髓中

大量增生并产生异常的免疫球蛋白及片段（M 蛋白），可导致骨骼破坏、肾功能损害、高钙血症和正常造血功能抑制等病理生理改变，临床主要表现为骨质疏松或病理性骨折、高粘滞综合征、肾功能不全、贫血、高钙血症及反复感染等。

### 【药物治疗原则】

1. 多发性骨髓瘤患者初次药物治疗前应对其临床分期及全身状况作出评估。
2. 冒烟型或 I 期患者如无症状可暂不予药物治疗，每 3~6 个月随访一次。
3. 患者如有症状或临床分期为 II、III 期患者，应给予药物治疗。
4. 由于长期应用烷化剂会使正常造血干细胞耗竭，因此对于拟行自体造血干细胞移植的患者采用的药物治疗方案中应尽量避免使用烷化剂。

### 【适用范围和治疗目标】

1. 药物治疗是所有多发性骨髓瘤患者控制疾病进展、缓解临床症状最主要的方法。由于多发性骨髓瘤好发于中老年人群，应根据患者全身重要脏器的功能状态选择合适的药物和剂量。
2. 多发性骨髓瘤目前仍是难以治愈的疾病，但达到完全缓解对于提高患者的总生存率有利。

### 【药物临床应用】

#### 1. 诱导治疗：

（1）造血干细胞移植候选患者。

首选以硼替佐米为基础的方案。如硼替佐米联合地塞米松，硼替

佐米、地塞米松联合阿霉素，硼替佐米、地塞米松联合沙利度胺。此外，雷那度胺联合地塞米松也可作为首选方案。其他可选用的方案还有：单用地塞米松，沙利度胺联合地塞米松，脂质体多柔比星，长春新碱，地塞米松联合的 DVD 方案。

## (2) 非造血干细胞移植候选患者。

首选推荐美法仑、泼尼松、硼替佐米联合的 MPB 方案，美法仑、泼尼松、沙利度胺联合的 MPT 方案以及雷那度胺与低剂量地塞米松联合的方案。也可选用：MP 方案（美法仑、泼尼松），单用地塞米松，沙利度胺、地塞米松联合用药，VAD 方案（长春新碱、多柔比星、地塞米松），DVD 方案。

### 2. 维持治疗：

可选用其中之一者：雷那度胺，沙利度胺±泼尼松，干扰素，类固醇。

### 3. 挽救治疗：

首选推荐的方案：硼替佐米联合脂质体阿霉素，单用硼替佐米，雷那度胺联合地塞米松。

还可根据患者具体情况选用：环磷酰胺联合 VAD 方案，地塞米松、环磷酰胺、依托泊苷、顺铂联合 DCEP 方案，地塞米松、沙利度胺、顺铂、多柔比星、环磷酰胺、依托泊苷联合 DT-PACE 方案，地塞米松、环磷酰胺、依托泊苷、顺铂联合 DCEP 方案。也可选其中之一单药治疗，大剂量环磷酰胺、地塞米松、雷那度胺、苯达莫司汀。

如初始治疗完成后 > 6 个月复发的患者，可采用原诱导方案治疗。

## 八、颅脑肿瘤

### （一）胶质瘤

胶质瘤是最为常见的脑肿瘤，约占原发性颅内肿瘤的半数以上，依据细胞起源主要分为室管膜瘤、星形细胞瘤、少突胶质细胞瘤和混合型胶质瘤，依据恶性程度分为低级别胶质瘤（WHO 分类 I-II 级）和高级别胶质瘤（WHO 分类 III-IV 级）。

由于胶质瘤具有侵袭性生长的特性，因此胶质瘤强调以手术切除、放射治疗和化学治疗为主的个体化综合治疗。复发胶质母细胞瘤可应用分子靶向药物治疗。目前胶质瘤的首选治疗策略为最大范围安全切除肿瘤，不能实施最大范围安全切除肿瘤者，可酌情采用肿瘤部分切除术、开颅活检术或立体定向（或神经导航下）穿刺活检术，以明确组织病理学诊断。术后辅以常规分割的 X 线外照射放射治疗及同步或辅助性化学治疗。

#### 【药物治疗原则】

1. 患者为经过病理组织学确诊的胶质瘤，一般状况能够耐受药物治疗。

2. 低级别胶质瘤，WHO 分类 I 级胶质瘤不采用化疗，复发后 I 级胶质瘤采用化疗。WHO 分类 II 级胶质瘤如果手术切除瘤细胞总数达到 98%，年龄小于 40 岁，肿瘤限于一个脑叶，可以暂不施行术后化疗，待肿瘤进展后再考虑化疗。反之，肿瘤切除小于 98%，年龄大于 40 岁，肿瘤跨脑叶生长，术后需要化疗。高级别胶质瘤术后尽早施行同步放化疗，再行辅助化疗。

3. 多采用以烷化剂类抗肿瘤药物为主的联合方案，也可以考虑

替莫唑胺单药化疗。化疗过程中定期（3-6个月）行头颅MRI检查评估疗效，注意观察药品不良反应，及时处治。

4. 根据化疗药物敏感试验或分子病理试验结果，指导化疗药物的选择。如MGMT启动子甲基化状态可以预测烷化剂类药物的敏感性、染色体1p/19q杂合性缺失可以预测少突胶质细胞来源肿瘤化疗敏感性等。

### 【适用范围和治疗目标】

1. 弥漫性生长的胶质瘤：星形细胞来源肿瘤，如星形细胞瘤、肥大星形细胞瘤、间变性星形细胞瘤、多形性胶质母细胞瘤、大脑神经胶质瘤病、脑干胶质瘤等；少突胶质细胞来源肿瘤，如少突胶质细胞瘤、间变性少突胶质细胞瘤等。

2. 反复发作的胶质瘤患者或两次以上手术的复发胶质瘤患者。

3. 对放射治疗不敏感或绝对手术禁忌患者；手术后肿瘤残余，放射治疗效果不明显或肿瘤进展；患者一般状况较差，不能耐受手术。

4. 不能完全手术切除的胶质瘤患者，如肿瘤位于重要功能区或内生性脑干胶质瘤等。

### 【药物临床应用】

1. 低级别胶质瘤的化疗。

可选择药物：亚硝脲类、铂类、长春碱类、替莫唑胺、丙卡巴肼等。

给药方法：不主张采用动脉内导管给药，低级别胶质瘤复发后其恶性程度有升高趋势，因此对于不能全切、且有可能复发的低级别胶质瘤也应行化疗，推荐以亚硝脲类为主的联合化疗方案，或替莫唑胺

单药方案。

## 2. 高级别胶质瘤的化疗。

可选择药物：替莫唑胺、亚硝脲类、拓扑异构酶抑制剂、铂类、甲氨蝶呤等。

给药方法：手术后尽快放射治疗，可以在放射治疗期间加用替莫唑胺类药物治疗，放射治疗休息一个月后进行化学治疗，推荐替莫唑胺同步放化疗、亚硝脲类为主的联合化疗方案，单用亚硝脲类药物无效。建议检测MGMT启动子甲基化状态。

## 3. 高级别胶质瘤的分子靶向治疗。

可选择药物：贝伐单抗、吉非替尼、厄洛替尼、伊马替尼、尼妥珠单抗等。

给药方法：目前尚处于临床研究阶段，其前景良好，分子靶向药物与化疗药物联合、多靶点药物的联合是近期研究的热点。

## 4. 少突胶质细胞来源肿瘤的化疗。

可选择药物：亚硝脲类、丙卡巴肼、长春新碱、替莫唑胺等。

给药方法：推荐PCV方案（丙卡巴肼+洛莫司汀+长春新碱）或替莫唑胺单药方案；建议检测染色体1p/19q杂合性缺失状态。

## 5. 大脑神经胶质瘤病的化疗。

可选择药物：替莫唑胺、亚硝脲类、拓扑异构酶抑制剂、铂类等。

给药方法：推荐替莫唑胺单药方案或以亚硝脲类为主的联合化疗方案，活检有助于明确诊断及肿瘤细胞来源。

## 6. 室管膜瘤。

室管膜瘤来源于脑室和脊髓中央管内衬的室管膜细胞，可发生于

神经系统的任何部位。约占颅内胶质瘤的 5%-6%，69%发生于儿童，占儿童脑肿瘤的 9%。约占脊髓胶质瘤的 60%，96%发生于成人，尤其是终丝肿瘤。

室管膜瘤可通过脑脊液在神经系统内播散，称为“种植”，肿瘤的级别越高发生率也越高。

病理学（WHO）分类：①非间变性（I、II级）包括乳头状室管膜瘤，粘液乳头状室管膜瘤，室管膜下瘤；②间变性（III级）。

在不引起神经功能缺陷的情况下，最大程度地切除肿瘤，术后进行腰椎穿刺/脊髓造影或 MRI 检查，寻找“脱落转移灶”。室管膜瘤的放射敏感性仅次于髓母细胞瘤，手术切除后采用放射治疗，可以改善生存率。

有脱落转移灶或脑脊液细胞学检查发现瘤细胞的情况下进行脊髓放射治疗。

肿瘤复发后，若以前未做过化疗，可以选择化疗或再次放射治疗。可选择的药物：依托泊苷、替莫唑胺、亚硝基脲类和铂类，可在短时期内阻止肿瘤生长。

## （二）髓母细胞瘤

占儿童颅内肿瘤的 15%~20%，是儿童最常见的恶性脑肿瘤。发病高峰年龄 10 岁以下，男：女=2：1。成人髓母细胞瘤 80%发生在 21~40 岁。

通常起源于小脑蚓部，位于第四脑室顶的顶端。该部位的肿瘤早期容易引起梗阻性脑积水。该肿瘤对放射治疗高度敏感，对化疗中度敏感。约 10%-35% 患者确诊时已有脑-脊髓种植，5% 患者可发生神经

系统外转移。

### 【药物治疗原则】

1. 在不引起神经功能损伤的情况下，尽可能多的切除肿瘤，然后进行脑脊髓放射治疗。

2. 脑干上残留少量肿瘤（术后患者情况良好）优于脑干肿瘤完全切除（采用这种方法出现神经功能损伤的可能性更大）。

### 【适用范围和治疗目标】

1. 一般情况下，化疗可以在放疗期间或者在放疗之后进行。在儿童患者，应慎重选择放疗前化疗，放疗前化疗易产生骨髓毒性，易加重放疗的毒副反应。髓母细胞瘤也可进行鞘内化疗，与全身化疗联合应用。

2. 未满 2 岁的小儿尽可能持续化疗，超过 3 岁儿童可接受放疗。

3. 放疗前化疗过程中如有肿瘤增大的情况（尤其是预后不良群），同时应迅速进行放疗。放疗前后行 PE（顺铂+足叶乙甙）或 ICE（异环磷酰胺+顺铂+足叶乙甙）化疗方案。

### 【药物临床应用】

主要药物有洛莫可汀（CCNU）、长春新碱（VCR）、VM-26 和顺铂（CDDP），但通常仅用于复发、高风险或 < 3 岁儿童患者。

### （三）脑转移瘤

脑转移瘤是临床最常见脑肿瘤，通常为血源性，也可通过局部蔓延转移。许多全身应用的化疗药物不能很好透过血脑屏障，或其有短暂削弱血脑屏障功能，使得肿瘤发生 CNS 种植转移。约 75% 脑转移瘤在脑实质部位，也可侵犯软脑膜形成癌性脑膜炎。脑实质转移灶以外

侧裂后方颞顶枕叶交界区附近发生率最高（肿瘤性栓子转移至大脑中动脉末梢所致）。80%的单发转移灶位于大脑半球，小脑转移瘤占单发脑转移瘤的16%。

成人中肺癌和乳腺癌脑转移占脑转移瘤的50%以上。小细胞肺癌（SCLC）和非鳞癌、非小细胞肺癌患者中脑转移瘤的发生率高达50%。

黑色素瘤脑转移灶为单发时，手术能够切除。转移性黑色素瘤通常累及软脑膜/蛛网膜，对化疗基本无反应，对放射治疗反应也不佳。

肾细胞癌侵犯中枢神经系统之前，通常伴有肺、淋巴结、肝、骨、肾上腺和对侧肾转移，因此这种肿瘤很少表现为孤立的脑转移瘤。

### 【药物治疗原则】

1. 脑转移瘤患者生存期为26-32周，因此大多数治疗都是姑息性治疗。

2. 多发性转移瘤患者的生存情况通常比单发转移瘤患者差，通常采用放射治疗，而不进行手术。

3. 全脑放射治疗+激素治疗可使生存期延长3-6个月。50%病例死于颅内病变进展。

4. 肾细胞癌或黑色素瘤脑转移的患者，如果进行白介素-2（IL-2）化疗，由于这种药物能够引起严重的脑水肿，因此考虑手术切除后进行。

5. 皮质激素类药物：许多症状是由瘤周水肿（主要是血管源性水肿）引起的，使用激素后24-48小时内可缓解。但缓解不是永久性，而且长期使用激素可出现副作用。放射治疗后症状明显且未使用过激

素患者的常用剂量：地塞米松 10-20mg IV，随后 6mg IV，q6h 用 2-3 天，然后改为 4mg 口服。一旦症状得到控制，在症状无恶化情况下逐渐减量至 2-4mg，口服 tid。

6. H<sub>2</sub>拮抗剂：如雷尼替丁 150mg，po，q12h。

### 【适用范围和治疗目标】

根据肿瘤的大小、位置、组织学性质、患者的年龄、神经功能状态、全身状况、还要考虑到颅内转移瘤在向周边扩散的可能性、肿瘤的范围、肿瘤对治疗的潜在反应性、初始治疗对其他全身器官的可能损害。

1. 20%-50%的脑转移瘤患者进行静脉内及动脉内化疗后，CT 提示肿瘤体积缩小，但肿瘤完全消失少见。

2. 化疗可有助于消灭残余肿瘤或亚临床转移灶，同时对原发病灶或身体其他部位转移灶也具有治疗作用。

3. 对放疗不敏感的脑转移瘤，化疗尤为重要。化疗可以作为手术、全脑照射和 r 立体定向放射外科治疗辅助治疗，增加疗效。

4. 对无法手术和（或）放疗的患者，化疗是可以考虑的姑息治疗手段。

### 【药物临床应用】

1. 脑部发现小细胞癌的多发病灶，首选治疗是放射治疗加化疗。化疗可选用原发肿瘤化疗方案或替莫唑胺，也可以选用卡培他滨，拖泊替康。

2. 癌性脑膜炎（CM）又称为（柔）脑膜癌病（LMC）。全身性肿瘤患者尸检的发现率达 8%。48%的患者首先表现为癌性脑膜炎而无原

发肿瘤的症状。最常见的原发肿瘤：乳腺癌、肺癌，然后是黑色素瘤。鉴别诊断必须包括淋巴瘤性脑膜炎。多发脑神经功能障碍可达 94%，最常见 VII、III、V、VI 脑神经，进展性。非梗阻性脑积水也很常见。

“脱落转移灶”患者可出现疼痛性神经根病。可采用鞘内给药。大约半数患者死于中枢神经系统受累，另一半死于全身性病变。

#### （四）中枢神经系统淋巴瘤

总体人群发病率在升高。AIDS 和器官移植患者中发生率升高，分为原发或继发，MRI 或 CT 显示中央灰质或胼胝体出现均匀强化病灶，特别是 AIDS 患者，可以表现为多发脑神经麻痹。幕上常见于额叶，其次是深部神经核团，脑室周围。幕下小脑是最常见的部位。

免疫组化染色可区分 B 细胞淋巴瘤与 T 细胞淋巴瘤（B 细胞淋巴瘤更为常见，特别是在 PCNSL 及 AIDS 患者）。

#### 【药物治疗原则】

1. 初次治疗对激素非常敏感，对怀疑为中枢神经系统淋巴瘤未取得病理的患者，要慎用激素，除非病情快速进展有脑疝的危险，因为这部分患者的活检结果可受到影响。

2. 淋巴瘤患者对放、化疗均较敏感。最佳治疗方案为手术、放疗、化疗综合治疗。一旦确定诊断后，先行全脑放疗 41~50Gy，随后病灶及水肿区局部加量到 60Gy 左右，再联合用药全身化疗或甲氨蝶呤 (MTX) 鞘内化疗。

3. 化疗药物应选用能通过血-脑脊液屏障的药物，常用的化疗药物有甲氨蝶呤 (MTX)、环磷酰胺 (CTX)、长春新碱 (VCR)、多柔比星 (阿霉素) 等。

## 【适用范围和治疗目标】

联合化疗可使患者症状得到长期缓解。早期诊断是关键，诊断后即行化疗可显著提高患者预后。目前化疗已经成为中枢神经系统淋巴瘤的首选治疗方案。

1. 放化疗联合疗法比单纯放疗更有效，同那些只放疗者相比，接受化疗后放疗患者生存期明显延长，化疗后放疗比放疗后化疗效果更好。

2. 大剂量的甲氨蝶呤是最有效的药物，大剂量的甲氨蝶呤为基础的化疗患者生存期长于用其他药物者。

3. 复发或难治性原发性中枢神经系统淋巴瘤的挽救性治疗，应根据早期基础治疗、应答持续时间、病变的部位和程度、预后因素以及患者的临床状态，采取相应的挽救治疗措施。

## 【药物临床应用】

1. 对于非 AIDS 病例，化疗联合放射治疗比单独使用放射治疗的生存期长。氨甲蝶呤单药方案，MPV 方案（氨甲蝶呤、丙卡巴肼、长春新碱），为常规治疗方案。如果进一步使用能够到达脑室的装置向脑室内（而不是仅经腰椎穿刺鞘内注射）给予氨甲蝶呤（MTX）12mg/次，每周 2 次，共 6 次，加静脉用 MTX 需要给予亚叶酸钙解毒，平均中位生存期可延长至 40-50 个月。

2. 根据淋巴瘤的分子病理表型，CD20 阳性的患者，可以采用美罗华联合化疗药物治疗，美罗华联合替莫唑胺等药物进行治疗。

3. 鞘内注射 MTX 过量（OD）时，建议采取治疗措施：85mgOD 剂量能被较好地耐受，且几乎无副作用；立即行腰椎穿刺引流脑脊液，能

将很大部分药物清除（在 OD 2 小时内，引流 15ml 脑脊液能够清除大约 20%-30% 的 MTX）。然后用 240ml 温热、等张、不含防腐剂的盐水经侧脑室注入，由放置在腰椎蛛网膜下腔内的导管引出，进行脑室-腰椎灌洗数小时。对于 > 500mg 的 OD，还要向鞘内给予 2000U 的羧肽酶 G<sub>2</sub>（使 MTX 失活的酶）。对于 MTX 过量患者，静脉内给予地塞米松和静脉内给予亚叶酸钙可以防止全身毒性。

### （五）颅内生殖细胞瘤

颅内生殖细胞瘤由原始的生殖细胞衍生而来，占颅内肿瘤总数的 0.3%-1.3%。好发于松果体区，其次为鞍上池。肿瘤多发生于男性青少年，但位于鞍上生殖细胞瘤则以女性多见。该肿瘤对放疗和化疗高度敏感，能达到有较好的生活质量和长期生存的目的，使其成为“可治愈”的颅内恶性肿瘤之一。该瘤通常无包膜、无钙化、出血、坏死或囊性变，属低度恶性肿瘤，多呈浸润性生长，常有不同程度和形式的转移，易向蛛网膜下腔及脑室系统种植、播散。由于颅内生殖细胞瘤多发生在儿童及青少年，中枢神经系统接受大剂量放射治疗后对其生长发育产生不良影响。因此化疗和放疗联合治疗可以降低肿瘤的复发率，减少不良反应。

#### 【药物治疗原则】

1. 主张联合用药。即根据肿瘤细胞的不同增殖周期选择特异性与非特异性药物联合化疗。首先使用细胞周期特异性药物杀灭处于 DNA 合成期（S 期）及有丝分裂期（M 期）的肿瘤细胞，当肿瘤中大部分 S 期及 M 期的细胞被杀灭后，再使用细胞周期非特异性药物联合应用。

2. 化疗对部分免疫功能正常的患者有一定的效果，大剂量甲氨

喋呤-阿糖胞苷为主的联合化疗、放疗结合甲氨喋呤鞘内注射能改善其疗效及生存率。

### 【适用范围和治疗目标】

1. 对放射影像学显示的瘤体进行局灶放射治疗同时联合化疗,可迅速、有效地使瘤体消退,缓解脑积水及颅内压增高症状,缩短了治疗周期,同时化疗还清扫了造成肿瘤播散、种植的亚临床病灶,有利于控制肿瘤的复发及播散。

2. 局灶放射治疗减少了全中枢神经系统放射治疗的不良影响,与化疗起到了疗效相加、毒性相减的作用。

3. 不仅适用于初治患者,还适于复发患者;对含有绒毛膜上皮癌、胚胎癌等成分的混合性生殖细胞瘤亦是一种较好的治疗方法。

### 【药物临床应用】

化疗用于颅内生殖细胞瘤的治疗近年来愈来愈受到人们的重视。常用的药物有顺铂、长春新碱、环磷酰胺、足叶乙甙(VP-16)、更生霉素、氨甲喋呤、博来霉素等。

1. VCR: 主要作用于肿瘤细胞的M期。

2. 平阳霉素作用于肿瘤增殖各期的细胞,特别是G<sub>2</sub>期细胞。DDP继续杀灭增殖各期的肿瘤细胞。

3. MTX: 目的在于迅速有效地杀灭大量处于S期的肿瘤细胞,减少各个药物的单一疗程及总的治疗剂量,以尽量减少药物的毒副作用。

4. 顺铂为铂的络合物,能与DNA结合,形成交叉键,从而破坏DNA使之不能再复制。它是一种细胞周期非特异性药物,自1970年Rosenberg等首次报道了顺铂的抗肿瘤作用以来,其已成为生殖、泌

尿肿瘤的主要治疗药物，对颅内生殖细胞瘤亦有较好的疗效。

5. 足叶乙甙是一种足叶草毒素的半合成衍生物，为有丝分裂抑制剂，对小细胞肺癌、淋巴瘤、白血病及睾丸肿瘤疗效显著。Kobayashi 等的实验及临床观察表明：顺铂与足叶乙甙联合化疗对颅内恶性胚胎性生殖细胞肿瘤有明显的协同抑瘤作用，有效率达 100%。1996 年 Balmaceda 等报道了首次国际合作对颅内恶性胚胎性生殖细胞肿瘤的前瞻性治疗研究结果(该研究试图确定在颅内恶性胚胎性生殖细胞肿瘤的治疗上是否可用化疗取代传统的放射治疗；其采用卡铂、足叶乙甙、博来霉素联合化疗方案对患者化疗 4 个疗程，出现完全缓解者继续追加 2 个疗程，其余则增加环磷酰胺强化化疗 2 个疗程)，结果显示生殖细胞瘤 45 例中 84%完全缓解，2 年生存率为 84%(中位随访时间 31 个月)，但随访期内复发 22 例(49%)，死亡 7 例(16%)。

## (六) 颈静脉球瘤

颈静脉球瘤是发生在颅底颈静脉孔内及其附近的肿瘤，病程从 1 个月到 28 年不等。以后组脑神经受累为主，多为单发性肿瘤，很少有家族性遗传倾向。目前该病理想的治疗方法是手术切除肿瘤。Guilol 和 Rosenwasser (1940) 首先报告颈静脉球瘤手术切除，但由于肿瘤组织供血丰富，局部解剖复杂给手术切除肿瘤增加了难度。发病率女:男比例为 6:1。患者通常以听力丧失和搏动性耳鸣起病，眩晕是第三大常见症状，也可有耳痛。也可出现第 IX、X、XI 和 XII 脑神经麻痹，偶尔颞骨内受侵犯，可出现第 VII 脑神经麻痹。功能活跃的肿瘤中去甲肾上腺素水平升高。另外，肿瘤还可能分泌 5-羟色胺和血管舒缓素，引起类癌综合征(支气管收缩、腹痛、爆发性腹泻、剧烈头

痛、皮肤充血、高血压、肝大和高血糖)。

### 【药物治疗原则】

1. 对于局限于中耳的小肿瘤，手术切除通常是简单而有效的方法。对于侵犯和破坏骨质的较大肿瘤，手术和/或放射治疗的效果仍未完全明确。对于大型肿瘤，手术有造成严重脑神经麻痹风险。

2. 放射治疗可以缓解症状并使肿瘤停止生长。建议总剂量40-45Gy，每次2Gy。

3. 栓塞通常仅用于血供丰富大型肿瘤。栓塞后肿瘤肿胀可压迫脑干或小脑。对分泌活跃的肿瘤进行栓塞必须谨慎，因为这些肿瘤被栓塞梗死后可能释放一些血管活性物质（如肾上腺素）。

### 【适用范围和治疗目标】

1. 颈静脉球瘤的治疗包括放射疗法、栓塞治疗和手术切除。三种治疗方法可单独应用也可结合治疗。

2. 儿茶酚胺分泌活跃的肿瘤，药物治疗有助于缓解症状，或者作为栓塞或手术前的辅助治疗。在栓塞或手术前使用 $\alpha$ 和 $\beta$ 受体阻滞剂，可以避免可能出现的致命性血压波动和心律失常。

3.  $\alpha$ 受体阻滞剂需2-3周、 $\beta$ 受体阻滞剂至少需24小时才能达到充分阻滞；紧急情况下，药物治疗可达3天。

### 【药物临床应用】

**$\alpha$ 受体阻滞剂：**通过抑制周围血管收缩而降低血压。

1. 酚苄明 (Dibenzylamine®): 长效，最大作用在1-2h，起始剂量为10mg，po，bid，逐渐增加至40-100mg/日，分2次给。

2. 酚妥拉明 (Regitine®): 短效。常用于手术或栓塞时的高血压

危象，静脉给药。

**β受体阻滞剂：**减少由儿茶酚胺引起的心动过速和心律失常（也可防止仅用α受体阻滞剂时可能发生的低血压）。并非任何时候都需要用这种药物，注意在使用α受体阻滞剂之前不能使用β受体阻滞剂（防止高血压危象及心肌缺血）。

1. 普萘洛尔（Inderal®）：口服剂量 5-10mg，q6h，术中静脉用药剂量 0.5-2mg，缓慢静脉推注。

2. 拉贝洛尔（Normodyne®）：可能有一些选择性α<sub>1</sub>阻滞和非选择性β阻滞作用（作用小于普萘洛尔）（休克）。

**5-羟色胺、缓激肽、组胺释放阻滞剂：**这些物质可激发支气管收缩，且激素治疗无效，但吸入性β激动剂或吸入性抗胆碱能药物有效。生长抑素可用于抑制5-羟色胺、缓激肽或组胺的释放；由于这种药物半衰期短，最好使用奥曲肽 100μg，皮下注射，q8h。

## （七）垂体腺瘤

垂体腺瘤约占颅内肿瘤的 10%，20-40 岁多见。男女均等。垂体腺瘤主要起源于垂体前叶（腺垂体）。通常将垂体瘤分为两类：功能性（或分泌性）和非功能性（也叫内分泌不活跃性，不分泌或分泌如促性腺激素等不引起内分泌学症状的产物）。前者常因激素分泌紊乱引起生理方面改变，早期即出现症状；后者就诊时通常肿瘤体积已较大，出现视力、视野功能缺损症状。两种垂体肿瘤（通常是非功能性）均可压迫垂体导致全垂体功能低下。

常见功能性垂体瘤分泌下列激素之一：

（1）泌乳素（PRL）：泌乳素瘤是最常见的内分泌腺瘤。导致女

性患者停经-泌乳综合征(也叫 Forbes-Albright 综合征、Ahumada-del Castillo 综合征)、男性患者阳痿,男女患者均可能不育。可以引起骨质疏松。

(2)促肾上腺皮质激素(ACTH):也叫促皮质激素。该病即 Cushing 病。ACTH 升高可导致:

A. 内源性高皮质激素血症(Cushing 病);

B. Nelson 综合征:色素沉积过多(由促黑色素激素(MSH)与 ACTH 之间的交叉反应引起)。见于 10%-30%的 Cushing 病行肾上腺切除的患者。

(3)生长激素(GH):导致成人肢端肥大。在青春期儿童(骨骺闭合前)则引起巨人症(非常少见)。

### 【药物治疗原则】

1. 患者视力视野出现障碍者应考虑经蝶或经额入路,手术切除肿瘤。非功能性微垂体腺瘤可以考虑立体放射治疗或观察。

2. 患者视力视野无障碍者功能性垂体腺瘤,或手术后的垂体功能障碍者可以接受药物治疗。

### 【适用范围和治疗目标】

1. 目前较为公认的是 PRL 瘤以药物治疗(溴隐亭)为首选。

2. 部分 GH 和 ACTH 瘤因发现较晚,激素水平持续增高引起全身性病理改变,使患者不能耐受手术治疗,需要先用药物控制,一般状况改善后再考虑手术。

## 【药物临床应用】

针对各种功能性垂体腺瘤的特异性药物，疗效已被证实的有以下几种：

### 1. 溴隐亭（bromocriptine）。

此药为非选择性多巴胺受体激动剂，可使约 90%PRL 瘤患者垂体瘤缩小、PRL 下降，泌乳消失、恢复月经或生育。此药可纠正高 PRL 水平造成的病理改变，而且肿瘤缩小后，对周围正常组织压迫减轻，也间接有助于恢复和保存正常垂体功能，保持较高的生活质量。尤其对于未生育的妇女，手术或放射治疗可能造成永久性不育，而药物控制良好者有条件可长期服药，避免手术。但药物治疗不能根治肿瘤，仅抑制肿瘤的生物活性，因此需终身服药，一旦停药，肿瘤又会逐渐长大。

临床所用溴隐亭为甲磺盐酸-2-溴- $\alpha$ -麦角隐亭，2.5mg/片，口服吸收良好，血浆半衰期为 3-4 小时，作用维持时间为 8-12 小时。主要副作用是恶心、头晕，重者可出现呕吐，严重者因不能耐受而被迫放弃药物治疗。判断药物剂量是否合适应以血清 PRL 浓度被抑制水平为标准。该药也可用于治疗肢端肥大症，但疗效不如泌乳素瘤。

诺果宁（Quinagolide），为选择性非麦角型多巴胺受体激动剂，半衰期长达 17 小时，每日只需服药一次，且副作用小。

卡麦角林（Cabergoline），为长效麦角类多巴胺受体激动剂，半衰期长达 62-115 小时，每周只需给药 1-3 次。CV205-502，可抑制全身脑肠肽分泌。

2. 人工合成的生长抑素类似物治疗肢端肥大症。垂体 GH 瘤的疗效远不如 PRL 瘤，特别是由于 GH 水平增高导致的巨人症或肢端肥大症的外貌是终身难以改变的。因此药物治疗目的，仅为解除异常分泌的生长激素对人体组织代谢的进一步损害，抑制肿瘤生长，尽可能保存现有垂体功能。

对于有活性的 GH 瘤患者，一般不以药物治疗为首选，而是在手术和/或放射治疗的基础上，辅助应用一些抑制 GH/IGF-1 分泌的药物。目前主要有多巴胺受体激动剂（如前面介绍的溴隐停）和生长抑素类似物两大类，有效率一般在 70%左右，但血清 GH 水平完全降至正常者仅 20%-30%。

下丘脑分泌的生长抑素通过与垂体分泌 GH 细胞的细胞膜上受体结合，抑制 GH 的释放，天然生长抑素为 14 肽，半衰期仅 3 分钟，给药不便，目前有人工合成的生长抑素 8 肽（奥曲肽），皮下注射 0.1mg 可抑制 GH 释放约 8 小时。近来还有一些缓释制剂以及半衰期更长的同类药物，如 SMS201-995，但临床应用较少，且疗效不肯定，存在停药复发甚至反跳问题。

### 3. 赛庚啉（cyproheptadine）。

抗组胺 H1 药，对治疗皮质醇增多症有一定效果。此药作用于下丘脑，通过调节促肾上腺皮质激素释放因子 CRF 的释放，影响 ACTH 的分泌，可以与抑制肾上腺皮质激素合成的药物，如氨基导眠能（aminoglutethamide）联合应用。后者可抑制皮质醇合成过程中多种酶的活性，其它类似药物还有密妥坦、酮康唑、甲吡酮等。但比起

手术和放射治疗，目前所有抑制皮质醇或 ACTH 合成的药物，疗效均不满意，故只是作为手术前后或放射治疗后短期辅助治疗。

## 九、原发恶性骨与软组织肿瘤

原发性骨与软组织肉瘤相对少见，骨的肉瘤仅占全部肿瘤的 2%。其治疗手段以化疗及手术为主，有时还需进行放疗。近二十年来，由于化疗的开展，特别是新辅助化疗（Neo-adjuvant chemotherapy）的应用，使恶性骨与软组织肿瘤患者的生存率和保肢率得到了极大提高。在开展化疗之前，恶性骨肿瘤的主要治疗是截肢或局部广泛切除加足量的放疗，这些治疗常导致残疾或肿瘤复发，且五年生存率不足 20%，直到在治疗中增加了化疗，其预后才有了实质性的提高，并为保肢创造了条件。

### （一）骨肉瘤

骨肉瘤是最常见的原发性恶性骨肿瘤，多见于青少年，好发部位依次为股骨远端、胫骨近端和肱骨近端。与其它肉瘤一样，骨肉瘤肺转移最常见，其次为其它骨骼转移。治疗应以综合治疗为主，包括手术、化疗等。但单纯外科治疗的五年生存率仅为 10% - 20%，结合大剂量联合化疗后，五年生存率可达 60%-70%。

#### 【药物治疗原则】

大多数高度恶性骨肉瘤患者在确诊时已有显微镜下的转移，根除这些转移需要全身性辅助化疗。尽管化疗已有很大进展，但还不能替代外科手术，单独化疗的长期生存率仅 25%。

#### 1. 联合化疗。

骨肉瘤细胞对单药化疗容易产生耐药性，其有效率偏低，而多种药物的联合化疗比单一用药更为有效。联合化疗的原则是应用被证明对肿瘤具有治疗作用的药物，获得相加或协同作用，不增加细胞毒性，克服抗药性产生。例如，阿霉素和大剂量 MTX 单独应用，每一种药物可以提高 20% 的无瘤生存率（从 20% 到 40%），联合应用两种药物，可以使无瘤生存率增加到 60%。如果联合应用大剂量 MTX 及甲酰四氢叶酸解救，阿霉素、顺铂、博来霉素、环磷酰胺、放线菌素 D 化疗，无瘤生存率可达 76%。Memorial Sloan-Kettering 医院的 T4、5、7、10、12 联合化疗方案在 279 例 II 期骨肉瘤患者中，五年无瘤生存率达到 65%。

## 2. 新辅助化疗。

对骨肉瘤早期转移的研究表明，化疗开展越早越好。肿瘤对化疗的组织学反应是影响长期预后的最重要因素。对新辅助化疗反应不良者，应在术后换用其他细胞毒性药物（挽救性化疗）。对于那些不能耐受新辅助化疗病例，化疗期间发生肿瘤转移的可能性将大大增加。

骨肉瘤新辅助化疗的优点包括：(1)可以早期进行全身治疗，消灭潜在的微小转移灶；(2)通过评估术前化疗效果，指导术后化疗；(3)缩小肿瘤及肿瘤周围的反应带，提高保肢手术率；(4)允许有充分时间设计保肢方案；(5)减少手术中肿瘤播散的机会；(6)早期识别高危病例组。

对骨肉瘤术前化疗的效果可以进行组织学上的评判——Huvos 分期：I 期 0-50% 坏死率，II 期 51%-90% 坏死率，III 期 91%-99% 坏死率，IV 期 100% 坏死率。III 期及 IV 期患者的五年无瘤生存率明显高于 I 期及 II 期。术前化疗的效果在很大程度上取决于所使

用的药物和化疗时间的长短。过长的术前化疗虽然可以提高反应率，但生存率反而可能会下降。

理论上，对术前化疗反应不好的患者可以在术后进行化疗方案的调整，但有时并不能明显提高生存率。但即便达不到 III 期和 IV 期的化疗效果，患者也应进行化疗，而且 I、II 期患者恰恰需要大剂量化疗。不坚持术后化疗的患者生存率明显下降。

### 3. 给药方式。

经局部动脉给药化疗（特别是使用顺铂）尽管能增加肿瘤坏死率，但较常规静脉化疗并不能改变局部复发率及无瘤生存率。其多应用于需要接受保肢手术，而潜在局部复发可能性较高的患者，如有病理性骨折的患者，以期降低复发率。

### 【适应范围和治疗目标】

化疗适用于所有能够耐受的经典高度恶性骨肉瘤患者，低度恶性骨肉瘤一般无需接受化疗。对于既往接受过化疗的复发或转移性骨肉瘤患者，可以接受更改方案的二线化疗；有时甚至是原有化疗方案仍依然有效。治疗目标是使骨肉瘤患者的整体长期生存率达到 60% 以上，延长转移患者的生存时间；如进行新辅助化疗，则在提高生存率的同时，有利于保肢手术的进行。

### 【药物临床应用】

骨肉瘤化疗的基本药物包括阿霉素（AMD）、顺铂（DDP）、高剂量甲氨喋呤（HD-MTX）、异环磷酰胺（IFO）等。其中，HD-MTX 是联合化疗中最常用的药物。目前认为 MTX 高浓度的剂量范围是 8 - 12 g/m<sup>2</sup>，儿童用量高限值 12 g/m<sup>2</sup>。

## 1. Rosen 的 T 方案。

1973 年 Rosen 对准备行肿瘤大块切除，人工关节置换的患者，采用术前 VCR，HD-MTX-CF 及 ADM 的联合化疗（T5 方案），术后根据肿瘤组织的坏死程度确定术后化疗方案。对 III-IV 级反应的病例，术后继续使用 T5 方案，对 I-II 级反应的患者，术后改用 T4 方案，即加用 CTX，这是新辅助化疗的最早应用。随后 Rosen 又基于 BCD 联合应用对骨肉瘤有效，将 BCD 加入 T 方案，形成 T7 方案。T7 方案的特点是增加了用药数量及延长了用药时间。随访结果显示，T7 方案所致 III-IV 级化疗反应的比率是 54%，五年生存率为 74%，优于 T5 方案。1978 年 Rosen 设计了 T10 方案，主要是把顺铂加入到术前化疗反应为 I-II 级的患者、特别对于那些有肺转移的患者，经术后加用 DDP 可提高其生存率。Rosen 的研究结果 T10 方案优于 T7 方案，但 CCSG (Children's Cancer Study Group) 及 COSS-82 对 T10 方案重新进行临床研究，其结果显示 T10 方案并不能改善术前化疗效果差的患者的生存率。Rizzoli 研究中心的研究结果也显示 T10 方案并不能改善患者的生存率，经过长时间随访认为，T10 方案和 T7 方案的生存率没有明显不同。Rosen 通过对 T7、T10 化疗方案的疗效观察新辅助化疗评估组织学坏死率 100% 的患者几乎全部存活，认为术前化疗可有效防止转移，患者术前接受了充分化疗，术后无需再给予高剂量的化疗，以减少不必要的化疗副作用而设计了 T12 方案。T12 方案的特点：对术前化疗效果好的患者，术后只给一次 BCD、二次 HD-MTX 的化疗，减少术后用药量。另外，术前化疗中减掉了有心脏毒性作用的 ADM，结果显示与 T10 方案的结果（CR+PR）无明显差异。T12 方案随访结果显示其五年生存率

为 80%左右。1991 年 Miser 等报告了 Mayo Clinic 应用 IF0（异环磷酰胺）治疗骨肉瘤的研究。他们采用 IF0，HD-MTX 及 Doxorubicin 联合用药，结果显示 III - IV 级的组织学反应为 85%。这是目前骨肉瘤化疗所取得的最好结果。

## 2. Coss 研究方案。

Coss 是德奥两国骨肉瘤化疗协作研究小组的简称。自 1977 年至今，已先后进行了 Coss-77，Coss-80，Coss-82，Coss-86 等系列化疗方案的研究。Coss-86 在 Coss-80 化疗方案的基础上进一步强化化疗方案，以进一步提高预后不良患者的生存率。与 Coss-80 不同的是，顺铂不再以单药使用，而是与 IF0 联合使用。Coss-86 另一个研究目的是通过动脉给予 DDP 以加强局部化疗效果，进一步提高保肢率，但其研究结果显示，术前化疗所致的肿瘤坏死率并不高于全身化疗的作用。

## 3. Jeffe 的 TIOS (treatment and investigation of osteosarcoma) 化疗方案。

80 年代初 Jeffe 设计了 TIOS-I（1980 年初 - 1985 年）和 TIOS-III（1985 - 1989 年）经动脉给药比较 MTX 和 DDP 术前化疗疗效的研究。经研究认为 DDP 经动脉给药的术前化疗，效果明显好于 MTX；疗效与疗程数及 DDP 累积量有关；术后强化化疗可提高术前化疗反应差的患者的生存率；化疗疗效的提高可增加保肢率，未来化疗的发展是识别疗效差的患者，给予相应的剂量强度的化疗，提高生存率。

## 4. Rizzoli 研究所的化疗 (Bacci)。

意大利 Rizzoli 研究所自 1972 年开始对骨肉瘤的化疗进行研究，

不断更新方案，主要探讨了辅助化疗的意义，保肢的安全性，MTX 大剂量与中剂量的疗效对比和新辅助化疗动静脉双途径给药方案的疗效。1991 年 Bacci 对 125 例骨肉瘤应用 MTX、DDP、ADM 联合化疗，其中 III、IV 级占 74%，2 年生存率 87%；对另一组应用 MTX、DDP 治疗 127 例患者中，III、IV 级占 52%，2 年生存率 59%。目前该研究所采用双途径的新辅助化疗治疗骨肉瘤，随访 1-3 年的持续无瘤存活率高达 87%，局部复发率仅为 8%，保肢率为 92%。

## （二）尤文氏肉瘤

尤文氏肉瘤是骨内小圆细胞增生的恶性肿瘤。在小于 15 岁的患者中，尤文氏肉瘤几乎是最常见骨的肉瘤。男女发病比例大致为 3: 2。好发部位在骨盆和股骨，但也可侵及其他骨，包括肱骨、胫骨和腓骨。病因与染色体易位有关：90%以上的病例中存在 t(11:22) 染色体易位，导致 EWS 基因整合到 Fli1 基因上。因易位而产生的嵌合蛋白质将行使错误的转录因子的功能，导致细胞向肿瘤转化。

### 【药物治疗原则】

尤文氏肉瘤的治疗包括放疗、手术及化学治疗的联合治疗。既往最常应用放疗。Ewing 和其他学者已证实肿瘤对放射敏感。然而，放疗所产生的局部控制率为 60%-90%，且单纯放疗的患者生存率低于 10%，这也反映了当诊断此病时已存在显微镜下的转移。单纯手术的结果同样较差。因此，化疗对于尤文氏肉瘤的治疗至关重要，是提高生存率的主要方法。对化疗的反应也影响局部复发，首先接受化疗的患者的总体局部复发率低于不接受化疗的患者。对化疗反应好的患者局部控制明显优于对化疗反应差的患者。

## 【适应范围和治疗目标】

化疗适用于可以耐受治疗的所有尤文氏肉瘤患者，包括单发病灶病例，以及存在肺、骨骼等部位转移的晚期患者。由于尤文氏肉瘤对化疗敏感，多数患者可以从中获益。治疗目标是通过 6-8 个疗程的化疗，使原发及可能的转移灶得到控制，使 50% 以上患者获得长期生存。

## 【药物临床应用】

### 1. 单药化疗。

CTX 最早开始应用于尤文氏肉瘤的化疗，其部分及完全反应率超过 40%。阿霉素对于尤文氏肉瘤也非常有效，其反应率超过 40%。而 VCR 及放线菌素 D 对尤文氏肉瘤的反应率稍低，在 20%-30% 之间。近来 VP-16 和 IFO 也用于尤文氏肉瘤的治疗，其反应率在 30% 左右。

### 2. 联合化疗。

第一个成组的尤文氏肉瘤研究 (IESS-1) 开始于 1973 年。化疗基于长春新碱、放线菌素 D 和环磷酰胺 (VAC)，其研究结果确立了有效的辅助化疗的地位。接受 VAC 加阿霉素治疗的患者 5 年无复发生存率为 60%，此结果优于任何继往的对照研究结果。只接受 VAC 的患者生存率仅 28%。在随后进行的 IESS-2 试验中，间断大剂量化疗优于持续中等量化疗。剂量强度，特别是阿霉素是重要的一个因素。间断大剂量化疗组 5 年无瘤生存率为 68%。此后的实验证实了 IESS-1 的发现，肯定了 VAC 加阿霉素合用的有效性。CESS81 研究表明 69 个月无瘤生存率为 55%，Rizzoli 研究所报道 5 年无瘤生存率为 54%。Hayes 等将这 4 种药用于略有不同病例，报道肿瘤小于 8cm 的 3 年无瘤生存率为 82%，大于 8cm 为 64%。近年来更多的研究集中于应用异环磷酰胺和

VP-16, II 期试验显示两药有效, 然而这些药物与传统的 4 种药物 (阿霉素, 长春新碱、放线菌素 D 和环磷酰胺) 相比仅能对非转移性尤文氏肉瘤患者有益, 并不能改善转移病例的预后。

### **(三) 软组织肉瘤**

软组织肉瘤是对一大类间叶恶性肿瘤的总称, 包括 50 余种亚型, 其治疗以手术切除及放疗为主, 总体 5 年生存率在 50% 左右。近年来, 化疗也开始应用于高度恶性软组织肉瘤的治疗, 特别是对于复发及远处转移的患者。

#### **【药物治疗原则】**

由于软组织肉瘤包括多种肿瘤, 因此有的研究结果未能显示化疗对于改善软组织肉瘤患者生存情况的作用。但总体上, 以阿霉素为基础的化疗可以降低高度恶性软组织肉瘤的局部复发及远处转移、提高无瘤生存率。

#### **【适应范围和治疗目标】**

化疗并非适用于所有软组织肉瘤患者, 多方面因素可以影响软组织肉瘤对于化疗的敏感性。对化疗敏感的因素包括, 组织学上为纤维肉瘤或脂肪肉瘤、不存在肝转移、高度恶性肿瘤、青年患者等, 对化疗不敏感因素包括, 组织学诊断为平滑肌肉瘤、存在肝转移、低度恶性肿瘤、老年患者。软组织肉瘤化疗的治疗目标是使部分化疗敏感的患者获益, 提高生存率或使转移患者延长生存时间。术前化疗使肿瘤缩小, 以降低手术切除的局部复发率。

#### **【药物临床应用】**

1. 常用化疗药物。

阿霉素是软组织肉瘤化疗中最常用的药物，其单药反应率在15%–35%之间。其他常用的化疗药物包括 IFO（反应率 15%–30%）、氮芥米胺（反应率 20%）。

## 2. 化疗效果。

Cormier 等报道，674 例高度恶性软组织肉瘤中 50%接受了除手术以外的化疗，结果显示辅助化疗的近期作用较为明显。采用阿霉素和 IFO 的意大利研究方案结果显示接受化疗的软组织肉瘤中位无瘤生存及总体生存明显高于对照组。有关滑膜肉瘤以及脂肪肉瘤的研究结果显示，接受阿霉素、IFO 化疗的患者长期生存率明显获得提高。也有少量关于软组织肉瘤接受新辅助化疗的研究，结果显示接受术前化疗患者的 5 年无瘤生存率和总体生存率与对照组无显著差异。

### **《抗肿瘤药物临床应用指导原则》编审专家名单**

组长：顾 晋

编审人员（按姓氏笔画顺序）：

于世英 王 平 石远凯 刘端祺 江泽飞 江 涛 汤小东  
许小平 何小慧 张艳华 李小平 李 荣 沈 琳 周利群  
庞青松 罗荣城 赵连仲 赵继宗 郭 卫 顾 晋 龚 侃  
魏丽惠