



R - A  
I  
T A I V  
C H O P E  
P E C  
C A V

## *Selected Schedules*

百特化疗方案手册

in the Therapy of Malignant Tumors

**Baxter**

## 第 17 版序言

尽管过去 20 年来对于癌症的认知与治疗已有长足进步，癌症仍然是发病率与死亡率的主因之一。此外，世界上因癌症而死亡的病例预计会继续增加，估计死亡人数在 2030 年将来到 1310 万。

人们尝试以文献为基础编纂“选择治疗恶性肿瘤的时程表”，总结影响成年人的多种不同肿瘤的生物学、药理学及多模式治疗选择已超过 30 年。最为广泛使用的治疗 44 种成年人癌症的化疗疗程已全部修订及更新，反映出肿瘤医学的不断进步。

一般的信息和大量引用与时跟进的背景信息的回顾文献也与日俱增。因此次全面更新使内容大幅增加，新版将分为两册：第一部分包括从急性淋巴性白血病到

阴性费城染色体慢性骨髓增生性肿瘤等血液系统恶性肿瘤，而在第二册中则是从肛门癌到子宫颈及阴道癌等实体肿瘤的介绍。

我们希望本书可以持续为全世界读者、肿瘤科医生、外科医生、及放射科医生提供关于成年人癌症的最完整的治疗信息。即使如此，我们仍想强调这样统整编纂的数据，不应也永远不能取代原始研究文献与包括正在进行中的临床试验与实验室研究活动、剂量调整、合并用药、支持性措施、纳入/排除条件等详细细节的其他信息来源。

Klaus Herdrich  
Heinz Weinberger  
2013 年 9 月



Klaus Herdrich 医生  
(电子邮件: [klaus\\_herdrich@baxter.com](mailto:klaus_herdrich@baxter.com))



Heinz Weinberger 医生  
(电子邮件: [heinz\\_weinberger@baxter.com](mailto:heinz_weinberger@baxter.com))

查询更成熟的治疗方案时应谨记，精心设计的临床试验对治疗进步的重要性与临床试验带给适合病人的生存机会。以下列出许多有帮助的组织与研究机构的网站，其信息可供计划与执行临床试验时参考：

|                            |  |
|----------------------------|--|
| 美国肿瘤学会 (ASCO):             | <a href="http://www.asco.org">www.asco.org</a>                     |
| 癌症与白血病 B 组 (CALGB):        | <a href="http://www.calgb.org">www.calgb.org</a>                   |
| Center Watch 临床试验清单服务:     | <a href="http://www.centerwatch.com">www.centerwatch.com</a>       |
| 临床研究 ClinicalTrials 数据库:   | <a href="http://www.clinicaltrials.gov">www.clinicaltrials.gov</a> |
| 美国东部肿瘤协作组 (ECOG):          | <a href="http://www.ecog.org">www.ecog.org</a>                     |
| 欧洲癌症治疗及研究组织 (EORTC):       | <a href="http://www.eortc.be">www.eortc.be</a>                     |
| 美国妇科肿瘤协作组 (GOG):           | <a href="http://www.gog.org">www.gog.org</a>                       |
| 国际癌症治疗及研究网络 (INCTR):       | <a href="http://www.inctr.org">www.inctr.org</a>                   |
| 美国国家癌症研究所 (NCI):           | <a href="http://www.cancer.gov">www.cancer.gov</a>                 |
| 加拿大国家癌症研究所 (NCIC) 临床研究组:   | <a href="http://www.ctg.queensu.ca">www.ctg.queensu.ca</a>         |
| 美国国家乳癌与肠癌手术辅助性治疗计划(NSABP): | <a href="http://www.nsabp.pitt.edu">www.nsabp.pitt.edu</a>         |
| 美国中北部癌症协作组 (NCCTG):        | <a href="http://ncctg.mayo.edu">ncctg.mayo.edu</a>                 |
| OncoLink: 临床试验信息:          | <a href="http://www.oncolink.org">www.oncolink.org</a>             |
| 美国西南部癌症协作组 (SWOG):         | <a href="http://www.swog.org">www.swog.org</a>                     |

欢迎随时就改进本手册提出建议与意见！

# 导 论

## 1. 化疗管理

抗癌化疗药物只能由肿瘤专科医生开具处方。处方应在监督下由经过训练的人员实施。

## 2. 剂量计算与修改

### 2.1 总则 1

除了非常年轻的幼儿患者以外，抗癌药物应以体表面积换算剂量（以计算公式或 Dubois&Dubois 公式换算）而不是体重。

### 2.2 剂量区间

抗癌疗法剂量出现一个新概念叫做剂量区间。静脉注射化疗药物的剂量在预定范围或波段内根据个体上下调整至预定标准剂量（标准剂量与各波段剂量的最大调整差幅为 5%）。<sup>(1)</sup>

## 2.3 卡铂

一些以肾功能为基础的数学公式已被设计用于计算卡铂的初始剂量。使用此公式与以体表面积计算剂量的经验疗法相比，可弥补患者因治疗前肾功能差异所可能导致的剂量不足或剂量过高。<sup>(2-13)</sup>

## 2.4 剂量调整

原则上，骨髓细胞抑制药物的剂量调整建议以血液检查结果为依据：

| 白血球(每 mm <sup>3</sup> ) 和/或 | 血小板(每 mm <sup>3</sup> ) | 剂量(%) |
|-----------------------------|-------------------------|-------|
| 超过 3000                     | 超过 150000               | 100   |
| 2,500-3,000                 | 100,000-150,000         | 75    |
| 2,000-2,500                 | 75,000-100,000          | 50    |
| 小于 2000                     | 小于 75000                | 停止!   |

重新疗程中的剂量减少请参照表格。可选择性的延迟 1 周的疗程以让白血球与血小板回复正常值以投予完整剂量。

若无毒性反应出现可增加原完整剂

量的 25%（在最初 4 至 6 周）。

以下是需要做剂量调整的实验室检查数据：肌酐酸 >1.5 mg%，胆红素 >2 mg%，转胺酶 >2 至 3 倍正常值，碱性磷酸酶 >2 至 3 倍正常值。

## 2.5 最大剂量

对无其他危险因子的患者，以下抗癌药不应超过最大剂量以避免过量器官毒性：

|      |   |                               |
|------|---|-------------------------------|
| 阿霉素  | 450mg/m <sup>2</sup> 至 550mg/m <sup>2</sup> * | (心脏毒性) <sup>(19)</sup>        |
| 泛艾霉素 | 900mg/m <sup>2</sup> 至 1000mg/m <sup>2</sup>  | (心脏毒性) <sup>(18)</sup>        |
| 双羟蒽醌 | 140mg/m <sup>2</sup> 至 160mg/m <sup>2</sup>   | (心脏毒性) <sup>(14,15)</sup>     |
| 博来霉素 | 225 单位/m <sup>2</sup>                         | (肺毒性)                         |
| 丝裂霉素 | 30mg/m <sup>2</sup> 至 60mg/m <sup>2</sup>     | (溶血性尿毒症候群) <sup>(17,20)</sup> |

\* 患者曾接受细胞毒性药物或胸中隔放射线治疗。

\*\*未曾接受过治疗的病人。

小儿及老年病人可能对于蒽环类药物引发的细胞毒性有较高的易感性！<sup>(16,19)</sup>

含有这些药物的疗程没有制定特定的参考最大剂量。

## 2.6 节拍化疗

最近实验及临床研究表明，“节拍化疗”可能导致抗血管生成活性。节拍化疗是指长期在互相靠近且固定的间隔使用相对低剂量的细胞毒性药物，同时不延长停药间隔期。与传统疗法相比这种策略可以降低毒性并减少抗药性肿瘤细胞出现的风险。<sup>(21)</sup>

## 2.7 博来霉素

对博来霉素而言则必须考量其不同特性。根据欧洲药典标载效价为每毫克干粉药物小于 1,500 国际单位 (IU)，然而根据美国药典则是每 1 毫克含有 1.5 至 2.0 单位药物。

当用单位剂量标示博来霉素时，会因

此特性导致明显不真实的 1,000 倍差距。

### 3. 特殊术前用药与合并用药

#### 3.1 异环磷酰胺和其他氧氮磷环类药物 (22-26)

任何采用异环磷酰胺的治疗总是需要同时给予泌尿系统保护药物硫乙磺酸。环磷酰胺或曲磷胺疗法当剂量超过 10 mg/kg (= 400 mg/m<sup>2</sup>) 时也适应并用硫乙磺酸剂。主要危险因子为：先前在小骨盆区域的放射疗法，先前环磷酰胺、异环磷酰胺、或曲磷胺疗法导致的膀胱炎，与泌尿道病史。

##### 静脉输注硫乙磺酸剂

除非有另外规定，硫乙磺酸剂一般使用氧氮磷环类药物剂量的 20% 于成人静脉输注氧氮磷环类药物的起始点（氧氮磷

环类药物开始输注时) 及第 4 和 8 小时。临床使用于儿童的经验表明个案在较短时间间隔使用硫乙磺酸剂 (例如每 3 小时, 硫乙磺酸剂总剂量 = 60 % 氧氮磷环类药物剂量) 是有益的。

采用剂量极高的氧氮磷环类药物疗法时 (如骨髓移植前), 硫乙磺酸总剂量可增加至氧氮磷环类药物剂量的 120% 至 160%。建议于输注起始点使用 (氧氮磷环类药物总剂量的) 20 %, 计算剩余剂量则以注射器持续 24 小时静脉输注。另外, 也可能采用间歇推注: 对于成人, 分别在起始点、4 小时、8 小时给予总剂量的 40%, 或分别在起始点、3 小时、6 小时和 9 小时给予总剂量的 40%。

持续输注异环磷酰胺时, 证据表明在最初 20% 大剂量输注后的起始点 (输注开始时, 时间 0) 给予硫乙磺酸剂是有

益的，接着输注高达 100% 的异环磷酰胺剂量持续膀胱保护作用，直至异环磷酰胺输注结束后 6 至 12 小时。

## 口服硫乙磺酸剂

间歇给予氧氮磷环类药物时：口服氧氮磷环类药物剂量的 40%，具体剂量：根据体重基础向下调整至最为接近整片硫乙磺酸的剂量。需在氧氮磷环类药物给药前 2 小时及给药后第 2 和第 6 小时给予口服硫乙磺酸剂。若原先硫乙磺酸剂是处方于静脉输注，给药前 2 小时的口服剂量需改为起始点的静脉输注。

当将异环磷酰胺用作 24 小时输注时：在合并输注异环磷酰胺和硫乙磺酸结束时，应口服给予硫乙磺酸，并在输注结束后的 2 小时和 6 小时口服给予硫乙磺酸。每次的给药剂量均为异环磷酰胺剂

量的 40 % (w/w)，具体计量：向下调整至最接近整片硫乙磺酸的剂量。

当长期连续输注异环磷酰胺时：在合并输注异环磷酰胺和硫乙磺酸结束时，应口服给予硫乙磺酸，并在输注结束后的 2 小时和 6 小时口服给予硫乙磺酸。所有口服硫乙磺酸剂量均为最后 24 小时内异环磷酰胺剂量的 40 % (w/w)，具体剂量：向下调整至最接近整片硫乙磺酸的剂量。

含有环磷酰胺、异环磷酰胺、或曲磷胺等药物的疗程没有制定特定的硫乙磺酸剂参考剂量。

详细信息请参照仿单及原始发表数据。

含有这些药物的疗程没有制定特定的参考最大剂量。

## 3.2 叶酸拮抗剂

只有在具备亚叶酸抢救条件及血液叶酸拮抗剂监视设施的情况下，方可给予大剂量的叶酸拮抗剂。

## 3.3 紫杉烷类药物

为减少紫杉烷类药物如太平洋紫杉醇的严重过敏反应几率，给药前应需给予迪皮质醇（例如太平洋紫杉醇输注约 12 至 6 小时前口服 20 mg 迪皮质醇），盐酸二苯胺明注射液（例如 50 mg 静脉注射。在太平洋紫杉醇输注前 30 至 60 分钟），甲氯咪胍（例如 300 mg 静脉注射在太平洋紫杉醇输注前 30 至 60 分钟），甲硝味胍（例如 50 mg 静脉注射在太平洋紫杉醇输注前 30 至 60 分钟）。

# 第一章 急性淋巴性白血病 (ALL)

## 1. 一般注意事项 <sup>(1-65)</sup>

急性淋巴性白血病 (ALL) 是一种恶性克隆性干细胞疾病，特征是淋巴细胞在突变的各个阶段发生过度增殖及分化障碍及细胞凋亡缺失。这使得骨髓中的淋巴细胞过量生成，继而替代正常的造血干细胞，由此导致骨髓衰竭。ALL 最常发生于儿童时期，发生于成年阶段的急性白血病的比例约为 20%，每年的发生率约为十万分之一。和其他急性白血病一样，其患者经历的最为常见的症状包括疲劳、出血和反复感染。<sup>(1,46)</sup>

长久以来，年龄被认为可能是 ALL 中最重要的预后因子。除儿童阶段和成年阶段 ALL 在预后方面巨大差异外，年龄对成年阶段的预后情况也具有至关重要

的影响。另外，染色体组型的几种结构方面及数值方面的异常可提供重要的预后信息。结构性染色体变化与中度风险相关，如导致 ETV6/AML1 融合的 t(4;11) 发生 t(12;21) 易位，可能与高风险预后有关。这些异常最常出现于 B 细胞性白血病，而 T 细胞受体基因重排则与 T 细胞性 ALL 有关。高超二倍体作为一种数值性异常，与高风险相关，出现近半套染色体的患者的治疗前景差。诊断时，白细胞计数 (WBC) 是另一个重要的预后因子，几乎每项 ALL 研究均要报告其结果。临床研究中常采用的 B 细胞主观 WBC 阈值为  $30 \times 10^9/L$ ，T 细胞则为  $100 \times 10^9/L$ 。约 70%-75% 的成年 ALL 患者属于 B 细胞型，20%-25% 则属于 T 细胞型，另外成熟 B 细胞型 ALL 或 Burkitt 型 ALL (ALL-L3) 的比例 <5%。基于恶性克

隆生物学、早期治疗响应动力学、患者年龄和新的预后标志物，预后不同的 ALL 患者识别已导致采用各种风险分层疗法。  
(3,11,12,27,30,51,52)

新近诊断的 ALL 患者的预后因子大致分为确诊患者，以及达到完全缓解时才出现显著症状且不同时间点的轻微后遗症 (MRD) 程度已确定的患者。MRD 的测量可反映疾病的生物学评估结果和个体患者的药代动力学和药效动力学评估结果，正在迅速成为 ALL 前瞻性研究的一线手段。血液病理学家必须对 MRD 进行评价，以确定是否需要额外的介入治疗，原因在于 MRD 始终是疾病进展和治疗响应方面最有用的临床指标。  
(5,34,51)

## 成年 ALL 患者的预后因子<sup>(12,51)</sup>

| 因子     | 详细内容  |
|--------|---|
| 诊断时    |   |
| 年龄     | 年龄越大治疗结果越差 – 成年人中，尚无明确的年龄阈值。  |
| 当前 WBC | $>30 \times 10^9/L$ (B 细胞), $>100 \times 10^9/L$ (T 细胞)。                        |
| 免疫分型   | 成年患者中，T-ALL 的治疗结果可能优于 B-ALL CD20 表达与结果欠佳有关                                      |
| 细胞遗传学  | 差：t(9;22)、t(4;11)、t(8;14)、复杂染色体组型、亚二倍体/近三倍体；<br>较好：高超二倍体，del(9q)。               |
| 特定分子   | JAK2  |
| 异常     | IKFZ1<br>PAX5   |
| 疗法响应   |   |
| 类固醇关联  | 对类固醇的响应与响应性结果有明确的儿童 ALL 患者。在成年 ALL 患者中，这种关联的清晰程度和检测程度较差。                        |
| 初始速度响应 | 初始响应迅速 – 4 周内出现 CR 预示着更好的结果。相关验证结果不一致。  |
| 最低残余疾病 | 在方案指定的各时间点上，与 MRD 之间存在明确的关联和在数项研究中的结果：<br>16 周时出现 MRD – 极差；<br>快速清除和持续阴性 – 极有利。 |

针对成年 ALL 患者的疗法大致包括诱导、巩固和中枢神经系统 (CNS) 预防。与儿童 ALL 患者治疗中的戏剧性进展不同（超过 80% 的 5 年存活率），成年 ALL 患者的治疗进展相对较慢，患者的长期无白血病存活率仅为约 40%-50%。虽然初始完整响应 (CR) 比例-目前的定义是基于形态学基础（骨髓中总造血恢复的细胞比例 <5%）-过去的 30 年中，成年 ALL 患者的响应情况已有改善，一线治疗、根治治疗、多药物化疗后可达到 85%-90%，改善治疗结果的主要障碍仍然是首次完全缓解 (CR1) 后的高复发率。

(12,62)

对于B 细胞型 ALL 和 T 细胞型 ALL 的治疗均由数个治疗阶段组成。强化诱导通常以长春花新碱、一种糖皮质激素(去氢可的松或迪皮质醇-后者效力更强

并可穿过血脑屏障) 和一种蒽环类药物(最常用的为道诺霉素或阿霉素)为基础,同时使用或不使用左旋天冬酰胺(通常为大肠杆菌左旋天冬酰胺或聚乙二醇化左旋天冬酰胺)。由于蒽环类药物在成年人中比在儿童中的用量更大,长期骨髓抑制较常见。已明确了诱导过程中获得最大收益时的蒽环类药物强度,而试图通过进一步强化改善治疗结果的研究未能显示更好的治疗结果。<sup>(12,20,56)</sup> 由于观察到高 CR 比例,因此难以证明增加药物能够带来进一步的改善(包括环磷酰胺和阿糖胞苷),但在 T 细胞型 ALL 中例外,这两种药物似乎能够改善 CR 比例、无疾病存活率和总存活率。更好的支持性护理措施,包括在诱导缓解期间使用抗生素和生长因子可在老年 ALL 患者中降低死亡率并改善预后。

在没有采用额外疗法时 – 属于巩固和维持或干细胞移植的持续性化疗 - 在首次缓解时，大部分患者最终仍会复发。不过最佳的缓解后疗法仍有争议。与在诱导缓解期间使用的药物相似的药物，再加上抗代谢物（叶酸拮抗剂、硫醇嘌呤或硫鸟嘌呤）是缓解后化疗的要素。环磷酰胺、大剂量阿糖胞苷和其他药物（包括局部异构酶-II 抑制剂（依托泊苷、替尼泊苷））也已添加。<sup>(12,52)</sup>

由于接近三分之一的成年患者在疾病过程中出现 CNS 白血病，并由此导致各种治疗的长期结果均较差，CNS 预防已被整合入缓解后治疗。相关措施包括鞘内疗法（叶酸拮抗剂、阿糖胞苷、类固醇）、大剂量全身化疗药物（叶酸拮抗剂、[质脂体]阿糖胞苷、左旋天冬酰胺、迪皮质醇）、颅脑照射（由于急性毒性和长期毒性方面

的风险，越来越多地被禁用) 以及上述措施的组合。最近，癌症和白血病组 B (CALGB) 研究 19802 证实，在成年 ALL 患者中，强化全身性、口服及鞘内叶酸拮抗剂量可用 CNS 预防颅脑照射疗法替代。<sup>(12,21,56)</sup>

成功的缓解后治疗之后的长期维持疗法通常维持 18-24 个月，其主体为每日硫醇嘌呤和每周叶酸拮抗剂，常常辅以每月长春花新碱和去氢可的松脉冲。不过目前还没有一项在成年人中进行的以维持疗法的组成和周期为研究对象的研究，治疗方法多年来不曾改变。<sup>(12,52)</sup>

异基因造血细胞转移 (allo-HCT) 是 ALL 患者首次复发后的首选治疗方法，也建议在 CR1 高风险患者中使用。这种疗法在整个化疗期间带来存活率收益，而在某些研究中自体干细胞移植也可能与

移植相关的高死亡率 (TRM) 相关。因此，  
allo-HCT 的优越性必须与更低的毒性相  
权衡。为了降低 TRM 且同时产生移植物  
抗肿瘤效应，已开发出包含减低强度预处  
理 (RIC) 的异基因方案。对于因年龄或共  
病而不适合实施移植的患者，RIC 方案是  
一种合理的选择。<sup>(12,15,19,24,25,35,38,43,45,64)</sup>

在 20%-30% 的成年确诊 ALL 患者中出现费城染色体，t(9;22)。在出现酪  
氨酸激酶抑制剂 (TKIs) 前，**费城染色体**  
**阳性 (Ph+)** 和/或 **BCR-ABL-阳性** ALL  
低，且化疗响应差、缓解期短且存活率差，  
这种情况下，allo-HCT 被认为是目前唯一  
可能的治愈方法。不过在引入甲磺酸伊马  
替尼后治疗结果显著改善，该药物是一种  
选择性 BCR-ABL 酪氨酸激酶抑制剂，在  
与化疗联合使用时，可在>95% 新近确诊  
的 Ph+ ALL 患者中诱导完全的血液学缓

解，且在半数以上的此类病例中，诱导分子缓解。因此，伊马替尼靶向疗法与化疗相结合，代表了目前新近确诊的 Ph+ ALL 患者的标准治疗方法，这使 allo-HCT 得以在大部分（年轻）患者中实施。

(9,12,28,32,38,40,48,49,59,61,63,65) 在伊马替尼失败后，第二代TKIs，如双重 BCR-ABL/SRC 族激酶抑制剂达沙替尼，已在 Ph+ ALL 治疗中表现出显著活性，这类疗法最近已被批准用于该适应症。其他基于 TKI 的疗法，如尼罗替尼和博舒替尼，也已在伊马替尼不耐受或无效的患者治疗中显示出有希望的疗效。已证实上述药物与化疗相结合，在新近确诊的 Ph+ ALL 患者中可有效实现长期缓解。但如复发率较高，对于首次缓解，allo-HCT 被认为是一种更好的治愈性疗法。干细胞移植后分子监视和 TKI 使用的作用是目前正处于活跃状

态的研究领域，正在进行中的多项试验所得的结果将帮助澄清对此类患者的最佳管理模式。基于在以往的 TKI 疗法无效或不耐受的 Ph+ ALL 患者中进行的多中心国际单组 PACE（帕纳替尼Ph ALL 和 CML评价）研究的结果，pan-BCR-ABL 抑制剂帕纳替尼最近已获得 FDA 的批准。  
(7,16,28,31-33,37,47,57,58)

成熟 B 细胞 ALL 通常与 FAB-L3 形态学和基因重排有关，其特点为 Burkitt 淋巴瘤白细胞阶段的特征。但术语“成熟”还曾被用于描述其他有轻链表面免疫球蛋白表达的 B-ALL 罕见病例。<sup>(60)</sup> 各项早期研究证实，在成熟 B 细胞 ALL 患者中 CR 比例更低且缓解周期更短，但引入根据儿科研究调整的短期强化循环疗法使治疗结果显著改善。<sup>(29)</sup> 这项治疗的原则包括合并使用分级高剂量环磷酰胺

或异环磷酰胺、高剂量叶酸拮抗剂、高剂量阿糖胞苷和蒽环类药物（同时使用或不使用依托泊苷），通过侵袭性鞘内疗法，同时给予高剂量全身性叶酸拮抗剂和阿糖胞苷，以预防 CNS 为重点。成熟 B 细胞 ALL 持续维持疗法的作用尚不清楚，未发现异基因或自体干细胞移植有益于首个CR。**Burkitt 淋巴瘤/白血病**被认为是 WHO 基于分子和遗传特点（主要是 *c-myc* 致癌基因的染色体重排）的淋巴疾病分类的单一实体。短期高强度化疗方案（包含侵袭性 CNS 预防）所获得的完全缓解率高达 90%，其总存活率达到 50%-70%。<sup>(4,22,23)</sup>

虽然大多时成年 ALL 患者能够得到缓解，约 40%-50% 的患者，包括面临无已知高风险特征的标准风险患者，仍然出现复发，并与极低的存活率 (<10%) 相

关。部分患者仍然进入第二个 CR，期间的合并用药与初始诱导疗法使用的药物相似，在欧洲和美国方案中，对于二线或三线治疗，Erwinia 左旋天冬酰胺被用作左旋天冬酰胺。<sup>(44)</sup> 对于复发疾病的初始治疗，尚无标准疗法。目前，早期复发阶段异基因移植或后续实现第二个或更晚的 CR 带来持久缓解的最佳机会，预期约 20% 将成为长期存活者。但大部分复发 ALL 的成年患者，无论之前接受何种治疗，都无法通过目前已有的疗法获救。存活的预后因子是复发部位、挽救响应、SCT 表现和年龄。通过优化一线疗法预防复发是实现成年 ALL 患者长期存活的最佳策略。西班牙 PETHEMA 小组报告了基于氯法拉宾的化疗方案的近期数据，该方案可能在 ALL 患者中诱导 CR，但血液学毒性和感染可能限制其在难治患者中

的运用。氯法拉宾作为附加诱导疗法目前正在评价之中。ALL 患者在 allo-HCT 后的复发结果很差，需要建立新的疗法。对于复发患者或至少接受过两种方案治疗的顽固性 T 细胞 ALL/淋巴细胞淋巴瘤患者，目前已有奈拉滨可供其使用。成年的 Ph 阴性复发或顽固性疾病患者中，长春花新碱硫酸盐脂质体注射液可带来 35% 的总响应比例，最近已获 FDA 批准。

(2,8,10,12-14,17,26,39,55)

基于 ALL 分子变化方面的最新理解，已识别出新的靶点，并开发出临床条件下的分子靶向疗法。有希望的多目标靶点新疗法正在开发中，包括 NOTCH 信号旁路、嘌呤核苷磷酸化酶活性、雷帕霉素 (mTOR) 和酪氨酸激酶的哺乳动物靶点。(6,41,53)

ALL 在老年患者（年龄  $\geq 60$  岁）中的特征与在年纪更轻的成年人中所观察到的并无不同，T 细胞 ALL 较低且不利的染色体异常比例较高除外，这两点在老年患者中并未导致差的治疗结果。与毒性相关的死亡率可能是导致老年患者总治疗结果差的主要因素。即使给予高剂量治疗且同时给予强化型支持治疗，老年 ALL 患者的长期存活率通常仍保持在 20% 以下。尽管 CR 比例高且采用 TKI 和最低化疗，老年 Ph+ ALL 患者预后结果仍然很差，显然在这一患者子组中需要改善。（36,42,49,50,54）

由于 ALL 母细胞能够表达多种不同的特异性抗原，如 CD19、CD20、CD22、CD33 和 CD52，已对单克隆抗体靶向子类特异性疗法进行了研究。目前，大部分经验均来自抗 CD20（利妥昔单抗），这种

药物联合化疗已被用于治疗成熟 B-ALL/Burkitt 淋巴瘤。CD19 由于其在 ALL 中极高的表达比例而备受关注。通过双特异性单克隆抗体 blinatumomab, 可将其靶向定位到 CD19 和 CD3。目前还有关于抗 CD52 抗体（阿来组单抗）、抗 CD22（依帕珠单抗）或抗 CD33（吉妥单抗）的规模较小的数项研究或病例报告可供查阅。ALL 单克隆抗体疗法是一种极有希望的靶向疗法，但关于最佳治疗方法的细节，如所需的抗原表达水平、时机、时间安排、剂量和疾病阶段仍需确定<sup>(18)</sup>

**备注：**ALL 治疗极其复杂、具有风险导向性和免疫分型特异性。ALL 治疗应最好由经验丰富且专业的中心和合作小组按现行方案实施。因此，以下条目应仅作为示例。

## 2. 英国医学研究理事会成年患者白血病 工作组和美国东部癌症临床研究合作组 织 (MRC UKALL XII/ECOG) E2993 试 验 (15,66)

### 诱导

#### 第 1 阶段 (第 1 至 4 周)

|        |                         |             |             |
|--------|-------------------------|-------------|-------------|
| 道诺霉素   | 60 mg/m <sup>2</sup>    | i.v.        | d 1,8,15,22 |
| 长春花新碱  | 1.4 mg/m <sup>2</sup>   | i.v.        | d 1,8,15,22 |
| 去氢可的松  | 60 mg/m <sup>2</sup> /d | p.o.        | d 1-28      |
| 左旋天冬酰胺 | 10000 IU/d              | i.v. 或 i.m. | d 17-28     |
| 叶酸拮抗剂  | 12.5 mg                 | i.th.       | d 15        |

#### 第 2 阶段 (第 5 至 8 周)

|       |                         |                   |                            |
|-------|-------------------------|-------------------|----------------------------|
| 环磷酰胺  | 650 mg/m <sup>2</sup>   | i.v.              | d 1,15,29                  |
| 阿糖胞苷  | 75 mg/m <sup>2</sup> /d | i.v.<br>(输注 1 小时) | d 1-4,8-11,<br>15-18,22-25 |
| 巯基嘌呤  | 6 mg/m <sup>2</sup> /d  | p.o.              | d 1-28                     |
| 叶酸拮抗剂 | 12.5 mg                 | i.th.             | d 1,8,15,22                |

如诊断时发现 CNS 白血病，每周给  
予叶酸拮抗剂（鞘内注射）直至脊髓液中  
不再存在母细胞。另外，第 2 阶段内同步  
给予 2400 cGy 颅脑照射和 1200 cGy 脊

髓照射。对于上述 CNS 白血病患者，第2阶段内不再给予鞘内叶酸拮抗剂。

达到完全缓解的患者继续进入研究的强化和缓解后巩固部分。诱导疗法后，安排所有年龄低于 50 岁且具有 HLA 相合同胞的患者接受异基因转移。所有其他患者随机安排其接受自体移植和标准巩固/维持疗法。

## 强化（3个周期）

|        |                        |      |          |
|--------|------------------------|------|----------|
| 叶酸拮抗剂* | 3000 mg/m <sup>2</sup> | i.v. | d 1,8,22 |
| 左旋天冬酰胺 | 10000 IU               | p.o. | d 2,9,23 |

\* 用标准亚叶酸抢救法。

## 巩固

| 第 1 周期 |                          |      |             |
|--------|--------------------------|------|-------------|
| 阿糖胞苷   | 75 mg/m <sup>2</sup> /d  | i.v. | d 1-5       |
| 依托泊苷   | 100 mg/m <sup>2</sup> /d | i.v. | d 1-5       |
| 长春花新碱  | 1.4 mg/m <sup>2</sup>    | i.v. | d 1,8,15,22 |
| 迪皮质醇   | 10 mg/m <sup>2</sup> /d  | p.o. | d 1-28      |

## 第 2 和第 4 周期

|      |                         |      |       |
|------|-------------------------|------|-------|
| 阿糖胞苷 | 75 mg/m <sup>2</sup> d  | i.v. | d 1-5 |
| 依托泊苷 | 100 mg/m <sup>2</sup> d | i.v. | d 1-5 |

分别于第 1 周期后 4 周及第 3 周期后 8 周开始。

## 第 3 周期

|      |                        |      |              |
|------|------------------------|------|--------------|
| 道诺霉素 | 25 mg/m <sup>2</sup>   | i.v. | d 1,8,15,22  |
| 环磷酰胺 | 650 mg/m <sup>2</sup>  | i.v. | d 29         |
| 阿糖胞苷 | 75 mg/m <sup>2</sup> d | i.v. | d 1-34,38-41 |
| 硫鸟嘌呤 | 60 mg/m <sup>2</sup> d | p.o. | d 29-42      |

于第 2 周期后 4 周开始。

## 维持

|       |                        |             |               |
|-------|------------------------|-------------|---------------|
| 长春花新碱 | 1.4 mg/m <sup>2</sup>  | i.v.        | 每 3 个月        |
| 去氢可的松 | 60 mg/m <sup>2</sup> d | p.o.        | d 1-5, 每 3 个月 |
| 硫醇嘌呤  | 75 mg/m <sup>2</sup>   | p.o.        | 每日            |
| 叶酸拮抗剂 | 20 mg/m <sup>2</sup>   | p.o. 或 i.v. | 每周            |

自强化疗法开始后共维持 2.5 年。

## 3. 成年急性淋巴细胞性白血病

(GRAALL) 2003 研究项目研究组<sup>(67)</sup>

## 缓解诱导

### 皮质激素预治疗阶段

|       |                        |             |           |
|-------|------------------------|-------------|-----------|
| 去氢可的松 | 60 mg/m <sup>2</sup> d | i.v. 或 p.o. | d -7 至 -1 |
| 叶酸拮抗剂 | 15 mg/d                | i.th.       | d -7 至 -4 |

## 诱导疗程

|        |                        |             |                              |
|--------|------------------------|-------------|------------------------------|
| 道诺霉素   | 50 mg/m <sup>2</sup> d | i.v.        | d 1-3 和                      |
|        | 30 mg/m <sup>2</sup>   | i.v.        | d 15,16                      |
| 长春花新碱  | 2 mg                   | i.v.        | d 1,8,15,22                  |
| 去氢可的松  | 60 mg/m <sup>2</sup> d | i.v. 或 p.o. | d 1-14                       |
| 左旋天冬酰胺 | 6000 IU/m <sup>2</sup> | i.v. 或 i.m. | d 8,10,12,20,<br>22,24,26,28 |
| 环磷酰胺   | 750 mg/m <sup>2</sup>  | i.v.        | d 1,15 <sup>a</sup>          |

注射白血球生长激素。

## 挽救疗程

|      |                               |      |       |
|------|-------------------------------|------|-------|
| 艾达霉素 | 12 mg/m <sup>2</sup> d        | i.v. | d 1-3 |
| 阿糖胞苷 | 2000 mg/m <sup>2</sup> (每日两次) | i.v. | d 1-4 |

注射白血球生长激素。

## 巩固停药

### 停药 1、4 和 7

|        |                               |             |       |
|--------|-------------------------------|-------------|-------|
| 迪皮质醇   | 10 mg (每日两次)                  | i.v. 或 p.o. | d 1,2 |
| 阿糖胞苷   | 2000 mg/m <sup>2</sup> (每日两次) | i.v.        | d 1,2 |
| 左旋天冬酰胺 | 10000 IU/m <sup>2</sup>       | i.v. 或 i.m. | d 3   |

注射白血球生长激素。

### 停药 2、5 和 8

|        |                         |             |         |
|--------|-------------------------|-------------|---------|
| 长春花新碱  | 2 mg                    | i.v.        | d 15    |
| 叶酸拮抗剂  | 3000 mg/m <sup>2</sup>  | i.v. (连续输注) | d 15    |
| 左旋天冬酰胺 | 10000 IU/m <sup>2</sup> | i.v. 或 i.m. | d 16    |
| 硫醇嘌呤   | 60 mg/m <sup>2</sup>    | p.o.        | d 15-21 |

注射白血球生长激素。

## 停药 3、6 和 9

|       |                       |      |         |
|-------|-----------------------|------|---------|
| 环磷酰胺  | 500 mg/m <sup>2</sup> | i.v. | d 29,30 |
| 依托泊苷  | 75 mg/m <sup>2</sup>  | i.v. | d 29,30 |
| 叶酸拮抗剂 | 25 mg/m <sup>2</sup>  | i.v. | d 29    |

注射白血球生长激素。

## 晚期强化（巩固停药 6 和 7 之间）

### 对于首次诱导疗程后处于 CR 状态的患者

|        |                              |             |                        |
|--------|------------------------------|-------------|------------------------|
| 去氢可的松  | 60 mg/m <sup>2</sup> /d      | i.v. 或 p.o. | d 1-14                 |
| 道诺霉素   | 30 mg/m <sup>2</sup> /d      | i.v.        | d 1-3                  |
| 长春花新碱  | 2 mg                         | i.v.        | d 1,8,15               |
| 左旋天冬酰胺 | 6000 IU/m <sup>2</sup>       | i.v.        | d 8,10,12,<br>18,20,22 |
| 环磷酰胺   | 500 mg/m <sup>2</sup> (每日两次) | i.v.        | d 15                   |

注射白血球生长激素。

### 对于挽救疗程后处于 CR 状态的患者

|      |                               |      |       |
|------|-------------------------------|------|-------|
| 艾达霉素 | 9 mg/m <sup>2</sup> /d        | i.v. | d 1-3 |
| 阿糖胞苷 | 2000 mg/m <sup>2</sup> (每日两次) | i.v. | d 1-4 |

注射白血球生长激素。

## 维持疗法

|       |                         |      |                    |
|-------|-------------------------|------|--------------------|
| 去氢可的松 | 40 mg/m <sup>2</sup> /d | p.o. | d 1-7 <sup>b</sup> |
| 长春花新碱 | 2 mg                    | i.v. | d 1 <sup>b</sup>   |
| 叶酸拮抗剂 | 25 mg/m <sup>2</sup>    | p.o. | 每周 <sup>c</sup>    |
| 硫醇嘌呤  | 60 mg/m <sup>2</sup>    | p.o. | 每日 <sup>c</sup>    |

# CNS 疗法

## 预防

|         |  |       |   |
|---------|--|-------|---|
| 叶酸拮抗剂   | 15 mg/d  | i.th. | d |
| 阿糖胞苷    | 40 mg/d  | i.th. | d |
| 甲基培尼皮质醇 | 40mg/d   | i.th. | d |
| 颅脑照射    | 维持疗法开始前 18 Gy；<br>照射期间硫醇嘌呤 60 mg/m <sup>2</sup> /d |       |   |

## 初始 CNS 受累患者的治疗

|         |   |       |   |
|---------|---|-------|---|
| 叶酸拮抗剂   | 15 mg/d   | i.th. | e |
| 阿糖胞苷    | 40 mg/d   | i.th. | e |
| 甲基培尼皮质醇 | 40 mg/d   | i.th. | e |
| 颅脑照射    | SCT 前 15 Gy 或维持疗法开始前 24 Gy；<br>照射期间硫醇嘌呤 60 mg/m <sup>2</sup> /d |       |   |

<sup>a</sup> 只适用于早期响应良好者。d 1 环磷酰胺 750 mg/m<sup>2</sup> 后，早期响应差者在 d 15 和 d 16 接受环磷酰胺 500 mg/m<sup>2</sup> (每日两次)。

<sup>b</sup> 每月，持续 12 个月。

<sup>c</sup> 持续 24 个月。

<sup>d</sup> 1个，诱导的 d 1 和 d 8; 1 个，每个巩固停药序列的 d 29; 1个，晚期强化的 d 1。

<sup>e</sup> 8个，诱导的 d -7 和 d 21 之间; 4 个，头两次巩固停药期间; 1 个，巩固停药 3 和 6 的 d 29。

## 4. Programa para el Estudio de la Terapéutica en Hemopatía Maligna (PETHEMA) ALL-93 研究<sup>(68)</sup>

### 诱导 (第 1 至 6 周)

|        |                             |            |                        |
|--------|-----------------------------|------------|------------------------|
| 道诺霉素   | 30 mg/m <sup>2</sup>        | i.v.       | d 1,8,15,22            |
| 长春花新碱  | 2 mg                        | i.v.       | d 1,8,15,22            |
| 去氢可的松  | 60 mg/m <sup>2</sup> /d     | i.v.或 p.o. | d 1-28,29-33,<br>34-38 |
| 左旋天冬酰胺 | 10000 IU/m <sup>2</sup> / 天 | i.v.       | d 16-20,23-27          |
| 环磷酰胺   | 1000 mg/m <sup>2</sup>      | i.v.       | d 36                   |

### 早期强化 -1 (第 7、8 周)

|        |                                  |            |                                      |
|--------|----------------------------------|------------|--------------------------------------|
| 长春花新碱  | 2 mg                             | i.v.       | d 1,8                                |
| 迪皮质醇   | 20 mg/m <sup>2</sup> /d          | i.v.或 p.o. | d 1-5, 接着<br>d 6-8 逐渐减药 <sup>a</sup> |
| 叶酸拮抗剂  | 3000 mg/m <sup>2</sup>           | i.v.       | d 1                                  |
| 阿糖胞苷   | 2000 mg/m <sup>2</sup><br>(每日两次) | i.v.       | d 5                                  |
| 左旋天冬酰胺 | 25000 IU/m <sup>2</sup>          | i.v.或 i.m. | d 5                                  |
| 硫醇嘌呤   | 100 mg/m <sup>2</sup> /d         | p.o.       | d 1-5                                |

## **早期强化 -2 (第 11、12 周)**

|        |                         |            |                                      |
|--------|-------------------------|------------|--------------------------------------|
| 长春花新碱  | 2 mg                    | i.v.       | d 1,8                                |
| 迪皮质醇   | 20 mg/m <sup>2</sup> d  | i.v.或 p.o. | d 1-5, 接着<br>d 6-8 逐渐减药 <sup>a</sup> |
| 叶酸拮抗剂  | 3000 mg/m <sup>2</sup>  | i.v.       | d 1                                  |
| 环磷酰胺   | 150 mg/m <sup>2</sup> d | i.v.       | d 1-5                                |
| 左旋天冬酰胺 | 25000 IU/m <sup>2</sup> | i.v.或 i.m. | d 5                                  |
| 双羟蒽醌   | 12 mg/m <sup>2</sup>    | i.v.       | d 5                                  |

## **早期强化 -3 (第 15、16 周)**

|        |                                  |            |                                      |
|--------|----------------------------------|------------|--------------------------------------|
| 迪皮质醇   | 20 mg/m <sup>2</sup> d           | i.v.或 p.o. | d 1-5, 接着<br>d 6-8 逐渐减药 <sup>a</sup> |
| 阿糖胞苷   | 2000 mg/m <sup>2</sup><br>(每日两次) | i.v.       | d 1,2                                |
| 替尼泊苷   | 150 mg/m <sup>2</sup>            | i.v.       | d 3,4                                |
| 左旋天冬酰胺 | 25000 IU/m <sup>2</sup>          | i.v.或 i.m. | d 5                                  |

## **延迟强化 -1 (第 19、20 周) <sup>b</sup>**

同早期强化 -1。

## **延迟强化 -2 (第 23、24 周) <sup>b</sup>**

同早期强化 -2。

## **延迟强化 -3 (第 27、28 周) <sup>b</sup>**

同早期强化 -3。

## 维持（第 31 至 104 周）<sup>b</sup>

|       |                      |      |    |
|-------|----------------------|------|----|
| 硫醇嘌呤  | 60 mg/m <sup>2</sup> | p.o. | 每日 |
| 叶酸拮抗剂 | 15 mg/m <sup>2</sup> | i.m. | 每周 |

CNS 预防（所有药物鞘内注射）：叶酸拮抗剂（15 mg）、阿糖胞苷（30 mg）、氢化可的松（20 mg），d 1, 28, 49, 77, 105, 175, 203, 231, 259, 287, 315。

<sup>a</sup> 10 mg/m<sup>2</sup>, d 6, 5 mg/m<sup>2</sup>, d 7, 2.5 mg/m<sup>2</sup>, d 8。

<sup>b</sup> 只适用于随机接受化疗的患者。

## 5. 荷兰-比利时血液学和肿瘤学合作试验组 (HOVON) 37 ALL 研究<sup>(69)</sup>

### 预治疗阶段

|       |         |      |       |
|-------|---------|------|-------|
| 去氢可的松 | 25 mg/d | p.o. | d 1-5 |
|-------|---------|------|-------|

### 诱导

#### 周期 I (第 1 周)

|        |                                      |                     |                  |
|--------|--------------------------------------|---------------------|------------------|
| 道诺霉素   | 45 mg/m <sup>2</sup>                 | i.v. (推注)           | d 1,8,15,22      |
| 长春花新碱  | 1.5 mg/m <sup>2</sup><br>(最大剂量 2 mg) | i.v. (推注)           | d 1,8,15,22      |
| 去氢可的松  | 60 mg/m <sup>2</sup> /d              | p.o. d 1-28, 随后逐渐减量 |                  |
| 左旋天冬酰胺 | 5000 IU/m <sup>2</sup> /天            | i.v. (输注 30 分钟)     | d 15-28          |
| 叶酸拮抗剂  | 15 mg/d                              | i.th.               | 3 次 <sup>a</sup> |
| 去氢可的松  | 25 mg/d                              | i.th.               | 3 次 <sup>a</sup> |

## 周期 II (第 6 周)

|       |                                 |                |                    |
|-------|---------------------------------|----------------|--------------------|
| 阿糖胞苷  | 3000mg/m <sup>2</sup><br>(每日两次) | i.v. (输注 3 小时) | d 1-4              |
| 双羟蒽醌  | 10 mg/m <sup>2</sup> /d         | i.v. (输注 3 小时) | d 3-5 <sup>b</sup> |
| 叶酸拮抗剂 | 15 mg/d                         | i.th.          | 1 次                |
| 去氢可的松 | 25 mg/d                         | i.th.          | 1 次                |

## 周期 III (第 12 周)

|                   |                         |                 |             |
|-------------------|-------------------------|-----------------|-------------|
| 道诺霉素 <sup>c</sup> | 1500 mg/m <sup>2</sup>  | i.v. (输注 60 分钟) | d 1,15      |
| 左旋天冬酰胺            | 10000 IU/m <sup>2</sup> | i.v.            | d 2,16      |
| 硫醇嘌呤              | 25 mg/m <sup>2</sup> /d | p.o.            | d 1-5,15-19 |
| 叶酸拮抗剂             | 15 mg/d                 | i.th.           | 1 次         |
| 去氢可的松             | 25 mg/d                 | i.th.           | 1 次         |

## 巩固

如发现 HLA 匹配同胞捐献者，计划让患者接受自体 SCT 或自体 SCT。另外，具有高风险特征的患者，包括 t(9;22)、t(4;11) 或 t(1;19) 及缺乏同胞捐献者，如能识别出 9 个或 10 个以上 HLA 匹配无亲缘关系的捐献者，适宜接受无亲缘关系捐献者 SCT。另外，自体移植 SCT 后处于 CR 状态的患者随机安排继续接受

维持治疗或不再继续接受治疗。

## 维持

|       |                      |      |    |
|-------|----------------------|------|----|
| 硫醇嘌呤  | 60 mg/m <sup>2</sup> | p.o. | 每日 |
| 叶酸拮抗剂 | 20 mg/m <sup>2</sup> | p.o. | 每周 |

至长 1 年或直至复发。

<sup>a</sup> 第 1 次，第 1 周内，第 2 次和第 3 次，恢复期。

<sup>b</sup> 阿糖胞昔前，第 3 和第 4 天。

<sup>c</sup> 采用 leucovirin 抢救。

## 6. 北意大利白血病小组 (NILG) ALL 09/00 研究 <sup>(70)</sup>

### 预治疗阶段（只适用于 T-ALL）

|       |                             |             |           |
|-------|-----------------------------|-------------|-----------|
| 环磷酰胺  | 300 mg/m <sup>2</sup> /d    | i.v.        | d -3 to 0 |
| 去氢可的松 | 20 mg/m <sup>2</sup> (每日两次) | i.v. 或 p.o. | d -3 to 0 |

### 诱导/巩固

| 第 1 周期 (d 1 开始) |  |                            |                    |        |
|-----------------|--|----------------------------|--------------------|--------|
| 艾达霉素            | 10 mg/m <sup>2</sup>                                     | i.v.                       | d 1,2              |        |
| 长春花新碱           | 2 mg   | i.v.                       | d 1,8,15           |        |
| 去氢可的松           | 30mg/m <sup>2</sup> (每日两次)<br>20mg/m <sup>2</sup> (每日两次) | i.v. 或 p.o.<br>i.v. 或 p.o. | d 1-7 和<br>d 8-15  | 随后逐渐减量 |
| 左旋天冬酰胺          | 6000 IU/m <sup>2</sup>                                   | i.v.                       | d 8,10,12,14,16,18 |        |
| 注射白血球生长激素。      |  |                            |                    |        |

## 第 2 周期 (d 28 开始)、第 3 周期 (d 49 开始)、第 5 周期 (d 91 开始) 以及第 6 周期 (d 115 开始)

|       |                       |             |       |
|-------|-----------------------|-------------|-------|
| 艾达霉素  | 12 mg/m <sup>2</sup>  | i.v.        | d 1,2 |
| 长春花新碱 | 2 mg                  | i.v.        | d 1   |
| 环磷酰胺  | 750 mg/m <sup>2</sup> | i.v.        | d 2   |
| 迪皮质醇  | 4 mg (每日两次)           | i.v. 或 p.o. | d 1-4 |

注射白血球生长激素。

## 第 4 周期 (d 70 开始) 以及第 7 周期 (d 133 开始)

|                    |                                  |                   |       |
|--------------------|----------------------------------|-------------------|-------|
| 叶酸拮抗剂 <sup>b</sup> | 1500 mg/m <sup>2</sup>           | i.v. <sup>c</sup> | d 1   |
| 阿糖胞苷               | 2000 mg/m <sup>2</sup><br>(每日两次) | i.v.              | d 2,3 |
| 去氢可的松              | 40 mg (每日两次)                     | p.o.              | d 1-3 |

注射白血球生长激素。

## 第 8 周期 (d 154 开始)

|       |                                |      |        |
|-------|--------------------------------|------|--------|
| 艾达霉素  | 6 mg/m <sup>2</sup>            | i.v. | d 1,8  |
| 长春花新碱 | 1 mg/m <sup>2</sup>            | i.v. | d 1,8  |
| 去氢可的松 | 20 mg/m <sup>2</sup><br>(每日两次) | p.o. | d 1-15 |

# 维持

|       |                                |             |  |
|-------|--------------------------------|-------------|--|
| 环磷酰胺  | 100 mg/m <sup>2</sup> d        | p.o.        | d 1-4 (第 1、3、5、7、9、11 个月)                    |
| 长春花新碱 | 1 mg/m <sup>2</sup>            | i.v.        | d 1  |
| 去氢可的松 | 20 mg/m <sup>2</sup><br>(每日两次) | p.o.        | d 1-5 (第 2、4、6、8、10、12 个月)                   |
| 硫醇嘌呤  | 75 mg/m <sup>2</sup> d         | p.o.        | d 8-28 (第 1 至 12 个月) 和 d 1-28 (第 13 至 24 个月) |
| 叶酸拮抗剂 | 30 mg                          | p.o. 或 i.m. | 每周<br>(第 1 至 24 个月)                          |

# CNS 预防

|       |           |       |   |
|-------|-----------|-------|---|
| 叶酸拮抗剂 | 12.5 mg/d | i.th. | e |
| 阿糖胞苷  | 50 mg/d   | i.th. | e |
| 去氢可的松 | 40 mg/d   | i.th. | e |

<sup>a</sup> 10 mg/m<sup>2</sup>, 第 5 和第 6 周期。

<sup>b</sup> 采用 leucovorin 抢救。

<sup>c</sup> 20% 第 1 小时, 80% 超过 23 小时。

<sup>d</sup> 1200 mg/m<sup>2</sup>, 如叶酸拮抗剂血浆浓度 >25 mM。

<sup>e</sup> 第 1 周期的 d 2 和 d 16; 第 2 周期的 d 2 和 d 9; 第 3、5、6 和 8 周期的 d 2; 第 1、3、5 和 7 维持周期的 d 1。

# 7. M.D. Anderson 癌症中心 Hyper-CVAD 方案 (71)

## 剂量强化阶段

### 疗程 1、3、5 和 7

|                     |                       |                   |             |
|---------------------|-----------------------|-------------------|-------------|
| 环磷酰胺                | 300 mg/m <sup>2</sup> | i.v.(输注 2 至 3 小时) | d 1-3       |
| (每日两次) 采用硫乙磺酸泌尿系统保护 |                       |                   |             |
| 长春花新碱               | 2 mg                  | i.v.              | d 4,11      |
| 阿霉素                 | 50 mg/m <sup>2</sup>  | i.v. (输注 2 小时)    | d 4         |
| 迪皮质醇                | 40 mg/d               | i.v. 或 p.o.       | d 1-4,11-14 |

### 第 2、4、6 和 8 疗程

|                    |                        |                |       |
|--------------------|------------------------|----------------|-------|
| 叶酸拮抗剂 <sup>a</sup> | 1000 mg/m <sup>2</sup> | i.v.(输注 24 小时) | d 1   |
| 阿糖胞苷               | 3000mg/m <sup>2</sup>  | i.v. (输注 2 小时) | d 2,3 |
| (每日两次)             |                        |                |       |

甲基培尼皮质醇 50 mg(每日两次) i.v. d 1-3

所有疗程采用注射白血球生长激素，每 3 周重复 1 次（或如计数结果恢复情况允许，每 2 周重复 1 次）。

## CNS 预防

|       |                    |       |     |
|-------|--------------------|-------|-----|
| 叶酸拮抗剂 | 12 mg <sup>b</sup> | i.th. | d 2 |
| 阿糖胞苷  | 100 mg             | i.th. | d 8 |

所有 8 个疗程中的每个疗程。

CNS 疾病高风险患者（乳酸脱氢酶水平 $>600\text{U/L}$ ），或增殖指数  $\geq 14\%$  接受 16 次鞘内注射治疗。低风险患者接受 4 次，风险未知的患者接受 8 次鞘内注射治疗。

## 维持

|       |                        |                   |                           |
|-------|------------------------|-------------------|---------------------------|
| 硫醇嘌呤  | 1000 mg/m <sup>2</sup> | i.v.<br>(输注 1 小时) | 每日 5 次<br>每月              |
| 叶酸拮抗剂 | 10 mg/m <sup>2</sup>   | i.v.<br>(输注 1 小时) | 每日 5 次<br>每月 <sup>c</sup> |
| 长春花新碱 | 2 mg                   | i.v.              | 每月                        |
| 去氢可的松 | 200 mg/d               | p.o.              | 每日 5 次，每月 <sup>d</sup>    |

除适合接受 allo-SCT 的成熟 B-ALL 患者和 Ph+ ALL 患者之外。

<sup>a</sup> 采用亚叶酸钙抢救。

<sup>b</sup> 6 mg，经奥马耶贮器。

<sup>c</sup> 采用硫醇嘌呤。

<sup>d</sup> 采用长春花新碱。

## 进一步 hyper-CVAD 治疗：<sup>(72-76)</sup>

Hyper-CVAD 附加利妥昔单抗（成年 Burkitt 和 Burkitt 型淋巴瘤/白血病）<sup>(75)</sup> 或改良 hyper-CVAD 方案附加利妥昔单

抗（阴性费城染色体前 B 急性 ALL）<sup>(74)</sup>  
可能改善治疗结果。

已发现 hyper-CVAD 和高活性抗后  
病毒疗法 (HAART) 的组合与 AIDS 相  
关 Burkitt 淋巴瘤 / 白血病患者的长期  
存活相关。<sup>(76)</sup>

## 8. 德国多中心 ALL (GMALL) 工作组 06/99 和 07/03 试验<sup>(77)</sup>

由基于药物（迪皮质醇、环磷酰胺、  
长春花新碱、道诺霉素、叶酸拮抗剂、左  
旋天冬酰胺、阿糖胞苷、硫醇嘌呤、依托  
泊苷和替尼泊苷）的诱导、重复诱导和 6  
个为期1年的巩固疗法周期组成的针对标  
准风险患者的治疗。建议的维持疗法包含  
类似于巩固周期的可选药物组合及持续  
52 周的中间用药（硫醇嘌呤 + 叶酸拮抗  
剂）。如需了解更多细节，请参考文献。

## 9. 费城染色体阳性的 ALL<sup>(7,78-84)</sup>

### 9.1 甲磺酸伊马替尼<sup>(78-81)</sup>

#### 9.1.1 Gruppo Italiano Malattie EMatologiche dell'Adulto(GIMEMA)LAL0201-B 方案<sup>(78)</sup>

|      |          |      |        |
|------|----------|------|--------|
| 伊马替尼 | 800 mg/d | p.o. | d 1-45 |
|------|----------|------|--------|

患者接受为期 7 天的类固醇预治疗（去氢可的松，剂量自 10 至 40 mg/m<sup>2</sup>/p.o., 每日）起增加）和相关类固醇（去氢可的松 40 mg/m<sup>2</sup>/d (p.o., d 1-45)。

#### 9.1.2 基于 NILG ALL 09/00 的方案<sup>(79)</sup>

|      |          |      |        |
|------|----------|------|--------|
| 伊马替尼 | 600 mg/d | p.o. | 连续 7 天 |
|------|----------|------|--------|

修订 NILG ALL 09/00 方案，在每个化疗疗程中添加伊马替尼 imatinib，化疗前 3 天开始。

## 9.1.3 PETHEMA and Grupo Español de Trasplante Hemopoyético (GETH) CSTIBES02 试验<sup>(80)</sup>

### 缓解诱导

|       |                                       |                |        |
|-------|---------------------------------------|----------------|--------|
| 伊马替尼  | 400 mg/d                              | p.o.           | d 1-14 |
| 长春花新碱 | 1.5mg/m <sup>2</sup> (最大剂量<br>量 2 mg) | i.v.           | d 1,8  |
| 道诺霉素  | 60 mg/m <sup>2</sup>                  | i.v. (输注 1 小时) | d 1,8  |
| 去氢可的松 | 60 mg/m <sup>2</sup> /d               | i.v. 或 p.o.    | d 1,14 |

第 1 天进行中枢神经系统预防性治疗。

### 标准反应

|       |                                     |               |         |
|-------|-------------------------------------|---------------|---------|
| 伊马替尼  | 400 mg/d                            | p.o.          | d 15-18 |
| 长春花新碱 | 1.5mg/m <sup>2</sup><br>(最大剂量 2 mg) | i.v.          | d 15,22 |
| 道诺霉素  | 60 mg/m <sup>2</sup>                | i.v.(输注 1 小时) | d 15,22 |
| 去氢可的松 | 60 mg/m <sup>2</sup> /d             | i.v. 或 p.o.   | d 15,18 |

第 21 天做中枢神经系统预防

### 慢反应

|      |                                 |      |         |
|------|---------------------------------|------|---------|
| 伊马替尼 | 400 mg/d                        | p.o. | d 15-18 |
| 米托蒽醌 | 12 mg/m <sup>2</sup> /d         | i.v. | d 15-17 |
| 阿糖胞苷 | 1000 mg/m <sup>2</sup> (b.i.d.) | i.v. | d 18,19 |

第 21 天做中枢神经系统预防

## 巩固治疗 1 (C1)

|      |                                 |                 |                       |
|------|---------------------------------|-----------------|-----------------------|
| 伊马替尼 | 400 mg/d                        | p.o.            | 从第 1 天<br>至 C2 期      |
| 巯嘌呤  | 50 mg/m <sup>2</sup> /d         | p.o.            | d 1-7,<br>28-35,56-63 |
| 甲氨蝶呤 | 1500 mg/m <sup>2</sup>          | i.v. (输注 24 小时) | d 1,28,56             |
| 替尼泊昔 | 150 mg/m <sup>2</sup><br>(每日两次) | i.v.            | d 14,42               |
| 阿糖胞苷 | 500 mg/m <sup>2</sup><br>(每日两次) | i.v.            | d 14,15,<br>42,43     |

第 1、28 和 56 天进行中枢神经系统预防性治疗。

## 巩固治疗 2 (C2)

|       |   |                            |                     |
|-------|---|----------------------------|---------------------|
| 伊马替尼  | 400 mg/d  | p.o.                       | 从第 1 天<br>至 SCT 期   |
| 地塞米松  | 10 mg/m <sup>2</sup> /d<br>5 mg/m <sup>2</sup> /d | i.v. 或 p.o.<br>i.v. 或 p.o. | d 1-14 和<br>d 15-21 |
| 长春花新碱 | 1.5 mg/m <sup>2</sup><br>(最大剂量 2mg)               | i.v.                       | d 1,8,15            |
| 道诺霉素  | 30 mg/m <sup>2</sup>                              | i.v. (输注 1 小时)             | d 1,2,8,9           |
| 环磷酰胺  | 600 mg/m <sup>2</sup>                             | i.v.                       | d 1,15              |

第 1 和 21 天进行中枢神经系统预防性治疗。

## 中枢神经系统预防

|       |         |       |
|-------|---------|-------|
| 叶酸拮抗剂 | 15 mg/d | i.th. |
| 阿糖胞苷  | 40 mg/d | i.th. |
| 氢化可的松 | 20 mg/d | i.th. |

<sup>a</sup> 60 岁及以上患者剂量为 500 mg/m<sup>2</sup>

<sup>b</sup> 60 岁及以上患者剂量为 750 mg/m<sup>2</sup>。

## 9.1.4 PETHEMA ALL-Ph-08试验 <sup>(81)</sup>

|      |          |      |    |
|------|----------|------|----|
| 伊马替尼 | 600 mg/d | p.o. | 每日 |
|------|----------|------|----|

ALL-Ph-08 试验基于 CSTIBES02 试验的方案进行，其中伊马替尼剂量增加至 600 mg/d，巩固治疗减少至 1 个周期（与 CSTIBES02 试验中的 C1 期相同），细胞毒药物的累积剂量显著降低（长春新碱降低 43%，柔红霉素降低 50%），而甲氨蝶呤、阿糖胞苷和泼尼松的累积剂量则保持不变。有关详细信息，请参见参考文献。

## 9.2 达沙替尼 <sup>(82-84)</sup>

### GIMEMA LAL1205 方案<sup>(82)</sup>

|      |                                     |            |                               |
|------|-------------------------------------|------------|-------------------------------|
| 达沙替尼 | 70 mg（每日两次）                         | p.o.       | 用药 84 天                       |
| 泼尼松  | 60 mg/m <sup>2</sup> d <sup>a</sup> | i.v.或 p.o. | d 1-24<br>随后逐渐减量 <sup>b</sup> |

第 22 和 43 天给予甲氨蝶呤 (i.th.)。

<sup>a</sup> 最大剂量每日 120 mg。

<sup>b</sup> 第 32 天停药。

## 或 (83,84)

|      |                   |         |
|------|-------------------|---------|
| 达沙替尼 | 70 mg (每日两次) p.o. | 每日用药* 或 |
|      | 140 mg p.o.       | 每日      |

\* 后续治疗周期中可根据疗效和毒性增加剂量（至 100 mg b.i.d.）或减小剂量（至 40 mg b.i.d.）。

## 9.3 帕纳替尼 <sup>(7)</sup>

|                |            |    |
|----------------|------------|----|
| 帕纳替尼 Ponatinib | 45 mg p.o. | 每日 |
|----------------|------------|----|

与食物同服或不与食物同服。

## 10. 急性 T 细胞型淋巴细胞白血病 <sup>(85,86)</sup>

### 奈拉滨（三线治疗）<sup>(85,86)</sup>

|     |                        |                |         |
|-----|------------------------|----------------|---------|
| 奈拉滨 | 1500 mg/m <sup>2</sup> | i.v. (输注 2 小时) | d 1,3,5 |
|-----|------------------------|----------------|---------|

如果发现残留白血病，可于 3 至 4 周后再给予一个疗程的治疗，完全缓解期患者可再接受两个疗程的巩固治疗。

## 11. 费城染色体阴性急性淋巴细胞白血病 <sup>(87)</sup>

### 硫酸长春新碱脂质体（二线治疗）<sup>(87)</sup>

|             |                        |      |                            |
|-------------|------------------------|------|----------------------------|
| 长春新碱<br>脂质体 | 2.25 mg/m <sup>2</sup> | i.v. | d 1,8,15,22<br>(输注 60 分钟*) |
|-------------|------------------------|------|----------------------------|

每四周重复一次，直至出现治疗反应、白血病进展、出现毒性或者决定采用疗法（如：HCT）。

\* 通过外周或中央静脉输入。

# 第二章 急性骨髓性白血病 (AML)

## 1. 概述 (1-97)

急性髓性白血病 (AML) 是指一组相关的异质性造血细胞恶性肿瘤，是成人最常见的白血病类型之一。AML 发病率随年龄急剧升高，中位诊断年龄为 67 岁。AML 的特点是：造血前体细胞由于染色体重排和/或各种基因突变通过多个步骤发生克隆转化，自毁率降低，细胞分化停滞。多数情况下骨髓和外周血中白细胞增多，以未成熟细胞为主，主要为原始细胞。未成熟细胞聚集在骨髓中，取代了正常的造血细胞，导致功能性骨髓功能不全，继而导致出血、贫血和感染。AML 可由接触电离辐射或药物所致；患者通常没有明确的致癌物接触史。 (28,37,55,67,92)

AML 可根据 FAB (美英法协作组)

分类法按照形态分为 FAB-M0 至 FAB-M7 几个亚型。细胞化学、免疫表型分型，特别是细胞遗传学/分子遗传学技术都是做出正确诊断的重要手段。<sup>(92)</sup>

## AML 的 WHO 分类<sup>(摘自参考文献 92)</sup>

### AML 伴有重现性遗传异常

- AML 伴有 t(8;21)(q22;q22); AML1/ETO
- AML 伴有 inv(16)(p13;q22) 或 t(16;16)(p13;q22); CBF $\beta$ /MYH11
- 急性早幼粒细胞白血病伴有 t(15;17)(q22;q12); PML/RAR $\alpha$  (FAB 分型: M3 和 M3v)
- AML 伴有 11q23 畸变; MLL/XX 重排

### AML 伴多系增生异常

- 无 MDS 病史的 AML
- 有 MDS 病史的 AML

### 治疗相关性 AML 和 MDS

- 烷化剂治疗后发生的 AML
- 拓朴异构酶抑制剂治疗后发生的 AML
- 其他类型

### 无法划分为以上类型的 AML

- |                       |         |    |
|-----------------------|---------|----|
| - AML 微分化型            | FAB 分型: | M0 |
| - AML 未分化型            |         | M1 |
| - AML 部分分化型           |         | M2 |
| - 急性粒-单核细胞白血病 (AMMoL) |         | M4 |

|                         |         |
|-------------------------|---------|
| - AMMoL 伴嗜酸性粒细胞增多       | M4Eo    |
| - 急性成单核细胞白血病            | M5a     |
| - 急性单核细胞白血病             | M5b     |
| - 急性红白血病                | M6      |
| - 急性巨核细胞白血病             | M7      |
| - 急性嗜碱粒细胞白血病            | M2 Baso |
| - 急性全骨髓增生伴骨髓纤维化<br>髓样肉瘤 |         |
| 唐氏综合征相关骨髓增生             |         |
| 母细胞性浆细胞样树突状细胞肿瘤         |         |

AML 患者的预后取决于是否存在细胞遗传学和分子遗传学异常。

欧洲白血病网络(ELN)预后评估系统将根据细胞遗传学和分子遗传学数据将患者分为四个风险组，即：有利、中等-1、中等-2和不利。AML 伴有  $t(8;21)(q22;q22)$  [RUNX1-RUNX1T1] 、  $t(15;17)$  [PML-RARAlpha] 和  $inv(16)(p13.1;q22)$  或  $t(16;16)(p13.1;q22)$  [CBFB-MYH11]，即通常所说的核心结合因子 (CBF)-AML，约占 AML 总数的 15%，这些患者从长期缓解角度讲

具有相对有利的预后。DNMT3A、TET2 和 ASXL1 突变已逐渐成为 AML 患者重要的预后不良指标，此效应不受 FLT3 突变的影响。细胞遗传学正常的 AML 患者中 25%-30% 发现代谢通路基因 IDH1 和 IDH2 突变。在无 FLT3-ITD 突变情况下，R140 位点突变与生存率改善相关，但是 R172 位点突变可导致预后显著恶化，这表明了伴发突变和突变位点对于确定突变基因预后影响的重要性。有利核型在儿童中所占百分比高于成人，成人发病率和生存率随年龄增长而降低，表明年龄对某些明确的细胞遗传学患者群体的预后有重要影响。（1,11,16,17,22, 32,39,49,61,75,78）

## 欧洲白血病网络 (ELN) 预后评估系统<sup>(75)</sup>

### 遗传分组 亚类

|                         |   |
|-------------------------|---|
| <b>有利</b>               | t(8;21)(q22;q22); RUNX1-RUNX1T1、inv(16)(p13.1q22) 或 t(16;16)(p13.1;q22); CBFB-MYH11、NPM1 突变不伴 FLT3-ITD (正常核型)、CEBPA 突变 (正常核型)                     |
| <b>中等-1<sup>a</sup></b> | NPM1 和 FLT3-ITD 突变 (正常核型)、野生型 NPM1 和 FLT3-ITD (正常核型)<br>野生型 NPM1 不伴 FLT3-ITD (正常核型)   |
| <b>中等-2</b>             | t(9;11)(p22;q23); MLLT3-MLL、除有利和不利之外的细胞遗传学异常 <sup>b</sup>   |
| <b>不利</b>               | inv(3)(q21q26.2) 或 t(3;3)(q21;q26.2); RPN1-EVI1、t(6;9)(p23;q34); DEK-NUP214、t(v;11)(v;q23); MLL 重排、-5 或 del(5q); -7; abnl(17p); 复杂核型 <sup>c</sup> |

<sup>a</sup> 包含所有核型正常的急性髓性白血病 (归入有利亚组中的除外); 此类病例多数预后较差, 但是报告时应予区分, 因为这些病例对于治疗的反应可能有所不同。

<sup>b</sup> 对大多数异常而言, 现有研究病例数量尚不足以得出有关其预后意义的确切结论。

<sup>c</sup> 发生三种或三种以上的染色体异常, 而不存在 WHO 指定的重现性易位或倒位, 即: t(15;17)、t(8;21)、inv(16) 或 t(16;16)、t(9;11)、t(v;11)(v;q23)、t(6;9)、inv(3) 或 t(3;3); 表明涉及染色体臂 5q、7q 和 17p 的复杂核型病例种类之多。

近期研究人员在由 954 名新发成人 AML 患者组成的独立队列中对 ELN 建议进行了评估，发现中等-I 与中等-II 亚组的预后无差异。因此，将 ELN 报告系统进行了更新，建议将亚组划分如下：有利（CBF 白血病，或者中等细胞遗传学伴 NPM1 突变或双等位基因 CEBPA 突变）、中等-I （中等细胞遗传学）、中等-II （中等细胞遗传学并且至少具有以下一种：MLL-PTD、RUNX1 突变、FLT3-ITD/wt ratio  $\geq 0.5$ ）和不利（不利细胞遗传学）。

最近，一项国际协作研究发现了一个常见的预后指示性基因签名，其包括 24 种基因，可作为 AML 患者生存的独立预测因子。该研究作者显示加入此基因签名的综合风险分类方法可大大改善受到广泛认可的 ELN AML 风险分类方法，为 AML 患者 patients 风险分层和预后预测

提供更好的框架。<sup>(2,52,60)</sup>

传统 AML 疗法分类两期：诱导期和巩固期，后者包含干细胞移植期。诱导治疗的目标是达到完全缓解(CR；其定义为：增生活跃的骨髓中<5%，无髓外白血病，中性粒细胞计数>1000/ $\mu$ L，血小板计数>100,000/ $\mu$ L)，而巩固治疗用于消除诱导治疗后残留的白血病细胞。三十余年前问世的治疗方案，即：一种蒽环类抗生素（通常是柔红霉素）给药 3 天，同时阿糖胞苷连续输注 7 天(即“3+7”或“7+3”方案)，目前仍是标准的诱导方案。年龄  $\leq$ 60 岁的患者经“3+7”方案治疗后完全缓解率约为 70%。人们开展了大量的临床试验，以期提高完全缓解率，改善缓解质量，所用方法包括：使用柔红霉素以外的其他蒽环类抗生素（例如：伊达比星）或者蒽二酮类药物米托蒽醌，加入第三种药物（通常

是依托泊苷），将阿糖胞苷由传统剂量提高至大剂量以及将蒽环类抗生素与氟达拉滨或克拉屈滨和中等剂量的阿糖胞苷联合使用。总体而言，试验结果令人失望，均未显著、一致地改善患者预后。但是，近期的一项 III 期临床试验表明，与标准剂量相比，诱导治疗提高柔红霉素每日剂量 ( $90\text{mg}/\text{m}^2$ ) 可提高完全缓解率，延长患者总生存时间。最近的研究结果提示伊达比星与密集剂量的柔红霉素等效，对部分患者而言，伊达比星能带来更好的完全缓解效果。利用造血生长因子对白血病细胞进行预先处理可提高化疗的疗效。

(8,10,11,23,27-29,35,38,40,45,50,53,54,63,65,75,79,85,88,91)

达到完全缓解后，如果不进一步治疗，所有患者均会复发。为了减少复发、改善预后，如果患者器官功能正常，均应进行巩固或缓解后化疗，并可选择是否进行

(自体或异基因) 造血干细胞移植(最终目标是治愈疾病)。对于风险性低的患者，建议优先采用以大剂量阿糖胞苷为基础的化疗。对于没有 HLA 匹配供体的 AML 患者，自体干细胞移植 (auto-SCT) 目前仍是一种有效的缓解后治疗方法；它可使很大一部分 AML 患者长期生存甚至完全治愈，特别是那些细胞遗传学风险为有利和中等的患者。临床试验和登记数据强烈提示，与 auto-SCT 或化疗相比，异基因干细胞移植 (allo-SCT) 后由于移植物抗白血病效应，疾病复发率大大降低。但是，由于存在移植物抗宿主病，allo-SCT 的治疗相关死亡率为 10%-25%，并且它对患者的生活质量也有严重的不良影响。目前看来，如果有 HLA 匹配的亲属供体，那么对于中等和不利风险组的患者，早期 allo-SCT 是推荐的疗法。上述风险组的患

者如果没有家属供体，可申请与 HLA 匹配的非亲属供体进行异基因移植。

目前发现，减低强度预处理 (RIC) allo-SCT 可降低治疗相关毒性，对于高风险老年患者以及达到第一次或后续缓解但具有合并症的年轻 AML 患者，这是一种很有吸引力的治疗选择。auto-SCT 后长期维持或大剂量巩固化疗的作用仍有争议。 (5,23,28,29,33-36,66,68,75,80,94)

大多数 AML 患者达到完全缓解后会复发，这种情况下患者预后极差，长期生存率约为 10%。对于复发性/难治性病例而言，Allo-SCT 是唯一一种治愈方法，但是其应用受到患者年龄大、存在合并症以及适合供体供应情况的限制。对这些患者进行再次诱导化疗，可使 30%-60% 的患者达到通常较为短暂的二次完全缓解。第一次缓解(CR1)持续时间对补救策略有重要影

响。CR1 持续时间超过 12 月的患者更可能对以大剂量阿糖胞苷为基础的补救治疗产生反应，而如果 CR1 持续时间短于 6 个月，那么患者得到第二次完全缓解的几率低于 20%。报告显示，除标准蒽环类抗生素和阿糖胞苷外其他许多化疗药物对于复发性 AML 均有效。在许多初始治疗不使用核苷类似物的治疗中心，补救治疗时往往将氟达拉滨与阿糖胞苷，有时与重组人粒细胞集落刺激因子联合应用，即所谓的 FLAG 方案，它具有明确的完全缓解率。目前采用新型核苷类似物和多种其他药物的研究不断开展，涉及药物包括：安吖啶、米托蒽醌、氯法拉滨、艾西拉滨、曲沙他滨、克罗拉滨、高三尖杉酯碱、地吖啶、伊达比星、托泊替康和依托泊苷；其中一些药物已经用于联合化疗方案中。AML 靶向治疗已显示出疗效，激发了人

们针对具有适当分子异常的患者进一步开发此疗法的热情。这些疗法包括 Ras 生理抑制剂和活化酪氨酸 激酶抑制剂，例如：法尼基转移酶（例如：替呲法尼）和 fms 样受体酪氨酸激酶 3 (FLT3，例如：索拉非尼、来他替尼、米哚妥林和 quizartinib)、组蛋白去乙酰化酶抑制剂(例如：伏立诺他) 和 DNA 降甲基化药物(例如：地西他滨、阿扎胞苷；可促进沉默基因的转录)、血管生成抑制剂(例如：贝伐珠单抗)、免疫调节剂(例如：来那度胺)、氨肽酶抑制剂(例如：托舍多特)、Src/Abl 抑制剂(例如：达沙替尼) 以及 anti-bcl-2 药物。可能这些药物的最佳用途将是联合应用上述抑制剂以及将这些抑制剂和化疗药物与哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mTOR) 抑制剂(例如：依维莫司或西罗莫司)联合应用。<sup>(6,20,26,42,48,58,62,72,74,77,82,89,95)</sup>

成人原发性难治性 AML 患者的治疗选择极为有限，唯一的治愈方法目前仍是异基因干细胞移植。多数研究表明移植后 5 年无事件生存率为 10%-20%。具有多种有利预后因素和 HLA 匹配亲属供体的患者是该疗法的最佳候选患者。对于具有多种不利预后因素并且仅有非亲属供体的患者，接受姑息治疗或者参加试验性研究将是更好的选择。

最近在支持治疗策略和供体鉴定方面取得的进展使更多上述患者得以接受非亲属供体移植。<sup>(15,71,83)</sup>

**60 岁以上患者占全部 AML 患者的 50% 以上**，与年轻患者相比这些患者具有不同的生物学和临床特点。老年 AML 进展性更强，治疗反应更差，主要因为这些患者具有不利预后因素的比例较高（包括：体力状态差、细胞遗传学不利、CD34 阳

性表型、LDH 水平高、继发性白血病、多药耐药蛋白表达发生率高）和限制治疗进行的合并症发生率较高。因此，老年患者的治疗方法差异很大，特别是强化诱导化疗、缓解后化疗和造血干细胞移植方面。一些患者可耐受强化诱导缓解治疗，并可从中受益，而另一些患者则最好采用较为温和的策略。只有那些既往无健康问题、体力状态好的适宜患者才适合积极进行强化化疗。蒽环类抗生素与阿糖胞苷联用仍是此类治疗的基石。近期发表的数据表明，对于某些新诊断的老年 AML 患者（基线体力状态差或者有心血管疾病史），克罗拉滨可以作为强化化疗方案的合适替代药物。对于不适合诱导化疗的患者，通过评估骨髓原始细胞比例可以指导治疗决策。对于原始细胞占 20% 至 30% 伴增生不良的患者，建议使用阿扎胞苷。对于原

始细胞比例超过 30% 并具有中等风险细胞遗传学的患者，可采用低剂量阿糖胞昔或地西他滨作为初始治疗。RIC allo-SCT 等免疫疗法的广泛应用使情况有所改观，越来越多的老年 AML 患者有望获得治愈。对于处于完全缓解期的老年 AML 患者，采用针对年轻成人的 AML 治疗方案不会明显获益。开发毒性低、靶向性强的药物（包括信号转导抑制剂、法尼基转移酶抑制剂、抗体、降甲基化药物和新型化疗药，例如：硼替佐米）可为大多数老年 AML 患者提供替代治疗方法。鉴于现有疗法的预后令人沮丧而且患者对毒性的耐受有限，老年患者有望成为此类靶向治疗的候选患者。<sup>(3,4,7,18,21,24,25,30,31,41,43,44,46,47,57,59,64,69,70,76,90,93,96,97)</sup>

由于观察到 80%-90% 的 AML 病例的原始细胞上表达 CD33 抗原，人们将吉妥珠单抗奥唑米星 (GO)（一种结合的

抗 CD33 单克隆抗体)成功引入到复发性难治性(老年) AML 患者的治疗中。初步数据显示, 将妥珠单抗 GO 加入到传统诱导和/或巩固化疗方案中, 可提高大多数年轻 AML 患者的生存率。但是, 该药 2010 年 6 月在美国自发退市(详情请参见 2.3.4)。近期 ALFA-0701 III 期研究的结果表明, 在标准剂量“3+7”诱导化疗方案中加入分次低剂量 GO ( $3 \text{ mg/m}^2/\text{d}$ , 重复给药 3 天; “3-3-3”方案) 可改善 50-70 岁新发 AML 患者的预后。

据报道, 3-3-3 GO 方案可提供较大的药物累积剂量, 而不会产生过大的毒性, 该数据也支持 GO 在现有 AML 一线治疗中作用的重新评估结果。将 GO 加入诱导化疗方案中还可降低老年 AML 患者复发风险, 改善生存, 而毒性几乎不增加。研究显示, 患者口服氨肽酶抑制剂托舍多

特对复发性难治性老年 AML 患者有效 (OPAL 研究), 而更多托舍多特研究 (包括与降甲基化药物和低剂量阿糖胞苷联用) 正在进行之中。 (9,12-14,19,56,81,84)

继发性 AML 是指在既往疾病(骨髓增生异常综合征、慢性骨髓增生性疾病)基础上或者采用烷化剂和拓朴异构酶 II 抑制剂 (表鬼臼毒素和蒽环类抗生素) 化疗后以及/或者接触辐射或环境致癌物后发生的 AML。这些因素的风险大小取决于多个变量, 包括: 用药日程、合并用药和宿主因素。据报道, 该组患者与新发 AML 患者相比预后较差。应将这些 AML 患者选入到一线化疗试验中, 并根据治疗前的疾病状态和接触史进行分层。目前已有针对继发性 AML 患者的预后评分系统, 日后可借此选择不同的治疗策略。 (51,73,86,87)

备注: 患者的治疗最好应在专业治疗

中心由合作小组按照最新治疗方案进行。以下所列治疗要素仅为示例，并非完整的治疗序列。

## 2. 较为年轻的成年患者(<60岁) (94,98-187)

### 2.1 诱导治疗 (98-122)

#### 2.1.1 "7+3" ("3+7") (98-101)

|      |                               |            |        |
|------|-------------------------------|------------|--------|
| 道诺霉素 | 45-90 mg/m <sup>2</sup> d     | i.v.       | d 1-3  |
| 阿糖胞苷 | 100 至 200 mg/m <sup>2</sup> d | i.v.(持续输注) | 持续 7 天 |

#### 2.1.2 大剂量道诺霉素 + 阿糖胞苷 (102,103)

|      |                         |            |        |
|------|-------------------------|------------|--------|
| 道诺霉素 | 50 mg/m <sup>2</sup> d  | i.v.       | 持续 5 天 |
| 阿糖胞苷 | 100 mg/m <sup>2</sup> d | i.v.(持续输注) | d 1-7  |

如患者在首个疗程中没有达到 CR，在约 3 至 4 周的间隔后，重复相同的诱导疗法。

或 (103)

|      |                         |            |        |
|------|-------------------------|------------|--------|
| 道诺霉素 | 90 mg/m <sup>2</sup> d  | i.v.(持续输注) | 持续 3 天 |
| 阿糖胞苷 | 200 mg/m <sup>2</sup> d | i.v.(持续输注) | 持续 7 天 |

对于在初始诱导化疗后仍表现为持续性白血病的患者，诱导化疗的第二疗程

## 包含：

|      |                          |            |        |
|------|--------------------------|------------|--------|
| 道诺霉素 | 45 mg/m <sup>2</sup> /d  | i.v.(持续输注) | 持续 2 天 |
| 阿糖胞苷 | 200 mg/m <sup>2</sup> /d | i.v.(持续输注) | 持续 5 天 |

## 2.1.3 艾达霉素 + 阿糖胞苷 (102,104)

|      |                                |            |        |
|------|--------------------------------|------------|--------|
| 艾达霉素 | 12 mg/m <sup>2</sup> /d        | i.v.       | 持续 3 天 |
| 阿糖胞苷 | 100 至 200 mg/m <sup>2</sup> /d | i.v.(持续输注) | d 1-7  |

如患者在首个疗程中没有达到 CR，在约 3 至 4 周的间隔后，重复相同的诱导疗法。<sup>(102)</sup>

## 2.1.4 DAT/TAD (多种调整) (105-107)

| 如 TAD 9 <sup>(107)</sup> |                             |                |         |
|--------------------------|-----------------------------|----------------|---------|
| 阿糖胞苷                     | 100mg/m <sup>2</sup>        | i.v.(持续输注)     | d 1,2 和 |
|                          | 100mg/m <sup>2</sup> (每日两次) | i.v.(输注 30 分钟) | d3-8    |
| 硫鸟嘌呤                     | 100mg/m <sup>2</sup> (每日两次) | p.o.(每 12 小时)  | d3-9    |
| 道诺霉素                     | 60mg/m <sup>2</sup> /d      | i.v.(输注 1 小时)  | d3-5    |

## 2.1.5 ADE (108-109)

|      |                              |               |         |
|------|------------------------------|---------------|---------|
| 道诺霉素 | 50 mg/m <sup>2</sup>         | i.v.          | d 1,3,5 |
| 阿糖胞苷 | 100 mg/m <sup>2</sup> (每日两次) | i.v.          | d 1-10  |
| 依托泊苷 | 100 mg/m <sup>2</sup> /d     | i.v.(输注 1 小时) | d 1-5   |

或 (109)

|      |                          |                |       |
|------|--------------------------|----------------|-------|
| 道诺霉素 | 90 mg/m <sup>2</sup> /d  | i.v. (大剂量输注)   | d 1-3 |
| 阿糖胞苷 | 100 mg/m <sup>2</sup> /d | i.v. (持续输注)    | d 1-7 |
| 依托泊苷 | 100 mg/m <sup>2</sup> /d | i.v. (输注 2 小时) | d 1-3 |

ADE 的第 2 次诱导采用相同的剂量，但阿糖胞苷持续给予 5 天，而道诺霉素和依托泊苷则各持续给予 2 天。

## 2.1.6 ICE (110-112)

|      |                          |             |         |
|------|--------------------------|-------------|---------|
| 艾达霉素 | 10 mg/m <sup>2</sup>     | i.v.        | d 1,3,5 |
| 阿糖胞苷 | 100 mg/m <sup>2</sup> /d | i.v. (持续输注) | d 1-10* |
| 依托泊苷 | 100 mg/m <sup>2</sup> /d | i.v.        | d 1-5   |

\*第1天大剂量输注阿糖胞苷25mg/m<sup>2</sup>，之后立即持续输注。(111)

在一项随机试验系统相关性回顾中，与道诺霉素相比，基于艾达霉素的诱导方案获得了更好的缓解率和总存活率。(112)

## 2.1.7 双羟蒽醌+阿糖胞苷+依托泊苷 (111)

|      |                          |                 |         |
|------|--------------------------|-----------------|---------|
| 双羟蒽醌 | 12 mg/m <sup>2</sup>     | i.v. (输注 30 分钟) | d 1,3,5 |
| 阿糖胞苷 | 25 mg/m <sup>2</sup>     | i.v. (大剂量输注)    | d 1, 随后 |
|      | 100 mg/m <sup>2</sup> /d | i.v. (持续输注)     | d 1-10  |
| 依托泊苷 | 100 mg/m <sup>2</sup> /d | i.v. (输注 1 小时)  | d 1-5   |

## 2.1.8 HAM (113,114)

|      |                                  |                 |       |
|------|----------------------------------|-----------------|-------|
| 阿糖胞苷 | 3000 mg/m <sup>2</sup><br>(每日两次) | i.v. (输注 3 小时)  | d 1-4 |
| 双羟蒽醌 | 10 mg/m <sup>2</sup> /d          | i.v. (输注 30 分钟) | d 2-5 |

## 2.1.9 FLAG (115)

|       |                           |                    |                            |
|-------|---------------------------|--------------------|----------------------------|
| 氟达拉滨  | 30 mg/m <sup>2</sup> /d   | i.v.<br>(输注 30 分钟) | d 1-5                      |
| 阿糖胞苷  | 2000 mg/m <sup>2</sup> /d | i.v.               | d 1-5 (给予氟达<br>拉滨后 3.5 小时) |
| G-CSF | 300 μg                    | s.c.               | 直至造血功能恢复                   |

尤其是预后不良的 AML，如伴随多系异常。

## 2.1.10 FLAI (116)

|      |                           |      |         |
|------|---------------------------|------|---------|
| 氟达拉滨 | 25 mg/m <sup>2</sup> /d   | i.v. | d 1-5   |
| 阿糖胞苷 | 2000 mg/m <sup>2</sup> /d | i.v. | d 1-5   |
| 艾达霉素 | 10 mg/m <sup>2</sup>      | i.v. | d 1,3,5 |

## 2.1.11 DAC (117)

|      |                          |                |       |
|------|--------------------------|----------------|-------|
| 道诺霉素 | 60 mg/m <sup>2</sup> /d  | i.v. (输注 5 分钟) | d 1-3 |
| 阿糖胞苷 | 200 mg/m <sup>2</sup> /d | i.v. (持续输注)    | d 1-7 |
| 阿糖胞苷 | 5 mg/m <sup>2</sup>      | i.v. (输注 3 小时) | d 1-5 |

## 2.1.12 双重诱导 (118-121)

“双重诱导”的概念出自德国 AML 合作组，包含两个化疗疗程，无论首个疗程后骨髓中的细胞减灭程度如何，除非出现严重的并发症阻碍用药，第二个疗程将于第 21 天时开始。主要的关注焦点是 60 岁以下的患者。

## 2.1.13 后续根据响应进行调整的诱导和巩固 (122)

| IDAC |                          |      |       |
|------|--------------------------|------|-------|
| 艾达霉素 | 12 mg/m <sup>2</sup> /d  | i.v. | d 1-3 |
| 阿糖胞苷 | 200 mg/m <sup>2</sup> /d | i.v. | d 1-7 |

如患者在第 14 天时体内出现持续性母细胞或正在恢复，则给予患者 NOVE。

| NOVE |                         |      |       |
|------|-------------------------|------|-------|
| 双羟蒽醌 | 10 mg/m <sup>2</sup> d  | i.v. | d 1-5 |
| 依托泊苷 | 100 mg/m <sup>2</sup> d | i.v. | d 1-5 |

作为巩固，对于采用 IDAC 且达到 CR 的患者，再给予 1 个周期的 IDAC 和 1 个周期的 NOVE。对于 NOVE 后达到 CR 的患者，再给予 2 个周期的 NOVE。

## 2.2 缓解后疗法 (94,123-167)

为防止复发，有 3 种进一步强化治疗方法可供选择：化疗，异基因干细胞移植或自体干细胞移植。(123)

### 2.2.1 化疗 (124-135)

对于中低强度长期维持治疗，首选侵袭性疗法，包括中间剂量或大剂量阿糖胞苷（1 至 3 g/m<sup>2</sup>），但尚未明确规定最佳方案、每个疗程的给药次数和疗程个数。

### 2.2.2 异基因干细胞移植 (127,136-158)

### 2.2.3 自体干细胞移植 (94,127,140,149,159-167)

## 2.3 挽救疗法 (168-187)

例如

### 2.3.1 S-HAM (168,169)

|       |                              |                |               |
|-------|------------------------------|----------------|---------------|
| 阿糖胞昔  | 1000*或 3000mg/m <sup>2</sup> | i.v.           | d 1,2,8,9     |
|       | (每日两次)                       | (输注 3 小时)      |               |
| 双羟蒽醌  | 10 mg/m <sup>2</sup>         | i.v. (输注 30 分) | d 3,4,10,11   |
| G-CSF |                              | s.c.           | d 12 或 14 起开始 |

\* 在年龄更大的患者 ( $\geq 60$  岁) 中。

### 2.3.2 FLAG (170,172,173)/FLAG-I (171)

|       |                            |      |          |
|-------|----------------------------|------|----------|
| 氟达拉滨  | 25-30 mg/m <sup>2</sup> /d | i.v. | d 1-5    |
| 阿糖胞昔  | 2000 mg/m <sup>2</sup> /d  | i.v. | d 1-5    |
| G-CSF | 5 μg/kg                    | s.c. | 直至造血功能恢复 |

或 (171)

|        |                           |      |       |
|--------|---------------------------|------|-------|
| 氟达拉滨   | 25 mg/m <sup>2</sup> /d   | i.v. | d 1-5 |
| 阿糖胞昔   | 2000 mg/m <sup>2</sup> /d | i.v. | d 1-5 |
| 艾达霉素   | 12 mg/m <sup>2</sup> /d   | i.v. | d 1-3 |
| G-CSF* |                           |      |       |

\* 与化疗同步或在化疗之后。

### 2.3.3 EMA<sup>(174,175)</sup>

|      |                          |             |            |
|------|--------------------------|-------------|------------|
| 依托泊苷 | 200 mg/m <sup>2</sup> /d | i.v. (持续输注) | d 8-10     |
| 双羟蒽醌 | 45 mg/m <sup>2</sup>     | i.v.        | d 1        |
| 阿糖胞苷 | 500 mg/m <sup>2</sup> /d | i.v. (持续输注) | d 1-3,8-10 |

第 12 天，可在皮下输注一次聚乙二醇化非格司亭后实施化疗。<sup>(174)</sup>

### 2.3.4 ADE<sup>(176)</sup>

|      |                              |                |         |
|------|------------------------------|----------------|---------|
| 道诺霉素 | 50 mg/m <sup>2</sup>         | i.v.           | d 1,3,5 |
| 阿糖胞苷 | 100 mg/m <sup>2</sup> (每日两次) | i.v.           | d 1-10* |
| 依托泊苷 | 100 mg/m <sup>2</sup> /d     | i.v. (输注 1 小时) | d 1-5   |

\* 第一个周期 d 1-10，第二个周期 d 1-8。

### 2.3.5 造血干细胞移植（自体或异基因） (166,177-187)

## 3. 年龄较大的成年患者 (>60 岁) (9,12,13,19,25,84,188-218)

### 3.1 标准强度治疗<sup>(188-201)</sup>

对于细胞遗传学特性不利且可耐受诱导疗法的患者，可实施以下治疗：例如“3+7”、ADE、TAD 或 MICE 诱导和基于

阿糖胞苷的缓解后/巩固疗法。  
(188,189,191,193-195,199,201) 发现强化剂量道诺霉素（与阿糖胞苷合并使用）是可行且有益的，尤其是对于 60 至 65 岁的 AML 患者子组。<sup>(197)</sup> 诸如依托泊苷或氟达拉滨 (+ G-CSF) 联合阿糖胞苷的疗法可在患心脏疾病的患者中替代蒽环类药物。<sup>(190,192)</sup>

在诱导和巩固疗法中添加全反式维甲酸 (ATRA) 可能改善 CR 比例、EFS 和 OS。<sup>(200)</sup> 洛莫司汀在添加入标准诱导疗法（艾达霉素和阿糖胞苷）时被发现能够在老年初发性急性髓性 AML 患者中改善 CR 比例和存活率。<sup>(198)</sup> Sapacitabine 是一种新的口服胞嘧啶核苷类似物，其被证实在未曾接受过治疗或 AML 复发的老年患者中具有活性和耐受性。该药物为口服药物，这使其可在家中实现多周期用药，这对于老年患者而言是一个重要的优

势，原因在于对于这类患者，其治疗目标是在维持良好生活质量的前提下延长存活时间。一项评估不定周期中 sapacitabine 和地西他滨合并用药 vs. 单独使用地西他滨的随机 3 期研究正在进行中。<sup>(196)</sup>

### 3.2 强度较低的治疗<sup>(25,202-205)</sup>

中强度疗法（如克罗拉滨）、低强度疗法（如低剂量阿糖胞苷）或只采用最佳支持护理都是可供选择的可能的治疗方法。<sup>(25,202,203)</sup> 其他疗法则可作为新疗法的备选方案。

#### 3.2.1 低剂量阿糖胞苷<sup>(204)</sup>

|      |              |      |        |
|------|--------------|------|--------|
| 阿糖胞苷 | 20 mg (每日两次) | s.c. | d 1-10 |
|      |              |      |        |

#### 3.2.2 双羟蒽醌 + 依托泊苷，及缓解后阿糖胞苷<sup>(205)</sup>

|      |                          |                |       |
|------|--------------------------|----------------|-------|
| 双羟蒽醌 | 10 mg/m <sup>2</sup> /d  | i.v.           | d 1-5 |
| 依托泊苷 | 100 mg/m <sup>2</sup> /d | i.v. (输注 1 小时) | d 1-5 |

## 在中间剂量阿糖胞苷之后

|                            |                |                    |
|----------------------------|----------------|--------------------|
| 阿糖胞苷 500 mg/m <sup>2</sup> | i.v. (输注 1 小时) | d 1-6<br>每 12 小时一次 |
|----------------------------|----------------|--------------------|

完全缓解者，一个疗程，在 4 周的缓解期内开始。

### 3.3 侵袭性挽救化疗

可能导致急性存活优势，不过这只适用于少数老年 AML 复发患者，即 CR1 持续时间超过 12 个月的患者。<sup>(206)</sup>

### 3.4 抗 CD33-卡奇霉素结合吉妥单抗奥加米星 (GO)<sup>(9,12,13,19,84,207-218)</sup>

用于治疗首次复发的 60 岁或 60 岁以上且不适宜接受细胞毒性化疗的 CD33+AML 患者。临床数据显示，对于所有年龄组的患者，相关治疗作为诱导或巩固方案的一个组成部分，具有潜在影响。

<sup>(12,19,84,214)</sup>

## 重要提示：

2010 年 6 月，由于西南肿瘤协作组 (SWOG) 的一项随机研究 (S0106) 的结果，特别是由于在整个研究队列中缺乏总存活收益而 GO 组又具有更高的早期死亡率，GO 新药应用已被中止。GO 已被撤出美国和欧洲市场，但仍在日本销售，其已从日本的监管当局获得了完全批准。新近来自良好受控的数项大型试验的数据显示，GO 对很多但并非全部的 AML 患者有益，这一点能够支持以下结论：CD33 对于某些疾病子集而言是一个有效靶点。因此，目前世界的多个地方仍无法获得 GO 实属不幸，事实上，这一情况已导致在 AML 领域处于领导地位的专家们向生产商和监管当局反复呼吁，要求他们重新考虑这种药物的价值，并允许符

合一定要求的患者接受这种抗体-药物结合物的治疗。<sup>(210,216)</sup>

SWOG III 期研究（在新近确诊为 AML 的年龄不低于 60 岁的成年患者中进行的关于“3+7”方案及 GO 的随机试验）显示，单次给予  $6 \text{ mg/m}^2$  GO 与其他化疗联合使用时可能具有过高的毒性。事实上，一项可行性 II 研究显示，化疗时单次给予  $6 \text{ mg/m}^2$  GO 与过高的肝脏和血液学毒性有关（特别是严重且长期的血小板减少）。一项在超过 2200 名涵盖所有年龄组的指定患者中进行的大型随机研究的结果显示，同时给予低剂量 GO ( $3 \text{ mg/m}^2$ ) 和道诺霉素 ( $50 \text{ mg/m}^2$ ) 作为诱导疗法的一个部分是安全的，能显著降低复发风险并改善总存活率。反复低剂量给药可能是在不提高毒性的前提下提高药物疗效的一个途径（如在 ALFA-0701 研究中使用

的“3-3-3”方案)。一项正在进行中的临床试验 (AML18) 正在对标准诱导疗法添加单次或两次  $3 \text{ mg/m}^2$  GO 给药进行试验。(9,13,209,215,216,218)

## 4. 急性早幼粒性白血病 (APL) <sup>(219-285)</sup>

### 4.1 一般注意事项 <sup>(219-252)</sup>

急性早幼粒性白血病 (APL) 是 AML 的一个独特的子类，在所有病例中约占 5%-10%。根据 FAB 分类，APL 被称为 M3 或 M3v(变体)。APL 在年龄不满 10 岁的儿童中并不常见，但其在十几岁时发生率将逐渐升高，并在成年期的早期进入平台期，随后保持稳定，直至 60 岁后再次降低。根据细胞遗传学，APL 的特征为：停留在早幼粒细胞阶段的粒细胞积聚在骨髓和外周血液中、特定的染色体畸变 t(15;17) 导致的染色体 15 上的早幼粒性

白血病 (PML) 基因与染色体 17 上的维甲酸受体  $\alpha$  (RAR $\alpha$ ) 基因相融合 (形成 PML-RAR $\alpha$  融合蛋白)、与弥散性血管内凝血 (DIC) 相关的凝血功能不全、致命的脑出血及原发性纤维蛋白溶解。与其他类型的 AML 相比，APL 中发生白细胞减少的几率显著更高，而肝脾肿大的发生几率则更低，涉及中枢神经系统的白血病极为罕见。在过去的 20 年中，APL 的预后情况在 AML 中从最差变为目前的最好。

(224,250)

约 90% 的 APL 患者出现典型的 t(15;17) 易位和 PML-RAR $\alpha$  融合。PML-RAR $\alpha$  融合转录基因的存在解释了使用全反式维甲酸 (ATRA) 的合理性，这使白血病细胞转变为成熟的粒细胞并快速消除危及生命的凝血功能不全。同时给予 ATRA 和基于蒽环类药物的化疗目前

被视作针对新近确诊患者的标准诱导疗法。随后是一个巩固阶段（ATRA + 基于蒽环类药物的化疗）和为期 1 至 2 年的 ATRA 维持疗法（采用或不采用低剂量疗法）。这一治疗策略的结果是使超过 80% 的新近诊断的中低风险 APL 患者得以长期存活并有可能得到治愈。最近发表的 MRC AML15 试验的结果（该试验旨在比较附加非蒽环类药物化疗在疗效、毒性、资源需求和生活质量方面的效果）证实，对于所有上述方面，附加化疗都未能提供任何可测量的收益，同时其所需要的资源却显著更多。

因此，该研究支持以下观点：阿糖胞苷和其他非蒽环类药物化疗是不必要的。<sup>(219,225,227,238)</sup> 陈述中，已将白细胞 (WBC) 计数识别为表征临床治疗结果的最重要预后因子。初始 WBC 计数结果高

的患者和巩固疗程结束时仍有残留病的患者，其复发风险总是更高。在上述患者中，如标准诱导和维持疗法中添加三氧化二砷（ATO）巩固，无事件存活时间和无疾病存活时间出现显著改善。基于 ATO 的挽救疗法已能够在 50% 至 80% 的患者中成功诱导长效缓解并有可能使其得到治愈。ATO 作为 APL 中的靶向多重途径，可引起细胞凋亡和骨髓分化。其可在不引起骨髓抑制的前提下诱导完全缓解，同时只会导致极少数副作用。最近几年中，ATO 疗法的适应症已从复发患者的挽救疗法进一步扩展至急性髓性 APL 一线疗法，此疗法的两项主要策略目前仍在探索完善之中。ATO 还被纳入诱导疗法，其目的是最大程度减少或取消化疗，或作为添加剂被整合入已建立的 ATRA 和化疗的一线概念，以强化其抗白血病疗效。最

近的临床试验结果提示，ATO 在上述两种概念中均显现出高疗效。由于其靶向机制、更为温和的毒性及更好的长期治疗结果，与 ATO 相结合的 ATRA 方案似乎是一种新的治疗选择，这一组合可能成为一种潜在的性髓性 APL 一线治疗的治愈性治疗模式。<sup>(220,222,226,228-231,233,237,239-241,243,244,246-249)</sup>

虽然标准化疗带来的治疗结果令人印象深刻，仍有约 20% 的 APL 患者出现疾病复发，因此需要接受挽救疗法。不过即使是复发之后，这种疾病仍然是可以治愈的。由于其在复发患者中的高抗白血病疗效及相对有利的毒性特征，ATO 目前被认为是这种情况下的最佳治疗选择。在第二次出血缓解后，auto-SCT 可用于分子缓解患者，而异基因移植则可用于融合基因阳性患者，前提是合适的 HLA 匹配捐献者。最近的 II 期数据证实，ATO 后续

治疗具有出众的疗效和可行性，复发 APL 患者接受 auto-SCT 后的 5 年无事件存活率及 5 年总存活率分别达到 65% 和 77%。更多措施，包括（大剂量）化疗方案被用于治疗复发 AML，通常还同时联合使用 ATRA、脂质体 ATRA 或合成维甲酸和直接作用于 CD33 的单克隆抗体（如吉妥单抗奥加米星）。<sup>(222,223,232,233,240,241,245,248,251)</sup>

相对于静脉内给药，口服 ATO 可带来数种潜在优势，主要涉及后勤问题和更短的住院时间。已证实的口服 ATO 的主要疗效是在首次缓解后维持病情并用于复发 APL 的治疗。<sup>(221,233)</sup>

最近几十年中，虽然在 APL 的管理和治疗结果方面已获得了实质性的进展，但更大的年龄对于预后结果而言始终是一个突出的负面因素。因此年龄更大的 APL 患者的长期稳定性改善及治愈，是一

项特别的挑战。年龄更大的 APL 患者对疗法似乎比年轻患者更敏感。采用基于 ATRA 和化疗的传统疗法，超过 50 % 的年龄更大的 APL 患者有可能被治愈。

更大的年龄所带来的特殊问题是诱导疗法之前或之间的早期死亡率高以及对治疗结果有负面影响的缓解期中的死亡频率高。这两个问题可能均与此类患者对常见 ATRA 和化疗疗法的脆弱性更高部分相关。考虑到 ATO 在新近诊断及复发的老年 APL 患者中的高治愈可能性和卓越的耐受性，尤其是那些被认为不适合接受化疗的确实非常虚弱的患者，他们可能是无化疗 ATO 疗法的一个特殊的目标组。事实上，最近的临床数据显示，单一药物 ATO 方案是安全而有效的，并可带来长期持久的缓解，同时不引起骨髓移植，亦不增加发生慢性砷中毒或继发恶性

疾病的风险，这种方案可被用作老年急性髓性 APL 患者的一线疗法。<sup>(233-236,242,252)</sup>

## 4.2 诱导疗法 <sup>(253-267)</sup>

### 4.2.1 全反式维甲酸 (ATRA) <sup>(253,254)</sup>

|      |                      |      |    |
|------|----------------------|------|----|
| ATRA | 45 mg/m <sup>2</sup> | p.o. | 每日 |
|------|----------------------|------|----|

直至 CR 或至多持续 60 天。ATRA 缓解诱导，到来高 CR 比例，但持续时间有限。

### 4.2.2 ATRA +化疗 <sup>(255-264)</sup>

ATRA 和基于蒽环类药物的诱导化疗联合使用时，可获得比单独使用其中任何一种时更好的存活结果。例如：

#### AIDA <sup>(255-260)</sup>

|      |                         |      |              |
|------|-------------------------|------|--------------|
| ATRA | 45 mg/m <sup>2</sup> /d | p.o. | d 1, 直至达到 CR |
|------|-------------------------|------|--------------|

|      |                        |      |           |
|------|------------------------|------|-----------|
| 艾达霉素 | 12 mg/m <sup>2</sup> * | i.v. | d 2,4,6,8 |
|------|------------------------|------|-----------|

\* 对于 1 至 60 岁的患者；9 mg/m<sup>2</sup>（针对 61 至 70 岁的患者）；6 mg/m<sup>2</sup>（针对 70 岁以上的患者）。<sup>(256)</sup>

有时添加阿糖胞苷，但其作用还未最终明确。例如：

### ATRA + 道诺霉素 + 阿糖胞苷<sup>(261-264)</sup>

|      |                          |      |                      |
|------|--------------------------|------|----------------------|
| ATRA | 45 mg/m <sup>2</sup> /d  | p.o. | d 1, 直至达 CR(最长 90 天) |
| 道诺霉素 | 60 mg/m <sup>2</sup> /d  | i.v. | d 3-5                |
| 阿糖胞苷 | 200 mg/m <sup>2</sup> /d | i.v. | d 3-9                |

### 4.2.3 ATRA + 三氧化二砷 (ATO) <sup>(265,266)</sup>

|      |                      |               |               |
|------|----------------------|---------------|---------------|
| ATRA | 45 mg/m <sup>2</sup> | p.o.          | 每日(分两次给药)     |
| ATO  | 0.15 mg/kg           | i.v.(输注 1 小时) | 每日, 从 d 10 开始 |

### 4.2.4 ATRA + 艾达霉素 + ATO <sup>(267)</sup>

|      |                         |                |               |
|------|-------------------------|----------------|---------------|
| ATRA | 45 mg/m <sup>2</sup> /d | p.o.           | d 1-36(分两次给药) |
| 艾达霉素 | 12 mg/m <sup>2</sup> *  | i.v.           | d 2,4,6,8     |
| ATO  | 0.15 mg/kg/d            | i.v. (输注 2 小时) | d 9-36        |

采用去氢可的松预防 (1 mg/kg/d, p.o., 第 1 至 10 天, 或直至 WBC 计数降至  $10^9/L$  以下或直至症状消失(最后出现的症状, 具体种类不限))。

\* 对于 1 至 60 岁的患者;  $9 \text{ mg}/\text{m}^2$  (针对年龄在 61 至 70 岁的患者);  $6 \text{ mg}/\text{m}^2$  (针对 70 岁以上的患者)。

## 4.3 缓解后疗法 <sup>(255-260)</sup>

有必要考虑采用基于蒽环类药物的化疗, 与其他 AML 子类不同, 维持疗法显现出一定的作用 (至少在 PML-RAR $\alpha$  阳性患者)。

# 巩固和维持疗法, 如 PETHEMA/HOVON 方案 (258)

## 巩固疗程 1

| 低风险  |                         |      |        |
|------|-------------------------|------|--------|
| 艾达霉素 | 5 mg/m <sup>2</sup> /d  | i.v. | d 1-4  |
| ATRA | 45 mg/m <sup>2</sup> /d | p.o. | d 1-15 |

| 中等风险 |                         |      |        |
|------|-------------------------|------|--------|
| 艾达霉素 | 7 mg/m <sup>2</sup> /d  | i.v. | d 1-4  |
| ATRA | 45 mg/m <sup>2</sup> /d | p.o. | d 1-15 |

| 高风险  |                           |      |        |
|------|---------------------------|------|--------|
| 艾达霉素 | 5 mg/m <sup>2</sup> /d    | i.v. | d 1-4  |
| 阿糖胞苷 | 1000 mg/m <sup>2</sup> /d | i.v. | d 1-4  |
| ATRA | 45 mg/m <sup>2</sup> /d   | p.o. | d 1-15 |

## 巩固疗程 2

| 中低风险 |                         |      |        |
|------|-------------------------|------|--------|
| 双羟蒽醌 | 10 mg/m <sup>2</sup> /d | i.v. | d 1-3  |
| ATRA | 45 mg/m <sup>2</sup> /d | p.o. | d 1-15 |

| 高风险  |                         |      |        |
|------|-------------------------|------|--------|
| 双羟蒽醌 | 10 mg/m <sup>2</sup> /d | i.v. | d 1-5  |
| ATRA | 45 mg/m <sup>2</sup> /d | p.o. | d 1-15 |

# 巩固疗程 3

## 低风险

|      |                         |      |        |
|------|-------------------------|------|--------|
| 艾达霉素 | 12 mg/m <sup>2</sup>    | i.v. | d 1    |
| ATRA | 45 mg/m <sup>2</sup> /d | p.o. | d 1-15 |

## 中等风险

|      |                         |      |        |
|------|-------------------------|------|--------|
| 艾达霉素 | 12 mg/m <sup>2</sup>    | i.v. | d 1,2  |
| ATRA | 45 mg/m <sup>2</sup> /d | p.o. | d 1-15 |

## 高风险

|      |                          |      |        |
|------|--------------------------|------|--------|
| 艾达霉素 | 12 mg/m <sup>2</sup>     | i.v. | d 1    |
| 阿糖胞苷 | 150 mg/m <sup>2</sup> /d | i.v. | d 1-4  |
| ATRA | 45 mg/m <sup>2</sup> /d  | p.o. | d 1-15 |

## 维持

(为期 2 年的巩固疗法结束后开始)

|       |                         |             |       |
|-------|-------------------------|-------------|-------|
| ATRA  | 45 mg/m <sup>2</sup> /d | p.o. x 15 d | 每季度一次 |
| 叶酸拮抗剂 | 15 mg/m <sup>2</sup>    | i.m.        | 每周    |
| 硫醇嘌呤  | 50 mg/m <sup>2</sup>    | p.o.        | 每日    |

## 4.4 挽救疗法 (245,268-282)

### 4.4.1 ATO (268-273)

|     |                            |                                |           |
|-----|----------------------------|--------------------------------|-----------|
| ATO | 10 mg/xx<br>0.1-0.15 mg/kg | i.v.(输注 2 小时)<br>i.v.(输注 2 小时) | 每日或<br>每日 |
|-----|----------------------------|--------------------------------|-----------|

特别适合 ATRA 耐药疾病复发的患者

累计至多 60 次给药或直至骨髓中不再有可见的白血病细胞。达到临床 CR 标准的患者适合在完成诱导周期后 3 至 4 周接受一个 ATO 附加疗程的治疗用以巩固疗效。剂量与诱导期内的给药剂量相同，35 天内完成累计 25 次给药。<sup>(268-272)</sup>

ATO 采用时应非常慎重，尤其是已存在心脏异常的患者，这是因为曾有过猝死病例报告。<sup>(273)</sup>

#### 4.4.2 脂质体 ATRA<sup>(274-276)</sup>

脂质体 ATRA 90 mg/m<sup>2</sup> i.v.（输注 30 分钟）每隔一天一次直至 CR 或至多持续 56 天。处于 CR 状态的患者继续接受脂质体 ATRA 90 mg/m<sup>2</sup>i.v. 每周 3 次，持续 9 周。<sup>(276)</sup>

#### 4.4.3 吉妥单抗奥加米星\*<sup>(277)</sup>

吉妥单抗 6 mg/m<sup>2</sup> i.v.（输注 2 小时） d 1  
每 15 天给药一次（最多给药 6 次）。

\* 2010 年 6 月，该药物已撤出市场！

#### 4.4.4 干细胞移植<sup>(245,268,278-282)</sup>

第二次 CR 期间, 可以考虑实施移植: 自体分子阴性外周血液干细胞移植, 或如有合适的捐献者, 较年轻的患者可采用异基因移植。

#### 4.5 继发性 APL<sup>(283-285)</sup>

越来越多 APL 病例与疗法相关 (继发性 APL), 这些病例发生于放疗暴露和 / 或以 DNA 拓扑异构酶 II 为靶点的化疗药物 (特别是双羟蒽醌和泛艾霉素) 暴露之后。最近的数据提示, 以继发性肿瘤的形式出现 APL 与原发性 APL 相似, 因此, 应与其他继发性急性髓样肿瘤相区别。继发性 APL 对 ATRA + 化疗的响应与原发性 APL 相似。

# 第三章 急性 T 细胞性白血病/淋巴瘤 (ATLL)

## 1. 一般注意事项 <sup>(1-27)</sup>

成人 T 细胞型白血病-淋巴瘤 (ATLL) 是一种由嗜人 T 细胞淋巴细胞病毒 I 型 (HTLV-1) 导致的侵袭性成熟活性 T 细胞恶性肿瘤，其特征是被称为“花细胞”的具有多节性细胞核的多形性肿瘤细胞。这种感染在日本西南部、北非、加勒比岛、中南美洲、热带非洲、罗马尼亚和伊朗北部较为常见，这些地区也是 HTLV-1 的流行区。HTLV-1 携带者中的累计 ATLL 发生率的估算值为约 2.5%-5%。ATLL 分子生物学研究已确认了病毒肿瘤蛋白 Tax 的关键作用，其能够促进病毒复制并改变细胞的基因表达，包括激活核因子  $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B)，进而导致淋巴转化。<sup>(16,18,20,25,26)</sup>

基于临床特征，ATLL 可分为四种疾病亚型（急性型、淋巴瘤型、慢性型和郁积型），相关临床特征包括白血病变化、高乳酸脱氢酶、高血钙和器官浸润，不同疾病类型的存活时间中位值有所不同：急性型，6 个月；淋巴瘤型，10 个月；慢性型，24 个月和郁积型，3 年或 3 年以上。因此，应根据疾病亚型选择治疗策略。慢性型（无不利预后因子）和郁积型被认为是不活跃的，通常通过观察等待进行管理，直至出现疾病进展。急性型、淋巴瘤型和有不利因子的慢性型（侵袭性 ATLL）的标准护理方法包含强化化疗（LSG-15 方案 + G-CSF 指出），随后实施或不实施异基因造血干细胞移植（allo-SCT）或一线疗法合并抗病毒疗法（齐多夫定和阿法干扰素  $\alpha$ ）。最近的病例报告证实，高环磷酰胺/长春花新碱/阿霉素/迪皮质醇

(CVAD) 化疗可在 ATLL 患者中诱导持久性缓解。在 ATLL 中，allo-SCT 获得了有希望的结果，在达到缓解并有合适捐献者的患者中，目前有高达 40% 的患者成为长期存活者。<sup>(1-5,7-11,13-15,21,22,24-27)</sup>

但 ATLL 患者的复发率高 – allo-SCT 后的复发率约 40% – 治疗结果仍然极差。初步数据支持以下做法：将捐献者淋巴细胞融合用作一种有效的疗法，用以在 allo-SCT 后的复发治疗中诱导持久的完全缓解。为了预防复发，强制要求实施临床研究对附加靶向疗法（如三氧化二砷/干扰素合并使用、全反式维甲酸（ATRA）或单克隆抗体（如阿来组单抗）进行评估。最近，去岩藻糖基人源化单克隆抗体靶向 CC 趋化因子受体 4（CCR4）和 mogamulizumab（KW-0761）已在复发或顽固性 ATLL 中显示出临床疗效，并已

在日本获得批准，用于治疗此类患者。  
(2,6,12,17,19,23)

## 2. LSG-15 方案 (28,29)

| VCAP  |                               |      |     |
|-------|-------------------------------|------|-----|
| 长春花新碱 | 1 mg/m <sup>2</sup> (最大 2 mg) | i.v. | d 1 |
| 吉妥单抗  | 350 mg/m <sup>2</sup>         | i.v. | d 1 |
| 阿霉素   | 40 mg/m <sup>2</sup>          | i.v. | d 1 |
| 去氢可的松 | 40 mg/m <sup>2</sup>          | p.o. | d 1 |

| AMP   |                      |      |     |
|-------|----------------------|------|-----|
| 阿霉素   | 30 mg/m <sup>2</sup> | i.v. | d 8 |
| 雷莫司汀  | 60 mg/m <sup>2</sup> | i.v. | d 8 |
| 去氢可的松 | 40 mg/m <sup>2</sup> | p.o. | d 8 |

| VECP  |                          |      |         |
|-------|--------------------------|------|---------|
| 长春地辛  | 2.4 mg/m <sup>2</sup>    | i.v. | d 15    |
| 依托泊苷  | 100 mg/m <sup>2</sup> /d | i.v. | d 15-17 |
| 卡铂    | 250 mg/m <sup>2</sup>    | i.v. | d 15    |
| 去氢可的松 | 40 mg/m <sup>2</sup> /d  | p.o. | d 15-17 |

每 4 周重复一次(第二疗程从 d 29 开始), 持续 7 个疗程。  
G-CSF 支持(每个疗程的 d 2-7, d 9-14 和 d 18-28)。第 1、  
3 和 5 疗程的恢复阶段, 鞘内叶酸拮抗剂和去氢可的松。

### 3. 阿法干扰素 + 齐多夫定 <sup>(30-33)</sup>

|      |              |      |    |
|------|--------------|------|----|
| 干扰素  | 2.5-10 MU    | s.c. | 每日 |
| 齐多夫定 | 250-1000 mg* | p.o. | 每日 |

至少持 4 周 (CR 之后), 或至多持续 1 年 (未出现 CR)。<sup>(30)</sup>

\* 每日总剂量, 分批给药, 每 4、6 或 12 小时给药一次 (如每 4 小时一次, 200 mg, 每日 5 次 <sup>(30)</sup>)。

### 4. Mogamulizumab (KW-0761) <sup>(34)</sup>

|               |         |      |    |
|---------------|---------|------|----|
| Mogamulizumab | 1 mg/kg | i.v. | 每周 |
| 持续 8 周。       |         |      |    |

# 第四章 慢性淋巴细胞性白血病 (CLL)

## 1. 一般注意事项 (1-62)

慢性淋巴细胞性白血病 (CLL) 仍然是西方国家成年人中最为常见的一种白血病，其发生率为 4.2/100000/年。在 >80 岁的人群中，发生率增加至 >30/100000/年。患者在确诊时的年龄中位值为 72 岁，根据相关报告，约 10% 的 CLL 患者年龄小于 55 岁。CLL 的具体表现为淋巴细胞在血液、骨髓和淋巴组织中出现渐进累积。不同个体在临床表现和生物学特征方面波动相当显著。CLL 在临床和生物学方面是一种异质性疾病。某些患者寿命正常且从不需要接受治疗，而某些患者则即使接受治疗仍然患上快速指明的疾病。最近 20 年间，人们在寻找新的能够预测预后结果并指导治疗决策的生物标志物上倾注了大量精力。两种最为可靠的分子预后

标志物处于免疫球蛋白重链可变 (IGHV) 基因突变状态且荧光原位杂交 (FISH) 检测中发现与预后相关的基因组畸变（如 11q-、13q-、+12 和 17p-）。免疫球蛋白基因分析和基因表达模式分析的结果已确定了至少两类疾病预后趋势不同的 CLL：一类源自分化程度较低(未经免疫)的 B 细胞 (IGHV 基因无突变)，且预后不良；另一类则源自分化程度更高（记忆型）B 细胞(体细胞 IGHV 基因突变)，且预后更好。除了上述标记物，大量其他生物标志物被假定为 CLL 潜在预后标记物，相关层面对包括蛋白质（如 CD38、ZAP70、TCL1）、RNA（如 LPL、CLLU1、微 RNA）和基因组（如 TP53、NOTCH1、SF3B1 和 BIRC3 突变）。因此，预后推测和治疗选择可能不仅取决于疾病阶段确定，还取决于各种细胞遗传学、分子和

临床风险因子。<sup>(6,9,11,16,19-22,26,38,46)</sup>

采用两种细胞学分段系统（分别为 Rai 分类和 Binet 分段）中的一种对 CLL 进行分类。Rai 分类将 CLL 分为低、中、高风险类别，并分别对应于阶段 0/I / II、III 和 IV。Binet 分段在欧洲得到更广泛的运用，这是一个经过简化的系统，其依赖于增大淋巴结的数量以及出现贫血或血小板减少，将 CLL 分为阶段 A 至 C。利用现有的新治疗选择，晚期患者的总存活结果已得到改善。<sup>(14,43)</sup>

只应对出现症状的活跃期疾病进行治疗，判断依据如下：显著的 B 症状、非自身免疫现象导致的血细胞减少和来自淋巴结病、脾肿大或肝肿大的症状或合并症、淋巴细胞倍增时间 <6 个月（只针对淋巴细胞 >30000 个/  $\mu$ l 的患者）、以

及自身免疫性贫血和/或对传统疗法响应差的血小板减少。对于早期疾病患者（Binet A 和 B，无活跃期疾病；Rai 0、I 和 II，无症状），“观察等待”策略是适用的，以往的研究显示，早期烷化剂治疗并未给这类患者带来任何存活优势。每 3 至 12 个月，应进行一次血细胞计数和临床检查。<sup>(14)</sup>

#### Rai 和 Binet 分段系统<sup>(14)</sup>

| 系统/阶段 | 风险 定义   | 存活结果中位值[年] |
|-------|---|------------|
| Rai   | 0 低 淋巴细胞增多 $>15 \times 10^9/l$  | $>10$      |
|       | I 中 淋巴细胞增多和淋巴结病   |            |
|       | II 中 淋巴细胞增多和肝肿大和/或脾肿大 $\pm$ 淋巴结病  | $>8$       |
|       | III 高 淋巴细胞增多和 $Hb < 11.0 \text{ g/dl} \pm$ 淋巴结病/脏器肿大                            |            |
|       | IV 高 淋巴细胞增多和血小板 $<100 \times 10^9/l \pm$ 淋巴结病/脏器肿大                              | 6.5        |
| Binet | A 低 $Hb \geq 10.0 \text{ g/dl}$ , 血小板 $\geq 100 \times 10^9/l$ , $<3$ 个淋巴结区     | $>10$      |
|       | B 中 $Hb \geq 10.0 \text{ g/dl}$ , 血小板 $\geq 100 \times 10^9/l$ , $\geq 3$ 个淋巴结区 | $>8$       |
|       | C 高 $Hb < 10.0 \text{ g/dl}$ , 血小板 $<100 \times 10^9/l$                         | 6.5        |

**晚期疾病患者** (Binet A 和 B, 活跃期疾病, Binet C; Rai 0-II, 有症状, Rai III、IV) 可能得益于早期治疗。对于符合治疗启动标准的患者, 可选择的疗法包括: 嘌呤类似物 (氟达拉滨[F]、克拉曲滨、喷司他丁[P]) 单独或与环磷酰胺 (C) 合并使用、或苯丁酸氮芥。治疗通常并不是治愈性的, 其目的在于减轻症状。氟达拉滨和环磷酰胺 (FC) 与利妥昔单抗 (FCR) 合并使用可诱导更高的完全缓解比例并获得比基于苯丁酸氮芥或氟达拉滨的疗法更长的无进展及无需治疗时间, 因此, 这种免疫化疗方案目前被视为一种标准一线疗法, 适用于身体状况良好的患者 (身体活动活跃、无重大健康问题、肾功能正常)。对于有相关共病的患者, 使用苯丁酸氮芥仍然是标准疗法; 另外, 可给予低剂量嘌呤类似物方案, 如骨髓毒性较低的

FC 或 PCR 或苯达莫司汀。出现 p53 突变或染色体缺陷 17p-的患者，常常对传统化疗（使用氟达拉滨或 FC）没有响应，这类患者中身体状况良好（且年轻）的患者应在临床试验期间接受异基因干细胞移植。经证实，抗 CD52 单克隆抗体阿来组单抗单独使用或与其他药物合并使用对出现 p53 或 17p-突变的患者具有疗效，对该患者群而言，这是一种合理的疗法选择。来自数项 II 期研究的结果表明，人源性 CD20 单克隆抗体奥法木单抗与 FC 合并使用对未曾接受过治疗的患者（包括那些患高风险疾病的患者）而言是积极且安全的。最近，发现采用苯达莫司汀和利妥昔单抗 (BR) 免疫化疗对于未经治疗 CLL 患者而言是一种有效且安全的治疗方案，一项在身体状况良好且未曾接受过治疗的 CLL 患者中比较 BR 方案和标准

一线疗法 (FCR) 的 III 期试验目前正在  
进行中。<sup>(5,8,10,14,15,17,21,24,27,35,42,44,45,48,52,55,61)</sup>

虽然在初始总响应率方面有所改善，  
大部分患者之后出现了复发并需要进一  
步接受治疗。复发疾病的治疗选择取决于  
多种因素，包括患者年龄、体力状态、初  
始疗法响应周期、以往疗法的类型、与疾  
病相关的表现和 CLL 细胞内的基因异常。

单一疗法后至复发前无疾病时间超  
过 12 个月的患者或免疫化疗后超过 24  
个月才复发的患者被认为具有良好的治  
疗敏感性，对其可采用与初始治疗相同  
的治疗方案。如疾病更早复发（单一疗法后  
12 至 24 个月间或免疫化疗后 24 至  
36 个月）或对一线疗法无响应，则需要  
考虑以下选择：针对复发患者或难以用烷  
化剂一线治疗难以治疗的患者的 FCR；对

于出现 17p- 的身体状况不佳的患者，阿来组单抗；挽救方案，如阿来组单抗，随后在身体状况良好的患者中实施异基因干细胞移植；对于无 17p- 突变的身体状况不佳的患者，包含阿来组单抗或苯达莫司汀的治疗方案。对于后面的患者人群，也可采用单克隆抗体（大剂量奥法木单抗或利妥昔单抗）与大剂量肾上腺皮质激素（甲基培尼皮质醇或迪皮质醇）合并用药。新的人源性 IgG1 CD20 单克隆抗体奥法木单抗已在难以治疗 CLL 患者中显示出显著的活性，尤其是那些对氟达拉滨和阿来组单抗耐药或难以用这两种药物治疗的患者，而且目前这种药物已获得批准用于这一不常见的适应症。在数项研究中，已对不同的新药物在出现 17p 缺失、TP 53 突变和氟达拉滨难以治疗的 CLL 患者及对强化治疗响应次优的患者中的治疗效

果进行了研究。上述研究药物包括替代核苷酸类似物、蛋白激酶抑制剂（Alvocidib、Dinaciclib、SNS-032、Fostamatinib、达沙替尼）、免疫调节剂（来那度胺）、Bcl-2 族抑制剂（Oblimersen、奥巴克拉、Navitoclax、棉酚、SPC2996）、抗 CD37 小分子免疫药物蛋白质（TRU-016）、组蛋白去乙酰化酶抑制剂（缩酚酸肽、MS-275）和新的单克隆抗体（鲁昔单抗、obinutuzumab、Dacetuzumab、维妥珠单抗）。（1,2,8,13,14,17,18,25,30-32,37,39,40,49,51,57-60）

依鲁替尼是一种 Bruton 酪氨酸激酶（BTK）抑制剂，其在未曾接受过治疗的复发及顽固性 CLL 患者（甚至其中那些出现高风险疾病或预后不良标志物的患者）进行的 I/II 期试验中，已显示出令人倍感鼓舞的结果。在 I/II 期试验中，依鲁替尼 420 mg 或 840 mg 作为单一药物连续给

药或每日剂量 420mg 下与一种单克隆抗体或免疫化疗合并使用，已被确认与高响应率和持久临床缓解之间存在关联。II 和 III 期试验目前正在未曾接受过治疗的患者、复发/难以治疗的患者和出现 17p 缺失的患者中进行。<sup>(4,7)</sup>

CLL 主要发生于年龄较大的个体之中。CLL 确诊年龄的中位值为 72 岁，其中确诊时年龄超过 65 岁的患者比例为 70%，确诊时年龄超过 75 岁的患者比例为 43%。这一事实至关重要，其原因在于大部分 CLL 疗法进展（如合并使用免疫化疗）主要对更为年轻的患者有益。尽管在治疗该疾病方面已获得众多进展，仍然有很多年龄较大的患者无法从现有疗法中获益。由于这些患者中有很多患有多种共病，高龄和/或共病患者可能无法耐受词类侵袭性疗法，这类疗法产生无法接受的

毒性的风险极高，而目前尚无任何明确的针对年龄较大的 CLL 患者的“最佳”疗法。目前，在这一患者人群中进行的所有随机试验，还没有哪个药物获得比苯丁酸氮芥更好的疗效；因此，该药物仍然是治疗主力药物，任何新方案都应对照这种药物进行试验。体力状态、生物学年龄和共病种类数/严重程度应在决策过程中纳入考虑，以确定治疗强度。

其他针对这一患者人群的新的治疗选择，包括基于氟达拉滨的方案（降低剂量）及包含苯达莫司汀或来那度胺的方案。大剂量类固醇与利妥昔单抗合并使用可能有望被用于复发/难以治疗的 CLL，但其感染毒性严重。当与老年患者讨论疗法选择时，与此患者组达到完全响应相比，响应周期、疾病进展时间和下次治疗时间可能是相关性更高的重点，而且在这一年

龄组，确实存在尚未被满足的对兼顾耐受性和疗效的方案的需求。<sup>(3,23,28,50,54)</sup>

**自身免疫性血细胞减少是一种常见的 CLL 共病**，在患者中的发生率约为 5%-10%。最为常见的是自身免疫性溶血性贫血 (AIHA)，其次是免疫血小板减少 (ITP)，单纯红血球再生不良或自身免疫性粒细胞减少则极为罕见。根据相关报告，在患侵袭性疾病及存在预后不良特征（如高血淋巴细胞计数、淋巴细胞倍增时间短、血清  $\beta$ -2 微球蛋白水平升高、高 ZAP70 及 CD38 表达和无突变 IGHV 区）的患者中，CLL 病程中发生 AIHA 的风险更高。作为特发性自身免疫性血细胞减少的初始治疗，大部分患者对传统肾上腺皮质激素疗法有响应。对于 4 至 6 周后对传统疗法没有响应的患者，应考虑采用替代免疫抑制、单克隆抗体疗法或脾切除术。

有报告称环孢菌素和利妥昔单抗对治疗并发 AIHA 的 CLL 有效。这一初始治疗选择还可能对 ITP 管理有效。利妥昔单抗-环磷酰胺-迪皮质醇联合疗法在 CLL 患者中获得了接近 90% 的响应率（自身免疫性疾病类型不限）。单克隆抗体阿来组单抗还在患恶性疾病及自身免疫性并发症的 CLL 患者中显示出相当高的活性，但代价是毒性更高。对于各种新单克隆抗体在 CLL 中的活性，如奥法木单抗、obinutuzumab、鲁昔单抗、TRU-016、依帕珠单抗和 galiximab，目前正处于临床研究阶段，而对于其在与 CLL 相关的，自身免疫性血细胞减少则应在今后的研究中加以评价。<sup>(14,29,33,34,41,62)</sup>

CLL 向侵袭性淋巴瘤（以弥漫性大 B 细胞淋巴瘤）的疾病转化被称为 Richter 综合征 (RS)。CLL 患者在病程

中出现 RS 的比例为 2%-15%。预后差；传统化疗的存活时间中位值短于 6 个月。根据患者的年龄和 RS 评分，可能的疗法选择涵盖从传统免疫化疗到异基因骨髓移植的范围。尽管各种疗法方案，如 hyperCVXD（分级环磷酰胺、长春花新碱、脂质体多柔比星和地塞米松）增强 hyperCVXD、钇-90 替伊莫单抗和 OFAR（奥沙利铂、氟达拉滨、阿糖胞苷和利妥昔单抗）已被用于众多病例，且从 RS 结果看来确有一定的临床收益，但在响应率或总存活结果方面未获得任何重大进展。  
(12,14,36,47,53,56)

## 2. 苯丁酸氮芥 ± 去氢可的松<sup>(63-67)</sup>

|       |                         |             |         |
|-------|-------------------------|-------------|---------|
| 苯丁酸氮芥 | 40 mg/m <sup>2</sup>    | p.o.        | d 1 或   |
|       | 10 mg/m <sup>2</sup> /d | p.o.        | d 1-7 或 |
|       | 0.4 mg/kg               | (起始剂量) p.o. | d 1*    |

每 4 周重复一次。

\* 每 2 周重复一次（最多 24 个周期），每个疗程剂量增加 0.1 mg/kg，如患者耐受良好则剂量可至多增加至 0.8 mg/kg。

## 苯丁酸氮芥+去氢可的松合并用药<sup>(65)</sup>

在存活结果方面与单独使用苯丁酸氮芥相比大体上并未显现出优越性。<sup>(63,64,66,67)</sup>

但在出现与 CLL 相关的自身免疫性现象（如自身免疫性溶血性贫血或血小板减少）的患者中，上述疗法可能是有益的。

|       |                       |      |       |
|-------|-----------------------|------|-------|
| 苯丁酸氮芥 | 5 mg/m <sup>2</sup> d | p.o. | d 1-3 |
| 去氢可的松 | 75 mg                 | p.o. | d 1   |
|       | 50 mg                 | p.o. | d 2   |
|       | 25 mg                 | p.o. | d 3   |

苯丁酸氮芥剂量将以 0.1 mg/kg 的幅度增加，直至患者响应或出现毒性作用。每 2 周重复一次。

## 3. 嘌呤核苷类似物 <sup>(64,66-77)</sup>

### 3.1 氟达拉滨 <sup>(64,66-72)</sup>

|      |                           |                 |       |
|------|---------------------------|-----------------|-------|
| 氟达拉滨 | 25-30 mg/m <sup>2</sup> d | i.v. (输注 30 分钟) | d 1-5 |
|------|---------------------------|-----------------|-------|

每 4 周重复一次（最多 6 个周期）。

氟达拉滨还可口服给药；如 40 mg/m<sup>2</sup>d，持续 5 天，每 4 周重复一次（6 至 8 个周期）。<sup>(68,71)</sup>

## 3.2 克拉曲滨 (73-76)

|      |              |                |         |
|------|--------------|----------------|---------|
| 克拉曲滨 | 0.10 mg/kg/d | i.v. (连续输注)    | d 1-7 或 |
|      | 0.12 mg/kg/d | i.v. (输注 2 小时) | d 1-5   |

每 3 至 4 周重复一次。克拉曲滨还可皮下给药 (如 0.5 mg/kg d 1-5, 每 4 周重复一次),<sup>(73)</sup> 或口服给药 (如 10 mg/m<sup>2</sup> 每日, 持续 3 天, 每 3 周一次)。<sup>(74)</sup>

## 3.3 喷司他丁 (77)

|          |                     |     |        |
|----------|---------------------|-----|--------|
| 喷司他丁     | 4 mg/m <sup>2</sup> | i.v | 每周 3 次 |
| 随后每隔一周一次 |                     |     |        |

## 4. 苯达莫司汀 (78)

|                       |                       |                     |       |
|-----------------------|-----------------------|---------------------|-------|
| 苯达莫司汀                 | 100 mg/m <sup>2</sup> | i.v.(输注 30 至 60 分钟) | d 1,2 |
| 每 4 周重复一次 (最多 6 个周期)。 |                       |                     |       |

## 5. 联合疗法 (63,79-90)

### 5.1 FC (63,79-85)

|                       |                             |                     |       |
|-----------------------|-----------------------------|---------------------|-------|
| 氟达拉滨                  | 25-30 mg/m <sup>2</sup> /d  | i.v. (输注 30 分钟)     | d 1-3 |
| 环磷酰胺                  | 250-300mg/m <sup>2</sup> /d | i.v.(输注 30 至 60 分钟) | d 1-3 |
| 每 4 周重复一次 (最多 6 个周期)。 |                             |                     |       |

## 或 (83)

|      |                        |      |       |
|------|------------------------|------|-------|
| 氟达拉滨 | 20 mg/m <sup>2</sup> d | i.v. | d 1-5 |
| 环磷酰胺 | 600 mg/m <sup>2</sup>  | i.v. | d 1   |

每 4 周重复一次。

## 或 (80,84,85)

|      |                             |      |         |
|------|-----------------------------|------|---------|
| 氟达拉滨 | 30 mg/m <sup>2</sup> d      | p.o. | d 1-3 或 |
|      | 24-30 mg/m <sup>2</sup> d   | p.o. | d 1-5   |
| 环磷酰胺 | 250 mg/m <sup>2</sup> d     | p.o. | d 1-3 或 |
|      | 150-200 mg/m <sup>2</sup> d | p.o. | d 1-5   |

每 4 周重复一次（最多 6 个周期）。

## 5.2 FCM (86-88)

|      |                             |                 |         |
|------|-----------------------------|-----------------|---------|
| 氟达拉滨 | 25 mg/m <sup>2</sup> d      | i.v. (输注 30 分钟) | d 1-3 或 |
|      | 24 mg/m <sup>2</sup> d      | p.o.            | d 1-5   |
| 环磷酰胺 | 200-250 mg/m <sup>2</sup> d | i.v. (输注 1 分钟)  | d 1-3 或 |
|      | 150 mg/m <sup>2</sup> d     | p.o.            | d 1-5   |

双羟蒽醌

5-6 mg/m<sup>2</sup> i.v. (输注 30 分钟) d 1

每 4 周重复一次（最多 6 个周期）。

## 5.3 CMC (89)

|      |                       |                |       |
|------|-----------------------|----------------|-------|
| 克拉曲滨 | 0.12 mg/kg/d          | i.v. (输注 2 小时) | d 1-3 |
| 环磷酰胺 | 650 mg/m <sup>2</sup> | i.v.           | d 1   |
| 双羟蒽醌 | 10 mg/m <sup>2</sup>  | i.v.           | d 1   |

每 4 周重复一次（最多 6 个周期）。

## 5.4 苯达莫司汀 + 双羟蒽醌<sup>(90)</sup>

|       |                        |                |       |
|-------|------------------------|----------------|-------|
| 苯达莫司汀 | 50 mg/m <sup>2</sup> d | i.v. (输注 1 小时) | d 1-3 |
| 双羟蒽醌  | 10 mg/m <sup>2</sup>   | i.v. (短暂输注)    | d 1   |

每 4 周重复一次 (最多 4 个周期)。

## 6. 单克隆抗体和免疫化疗<sup>(15,91-136)</sup>

### 6.1 抗 CD 20 单克隆抗体<sup>(15,91-116)</sup>

#### 6.1.1 利妥昔单抗<sup>(15,91-113)</sup>

|       |                         |      |        |
|-------|-------------------------|------|--------|
| 利妥昔单抗 | 375 mg/m <sup>2</sup> * | i.v. | 每周 4 次 |
|-------|-------------------------|------|--------|

\* 如：输注 50 mg, d 1; 150 mg, d 2; 剩余剂量, d 3。首个 50 mg 的输注时间至少应维持 4 小时。建议采用前驱给药（对乙酰氨基酚、苯海拉明和去氢可的松）。

剂量提高（按每周三次给药计划实施）在以前接受过治疗的患者中可改善治疗结果。<sup>(93)</sup> 向利妥昔单抗中加入新鲜冷冻血浆是一种治疗氟达拉滨难以治疗的 CLL 患者的有效的非骨髓毒性方案。<sup>(94)</sup>

利妥昔单抗还曾成功地与化疗合并使用，如氟达拉滨 ± 环磷酰胺 (FR/FCR)

(96,100,102,106,108,109,112,113) 或氟达拉滨 + 环磷酰胺 + 双羟蒽醌 (FCM-R),<sup>(98,103)</sup> 或氟达拉滨 + 泛艾霉素,<sup>(99)</sup> 或克拉曲滨 ± 环磷酰胺,<sup>(97,110)</sup> 或喷司他丁 + 环磷酰胺 (PCR),<sup>(105,107,108,111)</sup> 或苯达莫司汀 (BR),<sup>(15,101,104)</sup> 或来那度胺。<sup>(95)</sup>

| FCR <sup>(112)</sup> |                             |      |        |
|----------------------|-----------------------------|------|--------|
| 氟达拉滨                 | 25-30 mg/m <sup>2</sup> d   | i.v. | d 1-3* |
| 环磷酰胺                 | 250-300 mg/m <sup>2</sup> d | i.v. | d 1-3* |
| 利妥昔单抗                | 375-500 mg/m <sup>2</sup>   | i.v. | d 1    |

每 4 周重复一次 (最多 6 个周期)。

\* 每个疗程 (d 2-4, 只针对第一个疗程)。

或 (102,109)

|       |                         |      |         |
|-------|-------------------------|------|---------|
| 氟达拉滨  | 25 mg/m <sup>2</sup> d  | i.v. | d 1-3   |
| 环磷酰胺  | 250 mg/m <sup>2</sup> d | i.v. | d 1-3   |
| 利妥昔单抗 | 375 mg/m <sup>2</sup>   | i.v. | d 0* 接着 |
|       | 500 mg/m <sup>2</sup>   | i.v. | d 1     |

每 4 周重复一次 (6 个剂量)。

\* 只针对第一个疗程。

或 (108)

|       |                         |      |       |
|-------|-------------------------|------|-------|
| 氟达拉滨  | 20 mg/m <sup>2</sup> /d | i.v. | d 1-5 |
| 环磷酰胺  | 600 mg/m <sup>2</sup>   | i.v. | d 1   |
| 利妥昔单抗 | 375 mg/m <sup>2</sup>   | i.v. | d 1*  |

每 4 周重复一次（最多 6 个周期）。

\* 第一次给药只在第 1 周期才分开（100 mg/m<sup>2</sup>, d 8; 275 mg/m<sup>2</sup>, d 9）。

| FCM-R <sup>(98,103)</sup> |                              |                |       |
|---------------------------|------------------------------|----------------|-------|
| 氟达拉滨                      | 25 mg/m <sup>2</sup> /d      | i.v.(输注 30 分钟) | d 1-3 |
| 环磷酰胺                      | 200-250 mg/m <sup>2</sup> /d | i.v. (输注 1 小时) | d 1-3 |
| 双羟蒽醌                      | 6 mg/m <sup>2</sup>          | i.v.(输注 30 分钟) | d 1   |
| 利妥昔单抗                     | 375*-500 mg/m <sup>2</sup>   | i.v.           | d 1   |

每 4 周重复一次（最多 6 个周期）。

\* 只针对第 1 个周期。

| PCR <sup>(105,107,108,111)</sup> |                         |      |              |
|----------------------------------|-------------------------|------|--------------|
| 喷司他丁                             | 2 或 4 mg/m <sup>2</sup> | i.v. | d 1          |
| 环磷酰胺                             | 600 mg/m <sup>2</sup>   | i.v. | d 1          |
| 利妥昔单抗                            | 375 mg/m <sup>2</sup>   | i.v. | d 1* 或 d 1** |

每 3 周重复一次（6 个周期<sup>(105,107,111)</sup> 或最多 8<sup>(108)</sup> 个周期）。

\* 自第 1 周期起省略。<sup>(105,107,111)</sup>

\*\*第一次给药只在第 1 周期才分开（100 mg/m<sup>2</sup>, d 8; 275 mg/m<sup>2</sup>, d 9）。<sup>(108)</sup>

| BR <sup>(15,101)</sup> |                           |      |         |
|------------------------|---------------------------|------|---------|
| 苯达莫司汀                  | 70 或 90 mg/m <sup>2</sup> | i.v. | d 1,2   |
| 利妥昔单抗                  | 375 mg/m <sup>2</sup>     | i.v. | d 0* 接着 |
|                        | 500 mg/m <sup>2</sup>     | i.v. | d 1     |

每 4 周重复一次（最多 6 个疗程）。

\* 只针对第一个疗程。

## 6.1.2 奥法木单抗 (114-116)

|       |         |          |              |
|-------|---------|----------|--------------|
| 奥法木单抗 | 300 mg  | i.v. 输注* | d1, 1 周后     |
|       | 2000 mg | i.v. 输注* | 每周 7 次, 4 周后 |
|       | 2000 mg | i.v. 输注* | 每 4 周 4 次    |

\* 加入 1000 ml 氯化钠中, 输注。初始输注速度 12 ml/h (第 1 和第 2 次给药) 或 25 ml/h (第 3 至 12 次给药), 如未出现输注毒性, 可提高输注速度。前驱给药 (口服对乙酰氨基酚, p.o. 或 i.v. 抗组胺剂, 和 i.v. 肾上腺皮质激素。

## 6.2 抗 CD52 单克隆抗体阿来组单抗 (117-136)

|       |        |                |                     |
|-------|--------|----------------|---------------------|
| 阿来组单抗 | 30 mg* | i.v. (输注 2 小时) | 每周 3 次, 持续 6 至 18 周 |
|-------|--------|----------------|---------------------|

\* 在第 1 周中, 剂量为 3 mg, 先增加至 10 mg, 随后当与输注相关的反应能够耐受后立即增加至 30 mg。用于对抗“首次剂量”反应预防性给药应在输注前 30 分钟进行 (如 50 mg 苯海拉明和 650 mg 对乙酰氨基酚, 或口服 1 g 扑热息痛 + 2 mg 氯马斯汀)。

阿来组单抗还曾通过皮下给药。(122-125)

**低剂量阿来组单抗, 每周总剂量  $\leq$  45 mg, 累计剂量  $\leq$  600mg, 持续给药至多 18 周, 对于复发/顽固性 CLL 治疗而言是一种有效且目前正在使用的疗法选择。(126,127)**

# 阿来组单抗 + 甲基培尼皮质醇对 TP53 缺失的 CLL 患者而言是一种高效的诱导方案。<sup>(128)</sup>

|         |                           |        |                   |
|---------|---------------------------|--------|-------------------|
| 阿来组单抗   | 30 mg*                    | i.v.** | 每周 3 次<br>持续 16 周 |
| 甲基培尼皮质醇 | 1000 mg/m <sup>2</sup> /d | i.v.   | 连续 5 天            |

每 4 周重复一次（最多 4 个周期）。

\* 治疗开始时，将阿来组单抗剂量从 3 mg 逐渐增加至 10 mg，如之前给药的耐受良好，剂量最终可增加至 30 mg。前驱给药包括扑热息痛、扑尔敏和（如需要）氢化可的松。

\*\*在头 4 周静脉内给药，此后皮下给药。

# 阿来组单抗和氟达拉滨合并用药是另一种针对以前接受过治疗的 CLL 患者的治疗选择。<sup>(129-131)</sup>

|       |                          |                            |      |
|-------|--------------------------|----------------------------|------|
| 阿来组单抗 | 30 mg*                   | i.v.<br>(输注 2 小时**) 持续 3 天 | 每日一次 |
| 氟达拉滨  | 30 mg/m <sup>2</sup> *** | i.v.<br>(输注 30 分钟) 持续 3 天  | 每日一次 |

每 4 周重复一次（最多 6 个周期）。

\* 在第一个治疗周期中的最多 14 天内，阿来组单抗给药剂量递增（3 mg/d，增加至 10 mg/d，一旦与输注相关的反应能够耐受，增加至 30 mg/d）。

\*\* 第 1 周期后, 每个新周期的 d 1, 输注阿来组单抗 4 至 6 小时, 在 d 2 和 d 3 输注 2 小时。

\*\*\* 阿来组单抗剂量递增的过程完成后。

采用 FCR 和阿来组单抗 (CFAR) 免疫化疗是一种针对高风险 CLL 患者的积极的前沿方案, 可能有助于使 17p- 患者在接受异基因干细胞移植前达到完全响应。<sup>(132)</sup>

在一线氟达拉滨+/-环磷酰胺或利妥昔单抗治疗之后, 采用阿来组单抗的巩固疗法可显著改善长期临床治疗结果。

<sup>(133-136)</sup>

## 7. 干细胞移植 <sup>(14,137-155)</sup>

造血干细胞移植 (HSCT) 仍必须被视作一种实验性疗法, 特别适合更为年轻的患者 (对于异基因移植, <50 岁)。异基因干细胞移植 (allo-SCT) 可能在年轻的复发或顽固性 CLL 患者中诱导缓解期

延长，但发生与治疗相关的疾病和死亡的风险较高。因此，HSCT 的使用必须始终与出现潜在疾病的风险相权衡，特别是当治疗改善正在导致更好的治疗结果时。

(139,141,142,144,148,154)

Allo-SCT 是唯一的治愈性疗法，特别适用于风险极高的（17p-、p53 突变）和/或顽固性疾病（采用包含氟达拉滨的治疗方案后出现疾病进展）。已建议随后采用化疗和减低强度预处理 (RIC)，用以在年龄较大的患者或患共病的患者中降低与移植相关的毒性，而移植物抗白血病效应似乎在 RIC SCT 中起着重要的作用。针对 CLL 的 RIC SCT 与卓越的长期无进展存活结果和总存活结果有关，作为潜在治愈性疗法，应尽早考虑将其用于复发高风险 CLL 患者的病程之中。<sup>(14,137-140,146,147,152,155)</sup>

自体干细胞移植 (auto-SCT) 如被用作早期前沿治疗的一部分，可延长无事件和无进展存活时间。

但这种疗法并不能改善总存活结果，原因是其与更高的发生晚期不良事件的风险有关，如继发性恶性疾病。另外，auto-SCT 缺乏克服生物标志物负面影响（增加化疗或早期复发时的耐药性）的潜在能力。最近在接受包含氟达拉滨的方案治疗后正处于第 1 或 2 个缓解期中的 CLL 患者中获得的结果提示，巩固疗法可显著降低进展风险并缩短重新治疗的延长时间，但对总存活时间没有影响。

(143,145,149-151,153)

# 第五章 慢性骨髓性白血病 (CML)

## 1. 一般注意事项 (1-61)

慢性骨髓性白血病 (CML) 是一种克隆异常性疾病，由多能干细胞的恶变导致，在新近确诊的成年白血病病例中约占 15%。在欧洲，确诊年龄的中位值范围在 60 至 65 岁之间，不过在那些人口年龄更为年轻的国家中，此范围显著更低。CML 的特征是通过平衡基因易位  $t(9;22)(q34;q11.2)$ ，有 95% 左右的病例的来自染色体 9q34 的 Abelson 致癌基因 (ABL) 与染色体 22q11.2 上的断裂点簇集区相融合。这种重排被称为费城 (Ph) 染色体。这种 BCR-ABL 融合基因编码一种成型活化的酪氨酸激酶，可改变多重信号转导通路并诱导恶变。CML 是少数几种由单一致癌基因触发的恶性疾病之一。  
(12,26,49)

CML 是一种进行性肿瘤，通常由三个确定的临床阶段组成。90% 左右的患者通常在稳定慢性期 (CP) 中被确诊。如果没有在这个阶段得到治愈，CML 必然进展至加速期 (AP) 并转化为急性型白血病，通常出现骨髓变化，并经历“白血病急性发作” (BP)。疾病进展与特征性非随机细胞遗传事件和分子事件相关，而对这些事件，目前还尚未完全理解。<sup>(37,38,51)</sup>

自上世纪 80 年代起，阿法干扰素构成了针对 CML 患者的一线疗法并代表了上世纪 90 年代的黄金标准。这导致了 20%-25% 的主要细胞遗传学反应率。在白血病致癌基因 BCR/ABL 被发现后，又开发出了酪氨酸激酶抑制剂 (TKI) 甲磺酸伊马替尼。在 IRIS (干扰素和 ST1571 国际随机研究) 试验中，伊马替尼被证实 在所有结果测量结果方面均优于阿法干

扰素，这使伊马替尼成为 CML 患者治疗的新标准。根据对这项研究为期 8 年的跟踪结果，83% 的患者达到完全细胞遗传学反应 (CCyR)，并显示出突出的 8 年无事件存活率(81%) 和突出的总存活率 (OS) (85%)。不过所有患者中有至少三分之一并没有获得可接受的治疗结果（如未达到 CCyR、不耐受或伊马替尼耐药性）。达沙替尼和尼罗替尼属于第 2 代 TKI，与伊马替尼相比，其具有更高的对抗 BCR-ABL 的效力，并对大部分伊马替尼耐药性 BCR-ABL 突变具有活性，两种药物均显示出优于标准剂量伊马替尼疗法的疗效。基于随机化临床研究的结果，达沙替尼和尼罗替尼已获得 FDA 和 EMA 的批准，用于治疗新近确诊的成年慢性期 CML 患者。不能再推荐使用阿法干扰素单一疗法，但最近发现与其他基于伊马替

尼疗法相比，在伊马替尼疗法中添加聚乙二醇化阿法干扰素-2 可在慢性期 CML 患者中带来显著更高的分子响应。如发现明显的白细胞增多或血小板减少，羟基脲单一疗法目前仍被用于短期快速预处理阶段。<sup>(1,2,4-8,16,17,19,20,22,24-26,28-30,33,36,40,42,44,48,55,56,58,60)</sup>

如在使用伊马替尼 3、12 和 18 个月后没有分别达到血液学、细胞遗传学或分子缓解，异基因造血干细胞移植(allo-SCT) 仍然被用作治愈性二线或三线疗法，但该疗法应在疾病进入急变期之后实施。<sup>(5,50)</sup> 一系列随机化试验的结果未能提示自体干细胞移植在初始 CML 治疗中具有一定的作用，但其在 TKI 耐药的患者中仍具有研究价值。<sup>(13,23)</sup>

如标准剂量伊马替尼疗法对患者无效，则此类患者的二线治疗通常以达沙替

尼和尼罗替尼为基础。对于伊马替尼耐药且疾病处于 CP 期的患者，在至少 2 年的随访之后，达沙替尼的主要细胞遗传学反应 (MCyR) 和 CCyR 比例分别为 53% 和 47%，无进展存活率 (PFS) 超过 80%，且 OS 超过 90%。对于那些接受尼罗替尼治疗的患者，MCyR 和 CCyR 比例分别为 56 % 和 41%，其 2 年 OS 为 95%，PFS 为 64%。因此，达沙替尼和尼罗替尼均已被注册用于治疗处于 CP 和 AP 期的伊马替尼不耐受及伊马替尼耐药 Ph+ CML 患者，对于达沙替尼，还可用于 BP 期。不过上述药物对 BCR-ABL 激酶区域密码子 315 (T315I) 处发生苏氨酸-异亮氨酸突变的患者无效。对于已对标准剂量（每日 400 mg）伊马替尼耐药的患者，更大剂量伊马替尼（每日 600 或 800 mg）或新药（包括法尼基转氨酶抑制剂替

吡法尼和 lonafarnib、去甲基化剂（如地西他滨、三氧化二砷、克罗拉滨、曲沙拉滨及疫苗）是适用的研究性治疗选择。最近，基于 PACE 试验（一项在对之前的酪氨酸激酶抑制剂疗法耐药或不耐受的 CP、AP 或 BP CML 患者中进行的多中心国际单组临床试验），pan-BCR-ABL 抑制剂帕纳替尼（对 T315I 突变亦有活性）已获得了 FDA 的批准。另外，基于一项纳入 546 名之前至少接受过一次 TKI（伊马替尼或伊马替尼后接着使用达沙替尼和/或尼罗替尼）的患者中进行的单组开放标签多中心试验，双重 Src/Abl 激酶抑制剂博舒替尼（SKI-606）已获得批准。（1,4,5,14,15,19,20,25-27,31,35,39,41,43,47,52,55,57,61）

对于接受伊马替尼治疗的处于加速期或急变期 CML 患者，响应一旦出现，其持续时间总是短暂的，某些 CP 期患者

产生了伊马替尼耐药性，耐药性的产生经常与 BCR-ABL 基因激酶区域 (KD) 中的点突变相关。T315I “看门基因”突变患者对所有现有 TKI 显示出耐药性，这类病人可作为临床试验的候选受试者。Allo-SCT 仍然是一种重要的疗法选择，适用于出现 T315I 突变且使用第 2 代 TKI 无效的 CML-CP 患者和所有晚期疾病患者。Omacetaxine mepesuccinate 是天然高三尖杉酯碱的一种半合成产物，被发现对伊马替尼耐药的 CML 患者有益，包括那些发生 T315I 突变的患者。该药物已被 FDA 批准用于治疗在至少两种 TKI 治疗后仍出现癌症进展的 CP 或 AP CML 成年患者。<sup>(9,26,32,34,45,49,51,59)</sup>

治疗选择，特别是从一种疗法转到另一种疗法的决策，很大程度上取决于对治疗的响应，特别是细胞遗传学反应的程度，

以及 BCR-ABL KD 点突变检测结果。

基于目前可得的三种 TKI，根据预计，超过 5 年后，PFS 可达到 80%-90%，OS 为 85%-95%，并有进入平台期的趋势。使用第 2 代 TKI 前沿疗法有可能降低 AP 和 BP 进展率。<sup>(5,21)</sup>

### 关于 CML 的现行治疗建议<sup>(5)</sup>

#### 慢性期

一线疗法 伊马替尼 400 mg，或尼罗替尼 300 mg x 2，或达沙替尼 100 mg。

二线疗法 如不耐受，转至另一种 TKI，转换选择时应考虑第一种 TKI 的副作用和相关共病。如伊马替尼无效，则转至尼罗替尼或达沙替尼，转换选择时应考虑是否存在 BCR-ABL KD 突变及其类型。

如尼罗替尼或达沙替尼无效，则转至达沙替尼或尼罗替尼，转换选择时应考虑是否存在 BCR-ABL KD 突变及其类型。考虑 allo-SCT。

三线疗法 如两种或三种 TKI 无效，考虑 allo-SCT。

#### 加速/急变期

未曾接受过 TKI 治疗 伊马替尼 600 或 800 mg，或尼罗替尼 400 mg x 2 或达沙替尼 140 mg，并考虑 allo-SCT。

曾接受过 TKI 治疗 转至另一种 TKI，考虑化疗和 allo-SCT。

虽然伊马替尼已表现出在大多数慢性期 CML 患者中诱导完全血液学反应和细胞遗传学反应的，但这种药物并不能治愈 CML。越来越多的证据已表明，**持续性白血病癌症干细胞 (LSC)**，在 CML 维持和/或复发中的关键作用，其特征是高自我更新性和多能性。因此，一种现行的治疗策略，就是开发新的药物和疗法，用以消除那些维持并持续保持肿瘤生长的敏感且危险的白血病干细胞。来自体外研究、动物模型和临床 CML 标本的证据表明，使以关键干细胞分子效应器为靶点的化合物与现有的 BCR-ABL 抑制剂共同作用，相关效应器包括 Wnt/β-链蛋白、hedgehog 旁路补体、组蛋白去乙酰化酶、转化生长因子-β、Janus 激酶 2、早幼粒性白血病蛋白和花生四烯酸-5-脂氧化酶。新的组合可能使 LSC 对 BCR-ABL

抑制剂更为敏感，因此能够克服耐药性并使疾病治疗结果优于现行治疗标准成为可能。（3,10,11,18,46,53,54）

## 2. 慢性期 (4,14,62-110)

### 2.1 初始疗效 (62-76)

#### 2.1.1 甲磺酸伊马替尼 (62-71)

|      |              |      |       |
|------|--------------|------|-------|
| 伊马替尼 | 400 mg       | p.o. | 每日一次或 |
|      | 400 mg（每日两次） | p.o. | 每日    |

只要患者受益，治疗应继续。

#### 2.1.2 达沙替尼 (70,72)

|      |        |      |    |
|------|--------|------|----|
| 达沙替尼 | 100 mg | p.o. | 每日 |
|------|--------|------|----|

直至疾病恶化或产生无法接受的毒性。

#### 2.1.3 尼罗替尼 (73,74)

|      |              |      |    |
|------|--------------|------|----|
| 尼罗替尼 | 300 mg（每日两次） | p.o. | 每日 |
|------|--------------|------|----|

直至疾病恶化或产生无法接受的毒性。

#### 2.1.4 阿法干扰素 (75)

|     |                      |      |        |
|-----|----------------------|------|--------|
| 干扰素 | $3 \times 10^6$ IU/d | s.c. | 每周 5 天 |
|-----|----------------------|------|--------|

直至疾病恶化或产生毒性。

## 2.1.5 羟基脲 <sup>(76)</sup>

|     |          |      |    |
|-----|----------|------|----|
| 羟基脲 | 40 mg/kg | p.o. | 每日 |
|-----|----------|------|----|

## 2.2 挽救疗法 <sup>(4,14,77-110)</sup>

### 2.2.1 达沙替尼 <sup>(77-81)</sup>

|       |              |      |       |
|-------|--------------|------|-------|
| 达沙替尼* | 70 mg (每日两次) | p.o. | 每日一次或 |
|       | 100 mg       | p.o. | 每日    |

只要患者持续受益，治疗应继续。

\* 不适用于发生 T315I 突变、对伊马替尼和达沙替尼均产生耐药性的患者。<sup>(81)</sup>

### 2.2.2 尼罗替尼 <sup>(82-84)</sup>

|      |               |      |    |
|------|---------------|------|----|
| 尼罗替尼 | 400 mg (每日两次) | p.o. | 每日 |
|------|---------------|------|----|

只要患者持续受益，治疗应继续。

### 2.2.3 帕纳替尼 <sup>(14)</sup>

|      |       |      |    |
|------|-------|------|----|
| 帕纳替尼 | 45 mg | p.o. | 每日 |
|------|-------|------|----|

与食物同服或不与食物同服。

### 2.2.4 博舒替尼 <sup>(85)</sup>

|      |        |      |    |
|------|--------|------|----|
| 博舒替尼 | 500 mg | p.o. | 每日 |
|------|--------|------|----|

与食物同服。直至疾病恶化或患者无法耐受。

## 2.2.5 高三尖杉酯碱 (86,87)

### 诱导期

高三尖杉酯碱 1.25 mg/m<sup>2</sup> (每日两次) s.c. d 1-14

每 4 周重复一次 (最多 6 个周期或直至发生血液学反应)。

### 维持

高三尖杉酯碱 1.25 mg/m<sup>2</sup> (每日两次) s.c. d 1-7

每 4 周重复一次。

对于维持疗法开始前至少接受一个诱导周期的治疗，且在 6 个诱导周期后仍没有临床响应证据的患者，考虑将其撤出研究。

## 2.2.6 大剂量甲磺酸伊马替尼 (88-90)

伊马替尼 400 mg (每日两次) p.o. 每日

只要患者持续受益，治疗应继续。

## 2.2.7 异基因移植 (4,91-110)

根据欧洲白血病网的最新指南，CML 患者中，alloSCT 的适应症为：患者在 TKI 预处理后被确诊处于 AP 或 BP、伊马替尼对其无效的 (在第 2 代 TKI 预处

理后) 进展至 AP 或 BP 的患者或发生 T315I 突变的患者、或所有第 2 代 TKI 治疗对其无效的患者。<sup>(4,91,98,100,102,105,106)</sup> 这需要进行权衡，综合考虑可能的风险(如死亡)、移植植物抗宿主病和继发性恶性疾病。<sup>(93-97,99,103,104,109,110)</sup> 最佳捐献者仍然是匹配度最高的捐献者。<sup>(108)</sup> 减低强度调节方案将干细胞移植适用范围扩展至年龄更大的患者及那些患共病的患者，如果没有这种方案，上述患者是不适合接受干细胞移植的。<sup>(92,101,107)</sup> 将来，alloSCT 可能与过继性免疫疗法及移植后使用的靶向疗法相整合。<sup>(106)</sup>

### 3. 加速器和白血病急性发作 <sup>(14,81,85,111-128)</sup>

#### 3.1 甲磺酸伊马替尼 <sup>(111-120)</sup>

|      |            |      |    |
|------|------------|------|----|
| 伊马替尼 | 400-600 mg | p.o. | 每日 |
|------|------------|------|----|

只要患者持续受益，治疗应继续。

同时尝试将伊马替尼与针对急性白血病的疗法方案（ALL 或 AML，根据母细胞的免疫分型）。<sup>(117-120)</sup>

### 3.2 达沙替尼 <sup>(81,121-125)</sup>

|      |              |      |       |
|------|--------------|------|-------|
| 达沙替尼 | 70 mg (每日两次) | p.o. | 每日一次或 |
|      | 140 mg       | p.o. | 每日    |

只要患者持续受益，治疗应继续。

达沙替尼 140 mg 每日一次，与 70 mg 每日两次相比，呈现出耐受性改善的趋势。<sup>(124,125)</sup>

### 3.3 尼罗替尼 <sup>(126-128)</sup>

|      |               |      |    |
|------|---------------|------|----|
| 尼罗替尼 | 400 mg (每日两次) | p.o. | 每日 |
|------|---------------|------|----|

只要患者持续受益，治疗应继续。

### 3.4 帕纳替尼 <sup>(14)</sup>

|      |       |      |    |
|------|-------|------|----|
| 帕纳替尼 | 45 mg | p.o. | 每日 |
|------|-------|------|----|

与食物同服或不与食物同服。

### 3.5 博舒替尼 <sup>(85)</sup>

|      |        |      |    |
|------|--------|------|----|
| 博舒替尼 | 500 mg | p.o. | 每日 |
|------|--------|------|----|

与食物同服。直至疾病恶化或患者无法耐受。

# 第六章 毛细胞性白血病 (HCL)

## 1. 一般注意事项 (1-33)

毛细胞性白血病 (HCL) 是一种罕见的慢性 B 细胞淋巴增殖性疾病，在所有成年白血病患者中约占 2%。患者通常出现全血细胞减少和脾肿大，且其外周血液、骨髓和脾脏中通常存在毛细胞。与女性相比，HCL 在中年男性中更为常见；男女发病比例为 4.5:1，发病年龄中位值为 50 岁。毛细胞最显著的特征是他们独特的形态，即独特的微绒毛和“褶边”形态。毛细胞强烈表达各种细胞表面结构，这与正常 B 细胞活化和成熟 B 细胞(如 CD20、CD22、CD25、CD72 和 CD40 配体)。其增殖率低，导致恶性肿瘤细胞积聚的主要原因是异常延长的存活时间。最近，BRAF-V600E 突变已被识别为 HCL 致病遗传事件，其稳定存在于所有 HCL 患者的病程之中，

而其他 B 细胞性白血病/淋巴瘤中则不发生这种突变，因此这是一种可靠的针对 HCL 的分子标志物。<sup>(1,3,8,9,17,25)</sup>

目前还没有得到广泛认同的 HCL 分段系统。大部分预后特征与骨髓和脾脏状态相关。严重的骨髓浸润和脾肿大将导致最为严重的血细胞减少。患者中的大部分将需要接受一定的治疗以纠正血细胞减少以及与贫血、感染和出血相关的问题。如患者没有症状且血细胞减少的程度轻微，采取“观察等待”策略是合理的。治疗的主要适应症是有症状的血细胞减少或导致疼痛的脾肿大。<sup>(13,17)</sup>

### 疗法启动标准<sup>(13)</sup>

复发或严重感染。

粒细胞计数不稳定或  $<1.5 \times 10^9/L$ 。

显著贫血  $<12 \text{ g/dl}$  或需要输血。

出血倾向或血小板  $<100 \times 10^9/L$ 。

典型 HCL (HCL-C) 通常具有一个非活跃病程，至多 10% 的患者可能不需要接受全身治疗。可延迟治疗直至出现显著症状或危急并发症。<sup>(8,25)</sup>

进行性有症状的 HCL-C 的治疗包括多种不同的病理学方法。阿法干扰素 (IFN) 和嘌呤类似物（主要为克拉曲滨和喷司他丁）的先后上市，大幅改善了 HCL-C 的初始疗法。目前，使用嘌呤类似物作为一线疗法被视作治疗标准。长期跟踪数据显示，完全响应率高达 80%，无复发存活时间中位值达到 16 年，上述两种药物的治疗结果间不存在显著差异。某些研究机构倾向于克拉曲滨，原因是其给药方便、单次输注计划和与喷司他丁相比更为有利的毒性特征。尽管已获得了上述令人鼓舞的结果，一部分患者仍然对这种初始疗法没有响应且其无事件存活曲线

没有达到平台期，同时约 30%-40% 的患者在数年中经历了复发。识别与上述复发相关的轻微后遗症提供了深入洞察预测 HCL 最终复发的潜在来源的机会。

如存在肾功能不全或肝功能不全，应慎重使用嘌呤类似物，如发生急性感染，则禁用此类药物。<sup>(4,7,11-13,16,22,25,33)</sup>

阿法 IFN 可获得的响应率较低，但仍是一种治疗 HCL-C 的有效选择，在维持期，这种药物可被逐渐降低至极低的剂量。在发展中国家，采用 IFN 治疗时的成本远低于嘌呤类似物克拉曲滨。因过于虚弱而无法接受化疗的患者可能从长期阿法 IFN 疗法中受益。脾切除术已不再作为常规治疗措施，但在脾破裂及患者发生严重脾肿大及脾功能亢进时，则要求实施脾切除术。<sup>(2,14,26)</sup>

复发 HCL-C 的治疗取决于达到缓解前的时间长度。复发后或没有响应时，患者可成功地用喷司他丁或克拉曲滨重新治疗，而每条疗法路线所获得的 CR 比例更低。对于所选的疾病复发患者，还发现阿法 IFN 是一种非常有效的挽救疗法。已证实，单克隆抗体利妥昔单抗在复发 HCL 患者中可获得合理的响应率；其可在嘌呤核苷后作为单一药物给药或与嘌呤核苷同时给药。已发现一种嘌呤核苷与利妥昔单抗合并使用对疾病复发患者是安全而有效的，与单一药物嘌呤类似物疗法相比，这种合并疗法对患者更为有益。还发现另一种嘌呤类似物（氟达拉滨）与利妥昔单抗合并使用时，可以作为一种有效的疗法选择。抗 CD52 单克隆抗体阿来组单抗和针对 CD22 (BL22, moxetumomab pasudotox) 或 CD25 (LMB-2) 免疫毒素是

针对疾病复发或顽固性疾病患者的新疗法选择，在大部分此类患者中，可获得显著响应。Moxetumomab pasudotox 的早期结果极有希望，支持针对化疗耐药疾病治疗的进一步临床研发。目前，利妥昔单抗正处于临床研究中（与苯达莫司汀或喷司他丁一同治疗多次复发的 HCL-C）。

(6,10-13,15,18-24,32)

HCL- 变体 (HCL-V) 是一种与 HCL-C 完全不同的临床及病理学实体，占 HCL 患者的比例为 10% 至 20%。其主要特征是脾肿大、淋巴细胞增多和血细胞减少而无单核细胞减少。与典型 HCL 不同，相关细胞总是 CD25、CD123 和 HC2 阴性的，偶有 CD103 和 CD11c 阳性。HCL-V 的临床病程是可变的，但侵袭性更强，HCL-V 患者的存活时间中位值显著短于 HCL-C。<sup>(27-29,31)</sup>

HCL-V 的疗法目前仍在争议中。与 HCL-C 不同，HCL-V 对大部分传统治疗有耐药性，包括阿法 IFN 和嘌呤类似物，其缓解期通常更短。克拉曲滨在 HCL-V 中的活性显著更低，接受喷司他丁治疗的患者的临床治疗结果及响应率亦比该药物在典型 HCL 中获得的临床治疗结果及响应率更差。脾切除术在某些 HCL-V 患者中获得了良好的临床响应，并可能改善其对嘌呤核苷类似物的响应。因此，建议采用脾切除术，原因在于其能够纠正血细胞减少，并消除显著的大肿块。脾照射还可能带来有益的影响，尤其是在脾肿大严重且体力状态差的老年患者中。数项临床病例研究显示，利妥昔单抗（抗 CD20 抗体）、阿来组单抗、免疫毒素 BL22 和 moxetumomab pasudotox 可能对 HCL-V 有效。

正在规定 HCL-C 和 HCL-V 中的附加靶点，这些靶点应同时改善检测和疗法。<sup>(11,13,19,27,28,31)</sup>

最近的发现显示，BRAF V600E 突变对于使用嘌呤类似物初始疗法无响应（或次优响应）HCL 患者或反复复发或出现无法接受的毒性作用的患者而言是一个潜在治疗靶点，因此应确保在上述患者中对活性 BRAF 抑制剂（抑制 BRAF 的单一化合物或化合物组合（如 MEK 或 ERK 抑制剂））进行临床检测。<sup>(3,5,30)</sup>

## 2. 克拉曲滨（2-氯脱氧腺苷）<sup>(34-41)</sup>

克拉曲滨 0.09-0.1 mg/kg/d i.v. (连续输注) d 1-7 或  
0.12 或 0.14 mg/kg/d i.v. (输注 2 小时) d 1-5

作为单一疗程！<sup>(34-37,40)</sup>

或

克拉曲滨 0.12-0.14 mg/kg/d i.v. (输注 2 小时) d 1  
每周重复一次，持续 5 至 6 周。<sup>(38,40)</sup>

克拉曲滨还可皮下给药。<sup>(39,41)</sup>

### 3. 喷司他丁 (2'-脱氧考福霉素, DCF) (36,42-45)

|  |                     |      |     |
|--|---------------------|------|-----|
| 喷司他丁                                       | 4 mg/m <sup>2</sup> | i.v. | d 1 |
| 每 2 周重复一次(至少持续 3 个月或直至达到 CR 后再增加 2 个额外周期)。 |                     |      |     |

### 4. 阿法干扰素 <sup>(43,46,47)</sup>

多种不同的剂量方案，如

|     |                             |      |        |
|-----|-----------------------------|------|--------|
| 干扰素 | 0.5-1.0 x 10 <sup>6</sup> U | s.c. | 每日一次或  |
|     | 3.0 x 10 <sup>6</sup> U/d   | s.c. | 每周 3 次 |

2 至 3 个月后进行响应评价，在有响应的患者中继续治疗(总周期 6 至 12 个月)。如患者出现严重的血细胞减少，这样做可能是适宜的。<sup>(43,46)</sup>

在有响应的患者中，给药可降低至每周一次，并长期持续用药。<sup>(47)</sup>

### 5. 利妥昔单抗 <sup>(48)</sup>

|       |                       |                                  |
|-------|-----------------------|----------------------------------|
| 利妥昔单抗 | 375 mg/m <sup>2</sup> | i.v. (6 至 12 小时<br>每周一次<br>输注) * |
|-------|-----------------------|----------------------------------|

总共给药 8 次(对于没有达到完全响应的有响应患者，可多给药 4 次)。

\* 针对第一次给药。给药速度从 50mg/h 递增至最高 300mg/h。

# 第七章 霍奇金淋巴瘤 (HL)

## 1. 一般注意事项 (1-88)

霍奇金淋巴瘤 (HL) 是一种不常见的恶性 B 细胞淋巴样肿瘤，在所有恶性淋巴瘤患者中约占 11%。这种疾病涉及外周淋巴结，还可能影响诸如肝、肺和骨髓等器官。约 40% 的患者受到全身症状 (“B 症状”) 的困扰。基于组织学照片及肿瘤细胞分型方面的差异，WHO 分类将两种不同的疾病实体区分开，典型 HL (cHL) 和结节性淋巴细胞为主的 HL (NLPHL)。约 95% 的患者具有典型 HL 组织学特性，包括结节硬化型、混合细胞型、淋巴细胞丰富亚型和淋巴细胞消减亚型。诊断 cHL 的基础是检测出霍奇金和 Reed-Sternberg (HRS) 细胞并通过免疫分型对其进行验证。HRS 细胞来自生发中心 B 淋巴细胞，在西方世界，约 40% 的

cHL 病例受到 EB 病毒 (EBV) 的潜伏性感染。NLPHL 在 HL 病例中所占的比例约为 5%，其特征是存在所谓的以淋巴细胞为主的细胞。<sup>(2,19,52,74,75)</sup>

为了将患者根据不同治疗策略分入不同的小组，准确的初始分段和预后因子确定是至关重要。目前分段的基础是 Ann Arbor 分类的“Cotswolds”修饰，同时应考虑以下风险因子。早期期中 18-氟-2-脱氧-D-葡萄糖正电子成像术 (FDG-PET) 扫描最近成为一种用于 HL 风险调整治疗规划的附加工具。<sup>(1,29,30,33,36,41,46,71,78)</sup>

## Cotswolds 分段分类<sup>(36)</sup>

### 阶段 描述

|     |  |
|-----|--|
| I   | 涉及一个单一淋巴结区或淋巴样结构（如脾脏、胸腺、咽淋巴环）  |
| II  | 涉及隔膜同侧的两个或更多淋巴结区（纵膈为一个单一部位）  |
| III | 涉及隔膜双侧的淋巴结区或结构<br>1 出现或没有出现脾门、腹腔或肝门淋巴结<br>2 出现主动脉旁、回肠、肠系膜淋巴结   |
| IV  | 涉及非设计“E”的结外部位<br>A 没有 B 症状<br>B 发烧、淋透性出汗、6个月内体重减轻 >10%<br>X 巨大肿块 (>1/3 纵膈宽度, >10 cm 淋巴结肿块最大尺寸)<br>E 涉及一个邻近已知淋巴结部位的单一结外部位 |

分段结束后，患者被分组并按以下三个类别选择治疗方法：“局限期”、“中期”或“晚期”。随着多药物化疗和经过改进的照射技术的问世，HL 患者的预后结果已得到了实质性的改善。根据疾病阶段和临床风险因子，65%-90% 的患者在 5 年后仍然处于无疾病状态。<sup>(19,52)</sup>

一般情况下，HL 主要疗法改良的两大目标为：

- 1) 进一步改善高治疗失败风险患者中的治愈率，及
- 2) 降低适合较低毒性治疗的患者面临的急性毒性和长期毒性（包括出现继发性肿瘤的风险、不育症和心肺毒性）。<sup>(70)</sup>

HL 患者通常被划分为局限期（早期、有利）、中期（早期、不利）及晚期风险组。<sup>(52)</sup>

## 霍奇金病<sup>(19)</sup>

| 治疗组   | EORTC/GELA  | GHSG   |
|-------|---|--|
| 局限期患者 | CS I-II 无风险因子<br>(膈上)   | CS I-II 无风险因子  |
| 中期患者  | CS I-II 有 ≥1 个风<br>险因子 (膈上)   | CS I; CS IIA 有≥1 个风<br>险因子; CS IIB 有风险<br>因子 C/D, 但无 A/B |
| 晚期患者  | CS III-IV A/B; CS<br>III/IV   | CS IIB 有风险因子   |
| 风险因子  | (A) 大纵膈肿块*<br>(B) ≥50 岁<br>(C) 更高的 ESR <sup>#</sup><br>(D) ≥4 个淋巴结区 | (A) 大纵膈肿块<br>(B) 结外疾病<br>(C) 更高的 ESR<br>(D) ≥3 个淋巴结区     |

EORTC (欧洲癌症研究与治疗组织); GELA (Groupe d'Etude des Lymphomes de l'adulte); GHSG (德国霍奇金淋巴瘤研究组); CS (临床阶段)。

\* 大纵膈肿块：超过水平胸直径的三分之一。

<sup>#</sup> 红细胞沉降率升高 (ESR): >50 mm/h 无 B 症状; >30 mm/h 有 B 症状 (B 症状: 发烧、盗汗、体重减轻)。

对于局限 (早期、有利) 期，扩大野照射对大部分患者而言是治愈性的。但关于其在后期的副作用的担忧日益增加，管理策略越来越关注降低与长期照射相关的风险。目前局限期 HL 治疗标准是联合

用药疗法，由两个或三个 ABVD (ABVD: 阿霉素、博来霉素、长春碱和达卡巴嗪) 周期的化疗及随后的局限野放疗 (IFRT) 组成。HD10 试验的最终结果显示，在局限期 HL 且具有有利预后结果的患者中，两个周期的 ABVD 和之后的 20 Gy IFRT 治疗与四个周期的 ABVD 和之后的 30 Gy IFRT 治疗同样有效，且毒性更低。受累淋巴结放疗 (INRT) 策略-只对最初受累的淋巴结进行照射-在 HL 患者中的使用成功地降低了后期副作用风险。该策略提供卓越的肿瘤控制，代表着针对早期 HL 联合用药治疗中范围更大的放疗的有效替代疗法。关于是否可以在所选患者中省略放疗的问题仍然在争议中，数项关于这一问题的试验仍在进行中。首批结果显示，与包括次全淋巴结放疗的治疗相比，单独采用 ABVD 疗法在 IA 或 IIA

期非肿块型疾病患者（由于其他原因导致更低的死亡率）中获得更高的总存活（OS）率，这一情况提示，目前能够更有信心地认为该疗法可以作为此人群的一种疗法选择。（3,14,16,19,24,39,40,49,51,58,61,62,70,72,76）

**中期（早期、不利）** HL 通常采用联合用药疗法治疗。患者通常接受 4 个周期的 ABVD 化疗，随后是 30 Gy IFRT。

该疗法获得约 80% 长期肿瘤控制率，与早期有利 HL 中的结果相比，这并不令人满意。在不超过 60 岁且适合更高强度治疗的患者中，这种标准疗法目前受到另一种方案的挑战，该方案由两个周期的剂量递增的 BEACOPP（博来霉素、依托泊苷、阿霉素、环磷酰胺、长春花新碱、甲基苄肼和去氢可的松）、两个周期的 ABVD（“2+2”方案）和 30 Gy IFRT 依次

组成，与标准疗法(四个周期的 ABVD 和 30Gy IFRT) 相比，该方案可获得更好的肿瘤控制及更好的无进展存活结果。基于上述德国霍奇金研究组 (GHSG) HD14 试验的最终结果，“2+2”方案 + 30 Gy IFRT 成为针对不超过 60 岁的早期不利 HL 患者的新的 GHSG 标准。与局限期 HL 相似，关于在所选患者中放疗是否可省去的问题仍然无法回答。<sup>(16,18,19,42,51,70,83)</sup>

**晚期 HL** 通常采用单独化疗治疗，而放疗则局限于化疗后有大残余肿块的患者。但关于不超过 60 岁患者的治疗方式的争议更为激烈：多年来，六个到八个周期的 ABVD 曾被视作治疗标准，但这个方案目前正受到更有效但毒性也更高的剂量递增 BEACOPP 疗法(八个周期)的挑战。采用 ABVD，可最大限度降低毒性，但存在复发率更高的忧虑，尤其在具

有多个不良风险因子的疾病中。相反，采用剂量递增 BEACOPP 疗法时，存活结果得到改善，但存在急性及后期毒性方面的忧虑。ABVD 和剂量递增 BEACOPP 间的直接比较证实，剂量递增 BEACOPP 可获得更好的肿瘤控制，但由于纳入的患者数量少，未能证明两者在 OS 方面有任何差异。GHSG HD15 试验证实，六个周期的剂量递增 BEACOPP 与旧标准（八个周期的 ABVD）相比毒性更低而疗效更好，因此前者代表了新的 GHSG 治疗标准。但在世界各地的大部分中心，晚期 HL 的标准疗法仍然是 ABVD。根据来自数项随机化试验的近期结果，在晚期 HL 患者中，另一种联合用药疗法，Stanford-V（阿霉素、长春碱、氮芥、长春花新碱、博来霉素、依托泊苷和去氢可的松）化疗方案，并未显示出相对于 ABVD 的优势。对于

60 岁以上的患者，治疗由六个至八个周期（取决于四个周期后的缓解状态）的 ABVD 和随后的 30 Gy 参与淋巴瘤 ( $>1.5\text{ cm}$ ) 局部照射组成。BEACOPP 方案不应用于此患者群，原因是观察到更高的毒性。评价治疗是否满足 FDG-PET (在不影响疗效的前提下降低治疗强度) 的临床试验目前正在进程中。某些试验已提示，期中 FDG-PET 对于在晚期 HL 患者中的 ABVD 治疗无效是一种良好的预测指标。<sup>(6,10,12,16,17,19,21,23,28,32,51,52,70,80,82)</sup>

高达 30% 的患者在一一线治疗后将最终患上原发性顽固性或复发疾病，这对治疗构成了重大挑战。这些患者预期将在现行挽救方案中表现很差。最佳现行挽救方案包括 ESHAP (依托泊苷、甲基培尼皮质醇、大剂量阿糖胞苷和顺铂) 或 ICE (异环磷酰胺、卡铂和依托泊苷)。采用

ESHAP 可导致良好的初始响应率，但 3 年无疾病存活率 (DFS) 仅为约 30%。体力状态更好的患者可作为大剂量疗法 + 自体干细胞移植 (ASCT) 的候选接受者。

但只有不到半数接受移植的患者达到 5 年 DFS。得到更广泛运用的一个策略是识别出潜在的对化疗敏感的患者，通过采用诸如 ICE 的方案，这些患者可能对自体移植有响应。已报告的这些所选患者的 3 年 DFS 为 70%，但无响应者在挽救疗法中表现很差。对于在 ASCT 后复发的(年轻) 患者，减低强度调整异基因转移已显示出令人鼓舞的响应率，其他疗效选择包括第二次 ASCT、放疗和姑息化疗。对于多次复发的患者及疾病难以通过化疗治疗的患者，新疗法，如小分子 (苯达莫司汀、来那度胺)、单克隆 (利妥昔单抗) 和放射标记抗体、哺乳动物雷帕霉素靶点

(mTOR) 抑制剂（依维莫司）、组蛋白去乙酰化酶抑制剂(mocetinostat、帕比司他、伏立诺他）和免疫毒素，目前正在临床研究阶段。最近，FDA 授予贝伦妥单株抗体（一种以 CD30 为靶点的抗体-药物结合物）快速批准，用于治疗 ASCT 失败后的 HL 患者或不适合接受 ASCT 且至少经历过两次多药物化疗方案治疗失败后的患者。尽管目前有数种有希望的药物正处于 HL 研究阶段，对于这类患者，仍需要建立耐受良好且长期合并症最少的新疗法。

(8,11,13,15,19,27,31,34,45,48,50,57,60,64,69,77,79,81,85-88)

**老年患者**（通常被定义为 60 岁或以上）的现行疗法治疗结果还不够有利。这与以下事实相关：该年龄组中有更多患者处于疾病晚期，且在老年人中，可能存在潜在生物学差异（如 Reed-Sternberg 细胞

中的 EBV 状态）。在一项在老年 HL 患者中进行的回顾性多中心分析中，已识别出两种与较差总存活结果相关的风险因子：超过 70 岁、无日常活动能力。事实上，解释更差总治疗结果的主要因素是治疗期间更高的死亡率和更低的剂量强度。开发急性毒性更低的有效治疗方案对于改善治疗结果而言非常重要。对于减少长期嗜中性白血球减少症而言，造血生长因子 (G-CSF) 的充分支持也被认为是必不可少的。疾病复发或患顽固性疾病的老年患者可采用大剂量化疗和 ASCT 治疗，并获得与更为年轻的患者相似的存活和毒性结果。<sup>(7,22,25,66-68)</sup>

霍奇金淋巴瘤是人类免疫缺陷病毒 (HIV) 感染患者中最为常见的非致 AIDS 肿瘤类型之一。与普通人群相比，HIV 相关 HL (HIV-HL) 的发生率升高了约 10

倍，而联合抗逆转录病毒疗法（cART）不能使之降低。HIV-HL 是一种与 HL 不同的实体，其在 HIV 阴性受试者中预后结果更差，这与肿瘤亚类、EBV 感染和“B”症状相关。现代 HIV-HL 的发病年龄中位值为约 35 岁，发病时间中位值约为 HIV 确诊后约 7.5 年。约有四分之一的患者将在癌症确诊时已确诊为 AIDS，大多数患者将在接受 cART 时被确诊。尽管该疾病具有侵袭性，临床治疗结果由于采用联合疗法（包括时机适宜的抗逆转录病毒策略）以及高质量的支持治疗（尤其是使用造血生长因子）而得到改善。强度更高的化疗方案，无论是否进行 ASCT，似乎能够改善存活结果。

最近的一项研究显示，采用与在 HIV 阴性 HL 患者中相同的程序建立的针对 HIV-HL 患者的按疾病阶段和风险调整

的治疗方法是可行且高度有效的。早期有利 HIV-HL 患者依次接受两个至四个周期的 ABVD 化疗和 30Gy IFRT。早期不利 HIV-HL 患者则依次给予四个周期的 BEACOPP 基线疗法或四个周期的 ABVD 和 30 Gy IFRT。晚期 HIV-HL 患者给予六个至八个周期的 BEACOPP 基线疗法。晚期 HIV 感染患者中，用 ABVD 替代 BEACOPP。2 年 OS 率为 90.7%，早期有利（95.7%）、早期不利（100%）和晚期 HL（86.8%）间不存在任何显著差异，这提示 HIV-HL 的预后结果变得与 HIV 阴性 HL 相似。尽管采用初始疗法所得的治疗结果得到改善，仍有一定数量的 HIV-HL 患者出现复发，这些复发患者的预后很差。在普遍采用 cART 的时期，已发现大剂量化疗+ASCT 在利用适宜程序选出的复发或顽固性

HIV-HL 患者中是一种可行且成功的策略，但这种策略具有显著的潜在毒性，所以只能由在大剂量化疗领域经验丰富的移植中心在 HIV 感染个体中实施。

(5,9,37,38,43,54,59,63,65,84)

**结节性淋巴细胞为主的霍奇金淋巴瘤**是一种罕见的 HL 亚型，其特征是存在非典型性“L&H”细胞（CD20+、CD15- 和 CD30-）。NLPHL 表现为一种显著不同的实体，通常表现为早期疾病，没有风险因子且治疗结果极好。NLPHL 倾向于具有不活跃的病史、疾病进展时间长、延迟复发并极有可能表现为早期疾病。单独采用剂量为 30 Gy 的 IFRT 是无风险因子 IA 期患者的标准治疗方法。晚期患者和早期有不利风险因子的患者，其治疗方法与 cHL 患者相似。复发疾病的治疗选择包括用于经典 HL 的挽救疗法。另外，由

于 NLPHL 的恶性肿瘤细胞强烈表达 CD20，局部 NLPHL 复发可采用抗 CD20 单克隆抗体利妥昔单抗单一疗法进行有效治疗。晚期复发患者则需要采用侵袭性更强的挽救疗法，可合并使用利妥昔单抗。

(4,20,26,35,44,47,55,56,73)

## 2. 一线化疗 (18,24,32,37,62,83,89-112)

### 2.1 ABVD (18,24,32,62,89-99)

|      |                               |      |             |
|------|-------------------------------|------|-------------|
| 阿霉素  | 25 mg/m <sup>2</sup>          | i.v. | d 1,14 或 15 |
| 博来霉素 | 5-10 mg/m <sup>2</sup>        | i.v. | d 1,14 或 15 |
| 长春碱  | 6 mg/m <sup>2</sup>           | i.v. | d 1,14 或 15 |
| 达卡巴嗪 | (250 或) 375 mg/m <sup>2</sup> | i.v. | d 1,14 或 15 |

每 4 周重复一次。

### 2.2 MOPP/ABV 混合方案 (91,100-102)

|       |                                   |      |        |
|-------|-----------------------------------|------|--------|
| 氮芥    | 6 mg/m <sup>2</sup>               | i.v. | d 1    |
| 长春花新碱 | 1.4 mg/m <sup>2</sup> (最大剂量 2 mg) | i.v. | d 1    |
| 甲基苄肼  | 100 mg/m <sup>2</sup> /d          | p.o. | d 1-7  |
| 去氢可的松 | 40 mg/m <sup>2</sup> /d           | p.o. | d 1-14 |
| 阿霉素   | 35 mg/m <sup>2</sup>              | i.v. | d 8    |
| 博来霉素  | 10 mg/m <sup>2</sup>              | i.v. | d 8    |
| 长春碱   | 6 mg/m <sup>2</sup>               | i.v. | d 8    |

每 4 周重复一次。

## 2.3 COPP-ABVD 交替方案 (103)

|       |                                   |      |         |
|-------|-----------------------------------|------|---------|
| 环磷酰胺  | 650 mg/m <sup>2</sup>             | i.v. | d 1,8   |
| 长春花新碱 | 1.4 mg/m <sup>2</sup> (最大剂量 2 mg) | i.v. | d 1,8   |
| 甲基苄肼  | 100 mg/m <sup>2</sup> /d          | p.o. | d 1-14  |
| 去氢可的松 | 40 mg/m <sup>2</sup> /d           | p.o. | d 1-14  |
| 阿霉素   | 25 mg/m <sup>2</sup>              | i.v. | d 29,43 |
| 博来霉素  | 10 mg/m <sup>2</sup>              | i.v. | d 29,43 |
| 长春碱   | 6 mg/m <sup>2</sup>               | i.v. | d 29,43 |
| 达卡巴嗪  | 375 mg/m <sup>2</sup>             | i.v. | d 29,43 |

每 8 周重复一次。

## 2.4 BEACOPP 和剂量递增 BEACOPP (37,83,103-110)

|       |                                    |      |        |
|-------|------------------------------------|------|--------|
| 博来霉素  | 10 mg/m <sup>2</sup>               | i.v. | d 8    |
| 依托泊苷  | 100 (200*) mg/m <sup>2</sup> /d    | i.v. | d 1-3  |
| 阿霉素   | 25 (35*) mg/m <sup>2</sup>         | i.v. | d 1    |
| 环磷酰胺  | 650 (1200-1250*) mg/m <sup>2</sup> | i.v. | d 1    |
| 长春花新碱 | 1.4 mg/m <sup>2</sup> (最大剂量 2 mg)  | i.v. | d 8    |
| 甲基苄肼  | 100 mg/m <sup>2</sup> /d           | p.o. | d 1-7  |
| 去氢可的松 | 40 mg/m <sup>2</sup> /d            | p.o. | d 1-14 |

每 3 周重复。

\* 剂量递增方案 + G-CSF 支持。

65 岁以上的患者未能从 BEACOPP 方案中受益。对于所有其他患者，与标准疗法(COPP/ABVD)相比，采用 BEACOPP 在肿瘤控制和总存活结果方面均呈现显著改善。<sup>(103,107)</sup> G-CSF 支持下的剂量递增对于不超过 60 岁的患者的肿瘤控制更为有益。

已发现通过短周期及 G-CSF 支持实现的 BEACOPP 基线方案加速是可行且有效的。<sup>(110)</sup> 强化疗法和两个周期的剂量递增 BEACOPP，接着依次给予两个周期的 ABVD 和 IFRT 可显著改善早期不利 HL 患者的肿瘤控制。<sup>(83)</sup>

BEACOPP 方案对免疫力低下的 HL 和 HIV 感染患者同样安全且极为有效。<sup>(37,109)</sup>

## 2.5 Stanford V (32,94,111,112)

|       |                                       |      |                   |
|-------|---------------------------------------|------|-------------------|
| 阿霉素   | 25 mg/m <sup>2</sup>                  | i.v. | 第 1,3,5,7,9,11 周  |
| 长春碱   | 6 mg/m <sup>2*</sup>                  | i.v. | 第 1,3,5,7,9,11 周  |
| 氮芥    | 6 mg/m <sup>2</sup>                   | i.v. | 第 1,5,9 周         |
| 长春花新碱 | 1.4 mg/m <sup>2*</sup><br>(最大剂量 2 mg) | i.v. | 第 2,4,6,8,10,12 周 |
| 博来霉素  | 5 U/m <sup>2</sup>                    | i.v. | 第 2,4,6,8,10,12 周 |
| 依托泊苷  | 60 mg/m <sup>2</sup>                  | i.v. | 第 3,7,11 周 d 1,2  |
| 去氢可的松 | 40 mg/m <sup>2**</sup>                | p.o. | 每隔一天一次，持续 12 周    |

采用巩固放疗。

\* 降低至 4 mg/m<sup>2</sup> 各 1 mg/m<sup>2</sup> 第 10 至 12 周，针对≥50 岁的患者。

\*\*从第 10 或 11 周起每隔一天递减一次。

## 3. 挽救和再诱导化疗 (113-128)

### 3.1 ICE (113-115)

|       |                         |                 |                        |
|-------|-------------------------|-----------------|------------------------|
| 异环磷酰胺 | 5000 mg/m <sup>2</sup>  | i.v. (输注 24 小时) | d 2 开始<br>采用硫乙磺酸泌尿系统保护 |
| 卡铂    | AUC=5 (最大剂量 800 mg)     | i.v.            | d 2                    |
| 依托泊苷  | 100 mg/m <sup>2</sup> d | i.v.            | d 1-3                  |

每 2 周重复 (2 个周期) 并采用 G-CSF 支持。用于肿瘤细胞减灭及造血干细胞驱动。

### 3.2 IVE (116-118)

|              |                          |                |       |
|--------------|--------------------------|----------------|-------|
| 异环磷酰胺        | 3000 mg/m <sup>2</sup> d | i.v. (持续输注)    | d 1-3 |
| 采用硫乙磺酸泌尿系统保护 |                          |                |       |
| 依托泊苷         | 200 mg/m <sup>2</sup> d  | i.v. (输注 2 小时) | d 1-3 |
| 泛艾霉素         | 50 mg/m <sup>2</sup>     | i.v.           | d 1   |

每 3 周重复一次(目标:共 3 个疗程), 采用 G-CSF 支持。  
用于肿瘤细胞减灭及造血干细胞驱动。

### 3.3 MIME (119,120)

|              |                          |      |        |
|--------------|--------------------------|------|--------|
| 米托胍腙         | 500 mg/m <sup>2</sup>    | i.v. | d 1,14 |
| 异环磷酰胺        | 1000 mg/m <sup>2</sup> d | i.v. | d 1-5  |
| 采用硫乙磺酸泌尿系统保护 |                          |      |        |
| 叶酸拮抗剂        | 30 mg/m <sup>2</sup>     | i.m. | d 3    |
| 依托泊苷         | 100 mg/m <sup>2</sup> d  | i.v. | d 1-3  |

每 3 周重复。合并采用 G-CSF, 有效的干细胞驱动。<sup>(119)</sup>

### 3.4 IGEV (121)

|              |                          |                |       |
|--------------|--------------------------|----------------|-------|
| 异环磷酰胺        | 2000 mg/m <sup>2</sup> d | i.v. (输注 2 小时) | d 1-4 |
| 采用硫乙磺酸泌尿系统保护 |                          |                |       |
| 吉西他滨         | 800 mg/m <sup>2</sup>    | i.v.           | d 1,4 |
| 长春瑞滨         | 20 mg/m <sup>2</sup>     | i.v.           | d 1   |
| 泼尼松龙         | 100 mg/d                 | i.v.           | d 1-4 |

每 3 周重复 (4 个周期) 并采用 G-CSF 支持。

### 3.5 DEXA-BEAM (122,123)

|      |                              |      |        |
|------|------------------------------|------|--------|
| 迪皮质醇 | 8 mg (每日三次)                  | p.o. | d 1-10 |
| BCNU | 60 mg/m <sup>2</sup>         | i.v. | d 2    |
| 美法仑  | 20 mg/m <sup>2</sup>         | i.v. | d 3    |
| 依托泊苷 | 200 mg/m <sup>2</sup> (每日两次) | i.v. | d 4-7  |
| 阿糖胞苷 | 100 mg/m <sup>2</sup> (每日两次) | i.v. | d 4-7  |

每 4 周重复一次。注射白血球生长激素 (2 至 4 个疗程，随后采用大剂量疗法和造血干细胞抢救)。

### 3.6 DHAP-BEAM (124)

| DHAP |                               |      |                  |  |
|------|-------------------------------|------|------------------|--|
| 迪皮质醇 | 40 mg/d                       | i.v. | d 1-4            |  |
| 阿糖胞苷 | 2000 mg/m <sup>2</sup> (每日两次) | i.v. | d 2<br>(输注 3 小时) |  |
| 顺铂   | 100 mg/m <sup>2</sup>         | i.v. | d 1<br>(持续输注)    |  |

持续 2 个周期。采用 G-CSF 支持，直至外周血液干细胞透析结束。当 WBC 恢复至  $\geq 3,000/\mu\text{l}$  且血小板恢复至  $\geq 75,000/\mu\text{l}$  时，开始第二个 DHAP 周期。

无疾病进展患者随后接受

## BEAM

|      |                                 |                 |         |
|------|---------------------------------|-----------------|---------|
| BCNU | 300 mg/m <sup>2</sup>           | i.v. (输注 2 小时)  | d 37    |
| 美法仑  | 140 mg/m <sup>2</sup>           | i.v. (输注 30 分钟) | d 37    |
| 依托泊苷 | 150 mg/m <sup>2</sup><br>(每日两次) | i.v. (输注 30 分钟) | d 37-40 |
| 阿糖胞苷 | 200 mg/m <sup>2</sup><br>(每日两次) | i.v. (输注 30 分钟) | d 37-40 |

随后采用自体干细胞移植和 G-CSF 支持。

## 3.7 ASHAP<sup>(125)</sup>

|         |                         |                |       |
|---------|-------------------------|----------------|-------|
| 阿霉素     | 10 mg/m <sup>2</sup> /d | i.v. (持续输注)    | d 1-4 |
| 顺铂      | 25 mg/m <sup>2</sup> /d | i.v. (持续输注)    | d 1-4 |
| 阿糖胞苷    | 1500 mg/m <sup>2</sup>  | i.v. (输注 2 小时) | d 5   |
| 甲基培尼皮质醇 | 500 mg/d                | i.v. (15 分钟输注) | d 1-5 |

持续 3 个周期（患者病情稳定至少 2 个周期），随后采用大剂量疗法。

## 3.8 MINE / ESHAP<sup>(126)</sup>

### MINE

|              |                           |      |       |
|--------------|---------------------------|------|-------|
| 异环磷酰胺        | 1500 mg/m <sup>2</sup> /d | i.v. | d 1-3 |
| 采用硫乙磺酸泌尿系统保护 |                           |      |       |
| 双羟蒽醌         | 10 mg/m <sup>2</sup>      | i.v. | d 1   |
| 依托泊苷         | 80 mg/m <sup>2</sup> /d   | i.v. | d 1-3 |

## ESHAP

|         |                        |                |       |
|---------|------------------------|----------------|-------|
| 依托泊苷    | 40 mg/m <sup>2</sup> d | i.v.           | d 1-4 |
| 甲基倍尼皮质醇 | 250 mg/d               | i.v.           | d 1-4 |
| 阿糖胞苷    | 2000 mg/m <sup>2</sup> | i.v.           | d 5   |
| 顺铂      | 25 mg/m <sup>2</sup> d | i.v. (21 小时输注) | d 1-4 |

MINE 与 ESHAP 交替，每 4 周重复一次，每种化疗最多持续两个周期。

## 3.9 CD30 定向抗体-药物偶联贝伦妥单株抗体 (127,128)

|         |           |                 |     |
|---------|-----------|-----------------|-----|
| 贝伦妥单株抗体 | 1.8 mg/kg | i.v. (输注 30 分钟) | d 1 |
|         |           |                 |     |

的干细胞驱动和有利的无进展存活和 OS 结果相关。<sup>(142)</sup> 串联 ASCT 计划似乎有效且可行，与传统单一移植相比也更为有利。<sup>(131,134,138)</sup>

目前尚未开展任何比较 ASCT 和异基因干细胞移植 (allo-SCT) 的随机化研究，但历史数据比较结果显示，采用异体移植时，复发率显著更低。但 Allo-SCT 的非复发死亡 (NRM) 风险，通常只用于经历过 ASCT 后复发的患者，但有可能通过移植物抗肿瘤免疫效应使某些患者实现长期存活。采用减低强化调节 (RIC) 的 Allo-SCT 兼具移植物抗霍奇金淋巴瘤效应的正面作用和优于传统异体移植后观察结果的耐受性。这已使在年龄较大的患者或患共病的患者（包括 ASCT 失败的 HL 患者）中考虑采用相关疗法成为可能。HDR-ALLO 研究结果显示，

allo-SCT 可在接受过高强度预处理的 HL 患者中实现长期无进展存活。RIC 法显著降低 NRM(100 天时, 8%; 1 年时, 15%) ; 但该方法仍面临着复发率高这一重大挑战。如在 RIC allo-SCT 前使用最近获得批准的抗 CD30 抗体-药物偶联贝伦妥单株抗体, 似乎对植入过程、移植物抗宿主病或存活结果没有不良影响, 且可能提供足够的疾病控制, 从而使 RIC allo-SCT 得以在接受过高强度预处理的复发 HL 患者中实施。由于其他疗法的结果差得多, 未来应努力使患者接受异基因手术, 并尽量降低仍然很高的复发率。

(11,129,132,133,135,139-141,144)

## 5. 老年患者 (22,148)

| VEPEMB <sup>(148)</sup> |                          |      |         |
|-------------------------|--------------------------|------|---------|
| 长春碱                     | 6 mg/m <sup>2</sup>      | i.v. | d 1     |
| 环磷酰胺                    | 500 mg/m <sup>2</sup>    | i.v. | d 1     |
| 甲基苄肼                    | 100 mg/m <sup>2</sup> /d | p.o. | d 1-5   |
| 去氢可的松                   | 30 mg/m <sup>2</sup> /d  | p.o. | d 1-5   |
| 依托泊苷                    | 60 mg/m <sup>2</sup> /d  | p.o. | d 15-19 |
| 双羟蒽醌                    | 6 mg/m <sup>2</sup>      | i.v. | d 15    |
| 博来霉素                    | 10 mg/m <sup>2</sup>     | i.v. | d 15    |

每 4 周重复一次。

# 第八章 骨髓发育不良症候群 (MDS)

## 1. 一般注意事项 (1-56)

骨髓发育不良症候群 (MDS) 包含一组不同的克隆性骨髓疾病，其特征是异常的骨髓增生、加速的细胞凋亡和造血干细胞分化，这类疾病具有显著致病性和高死亡率。MDS 主要影响老年人，其特征是有症状的血细胞减少，其中占主导地位的是贫血，且倾向于发展成急性髓性白血病。另一种异常是血管生成加剧，其成因是 MDS 细胞产生的血管内皮生长因子 (VEGF)。高风险 MDS 中，致癌基因活化和肿瘤抑制基因失活相对于移植激酶占据主导地位，即细胞增生相对于细胞凋亡占据主导地位。根据相关描述，在暴露于化疗或放疗之前，患者患原因不明的原发性 MDS 或继发性 MDS 或与治疗相关的 MDS (t-MDS)。随着患者年龄增大，

MDS 发生率将升高，确诊年龄中位值为 61 至 70 岁 (t-MDS 的发作年龄通常更早)。这类疾病在白种男性个体中最为常见。 (18,21,31,40,54,56)

1982 年由法国-美国-英国 (FAB) 工作组首次提出将 MDS 作为一个单独的血液学实体，随后其被整合进世界卫生组织 (WHO) 提案，提案包含了骨髓肿瘤的五大主要分类。MDS 的 WHO 分类于 2008 年被更新，并将成年期发作的原发性 MDS 调整成六个亚类。 (1,2,5,27,54-56)

### MDS 的 FAB 分类<sup>(1)</sup>

#### 初级 MDS

顽固性贫血 (RA)

环状铁粒幼细胞难治性贫血 (RARS) (15% 环状铁粒幼细胞)

#### 高级 MDS

慢性骨髓单核细胞性白血病 (CMML)

原始细胞过多难治性贫血 (RAEB) (5-20% 原始细胞)

难治性贫血伴原始细胞增多转化型 (RAEB-t) (21-30% 原始细胞)

## MDS 的 WHO 分类（简化版）<sup>(54,55)</sup>

急性髓性白血病和相关肿瘤

骨髓发育不良症候群

单系病态造血的难治性血细胞减少

环状铁粒幼细胞难治性贫血

多系病态造血的难治性血细胞减少

原始细胞过多难治性贫血 (RAEB-1, RAEB-2)

骨髓发育不良症候群伴有 del(5q) 染色体异常

无法分类的骨髓发育不良症候群

骨髓增生性肿瘤

骨髓发育不良性骨髓增生性肿瘤

与嗜酸粒细胞增多相关的经分子鉴定的髓样或淋巴样肿瘤

对于这类异质性疾病，预后和诊断同样重要。某些患者将在没有重大事件的情况下存活多年，而某些患者则在确诊后不久死亡。超过 25% 的 MDS 患者将转变为 AML，50% 将死于后续的血细胞减少（出血、感染等），剩余 25% 将死于其他不相关的原因。MDS 患者的预后结果可使用多种评分系统进行计算。

最常用的系统是国际预后评分系统

(IPSS)，这一系统考虑了原始细胞比例、细胞遗传学异常和发生减少的细胞系个数。该系统具有高度重复性，极易使用，但自其 1997 年发表以来，已证实该系统存在若干局限性。最为重要的是这个系统用于疾病风险较低的患者时预测指标的精确度不高，造成这种情况原因在于该系统对细胞遗传学信息不甚重视。<sup>(2,16,54,56)</sup>

| IPSS <sup>(2,16)</sup> | 评分值 |      |     |       |       |
|------------------------|-----|------|-----|-------|-------|
| 预后性变量                  | 0   | 0.5  | 1.0 | 1.5   | 2.0   |
| 骨髓原始细胞 (%)             | <5  | 5-10 | --  | 11-20 | 21-30 |
| 染色体组型*                 | 良好  | 中等   | 差   |       |       |
| 血细胞减少**                | 0/1 | 2/3  |     |       |       |

\* 良好 = 正常、-Y、del(5q)、del(20q)；差 = 复杂（3 处异常）或 7 种染色体异常；中等 = 其他异常。

\*\* 血红蛋白<10 g/dl，血小板<100x10<sup>9</sup>/L，嗜中性粒细胞<1.8x10<sup>9</sup>/L。

IPSS 很可能被一种新的经过改良的国际评分 (IPSS-R) (发表于 2012 年) 所替代。IPSS-R 包括血细胞减少方面的不

同删减，整合了一项新的细胞遗传学评分并能获得令人满意的预后分层结果。在更好地理解分子信息在 MDS 患者预后判断中的作用之前，IPSS-R 有望被大多数中心所采纳。<sup>(9,15,39)</sup>

| IPSS-R 预后评分值 <sup>(15)</sup> |            |            |          |      |      |       |    |
|------------------------------|------------|------------|----------|------|------|-------|----|
| 预后性变量                        | 0          | 0.5        | 1        | 1.5  | 2    | 3     | 4  |
| 细胞遗传学                        | 极好         | --         | 良好       | --   | 中等   | 差     | 极差 |
| 骨髓原始细<br>胞(%)                | $\leq 2$   | --         | $>2- <5$ | --   | 5-10 | $>10$ | -- |
| 血红蛋白<br>(g/dL)               | $\geq 10$  | --         | $8- <10$ | $<8$ | --   | --    | -- |
| 血小板<br>( $\times 10^9/L$ )   | $\geq 100$ | $50- <100$ | $<50$    | --   | --   | --    | -- |
| ANC ( $\times 10^9/L$ )      | $\geq 0.8$ | $<0.8$     | --       | --   | --   | --    | -- |

ANC，绝对嗜中性粒细胞计数。

IPSS 系统可识别出四个风险组(低、中-1、中-2 和高风险)，各组具有不同的存活中位数和白血病转化风险，其中，利用 IPSS-R 模型，存活及 AML 进展被定义为五种区别明确的预后类型。和 IPSS

类似，在 IPSS-R 中风险较低患者的类型分别为极低和低；而风险较高患者在其中的类型则包括高和极高。但 IPSS-R 对 IPSS 中-1 和中-2 患者的风险分类则更为精细，原因在于相当一部分 IPSS 中-1 患者目前属于 IPSS-R 低分类；而相当一部分 IPSS 中-2 患者目前属于 IPSS 高分类。IPSS-R 中等分类中的剩余患者则确实具有“中等”风险。<sup>(15)</sup>

| IPSS 和 IPSS-R 预后风险类型/评分 <sup>(15)</sup> |         |        |        |
|---|---------|--------|--------|
| IPSS                                    |         | IPSS-R |        |
| 风险类型                                    | 风险评分    | 风险类型   | 风险评分   |
| 低                                       | 0       | 极低     | ≤1.5   |
| 中-1                                     | 0.5-1.0 | 低      | >1.5-3 |
| 中-2                                     | 1.5-2.0 | 中等     | >3-4.5 |
| 高                                       | 2.5-3.5 | 高      | >4.5-6 |
|   |         | 极高     | >6     |

目前，IPSS 仍被用于决定个体患者的疗法选择。一旦 IPSS-R 变成一种被接受的工具，治疗流程很可能将被修改。<sup>(9)</sup>

IPSS 分类为低风险和中-1（低/Int-1）风险的患者被认为患有“较低风险” MDS。这些患者主要采用低强度支持性治疗，尤其是红细胞或血小板输注和抗微生物剂，用以治疗这些患者的症状并维持其生活质量。促红细胞生成素类药物（促红细胞生成素、达贝泊汀）、骨髓生长因子（非格司亭、聚乙二醇非格司亭、沙格司亭）和最新的造血生长因子类药物、促血小板生成类药物（罗米司亭、艾曲波帕）可增加某些患者的外周血细胞计数，还可能改善部分与 MDS 相关的骨髓衰竭的体征和症状。对于 del(5q) MDS 患者，来那度胺是输注依赖性患者的治疗首选。对于非 del(5q) MDS 患者，进行治疗时应考虑的事项包括：针对 60 岁以下患者的免疫抑制疗法、针对血小板和嗜中性粒细胞计数足够的患者的阿扎胞苷和来那度胺。已发

现来那度胺和促红细胞生成素合并使用对风险较低的患者有益，目前一项由美国东部肿瘤协作组发起的 3 期组间研究正在对这种疗法进行研究。对于铁螯合物疗法的疗效和临床适应症仍存在争议。关于铁过剩在 MDS 患者中对死亡率和心功能不全的影响以及铁螯合物对改善器官功能不全、存活和生活质量的正面影响，目前还没有足够的证据。不过，最近来自在 β 地中海贫血和 MDS 患者中进行的 EPIC 临床试验的发现显示，铁螯合物 deferasirox 能够在患者中改善与健康相关的质量和治疗满意度。一项进一步评价铁螯合物在 MDS 中作用的大型 III 期研究正在进行。对于初次发现的疾病风险较低的患者，即使其年龄尚轻，通常并不建议采用异基因干细胞移植 (allo-SCT)。

(9,12,14,23-26,32,37,43,47,49,51-53)

“风险较高”的 MDS 包括 IPSS 中-2 和高风险类别患者及放疗或化疗暴露后继发 MDS 的患者。最近十年来，高风险 MDS 患者的治疗得到显著改善，采用去甲基化药物阿扎胞苷时可获得更高的存活结果。这使得 AML 样疗法被去甲基化药物阿扎胞苷和地西他滨所替代，前者在过去曾是此类患者的传统疗法，而后者则已成为目前的治疗标准。对于更为年轻的患者（不超过 65 岁），allo-SCT 可提供约 40% 的治愈机会。对于老年患者或功能状态差的患者，则适合接受减低强度移植疗法，虽然这种疗法仍处于实验阶段。

自体干细胞移植 (auto-SCT) 可提供一种替代性缓解后策略，适用于没有找到合适的捐献者或年龄过大的患者。  
(6,9-11,20,22,36,45,53)

最近几年中，在理解 MDS 发病机理方面已获得了惊人的进展，出现了一系列新的治疗方法：其中包括免疫抑制疗法（如环孢菌素 A、抗胸腺细胞球蛋白、抗淋巴细胞球蛋白）和抗细胞因子疗法（如抗肿瘤坏死因子、阿米福汀）。由于认识到血管生成所能带来的影响，对沙利窦迈进行了一系列临床试验，试验已获得令人鼓舞的红细胞响应。后续关于来那度胺的工作在 5q 异常个体中产生了显著的红细胞响应和细胞遗传学反应。去甲基化被识别为发病机制中的另一个重要方面，这促成了 DNA-甲基转移酶抑制剂阿扎胞苷和地西他滨的使用。这些药物目前被发现能够在 30%-50% 的 MDS 患者中产生三线响应，同时多达 20% 的患者达到部分或完全缓解。在响应者中采用的连续阿扎胞苷疗法与响应定量增加相关，因

此可能增加在高风险 MDS 患者中的临床收益。回顾性研究的结果证实，阿扎胞苷疗法对于风险较低的 MDS 患者也是可行且有效的。其他处于临床研究状态的 MDS 治疗药物包括组蛋白去乙酰化酶抑制剂、法尼基转移酶抑制剂替吡法尼、克罗拉滨、卡培他滨和 ezatiostat。越来越多的证据提示，多作用机制药物联用可在消除副作用、改善总存活结果和延迟 AML 进展方面带来实质性收益。采用生长因子、DNA 甲基转移酶抑制剂、组蛋白去乙酰化酶、蛋白酶体（硼替佐米）或多重激酶 (rigosertib) 的各种联合疗法及免疫抑制剂治疗提供了令人鼓舞的数据，显示 MDS 未来的成功取决于多重治疗模式为实现临床结果改善而进行的各种组合。

(3,4,7,8,13,17,19,25,28-30,33-35,41,42,44,46,48,50)

目前尚无得到批准的疗法针对去甲基化药物治疗无效或 AML 样疗法或 allo-SCT 后复发的风险较高 MDS 患者的治疗。去甲基化药物治疗无效的患者组预后特别差。最近的一项存活分析证实，对于经历过阿扎胞苷治疗失败的高风险 MDS 患者的治疗结果很差，总存活时间中位值仅 5.6 个月。传统疗法，如最佳支持性治疗或细胞毒性药物，似乎基本无益于此类患者。Allo-SCT 始终是疗效选择中治疗结果最好的一种，相当一部分患者能够实现长期存活，即使某些接受过移植且患有进行性疾病的患者亦是如此。<sup>(9,38)</sup>

## 2. 中低风险 MDS<sup>(57-78)</sup>

### 2.1 促红细胞生成素(EPO)/达贝泊汀<sup>(57-68)</sup>

|     |            |      |    |
|-----|------------|------|----|
| EPO | ≥450 IU/kg | s.c. | 每周 |
|-----|------------|------|----|

或

|      |                        |      |    |
|------|------------------------|------|----|
| 达贝泊汀 | $\geq 150 \mu\text{g}$ | s.c. | 每周 |
|------|------------------------|------|----|

## EPO/达贝泊汀和 G-CSF 合并用药<sup>(63-68)</sup>

### 2.2 抗胸腺细胞球蛋白 (ATG) <sup>(69,70)</sup>

|     |            |                 |          |
|-----|------------|-----------------|----------|
| ATG | 40 mg/kg/d | i.v.(输注 4-8 小时) | d 1-4* 或 |
|     | 15 mg/kg/d | i.v.            | d 1-5**  |

\* 给予口服去氢可的松 (1 mg/kg/d [最低剂量 40 mg/d]，持续 10 天，随后在第 17 天降低剂量)。治疗之前，必须确定是否对 ATG 过敏。<sup>(69)</sup>

\*\*与口服环孢菌素合并用药(平均日剂量 290 mg)，持续 180 天。<sup>(70)</sup>

### 2.3 来那度胺 <sup>(71-75)</sup>

尤其适用于 5q 综合征的管理。

|      |         |      |               |
|------|---------|------|---------------|
| 来那度胺 | 10 mg/d | p.o. | d 1-21* 或每日一次 |
|------|---------|------|---------------|

\* 每 4 周重复一次。持续治疗直至发生疾病进展、治疗失效或局限于治疗的副作用。

或 <sup>(75)</sup>

|      |         |      |          |
|------|---------|------|----------|
| 来那度胺 | 10 mg/d | p.o. | d 1-21 或 |
|      | 5 mg/d  | p.o. | d 1-28   |

每 4 周重复一次 (持续至多 156 周)。

## 2.4 沙利窦迈 <sup>(76-78)</sup>

|      |               |      |               |
|------|---------------|------|---------------|
| 沙利窦迈 | 100-400 mg/d* | p.o. | 持续 12 周 (或更长) |
|------|---------------|------|---------------|

\* 起始剂量以 100-200 mg/d 每周的速度增加/4 周内增加至 400-600 mg/d。

## 3. 高风险 MDS <sup>(6,9,20,36,79-118)</sup>

### 3.1 单一药物化疗 <sup>(79,80)</sup>

适用于缓解那些因年龄和/或共病原因不适合接受骨髓抑制强度更高的治疗的患者；如阿糖胞苷、美法仑、艾达霉素或拓扑替康。例如

#### 低剂量阿糖胞苷

|      |                             |      |          |
|------|-----------------------------|------|----------|
| 阿糖胞苷 | 20 mg (每日两次)                | s.c. | d 1-10 或 |
|      | 10 mg/m <sup>2</sup> (每日两次) | s.c. | d 1-14   |

每 4 至 6 周重复一次。

### 3.2 联合化疗 <sup>(9, 81-86)</sup>

由于与 AML 的相似性，联合疗法一般以使用 AML 型强化化疗方案为基础（见章节 2），通常包括一种蒽环类药物

或双羟蒽醌和阿糖胞苷，使用或不使用硫鸟嘌呤。其他联合疗法（包括依托泊苷和氟达拉滨/阿糖胞苷或拓扑替康/阿糖胞苷）也开始得到使用。当用于 MDS 或 MDS 后 AML、AML 样强化化疗时，带来更低的 CR 率（40%-60%）和更短的 CR 周期（周期中位值：10 至 12 个月），且倾向于与发育不全周期延长有关。强化化疗的可行性还可由于 MDS 患者更高的年龄中位值而有所降低。<sup>(9)</sup> 最近一项 II 期临床试验推断，来那度胺和阿扎胞苷合并用药在风险较高的 MDS 患者中耐受性良好且非常有效，对于这种合并用药疗法仍然需要进一步进行研究。<sup>(84-86)</sup>

### 3.3 阿扎胞苷 <sup>(87-88)</sup>

|            |                         |      |        |
|------------|-------------------------|------|--------|
| 阿扎胞苷       | 75 mg/m <sup>2</sup> /d | s.c. | 持续 7 天 |
| 每 4 周重复一次。 |                         |      |        |

### 3.4 地西他滨 (89-95)

地西他滨 15 mg/m<sup>2</sup>(每日三次) i.v. d 1-3  
(输注 3 至 4 小时，每 8 小时一次)

每 6 周重复一次(对于 CR 诱导，再给予 2 个疗程。如达到改善、PR 或稳定化，再给予 2 个疗程，最多共持续 6 个疗程)。

发现再治疗可在之前有响应的患者中产生某些客观响应。发现第二次缓解在质量和周期上都不如第一次，但对地西他滨有响应的患者可能从初次治疗的持续中获得更多临床收益。<sup>(91)</sup>

或<sup>(93-95)</sup>

地西他滨 20 mg/m<sup>2</sup>d i.v. (输注 1 小时) d 1-5  
每 4 周重复一次。

### 3.5 造血干细胞移植 (6,20,36,96-118)

异基因造血干细胞移植 (allo-SCT) 是目前唯一的一种潜在治愈性 MDS 疗法。根据国际血液和骨髓移植研究中心的报告，MDS 已成为 allo-SCT 的最为常见的

适应症之一。但大部分 MDS 患者在 60 岁以上，与年龄相关的疾病限制了患者所能选择的治愈性抑制疗法的种类。如干细胞源自亲缘性全相合捐献者（人白细胞抗原 [HLA] 相合同胞），预期可获得最佳治疗结果。更高的复发风险以及与之相随的更短的无疾病存活时间均与原始细胞比例增加及高风险核型相关，而更长的病程、更高的患者年龄、 t-MDS、男性和采用不相合或无亲缘捐献者则带来更高的治疗相关性死亡风险。 (20,36,98,100,103,108,114,115,118)

实施 allo-SCT 的时机对取决于患者 IPSS 评分的预期寿命有影响：对于低风险及中-1 风险 MDS，延迟移植似乎与最长预期寿命相关，而在中-2 风险及高风险 MDS 患者中，立即移植似乎与最长预期寿命相关。 (99,111,113,117)

最近的几年来，接受 allo-SCT 的

MDS 患者人数迅速增加。这与开发减低强度调节 (RIC) 方案间的关系特别密切，这类方案甚至能在老年患者或虚弱患者中成功实现干细胞移植，但代价是更高的复发率。因此，适合接受标准清髓性调节的患者不应在前瞻性随机化试验之外接受 RIC。根据最近的临床数据，treosulfan 和氟达拉滨有望在 MDS 患者治疗中成为替代性异基因移植减低毒性调节方案。

(96,97,101,105-107,110,112,116)

对于缺乏 HLA 相合同胞捐献者但细胞遗传学特征风险低的 MDS 患者，自体 SCT (autoSCT) 可能是一种良好的替代疗法。这对于在传统化疗后处于完全缓解的特定患者可能也是有益的。外周血液由于造血恢复速度更快成为造血干细胞来源的首选。 (6,101-104,109)

# 第九章 骨髓瘤及相关病情（浆细胞恶液质疾病）

## 1. 多发性骨髓瘤 (MM) <sup>(1-157)</sup>

### 1.1 一般注意事项 <sup>(1-65)</sup>

多发性骨髓瘤 (MM) 是一种无法治愈的血浆 B 细胞肿瘤性疾病。其在所有血液学恶性疾病中约占 10%-13%，通常影响老年患者。已发现 MM 可由一种被称为意义未明的单克隆免疫球蛋白血症 (MGUS) 的无症状癌前病变发展而来。在 50 岁以上的患者中，MGUS 的发生率超过 3%，而在年龄不低于 70 岁的患者中，其发生率在 5% 以上。这一情况似乎与每年稳定在 1.5% 的 MM 或其他浆细胞疾病进展率相关，在超过 25 年的观察后发现，约 15%-17% 的 MGUS 受试者发展为 MM。在某些患者中，可通过临床手段识

别出一种被称为郁结性多发性骨髓瘤(SMM) 的中期无症状但进展程度更严重的癌前阶段。事实上，所有的 MM 都出现细胞周期蛋白 D1、D2 或 D3 表达失调和/或增加，从而在发病机制中产生显著的早期统一事件。由于器官损伤和骨骼组织破坏，MM 导致重大疾病。MM 的诊断标准为骨骼检查时发现 10% 或更多的克隆浆细胞，或经活组织检查证实的浆细胞瘤，以及关于末梢器官损伤的证据（如高血钙、肾功能不全、贫血或骨病灶），可能与当前的浆细胞疾病相关的 CRAB（钙升高、肾功能不全、贫血和骨病灶标准）。<sup>(31,33,49)</sup>

根据 Durie-Salmon 系统进行分，该系统将骨髓瘤蛋白水平、血红蛋白、钙、骨病灶和肌酐纳入考虑范围。为了对治疗方法进行标准化并在诊断时尽可能准确地划分疾病阶段，Durie-Salmon PLUS 分段

系统被建立起来，其分类系统整合了更为灵敏的磁共振成像 (MRI) 成像技术、计算机断层扫描(CT)和 PET/CT 信息。<sup>(15,16)</sup>

## Durie-Salmon 分段系统<sup>(15)</sup>

### 阶段 描述

- |     |   |
|-----|---|
| I   | 血红蛋白 >10 g/dl, 正常血清钙水平, ≤1 个骨溶解性病灶、低血清副蛋白 (IgG <50 g/l, IgA <30 g/l)、尿 Bence-Jones 蛋白 <4 g/24 h。  |
| II  | 血红蛋白 8.5-10g/dl、钙<3 mmol/l、血清副蛋白 (IgG 50-70g/l, IgA 30-50g/l)、尿 Bence-Jones 蛋白 4-12g/24 h。        |
| III | 血红蛋白 <8.5 g/dl、钙 >3 mmol/l、显著的骨骼破坏、高副蛋白血症 (IgG >70 g/l, IgA >50 g/l)、尿 Bence-Jones 蛋白 >12 g/24 h。 |

### 阶段 I-III 的子分类：

- A 血清肌酐 <177 μmol/l。
- B 血清肌酐 ≥177 μmol/l。

染色体倍体状态和 Ig 重排是两个遗传学标准，用于帮助基于传统细胞遗传学和荧光原位杂交 (FISH) 方面的发现将患者分入各预后组。一般情况下，具有 t(4;14)(p16;q32) 或 t(14;16)(q32;q23) 的亚二倍体组被认为属于高风险组，而具有

$t(11;14)(q13;q32)$  的亚二倍体患者被认为属于预后更好的患者组。

随后，一系列生物学参数（血清  $\beta_2$ -微球蛋白 [ $\beta_2M$ ]、C-反应蛋白、乳酸脱氢酶和血清白蛋白）被添加进预后数据库，将血清  $\beta_2M$  和血清白蛋白水平相结合便产生了一个新的国际预后指数（IPI）。

(1,12,15,21,24,43,54)

#### 国际预后指数 (IPI)<sup>(12,15)</sup>

|       |   |
|-------|---|
| 组 I   | 血清 $\beta_2M < 3.5 \text{ mg/l}$ 和血清白蛋白 $\geq 3.5 \text{ g/dl}$ 。   |
| 组 II  | 血清 $\beta_2M < 3.5 \text{ mg/l}$ 和血清白蛋白 $< 3.5 \text{ g/dl}$ ; 或血清 $\beta_2M 3.5-5.5 \text{ mg/l}$ , 血清白蛋白水平不限。 |
| 组 III | 血清 $\beta_2M \geq 5.5 \text{ mg/l}$ 。   |

MM 是一种异质性疾病，具有可变的预后结果、临床病程和对治疗干预的响应。对于非活跃的骨髓瘤，不建议立即实施治疗（阶段 I 或无症状骨髓瘤）。但患有无症状多发性骨髓瘤（AMM）的患者则面临转化为活性 MM 的高风险。已发现

在双膦酸盐（唑来膦酸）疗法中添加沙利  
窦迈可延长从 AMM 进展至 MM 的时  
间，这为在 AMM 患者中进行的更多研  
究提供了关于延迟化疗合理性的证据。对  
于患有需要治疗的晚期或有症状骨髓瘤  
(阶段 II 或 III)，美法仑 + 去氢可的  
松 (MP) 长期以来已被认可用作不适合  
采用干细胞支持下的大剂量化疗的患者  
的标准疗法。其典型结果是在 50%-60%  
接受治疗的患者中实现客观缓解，但对于  
老年患者，目前这种疗法应通过合并使用  
新药予以替代。数项随机化研究显示，MP  
和沙利窦迈 (MPT) 合并用药优于 MP。  
已证实硼替佐米与 MP (VMP) 合并用药  
与 MP、MPT 或 VMP 相比可显著延长总  
存活率，并已成为欧洲新的标准疗法。已  
发现如在低剂量迪皮质醇疗法中添加来  
那度胺可显著改善响应，即使在年龄>65

岁的患者中，这仍然是一种耐受性良好的组合。未能证实多药物化疗在老年患者中具有优越性。传统疗法中阿法干扰素可延长缓解期。<sup>(3,7,9,10,15,18,19,23,25,34,37,38,44,51,53,62)</sup>

对于临床情况良好的年龄低于 65 岁的患者，大剂量美法仑疗法（第 1 天，单一 i.v. 灌注）和随后的自体外周血干细胞移植(ASCT)，可将此视作治疗标准。尽管只能在少数患者中实现治愈，与传统化疗相比，这种疗法确实能够实现更好的完全响应率、更长的无事件存活时间和总存活时间，而且很有可能实现更好的生活质量。双重（或串联）ASCT 可能在首次移植后未能达到极好缓解的患者中改善治疗结果。给予大剂量美法仑之前，患者通常会接受诱导疗法以减轻肿瘤负担。来自数项 III 期随机化试验的数据支持使用包含硼替佐米+迪皮质醇+一种免疫调节药物或

烷化剂或蒽环类药物的联合疗法，如硼替佐米、沙利窦迈和迪皮质醇 (VTD)；硼替佐米、阿霉素和迪皮质醇 (PAD)；硼替佐米、环磷酰胺和迪皮质醇 (VCD)；来那度胺、硼替佐米和迪皮质醇 (RVD)。同样也支持使用环磷酰胺、沙利窦迈和迪皮质醇 (CTD) 联合疗法作为长春花新碱、阿霉素和迪皮质醇 (VAD) 的口服替代疗法。

移植后采用沙利窦迈维持疗法似乎能够延长无进展存活时间和总存活时间。III 期 HOVON/GMMG 试验的结果显示，硼替佐米维持疗法可能对染色体 17p13 缺失的 MM 患者有益。

(2,3,5,11,13,15,18,22,27,28,37,38,40,42,45,47,55,56)

已发现异基因造血干细胞移植(allo-HSCT) 是一种潜在的 MM 治愈性疗法。其在约 5%-10% 的患者(<55 岁，

高风险 MM) 中是可行的。但移植相关性死亡 (TRM) 和急性及/或慢性移植物抗宿主病 (GvHD) 会影响大剂量调节和传统 allo-HSCT 的有效性。减低强度或非清髓性异基因移植在 MM 患者中毒性更低且早期 TRM 更少, 但急性和慢性 GvHD 的发生率及疾病进展率仍保持在较高的水平。<sup>(3,8,20,47)</sup>

治疗复发及顽固性 MM 仍然是一个挑战。VAD 方案不再被视作此类患者的标准疗法选择。使用新的活性药物 (包括免疫调节药物、沙利度胺和来那度胺、蛋白酶体抑制剂硼替佐米) 的目的是克服肿瘤细胞对传统化疗的耐药性, 直接作用于骨髓瘤细胞并通过阻断骨髓瘤细胞与局部微环境间的相互作用间接作用于这些细胞, 抑制由骨髓的自分泌和旁分泌环诱导的生长和存活信号。沙利度胺主要被

用于和迪皮质醇及/或化疗的合并用药；但这类疗法会导致发生静脉血栓栓塞的风险显著增加，特别是深静脉血栓。来那度胺还显示出令人印象深刻的响应率，其与迪皮质醇的合并使用已获得了较好的患者存活结果。与沙利窦迈不同，来那度胺不产生显著的镇静作用、不导致便秘或神经病变。一项 III 期数据的回顾性分析显示，来那度胺和迪皮质醇的合并用药在中度或重度肾功能损伤患者中仍然是有效且耐受良好的，尽管骨髓抑制的程度亦会增加。来那度胺/迪皮质醇合并用药在疾病复发的高龄患者（>75 岁）中同样是有有效的。对于接受过一种或多种疗法治疗的复发/顽固性骨髓瘤患者（包括具有预后不利的染色体 13q14 缺失的患者），单独使用硼替佐米或和迪皮质醇或化疗合并使用则是另一种治疗标准。最近，硼替佐米

皮下 (s.c.) 给药被发现与静脉给药具有相似的疗效，但前者的耐受性显著优于后者，且前者（皮下给药）的外周神经病变事件显著更少。对于接受过硼替佐米和沙利度胺或来那度胺治疗的疾病复发和顽固性疾病患者，已发现第二代蛋白酶体抑制剂 Carfilzomib 是一种安全有效的新疗法，最近这种疗法已获得了美国 FDA 的批准。在针对复发/顽固性疾病患者疗法中，选择最佳疗法时，应同时兼顾疾病相关性因素（如对以往疗法的响应的质量和周期、复发的侵袭性）和患者相关性因素（如之前已存在的毒性、共病、生活质量、年龄和体力状态）。复发/顽固性 MM 仍然是一种难以治疗的疾病，目前有数种新药正处在研究阶段。

这包括烷化剂（苯达莫司汀）、第二代蛋白酶体抑制剂(marizomib)、CS1 单

克隆抗体(elotuzumab) 或白细胞介素-6(siltuximab)、组蛋白去乙酰化酶抑制剂(vorinostat、帕比司他)、多重酪氨酸激酶抑制剂(索拉非尼)和哺乳动物雷帕霉素靶点(mTOR)抑制剂(temsirolimus)。具有多样化的机制的上述新兴药物已被证实在复发/顽固性疾病患者中具有有希望的抗肿瘤活性，其与现有药物组成且设计合理的联合疗法目前正处于临床研究阶段。<sup>(3,4,6,14,15,17,18,26,28,30,32,36,38,39,46,48,50,58-61,63,64)</sup>

超过 80% 的 MM 患者患有骨溶性骨疾病，这会增加发生骨骼相关性事件的风险，如病理性骨折、脊髓抑制和对放疗或手术的需求。骨疾病的主要病因是破骨活性增加而成骨活性降低。双膦酸盐可有效地治疗和预防 MM 患者中的骨骼并发症。这类药物可阻止破骨细胞的发育并促进其凋亡，同时还可预防破骨细胞向骨表

面移动。另外，这类药物似乎能够抑制参与骨骼重吸收过程的各种细胞因子的生成，并具有直接对抗骨髓瘤的作用。在MM患者中，帕米膦酸钠和唑来膦酸是最为常用的双膦酸盐。其他药物包括伊班膦酸盐、依替膦酸盐和氯甲双磷酸二钠。最近的一项元分析没有发现支持任何双膦酸盐在任何治疗结果方面存在优越性的任何证据。但唑来膦酸似乎在总存活结果改善方面优于安慰剂和依替膦酸盐。在MM疗法中添加双膦酸盐可减少病理性椎骨骨折、高血钙和骨痛。目前的大部分MM临床治疗指南建议在所有的有症状MM患者中采用双膦酸盐疗法，无论是否出现明显的骨病灶。双膦酸盐与数种副作用相关，如肾毒性和下颌骨坏死。尽管关于双膦酸盐疗法的最佳周期尚无统一的结论，大部分指南建议治疗至少持续2

年。与硼替佐米合并用药对骨代谢有影响，双膦酸盐或促进成骨细胞功能的药物（如抗 dickkopf-1 药物、抗硬骨素药物或 sotatercept）有望在近期被用于管理骨髓瘤骨疾病。<sup>(3,29,35,41,52,57,65)</sup>

## 1.2 传统诱导和维持疗法 <sup>(66-88)</sup>

### 1.2.1 美法仑 + 泼尼松龙 / 去氢可的松 (MP) <sup>(66,67)</sup>

|      |                            |             |       |
|------|----------------------------|-------------|-------|
| 美法仑* | 15 mg/m <sup>2</sup>       | i.v. (短暂输注) | d 1   |
| 泼尼松龙 | 40-60 mg/m <sup>2</sup> /d | p.o.        | d 1-4 |

每 4 周重复一次。

\* 在之后的周期中，可增加日剂量，如白细胞 >3000/mm<sup>3</sup> 和血小板 >100000/mm<sup>3</sup>。

或 <sup>(67)</sup>

|       |              |      |       |
|-------|--------------|------|-------|
| 美法仑   | 0.25 mg/kg/d | p.o. | d 1-4 |
| 去氢可的松 | 100 mg/d     | p.o. | d 1-4 |

每 6 周重复一次（直至进入平台期）。

## 1.2.2 苯达莫司汀+ 去氢可的松 (BP) <sup>(68)</sup>

|       |                         |                |       |
|-------|-------------------------|----------------|-------|
| 苯达莫司汀 | 150 mg/m <sup>2</sup>   | i.v.(输注 30 分钟) | d 1,2 |
| 去氢可的松 | 60 mg/m <sup>2</sup> /d | p.o. 或 i.v.    | d 1-4 |

每 4 周重复一次（直至达到最大缓解或产生疾病进展）。

## 1.2.3 MP + 沙利窦迈 (MPT) <sup>(69-73)</sup>

|       |                               |      |                             |
|-------|-------------------------------|------|-----------------------------|
| 美法仑   | 0.2-0.25 mg/m <sup>2</sup> /d | p.o. | d 1-4                       |
| 去氢可的松 | 2 mg/kg/d                     | p.o. | d 1-4                       |
| 沙利窦迈  | 100 mg/d*                     | p.o. | 持续使用或<br>至多 400 mg/d** p.o. |

MP 每 6 周重复一次（12 个周期）。

\* 持续 72 周。<sup>(70)</sup>

\*\*沙利窦迈在最后一个 MP 周期的第 4 天停止使用。<sup>(69)</sup>

或 <sup>(71,72)</sup>

|       |                         |      |         |
|-------|-------------------------|------|---------|
| 美法仑   | 4 mg/m <sup>2</sup> /d  | p.o. | d 1-7 或 |
|       | 9 mg/m <sup>2</sup> /d  | p.o. | d 1-4*  |
| 去氢可的松 | 40 mg/m <sup>2</sup> /d | p.o. | d 1-7 或 |
|       | 60 mg/m <sup>2</sup> /d | p.o. | d 1-4*  |
| 沙利窦迈  | 100 mg/d                | p.o. | 持续使用    |

MP 每 4 周重复一次（6 个周期），持续给予沙利窦迈作为维持疗法，直至出现证实疾病复发或顽固性疾病的证据。<sup>(72)</sup>

\* 每 6 周重复一次。<sup>(71)</sup>

## 或 (73)

|       |              |      |       |
|-------|--------------|------|-------|
| 美法仑   | 0.25 mg/kg/d | p.o. | d 1-5 |
| 去氢可的松 | 1 mg/kg/d    | p.o. | d 1-5 |
| 沙利窦迈  | 200 mg/d     | p.o. | 持续使用  |

MP 每 4 周重复一次 (8 个周期)，给予沙利窦迈，直至最后一个 MPT 周期后 4 周。按计划完成 MPT 周期的患者接受维持疗法 (沙利窦迈 50mg/d) 直至疾病进展。

## 1.2.4 MP + 硼替佐米 (VMP) (74-75)

|       |                         |   |       |
|-------|-------------------------|---|-------|
| 美法仑   | 9 mg/m <sup>2</sup> /d  | p.o.  | d 1-4 |
| 去氢可的松 | 60 mg/m <sup>2</sup> /d | p.o.  | d 1-4 |
| 硼替佐米  | 1.3 mg/m <sup>2</sup>   | i.v. d 1,4,8,11,22,25,29,32*<br>和 d 1,8,15,22 |       |

每 5 周重复一次 (第 2 至 6 周)。

\* 只在第一个周期内 (6 周)。

## 或 (75)

|       |                         |   |       |
|-------|-------------------------|---|-------|
| 美法仑   | 9 mg/m <sup>2</sup> /d  | p.o.                                      | d 1-4 |
| 去氢可的松 | 60 mg/m <sup>2</sup> /d | p.o.                                      | d 1-4 |
| 硼替佐米  | 1.3 mg/m <sup>2</sup>   | i.v. d 1,8,22,29 和<br>(大剂量) d 4,11,25,32* |       |

每 6 周重复一次 (9 个周期)。

\* 只在第 1 至 4 个周期内。

## 1.2.5 VMP + 沙利窦迈 (VMPT) <sup>(76)</sup>

|       |                        |      |             |
|-------|------------------------|------|-------------|
| 美法仑   | 9 mg/m <sup>2</sup> d  | p.o. | d 1-4       |
| 去氢可的松 | 60 mg/m <sup>2</sup> d | p.o. | d 1-4       |
| 硼替佐米  | 1.3 mg/m <sup>2</sup>  | i.v. | d 1,8,15,22 |
| 沙利窦迈  | 50 mg/d                | p.o. | 持续使用        |

每 5 周重复一次 (9 个周期)。

## 1.2.6 沙利窦迈 + 迪皮质醇 (TD) <sup>(77,78)</sup>

|      |           |      |                  |
|------|-----------|------|------------------|
| 沙利窦迈 | 200 mg/d* | p.o. | 持续使用             |
| 迪皮质醇 | 40 mg/d   | p.o. | d 1-4,9-12,17-20 |

每 4 周重复一次(从第 5 个周期起, 只给予迪皮质醇, d 1-4)。

\* 起始剂量 50 mg/d, d 15 递增至 100 mg/d, 第 2 周期 d 1 递增至 200 mg/d。

## 1.2.7 TD + 硼替佐米 (VTD) <sup>(79-81)</sup>

|      |                       |      |            |
|------|-----------------------|------|------------|
| 沙利窦迈 | 200 mg/d*             | p.o. | 持续使用       |
| 迪皮质醇 | 40 mg/d               | p.o. | 8 天**      |
| 硼替佐米 | 1.3 mg/m <sup>2</sup> | i.v. | d 1,4,8,11 |

每 3 周重复 (3 个周期) <sup>(79,80)</sup>, 或每 4 周重复 (6 个周期)。

(81)

\* 前 14 天, 100 mg/d <sup>(79,80)</sup>, 或 d 1-14 50 mg/d, 第一个周期内, d 15-28 100 mg/d <sup>(81)</sup>

\*\* d 1,2,4,5,8,9,11,12 <sup>(79,80)</sup>, 或每 4 周重复, d 1-4 及 d 9-12。持续 6 个周期。 <sup>(81)</sup>

## 1.2.8 硼替佐米 + 迪皮质醇 <sup>(82)</sup>

|      |                       |      |            |
|------|-----------------------|------|------------|
| 硼替佐米 | 1.3 mg/m <sup>2</sup> | i.v. | d 1,4,8,11 |
| 迪皮质醇 | 40 mg/d               | p.o. | d 1-4,9-12 |

每 3 周重复 (4 个周期, 第 3 及第 4 个周期只给予迪皮质醇, d 1-4)。

## 1.2.9 环磷酰胺 + 迪皮质醇 (CD)<sup>(83)</sup>

|      |                        |                |            |
|------|------------------------|----------------|------------|
| 环磷酰胺 | 1000 mg/m <sup>2</sup> | i.v. (输注 1 小时) | d 1        |
| 迪皮质醇 | 40 mg/d                | p.o.           | d 1-4,9-12 |

每 3 周重复 (最多 3 个周期)。

## 1.2.10 CD + 沙利窦迈 (CTD)<sup>(84,85)</sup>

|      |           |      |             |
|------|-----------|------|-------------|
| 环磷酰胺 | 500 mg    | p.o. | 每周          |
| 沙利窦迈 | 100 mg/d* | p.o. | 持续使用        |
| 迪皮质醇 | 40 mg/d   | p.o. | d 1-4,12-15 |

每 3 周重复 (最多 6 个周期)。

\* 如耐受良好, 增加至 200 mg/d。

或 <sup>(85)</sup>

|      |          |      |             |
|------|----------|------|-------------|
| 环磷酰胺 | 500 mg   | p.o. | 每周          |
| 沙利窦迈 | 50 mg/d* | p.o. | 持续使用        |
| 迪皮质醇 | 20 mg/d  | p.o. | d 1-4,15-18 |

每 4 周重复 (最少 6 个周期, 最多 9 个周期)。

\* 持续4周, 每 4 周剂量增加 50 mg, 最多增加至200 mg/d。

## 1.2.11 来那度胺 + 迪皮质醇<sup>(86,87)</sup>

|      |         |      |             |
|------|---------|------|-------------|
| 来那度胺 | 25 mg/d | p.o. | d 1-21      |
| 迪皮质醇 | 40 mg   | p.o. | d 1,8,15,22 |

每 4 周重复（直至疾病恶化）。

或<sup>(87)</sup>

|      |         |      |                  |
|------|---------|------|------------------|
| 来那度胺 | 25 mg/d | p.o. | d 1-28           |
| 迪皮质醇 | 40 mg/d | p.o. | d 1-4,9-12,17-20 |

每 5 周重复（3 个周期）。

## 1.2.12 MP + 来那度胺 (MPR)<sup>(88)</sup>

|       |              |      |        |
|-------|--------------|------|--------|
| 美法仑   | 0.18 mg/kg/d | p.o. | d 1-4  |
| 去氢可的松 | 2 mg/kg/d    | p.o. | d 1-4  |
| 来那度胺  | 10 mg/d      | p.o. | d 1-21 |

每 4 周重复（9 个周期）。之后给予来那度胺维持疗法（10 mg/d，d 1-21，每 4 周重复），直至疾病恶化或产生不可接受的毒性。

## 1.3 清髓性和非清髓性疗法，同时给予造血干细胞支持<sup>(5,8,13,20,47,55,89-110)</sup>

新近确诊的 MM 患者对基于美法仑或环磷酰胺的前沿大剂量疗法（全身照射）或依次给予白消安/美法仑及 ASCT 的响

应度高。因此，目前 MM 已成为 ASCT 最常见适应症的代表。<sup>(5,13,47,55,89,94,99,108,110)</sup>

与单次 ASCT 相比，双重 ASCT 可获得更好的完全响应率，某些研究中，双重 ASCT 还可获得更好的无复发生存结果，但在长期总生存结果方面并不存在显著优势。已证实，在接受过一次自体移植后没有达到近 CR 的患者中，双重 ASCT 带来的收益尤为显著。最近，发现挽救 ASCT 是一种可行的疗法选择，对于前沿大剂量疗法响应周期超过 2 年的患者复发后的治疗中，通常应考虑采取该疗法。

<sup>(90-92,95,100,102,104)</sup>

清髓性异体移植与高死亡率相关，不应不视作标准疗法。<sup>(103)</sup> 非清髓性疗法，如基于美法仑和/或氟达拉滨的非清髓性疗法，可在异基因移植后实现稳定的定植，并维持抗肿瘤效果，且毒性低于标准异基

因移植疗法。但更低的非复发死亡率可能被更高的复发风险所抵消。<sup>(97,98,101,107,109)</sup>

最近的一项研究证实，采用后续给予 ASCT 和 RIC allo-HSCT 的治疗计划时，与单独给予 ASCT 相比，具有长期优越性。对于适合接受大剂量疗法并具备 HLA 相合同胞的患者，应考虑将 RIC allo-HSCT 作为一线疗法的一个组成部分。<sup>(20,93,96)</sup>

近 5 年来，由于多种新药的问世，用于治疗 MM 的大剂量疗法和 ASCT 已发生了相当大的改变。这些药物被用于诱导、巩固和维持阶段之后，已实现了更长的无进展生存期和总生存期，且某些新药组合目前已对 ASCT 前沿疗法的地位构成了挑战。<sup>(106)</sup>

MM 患者中已识别出假定的癌症干细胞，这些细胞的表征可能导致建立新的

维持策略，用以抑制新肿瘤细胞的生成、预防疾病复发并改善总生存结果。<sup>(105)</sup>

## 1.4 维持和巩固疗法 <sup>(76,111-122)</sup>

### 1.4.1 阿法干扰素 <sup>(111,112)</sup>

|         |        |      |        |
|---------|--------|------|--------|
| 干扰素     | 3 MU/d | s.c. | 每周 3 次 |
| 直至疾病恶化。 |        |      |        |

### 1.4.2 沙利窦迈 ± 迪皮质醇 <sup>(113-117)</sup>

|      |            |      |    |
|------|------------|------|----|
| 沙利窦迈 | 100-200 mg | p.o. | 每日 |
|------|------------|------|----|

### 1.4.3 来那度胺 <sup>(118,119)</sup>

|      |        |      |    |
|------|--------|------|----|
| 来那度胺 | 10 mg* | p.o. | 每日 |
|------|--------|------|----|

直至疾病恶化或产生无法接受的毒性。

\* 前 3 个月中，如耐受良好，增加至 15 mg/d。

### 1.4.4 硼替佐米 <sup>(120)</sup>

|      |                       |      |             |
|------|-----------------------|------|-------------|
| 硼替佐米 | 1.3 mg/m <sup>2</sup> | i.v. | d 1,4,8,11* |
|------|-----------------------|------|-------------|

\* 每 3 周重复（第 1 及 2 周期），每周给药一次，每 4 周重复，d 1,8,15（第 3 至 6 周期）。

### 1.4.5 硼替佐米 + 沙利窦迈 <sup>(76,121)</sup>

|      |                       |      |                      |
|------|-----------------------|------|----------------------|
| 硼替佐米 | 1.3 mg/m <sup>2</sup> | i.v. | 每 14 天一次或 d1,4,8,11* |
| 沙利窦迈 | 50 mg/d               | p.o. | 持续使用                 |

最多持续 3 年或直至进展或复发。

\* 每 3 个月一次。<sup>(121)</sup>

## 1.4.6 去氢可的松 <sup>(122)</sup>

|       |       |      |      |
|-------|-------|------|------|
| 去氢可的松 | 50 mg | p.o. | 隔日给药 |
|-------|-------|------|------|

直至疾病恶化。

## 1.5 挽救疗法 <sup>(123-151)</sup>

### 1.5.1 大剂量迪皮质醇 <sup>(123)</sup>

|      |         |      |                  |
|------|---------|------|------------------|
| 迪皮质醇 | 40 mg/d | p.o. | d 1-4,9-12,17-20 |
|------|---------|------|------------------|

每 4 至 5 周重复。

### 1.5.2 VAD <sup>(124,125)</sup>

|       |                        |             |                    |
|-------|------------------------|-------------|--------------------|
| 长春花新碱 | 0.4 mg/d               | i.v. (持续输注) | d 1-4              |
| 阿霉素   | 9 mg/m <sup>2</sup> /d | i.v. (持续输注) | d 1-4              |
| 迪皮质醇  | 40 mg/d                | i.v.        | d 1-4,9-12*,17-20* |

每 4 至 5 周重复。

\* 只适用于第 1 及第 2 个周期 (p.o.)。

### 1.5.3 沙利窦迈± 迪皮质醇 <sup>(126-133)</sup>

|      |             |      |    |
|------|-------------|------|----|
| 沙利窦迈 | 200-400 mg* | p.o. | 每日 |
|------|-------------|------|----|

\* 中等剂量，每 2 周递增一次 (200mg/d)，最大剂量为 800mg/d。

## 沙利窦迈 + 迪皮质醇 (132,133)

|      |                                   |      |        |
|------|-----------------------------------|------|--------|
| 沙利窦迈 | 100-400 mg                        | p.o. | 每日     |
| 迪皮质醇 | 20 mg/m <sup>2</sup> /d 或 40 mg/d | p.o. | d 1-4* |

\* 第一个疗程中，可在 d 9-12 和 d 17-20 重复一次。

## 1.5.4 来那度胺 ± 迪皮质醇 (134-138)

|      |            |      |        |
|------|------------|------|--------|
| 来那度胺 | 25-30 mg/d | p.o. | d 1-21 |
|------|------------|------|--------|

每 4 周重复一次。可添加迪皮质醇 (40 mg p.o., d 1-4 第 1 至 4 个疗程内，另外，d 9-12, 17-20)。

## 1.5.5 泊马度胺 + 迪皮质醇 (139)

|      |        |      |               |
|------|--------|------|---------------|
| 泊马度胺 | 4 mg/d | p.o. | d1-21 或 d1-28 |
|------|--------|------|---------------|

每 4 周重复一次。添加迪皮质醇 (40 mg p.o., 每周一次)。

## 1.5.6 硼替佐米± 迪皮质醇 (140-144)

|      |                       |              |            |
|------|-----------------------|--------------|------------|
| 硼替佐米 | 1.3 mg/m <sup>2</sup> | i.v. (大剂量输注) | d 1,4,8,11 |
|------|-----------------------|--------------|------------|

每 3 周重复(最多 8 个周期)。随后给予 3x5 周维持疗程，d 1,8,15,22。<sup>(143,144)</sup> 前 2 个周期后疾病恶化的患者或 4 个周期的硼替佐米治疗后病情稳定的患者，可给予迪皮质醇 (20 mg p.o., 每次硼替佐米给药之前和之后一天)。<sup>(140,141)</sup> 硼替佐米也可皮下给药，与标准静脉内给药相比，安全性特征更佳。

<sup>(142)</sup>

## 1.5.7 硼替佐米 + 聚乙二醇脂质体阿霉素 (PLD) <sup>(145,146)</sup>

|      |                       |                |            |
|------|-----------------------|----------------|------------|
| 硼替佐米 | 1.3 mg/m <sup>2</sup> | i.v. (大剂量输注)   | d 1,4,8,11 |
| PLD  | 30 mg/m <sup>2</sup>  | i.v. (输注 1 小时) | d 4        |

每 3 周重复 (最多 8 个周期)。

## 1.5.8 Carfilzomib + 迪皮质醇 <sup>(147,148)</sup>

|             |                        |              |          |
|-------------|------------------------|--------------|----------|
| Carfilzomib | 20 mg/m <sup>2</sup> * | i.v.         | d 1,2,8, |
|             |                        | (输注 2-10 分钟) | 9,15,16  |
| 迪皮质醇        | 4 mg/d                 | p.o. 或 i.v.  | **       |

每 4 周重复 (最多 12 个周期)。

\* 随后所有周期中, 只要患者对初始剂量水平耐受, 第 1 个周期的剂量递增至 27 mg/m<sup>2</sup>。

\*\* 第 1 个周期内, 每次给予 Carfilzomib 前给药, 之后, 如预处理需要, 也可用于预防潜在的输注反应。

## 1.5.9 VTD <sup>(149)</sup>

|      |                       |             |              |
|------|-----------------------|-------------|--------------|
| 沙利度迈 | 200 mg/d              | p.o.        | 持续使用         |
| 迪皮质醇 | 40 mg/d               | p.o.        | 4 天*         |
| 硼替佐米 | 1.3 mg/m <sup>2</sup> | i.v.(大剂量输注) | d 1,4,8,11** |

持续 1 年。

\* 每 3 周一次。

\*\* 每 3 周一次 (8 个周期), 随后每 6 周重复, d 1,8,15,22 (4 个周期)。

## 1.5.10 硼替佐米+环磷酰胺+迪皮质醇 (150)

|      |                          |      |            |
|------|--------------------------|------|------------|
| 硼替佐米 | 1.3 mg/m <sup>2</sup>    | i.v. | d 1,4,8,11 |
| 环磷酰胺 | 150 mg/m <sup>2</sup> /d | p.o. | d 1-4      |
| 迪皮质醇 | 20 mg/m <sup>2</sup>     | i.v. | d 1,4,8,11 |

每 3 周重复 (至少 2 个周期)。

## 1.5.11 低剂量环磷酰胺+去氢可的松 (151)

|       |           |      |    |
|-------|-----------|------|----|
| 环磷酰胺  | 100 mg/d* | p.o. | 每日 |
| 去氢可的松 | 20 mg/d** | p.o. | 每日 |

维持治疗，直至出现进展体征或出现任何 WHO 3 级和 4 级副作用。

\* 当嗜中性粒细胞和/或血小板降至  $1 \times 10^9/l$  以下和/或血小板降至  $0.5 \times 10^9/l$  和/或  $30 \times 10^9/l$  以下时，减少至 50 mg/d。

\*\* 8 周内降至 10 mg/d。

## 1.6 双膦酸盐 (152-157)

持续 2 年(在治疗医生的指导下使用)。

|                 |            |                |         |
|-----------------|------------|----------------|---------|
| 帕米膦酸盐 (153,157) |            |                |         |
| 帕米膦酸盐           | 30 或 90 mg | i.v. (输注 2 小时) | 每 4 周一次 |

|                    |      |                 |             |
|--------------------|------|-----------------|-------------|
| 唑来膦酸 (152,155,156) |      |                 |             |
| 唑来膦酸               | 4 mg | i.v. (输注 15 分钟) | 每 3 至 4 周一次 |

|               |         |      |    |
|---------------|---------|------|----|
| 氯甲双磷酸二钠 (154) |         |      |    |
| 氯甲双磷酸二钠       | 1600 mg | p.o. | 每日 |

## 2. 原发性全身性淀粉样变性 (158-184)

### 2.1 一般考虑事项 (158-182)

原发性全身性轻链淀粉样(AL)变性是一种罕见的浆细胞恶液质疾病，疾病发生期间产生不溶性免疫球蛋白轻链片断。这些片断通过聚合形成的纤丝可浸润组织，进而导致器官衰竭和死亡。最常受到影响并出现症状的器官为心脏、肾、皮肤、外周神经、交感神经和肝脏。<sup>(161,164,170,179)</sup>

认为 AL 变性发生的频率比多发性骨髓瘤低 5 至 10 倍，但其代表了西方国家最常见的全身性淀粉样变性，在居民中的发生率估算值约为每年百万分之九。确诊患者的平均年龄为 65 岁，其中年龄低于 50 岁的患者比例低于 10%。一般情况下，AL 变性治疗是高度个性化的，具体疗法取决于年龄、器官功能障碍和方案

毒性，并应在血液学生物标志物和心脏响应生物标志物的指导下实施。作为一种浆细胞相关性疾病，发现在 10% 至 15% 的多发性骨髓瘤患者可发生继发性 AL 变性，从而导致预后变差。另外还发现有可能出现原发性 AL 变性，此类原发性变性极少进展至 MM。因此，AL 变性的疾病谱范围较广，从某些局部 AL 变性患者中可通过局部疗法管理的轻度症状，到多发性器官沉积患者中需要快速诊断并实施侵袭性治疗以维持生命的危及生命的疾病。<sup>(159,161,164,177,179)</sup>

原发性 AL 变性的治疗方法通常遵循 MM 方案并与之相仿。目前，所有疗法的目标均为破坏基础浆细胞克隆，进而降低或消除淀粉样克隆免疫球蛋白轻链。标准疗法包括大剂量美法仑疗法和自体外周血干细胞移植 (HDM/ASCT)。已发现

上述疗法可在全身性 AL 变性患者中获得持久的血液学反应和更长的总生存期。不过由于存在器官功能障碍，AL 变性患者的治疗相关性潜在死亡率高，要求实施严格的适应症标准。通过慎重的患者选择，可降低毒性，但这样做也把该疗法的适用范围局限在了有限的患者之中。某些 HDM/ASCT 后复发的 AL 变性患者可在第二个 HDM/ASCT 疗程内达到血液学完全反应。在相对少数的病例中尝试了异基因骨髓移植，目标在于获得持续的缓解，这种疗法在年轻患者中可能实现治愈。但这种方法与极高（40%）的治疗相关性死亡率相关。<sup>(159,161,163,164,175)</sup> 大剂量迪皮质醇 ± 美法仑是另一种标准疗法，也可能采用 VAD（长春花新碱、阿霉素、迪皮质醇）、硼替佐米（单独使用或与迪皮质醇 ± 环磷酰胺合并用药）或阿法干扰

素。新药的使用，包括沙利窦迈（单独使用或与环磷酰胺和迪皮质醇合并用药）、来那度胺（单独使用或与环磷酰胺和迪皮质醇合并用药）、泊马度胺、苯达莫司汀、碘阿霉素、依那西普、利妥昔单抗和一种新的口服蛋白酶体抑制剂 (ixazomib)。最近来自一项 II 期试验的长期结果证实，来那度胺、环磷酰胺和迪皮质醇的组合对 AL 变性患者有效，可获得持久的血液学反应和器官相应，且毒性易于控制。

(158,160-169,171-174,176,178,180-182)

## 2.2 美法仑 + 迪皮质醇 (183,184)

|      |                                       |      |       |
|------|---------------------------------------|------|-------|
| 美法仑  | 0.22mg/kg/d 或 10 mg/m <sup>2</sup> /d | p.o. | d 1-4 |
| 迪皮质醇 | 20-40 mg/d                            | p.o. | d 1-4 |

每 4 周重复，最多 10 个<sup>(184)</sup> 或 18 个<sup>(183)</sup> 疗程。

### 3. Waldenström 巨球蛋白血症 (185-219)

#### 3.1 一般考虑事项 (185-212)

Waldenström 巨球蛋白血症 (WM) 是一种特殊的 B 细胞淋巴增生性疾病，其特征是淋巴浆细胞样细胞的骨髓侵润以及存在免疫球蛋白单克隆丙球病。WM 是一种罕见的疾病，据报告，患者年龄中位值为 59 岁至 63 岁。最近的发现显示，表观遗传修饰导致 Waldenström 细胞增生，因此在这种疾病的发病机理中起着决定性的作用。WM 中最常见的细胞遗传学异常为 del(6q)，通常发生于 6q23-24.3 区域，在所用病例中所占比例为 40% 至 50%。WM 影响的患者多种多样，具有显著不同的进展（从长达十多年的非活跃病程到生存期中位值不到 2 年的疾病快速恶化）。临床特征包括贫血、血小板减少、肝脾肿大和淋巴结病。疾病的组织学特征

与淋巴浆细胞样淋巴瘤/免疫细胞瘤(基尔分类)和淋巴浆细胞样淋巴瘤(WHO分类)相重叠。<sup>(191,203,206,207)</sup>

疗法启动决策通常是高度个性化的。一个基于预后的简化分段系统可能能够给出某些指导。<sup>(187)</sup>

#### 基于预后的 SWOG 分段系统<sup>(187)</sup>

| 阶段 | 风险组别 | 标准  | 疗法      |
|----|------|---|---------|
| A  | 低    | $\beta_2\text{M} < 3\text{mg/l}$ + $\text{HB} \geq 120\text{ g/l}$    | 一般不要求   |
| B  | 中    | $\beta_2\text{M} < 3\text{mg/l}$ + $\text{HB} < 120\text{ g/l}$       | 一般情况下要求 |
| C  | 中    | $\beta_2\text{M} \geq 3\text{mg/l}$ + $\text{IgM} \geq 40\text{ g/l}$ | 一般情况下要求 |
| D  | 中    | $\beta_2\text{M} \geq 3\text{mg/l}$ + $\text{IgM} < 40\text{ g/l}$    | 一般情况下要求 |

已针对需要接受一线治疗的有症状患者设计了 Waldenström 巨球蛋白血症国际预后评分系统(IPSSWM)。该系统来源于一项在 587 名 2002 年被确诊且开始治疗的患者中进行的多变量生存分析。使用 IPSSWM 有助于设计强度按风险严重程度调节的疗法。另外，IPSSWM 还有助于比较各项临床试验的治疗结果。

不过由于以新药问世前接受治疗的患者群为基础，IPSSWM 存在局限性。该系统只适用于需要治疗的患者，且不应用于确定患者是否需要接受干预治疗。（191,203,204）

#### IPSSWM<sup>（修订，191 和 204）</sup>

| 风险<br>类型 | 评分          | 比例<br>患者(%) | 中位值<br>生存期（月） |
|----------|-------------|-------------|---------------|
| 低        | 0 或 1(年龄除外) | 27          | 142.5         |
| 中        | 2 或年龄>65 岁  | 38          | 98.6          |
| 高        | ≥3          | 35          | 43.5          |

以下各项中每符合一项得一分：

- 年龄 >65 岁（高龄 = 中等风险）
- 血红蛋白 ≤11.5 g/dl
- 血小板计数 ≤100 x10<sup>9</sup>/l
- β<sub>2</sub>M >3 mg/l
- 单克隆 IgM 浓度 >70 g/l

如在出现症状前确诊为巨球蛋白血症，对患者仅采用观察法可能是安全的。至少有 25% 的患者在确诊时尚未出现症状，接受观察法的无症状患者中，50% 在 3 年中将不需要接受任何治疗。血浆分离术可降低循环 IgM 数量和化疗次数并抑

制肿瘤生长，其已成为有症状的巨球蛋白血症的标准疗法。绝大多数情况下不适合采用脾肿大。直至最近，WM 的一线疗法还是以单一药物疗法为基础，辅以烷化剂（特别是苯丁酸氮芥或环磷酰胺、核苷类似物（如氟达拉滨或克拉曲滨）及利妥昔单抗）。实际上单独使用利妥昔单抗并不如单一药物烷化剂化疗，但前者在只出现与 IgM 抗髓鞘相关糖蛋白活性相关的外周神经病变且无关于伴随出现有症状淋巴瘤证据的患者中非常常用。有报告称，联合采用两种或三种上述药物（如环磷酰胺、阿霉素、长春花新碱和去氢可的松(R-CHOP)）或利妥昔单抗可获得更好的响应率，但跟踪期通常是受限的。氟达拉滨、环磷酰胺和利妥昔单抗合并用药(FCR)在慢性淋巴细胞性白血病和其他淋巴增生性疾病中是一种有效的治疗方案，该方

案经证实对 WM 患者有活性，可迅速控制疾病并获得高质量的响应。鉴于骨髓抑制方面的主要忧虑，需要进一步研究以优化剂量和治疗周期。适用于多发性骨髓瘤的新药（硼替佐米、沙利度胺、来那度胺）自问世后，已为 WM 患者带来各种收益。在最近的一项 II 期临床试验中，每周给予硼替佐米与利妥昔单抗相结合，在 WM 患者中显示出显著的活性和极低的神经学毒性。关于大剂量疗法和 ASCT 作用的数据还十分有限，目前只局限于少量接受过大剂量预处理的患者。不过自体移植对于管理此类疾病是有效的，且目前尚未得到充分应用。异基因移植应被视作仍在研究阶段，且只在临床试验中使用或当其他化疗选择均已失败后方可使用。在选择最为适宜的主要疗法时，应考虑多种因素，包括年龄、共病、存在血细胞减少、高粘

血症、显著脾重大或淋巴结病。所有患者或早或迟都将出现耐药性，但在初期，并非难以克服。<sup>(186,188,190-193,196,201-203,205,208-210)</sup>

对于顽固性或疾病复发的患者，重复使用一线疗法或选择另一种一线疗法是合理的。另外，已发现基于硼替佐米的疗法或沙利窦迈 ± 肾上腺皮质激素均具有临床活性。

对于复发或顽固性 WM 患者，可考虑将自体移植及 RIC 异基因干细胞移植作为适宜的挽救疗法，不过实现应对照其他可得的治疗选择慎重权衡这类疗法的风险和受益。对于耐药患者及已接受过三线以上疗法的患者，不应实施 ASCT。烷化剂苯达莫司汀具有活性，尤其是与利妥昔单抗合并用药时。而采用抗 CD52 单克隆抗体阿来组单抗靶向作用于淋巴浆细胞表面抗原也已获得了有希望的治疗结

果。诸如 mTOR 抑制剂依维莫司、AKT 抑制剂 perifosine、丝氨酸/苏氨酸激酶抑制剂 enzastaurin 和组蛋白去乙酰化酶抑制剂帕比司他等新药已显示出有希望的活性，目前仍处于进一步临床研究阶段。但新治疗药物的毒性特征始终是判断其用于 WM 患者是否可行的重要决定因素。

(185,189,190,193-195,197-200,202,210-212)

## 3.2 一线疗法 (187,213-218)

### 3.2.1 莱丁酸氮芥 (213)

苯丁酸氮芥 8 mg/m<sup>2</sup>d\* p.o. 持续 10 天

每 4 周重复（最多 12 个周期）。

\* 6 mg/m<sup>2</sup>d, 患者年龄 >75 岁。

### 3.2.2 氟达拉滨 (187,213,214)

氟达拉滨 25 mg/m<sup>2</sup>d\* i.v. (输注 30 分钟) 持续 5 天或

40 mg/m<sup>2</sup>d\*\* p.o. 持续 5 天

每 4 周重复一次（最多 6 个周期）。

\* 20 mg/m<sup>2</sup>d, 患者年龄 >75 岁。

\*\* 30 mg/m<sup>2</sup>d, 患者年龄 >75 岁。

### 3.2.3 利妥昔单抗 (215-217)

利妥昔单抗 375 mg/m<sup>2</sup> i.v. 每周，持续 4 周\*

\* 一种扩大剂量时间表，采用两组 4 次输注（第 1 至 4 及第 12 至 16 周）可获得比标准剂量利妥昔单抗更显著的响应。对于血清 IgM 水平 <6,000 mg/dl 的患者，扩大剂量利妥昔单抗疗法获得收益的可能性更大。<sup>(217)</sup>

### 3.2.4 DRC (218)

迪皮质醇 20 mg i.v. d 1

利妥昔单抗 375 mg/m<sup>2</sup> i.v. d 1

环磷酰胺 100mg/m<sup>2</sup> (每日两次) p.o. d 1-5

每 3 周重复（持续 6 个月）。

### 3.3 挽救疗法 (219)

#### 氟达拉滨<sup>(219)</sup>

氟达拉滨 25 mg/m<sup>2</sup>/d i.v.(输注 30 分钟) d 1-5

每 4 周重复（目标为 6 个疗程）。

# 第十章 惰性非霍奇金淋巴瘤（低恶性度）

## 1. 一般注意事项 <sup>(1-74)</sup>

非霍奇金淋巴瘤 (NHL) 代表一组源自 B 淋巴细胞或 T 淋巴细胞及 (罕有) 源自自然杀伤 (NK) 细胞的异质性淋巴增生性恶性疾病。<sup>(23)</sup>

许多竞争性淋巴肿瘤分类系统近年来已经发表，其中又以基尔分类法和作业系统分类法具有最大影响力，前者在欧洲，后者在美国。淋巴瘤的类型被分别描述为低级和高级或低级、中级和高级，在这些分类中，系统的主要基础是生存数据而非生物学及博物学本质。<sup>(63)</sup> 随后，1994 年提出了经过修订的欧美淋巴瘤 (REAL) 分类，其中包含一系列通过临床病理科和免疫遗传学特征定义的生物学本质。最后，世界卫生组织 (WHO) 的血液淋巴系统

肿瘤在 2001 年发表。其淋巴瘤分类基本与 REAL 分类相同，只是作了几个次要变更。<sup>(8)</sup>

**惰性结节性或结外 B 细胞性淋巴瘤, 根据 REAL 和 WHO 分类调整<sup>(8)</sup>**

### **边缘区 B 细胞淋巴瘤 (MZL)**

- 粘膜相关淋巴组织 (MALT) 型淋巴瘤
- 脾边缘区淋巴瘤
- 结节性淋巴瘤

### **滤泡性淋巴瘤 (FL)**

- 1 至 3 级
- 皮肤
- 胃肠道

### **套细胞淋巴瘤 (MCL)**

\* 关于淋巴结外肿瘤，见适应症 12。

**滤泡性淋巴瘤 (FL) 是最为常见的低级，在所有恶性淋巴瘤中约占 20%，在所有惰性淋巴瘤中占 70%。确诊年龄中位值为 50 岁至 60 岁，女性略占优势（男女比例为 1:1.7）。FL 代表一种转化滤泡中心 B 细胞的惰性 B 细胞淋巴增生性**

疾病。其特征是淋巴腺病、骨髓侵犯（发生于 70% 的患者中）、脾肿大及较为不常见的其他结外部位侵犯。出现 B 症状的患者比例低于 20%，出现血清乳酸脱氢酶 (LDH) 升高的患者比例 <20%。肠道侵犯是该疾病的独特代表部位，常见于早期，预后良好。可发生血细胞减少，但一般没有发烧、盗汗和体重减轻等身体症状。临床条件下，该疾病的特征是对初始疗法响应迅速，但后续复发几乎是无法避免的。最终将出现化疗耐药或向疾病侵袭性更强的阶段的组织学转化（表现为弥漫性大 B 细胞淋巴瘤）。FL 患者的生存期中位值约为 8 至 10 年，近年来由于在该疾病的管理中采用抗 CD20 单克隆抗体利妥昔单抗，预后结果已得到改善。

发现约 85%-90% 病例中，初始遗传事件均为  $t(14;18)(q32;q21)$  易位，该事件

导致 BCL-2 蛋白质（阻断细胞凋亡的蛋白质族成员之一）的过度表达。不过这一易位对于诊断而言既不是必要条件亦不是充分条件，原因在于约 10%-15% 的 FL 患者及 20%-30% 的恶性生发中心 B 细胞 (GCB) 型 DLBCL 患者中，并不发生这种易位。基因组变化和克隆选择的积累将导致后续的进展和转化。<sup>(14,20,37,41,45,69)</sup>

FL 的 WHO 分类分为 1 至 3 级，其依据是高倍视野 (hpf) 下的更高的中心母细胞计数：1 级，0 至 5 个中心母细胞/hpf (滤泡性小裂细胞)；2 级，6 至 15 个中心母细胞/hpf (滤泡性混合性细胞)；3 级，超过 15 个中心母细胞/hpf (滤泡性大细胞)。3 级又被分为 3a 级，出现中心细胞；3b 级，出现中心母细胞覆盖。<sup>(15,20)</sup>

## 滤泡性淋巴瘤分级<sup>(15,20)</sup>

### 等级 描述

1 ≤5 个母细胞/高倍视野。

2 6-15 个母细胞/高倍视野。

3A >15 个母细胞/高倍视野，中心母细胞与中心细胞混合出现。

3B >15 个母细胞/高倍视野，单纯性母细胞覆盖物。

如适用，FL 分段的依据采用提及大肿块疾病的 Ann Arbor 系统。使用 18-氟-2-脱氧-D-葡萄糖正电子发射型断层扫描技术 (FDG-PET) 的 FL 分段法已得到普及，这种方法的采用与更高的接受早期疗法的患者比例相关。<sup>(1,15)</sup>

## 滤泡性淋巴瘤 Ann Arbor 分段<sup>(15)</sup>

### 阶段 涉及范围

I ( $I_E$ ) 一个淋巴结区域或淋巴外部位 ( $I_E$ )。

II ( $II_E$ ) 两个或多个淋巴结区域或至少一个淋巴结区域+一个单一性局部淋巴外部位( $II_E$ ) 在纵膈的同侧。

III 淋巴结区域或纵膈双侧及（可能）局部结外部位 ( $III_E, III_S$ ) ( $III_E$ ) 或脾脏 ( $III_S$ ) 淋巴样结构（如胸腺、咽淋巴环）。

IV 涉及弥漫或散布性淋巴外器官。

为了预测预后结果，滤泡性淋巴瘤国际预后指数 (FLIPI) 被设计用来根据显著不同的死亡危险比例将患者划分为三组。FLIPI 源于一项国际研究，该项目调查了 4167 名于 1985 年至 1992 年间被确诊为 FL 的患者的生存数据，包括 5 个预后因素：患者年龄、阶段、血红蛋白、血清 LDH 和所涉及的淋巴结区域个数。最近 FLIPI 的一个修订版本 (FLIPI2) 被设计用来根据显著不同的进展/复发危险比例区分处于利妥昔单抗治疗期间的患者。FLIPI2 取消了通常难以计算的淋巴结部位个数（与 Ann Arbor 淋巴结组不同），并将所涉及的最大淋巴结  $>6$  cm 的最大直径、骨髓侵犯和超过正常上限的  $\beta_2$ -微球蛋白 ( $\beta_2M$ ) 作为风险因素。

(3,17,20,39,46,61)

## 滤泡性淋巴瘤国际预后指数<sup>(17,61)</sup>

| 参数                  | FLIPI <sup>(61)</sup><br>(利妥昔单抗疗法开始之前) | FLIPI2 <sup>(17)</sup><br>(利妥昔单抗治疗期间) |
|---------------------|--|---------------------------------------|
|                     | 不良因素                                   |                                       |
| 年龄                  | ≥60 岁                                  | >60 岁                                 |
| Ann Arbor 阶段        | III-IV                                 | -                                     |
| 血红蛋白水平              | <120 g/L                               | <120 g/L                              |
| 血清 LDH 水平           | > 正常上限                                 | -                                     |
| 淋巴结部位个数             | >4                                     | -                                     |
| LoDLIN              | -                                      | >6 cm                                 |
| β <sub>2</sub> M 水平 | -                                      | > 正常上限                                |
| 骨髓                  | -                                      | 侵犯                                    |
| 风险组                 | 因素个数 / 3 年 PFS / 3 年 OS                |                                       |
| 低                   | 0-1 /-- /--                            | 0 / 91% / 99%                         |
| 中                   | 2 /-- /--                              | 1-2 / 69% / 96%                       |
| 高                   | ≥3 /-- /--                             | ≥3 / 51% / 84%                        |

LoDLIN 指所涉及的最大淋巴结的最大直径；PFS 指无进展生存率；OS 指总生存率。

只有少数患者（低于 10%）处于疾病的有限非肿块 I 和 II 期。过去几十年来，放疗（累及野或放大野，24-30 Gy，所选病例附加给予 6 Gy）一直是首选疗法，可获得 60% 至 80% 的 10 年总生存率及约 19 年的生存时间中位值。如基于疾

病区域位置可能由于放疗导致显著疾病或如患者选择不接受照射，观察法则可能是一种合理的选择，部分接受观察的患者在数年中并不需要接受任何治疗。如患者肿瘤负担重或预后特征不良，应给予适用于晚期患者的全身性疗法，照射巩固疗法在此类患者中的作用尚未得到验证。尽管放疗的成功性已得到证实，美国的大部分早期 FL 患者并不接受照射，而是采用观察法或接受免疫化疗。在接受治愈性放疗的局限期 FL 患者中存在中等的转化为侵袭性淋巴瘤的风险（10 年内转化风险为 18.5%），对此类患者的治疗结果具有实质性影响。在转化时接受利妥昔单抗疗法似乎能够改善此类高风险患者的生存结果。（5,15,20,25,28,31-33,38,50,60）

大部分患者在确诊时处于疾病的晚期 III 和 IV 期，目前对于这样的患者尚

未建立治愈性疗法。由于晚期 FL 是一种无法治愈的惰性疾病，可将观察等待法视作一种适合无症状患者的疗法选择。直至疾病恶化前，延迟治疗始终是一种适合晚期无症状低肿瘤负担 FL 患者的合理疗法，尤其是老年患者或患共病的患者。对于处于观察等待的患者，开始治疗前的观察等待期长度中位值约为 3 年，在少数患者中甚至可达到 10 年。随机化试验证实，在无症状患者中提早开始治疗并不能改善特定疾病型生存率或总生存率。对于有症状 FL 患者，一般可采用全身性抗癌疗法。应合并使用利妥昔单抗和化疗（如环磷酰胺、长春花新碱、去氢可的松（同时使用或不同时使用阿霉素）、[CHOP/CVP]、基于嘌呤类似物的治疗计划（如氟达拉滨）、环磷酰胺（同时使用或不使用双羟蒽醌）[FCM/FC/FM] 或苯达莫司汀）。

如疑似转化为侵袭性淋巴瘤（居于组织学或临床证据），应首选基于蒽环类药物的治疗方案。合并使用利妥昔单抗和化疗在总响应、无进展生存率（PFS）和总生存率（OS）结果方面优于单独实施化疗。对于晚期 FL 患者，发现标准剂量 R-CVP 附加硼替佐米在这一高风险人群中耐受性良好，在患者组织学结果方面，这种疗法比单独给予 R-CVP 相比更为有利。鉴于上述结果，计划进行一项比较硼替佐米 + R-CVP 和 R-CVP 的 III 期试验。抗体单一药物疗法（利妥昔单抗、放射免疫疗法）或苯丁酸氮芥 + 利妥昔单抗则一直是适用于风险特征低或不适合接受更大强度免疫化疗的患者的替代疗法。放射免疫疗法结合了单克隆抗体的专属性和可将照射定向传送至肿瘤的放射性同位素。这种疗法被认为是针对 FL

的最为有效的疗法。两种最常用的放射免疫结合物是<sup>90</sup>Y-替伊莫单抗和<sup>131</sup>I-托西莫单抗，两者均基于鼠科动物抗CD20抗体。<sup>(6,10,15,22,24,30,38,48,53,56,57,59,62,65,71,73,74)</sup>

在利妥昔单抗治疗开始之前尝试给予阿法干扰素作为维持疗法（或与化疗同时给予），所得结果是混合性的。对OS的影响较小，且必须结合毒性进行权衡。基于其有利的毒性特征和长半衰期，利妥昔单抗已被识别为对初始疗法有响应的患者的维持疗法中的最佳候选疗法之一。数项里程碑式的研究已证实，与接受观察法的患者相比，接受维持性利妥昔单抗疗法的患者在PFS方面得到改善。PRIMA（原发灶利妥昔单抗和维持疗法）研究的结果证实，对于一线疗法完成后的FL患者中，为期2年的利妥昔单抗维持疗法（利妥昔单抗+化疗方案）与观察组相比，可带来

潜在收益（3 年后，PFS 分别为 75% 和 58%）。采用放射免疫疗法作为巩固疗法是一种创新性的治疗方法，目的是提高完全缓解率并延长缓解周期。来自一线惰性试验 (FIT) 的长期疗效和安全性评价结果提示，采用 <sup>90</sup>Y-替伊莫单抗的一线巩固疗法始终是针对晚期 FL 患者的极有价值的疗法选择。上述治疗可带来持久的 PFS 收益，并显著延长与需要给予下阶段治疗间的时间间隔。在之前未接受过治疗的 FL 患者中，实施包含利妥昔单抗的一线诱导方案后，给予放射免疫疗法作为巩固疗法的收益目前尚不清楚，相关的临床研究仍在进行中。<sup>(4,6,15,18,26,42,44,49,52,54,71,73)</sup>

尽管对初始疗法产生高度响应，FL 在一段时间的缓解后终将复发。对于治疗后仍有残留病灶的患者，其缓解期倾向于比达到完全缓解的患者更短。疾病复发的

患者可能反复对挽救治疗有响应。嘌呤类似物（大部分使用经历均来自氟达拉滨）在作为单一治疗药物及与其他药物合并使用时，可能获得高缓解率，包括分子缓解（清除血液和/或骨髓中的 bcl-2-阳性细胞）。单克隆抗体单独给药及与化疗合并使用被认为是有希望的治疗方法。尤其是在患共病因而不适合接受化疗的老年患者，放射免疫疗法代表着一种有效的疗法选择。不过对于其他患者，该疗法应作为巩固疗法的首选。

挽救疗法的选择取决于之前治疗方案的疗效。在早期复发中(<12个月)中，应首选一种非交叉耐药计划(如依次给予CHOP 和苯达莫司汀，反之亦然)。如之前包含抗体的治疗计划达到>6 至 12 个月的缓解期，则应在疗法中添加利妥昔单抗。苯达莫司汀与利妥昔单抗 ± 硼替佐米合

同用药已在复发或顽固性惰性淋巴瘤患者中获得了有希望的结果（如 VERTICAL 研究）。至多持续 2 年的利妥昔单抗维持疗法被证实在疾病复发患者中具有有利的副作用特征和显著更长的 PFS 和 OS，即使是那些没有接受过抗体一线疗法的患者接受包含抗体的诱导疗法之后，亦是如此。<sup>(7,9-11,15,19,21,24,27,29,43,64,66,73)</sup>

在晚期 FL 中，已对依次实施大剂量化疗 (HDC) 和自体干细胞移植 (ASCT) 作为一线疗法进行了广泛的研究。尽管某些研究已证实 PFS 和无事件生存记过得得到改善，但尚无研究显示其 OS 相对于传统化疗具有优势。HDC/ASCT 与更高的治疗相关性血液系统恶性疾病和继发性恶性疾病发生率相关，因此一般不建议在非临床试验环境下将其作为一线疗法。对于 FL 复发患者，可考虑在无重大共病并存

在侵袭性疾病所选患者中采用HDC/ASCT 缓解巩固疗法。还可考虑采用潜在治愈性大剂量疗法和异基因干细胞移植(allo-SCT)。但其使用受到高治疗相关性死亡率的限制，该治疗程序只适用于年轻且身体状况极好的患者。非清髓性或减低强度调节(RIC)方案已显著降低了前沿毒性，初步数据在疗效方面似乎非常令人鼓舞。最近的数据明确提示，allo-SCT 和采用氟达拉滨和美法仑的 RIC 对于顽固性或复发 FL 而言可能是一个有希望的疗法选择。<sup>(2,15,34-36,38,40,47,55,67,68,70,72)</sup>

FL 对很多种类的药物均具有敏感性，即使在复发时，患者仍可在不同疗法下达到第 2 或第 3 次缓解。最近，已开发出大量新化合物，临床试验得到了非常有希望的初步结果。用于治疗 FL 患者的新药包括抗 CD20 单克隆抗体（奥法木单抗，

GA101)；不以 CD20 为靶点的抗体，如 CD 22 (依帕珠单抗)、CD80 (Galiximab) 或 CD37 (Obinutuzumab)；抗体-药物结合物 (如奥英妥珠单抗)。以多种不同的细胞通路为靶点的新药包括经 B 细胞受体出发的药物，如脾酪氨酸激酶 (Syk) 和 Bruton 酪氨酸激酶 (Btk)、哺乳动物雷帕霉素靶点 (替西罗莫司和依维莫司)、磷脂酰肌醇 3-激酶 (Idelalisib) 或 泛素蛋白酶体 (硼替佐米) 通路有能够与利妥昔单抗或其他单克隆抗体合并使用。其他药物，如来那度胺，可影响非肿瘤性微环境，还可能产生抗肿瘤免疫响应。<sup>(11-13,16,38,51,58)</sup>

## 2. 一般适用范围 <sup>(75-141)</sup>

(如 FL、B 细胞幼淋巴细胞性白血病、淋巴浆细胞样淋巴瘤/免疫细胞瘤、淋巴结边缘区 B 细胞淋巴瘤)

## 2.1 联合化疗 ± 利妥昔单抗 <sup>(75-89)</sup>

### 2.1.1 CHOP<sup>(77)</sup> / R-CHOP <sup>(75,76,78,79)</sup>

|       |                                   |      |       |
|-------|-----------------------------------|------|-------|
| 环磷酰胺  | 750 mg/m <sup>2</sup>             | i.v. | d 1   |
| 阿霉素   | 50 mg/m <sup>2</sup>              | i.v. | d 1   |
| 长春花新碱 | 1.4 mg/m <sup>2</sup> (最大剂量 2 mg) | i.v. | d 1   |
| 去氢可的松 | 100 mg/m <sup>2</sup> /d          | p.o. | d 1-5 |

每 3 周重复 (6 至 8 个周期)。

相应 CHOP 疗程前一天，可添加一次利妥昔单抗给药 (375 mg/m<sup>2</sup>(i.v.))。

### 2.1.2 CVP / R-CVP <sup>(80,81)</sup>

|       |                                   |      |       |
|-------|-----------------------------------|------|-------|
| 环磷酰胺  | 750 mg/m <sup>2</sup>             | i.v. | d 1   |
| 长春花新碱 | 1.4 mg/m <sup>2</sup> (最大剂量 2 mg) | i.v. | d 1   |
| 去氢可的松 | 40 mg/m <sup>2</sup> /d           | p.o. | d 1-5 |

每 3 周重复 (8 个周期)。

相应 CVP 疗程前一天，可添加一次利妥昔单抗给药 (375 mg/m<sup>2</sup>(i.v.))。

### 2.1.3 FC <sup>(82)</sup> / FC-R <sup>(83,84)</sup>

|      |                          |                     |       |
|------|--------------------------|---------------------|-------|
| 氟达拉滨 | 25 mg/m <sup>2</sup> /d  | i.v.(输注 15 至 30 分钟) | d 1-3 |
| 环磷酰胺 | 250 mg/m <sup>2</sup> /d | i.v.(输注 15 至 30 分钟) | d 1-3 |

每 4 周重复 (6-8 个周期，或直至达到最大响应)。

**或<sup>(83)</sup>**

|       |                         |      |       |
|-------|-------------------------|------|-------|
| 氟达拉滨  | 25 mg/m <sup>2</sup> d  | i.v. | d 1-3 |
| 环磷酰胺  | 300 mg/m <sup>2</sup> d | i.v. | d 1-3 |
| 利妥昔单抗 | 375 mg/m <sup>2</sup>   | i.v. | d 1*  |

每 3 周重复 (4 个周期)。

\* 首个 FC 疗程后 2 周开始, 随后每个周期的 d 1 开始给药。

**或<sup>(84)</sup>**

|       |                         |                     |       |
|-------|-------------------------|---------------------|-------|
| 氟达拉滨  | 25 mg/m <sup>2</sup> d  | i.v.(输注 15 至 30 分钟) | d 1-3 |
| 环磷酰胺  | 250 mg/m <sup>2</sup> d | i.v.(输注 15 至 30 分钟) | d 1-3 |
| 利妥昔单抗 | 375 mg/m <sup>2</sup> * | i.v.                | d 1   |

每 4 周重复 (4-6 个周期, 或直至达到最大响应)。

\* 可分两次给药, 100 mg d 1, 并在患者第 1 个周期的 d 2-3 维持剂量。

## 2.1.4 FCM / FCM-R<sup>(85)</sup>

|      |                         |      |       |
|------|-------------------------|------|-------|
| 氟达拉滨 | 25 mg/m <sup>2</sup> d  | i.v. | d 1-3 |
| 环磷酰胺 | 200 mg/m <sup>2</sup> d | i.v. | d 1-3 |
| 双羟蒽醌 | 6 mg/m <sup>2</sup>     | i.v. | d 1   |

每 4 周重复一次 (最多 6 个周期)。

相应 FCM 疗程前一天, 可添加一次利妥昔单抗给药 (375 mg/m<sup>2</sup>(i.v.))。

## 2.1.5 CHVP / CHVP-R+阿法干扰素 (86-88)

|       |                         |             |       |
|-------|-------------------------|-------------|-------|
| 环磷酰胺  | 600 mg/m <sup>2</sup>   | i.v.        | d 1   |
| 阿霉素   | 25 mg/m <sup>2</sup>    | i.v.        | d 1   |
| 依托泊苷  | 100 mg/m <sup>2</sup>   | i.v.        | d 1   |
| 去氢可的松 | 40 mg/m <sup>2</sup> /d | p.o. 或 i.v. | d 1-5 |

每 4 周重复 (x 6)，随后每 8 周重复 (x 6)\*

|       |                           |       |          |
|-------|---------------------------|-------|----------|
| 阿法干扰素 | 4.5-5 x 10 <sup>6</sup> U | 3x 每周 | 持续 18 个月 |
|-------|---------------------------|-------|----------|

\* 与利妥昔单抗合并用药，总 CHVP 周期数减少（仅 6 个周期，每 4 周重复）。<sup>(87)</sup>

六次利妥昔单抗输注，剂量为 375 mg/m<sup>2</sup>(i.v.)，每次输注可在以下时间点添加：首次抗体给药被延迟，直至达到 2 个月干扰素暴露（第三个化疗疗程）。两次利妥昔单抗输注于第 3 和第 4 个 CHVP 疗程给药（第 1 和第 8 天），随后在第 5 和第 6 个周期各输注一次（共输注两次）<sup>(87)</sup>

## 2.1.6 BACOP/FR<sup>(89)</sup>

|                                |                          |      |         |
|--------------------------------|--------------------------|------|---------|
| 环磷酰胺                           | 650 mg/m <sup>2</sup>    | i.v. | d 1,8   |
| 泛艾霉素                           | 30 mg/m <sup>2</sup>     | i.v. | d 1,8   |
| 长春花新碱                          | 1.4 mg/m <sup>2</sup>    | i.v. | d 1,8   |
| 博来霉素                           | 5 mg/m <sup>2</sup>      | i.v. | d 15,22 |
| 去氢可的松                          | 100 mg/m <sup>2</sup> /d | p.o. | d 15-28 |
| 每 4 周重复 (3 个周期)。随后，适合的患者继续接受治疗 |                          |      |         |
| 氟达拉滨                           | 25 mg/m <sup>2</sup> /d  | i.v. | d 1-3   |
| 利妥昔单抗                          | 375 mg/m <sup>2</sup>    | i.v. | d 1     |
| 每 3 周重复 (4 个周期)。               |                          |      |         |

## 2.2 单一药物化疗<sup>(90-97)</sup>

### 2.2.1 烷化剂 ± 去氢可的松<sup>(90-93)</sup>

如

|                         |                       |      |    |
|-------------------------|-----------------------|------|----|
| 环磷酰胺 <sup>(90,91)</sup> |                       |      |    |
| 环磷酰胺                    | 100 mg/m <sup>2</sup> | p.o. | 每日 |

剂量针对血液学毒性进行调整。

|                     |              |      |    |
|---------------------|--------------|------|----|
| 曲磷胺 <sup>(93)</sup> |              |      |    |
| 曲磷胺                 | 50 mg (每日三次) | p.o. | 每日 |

如出现血液学毒性，则降低剂量。

## 苯丁酸氮芥 + 去氢可的松 (CP)<sup>(92)</sup>

|       |               |      |     |
|-------|---------------|------|-----|
| 苯丁酸氮芥 | 0.4-0.8 mg/kg | p.o. | d 1 |
| 去氢可的松 | 75 mg         |      | d 1 |
|       | 50 mg         |      | d 2 |
|       | 25 mg         |      | d 3 |

每 2 周重复一次。

## 2.2.2 嘌呤核苷类似物 <sup>(94-97)</sup>

### 氟达拉滨<sup>(95,97)</sup>

|      |                         |      |       |
|------|-------------------------|------|-------|
| 氟达拉滨 | 25 mg/m <sup>2</sup> /d | i.v. | d 1-5 |
|------|-------------------------|------|-------|

每 4 周重复（最多 8 个周期）。

### 克拉曲滨<sup>(94,96)</sup>

|      |                   |               |       |
|------|-------------------|---------------|-------|
| 克拉曲滨 | 0.12-0.14 mg/kg/d | i.v.(输注 2 小时) | d 1-5 |
|------|-------------------|---------------|-------|

每 4 周重复（共 6 个周期）。

## 2.3 单克隆抗体 <sup>(54,98-123)</sup>

### 2.3.1 未结合利妥昔单抗 <sup>(54,98-109)</sup>

#### 诱导疗法

|       |                       |      |                |
|-------|-----------------------|------|----------------|
| 利妥昔单抗 | 375 mg/m <sup>2</sup> | i.v. | 每周 x4* or x8** |
|-------|-----------------------|------|----------------|

\* 附加给药（如 4 次，间隔 8 周）可改善无事件生存结果。  
(99,101)

\*\*每次输注前 30 分钟前，患者采用 2 mg D-马来酸氯苯那敏和 400 mg 对乙酰氨基酚进行预处理。 <sup>(104)</sup>

采用一种非甾体抗炎药和一种抗组

胺药物进行预处理后，输注利妥昔单抗生理盐水溶液 (1mg/ml)，初始速度为 50 ml/h。每 30 分钟提高一次给药速度，每次提高量为 50 ml/h，直至最大速度 200 ml/h。还有一种 90 分钟输注计划（在首个 30 分钟中给予剂量的 20%，在 60 分钟内给予剩下的 80%）被描述为安全且耐受良好的疗法。<sup>(103)</sup> 基于之前在日本进行的利妥昔单抗单一疗法的 I 期及 II 期研究，输注速度被提高至 25 至 100 mg/h，随后在 1 小时内提高至 200 mg/h。<sup>(104)</sup>

#### 维持疗法<sup>(54,106-109)</sup>

利妥昔单抗      375 mg/m<sup>2</sup>      i.v.

如每周一次 × 4 个周期，间隔 6 个月，<sup>(106-108)</sup> 或每 2 或 3 个月一次，直至复发（最多持续 2 年）<sup>(54,109)</sup>

#### 2.3.2 利妥昔单抗 + <sup>131</sup>I-利妥昔单抗<sup>(110)</sup>

<sup>131</sup>I-利妥昔单抗    给予 375 mg/m<sup>2</sup> 标准剂量未标记抗体后，静脉输注 200 MBq 的示踪物放射性。

对于接受标准方案（每周给药 4 次，

$375 \text{ mg/m}^2$  利妥昔单抗)，在第1周给予经过标记的利妥昔单抗的示踪物剂量，第 2 周给予疗法剂量。未经过放射标记的“冷”利妥昔单抗分别在第 3 和第 4 周分别给药一次（共两次）。对于复发后采用 $^{131}\text{I}$ -利妥昔单抗放射免疫疗法重新治疗的患者，只在第 1 和第 2 周给予 $^{131}\text{I}$ -利妥昔单抗(示踪物和疗法剂量)时给予两次“冷”利妥昔单抗  $375 \text{ mg/m}^2$ 。

为了最大限度降低出现因放射性碘导致的甲状腺机能减退的风险，在示踪物放射量测定研究前 24 小时开始给予卢戈氏碘液，并持续每日给予一次，直至头 35 名患者完成 $^{131}\text{I}$ -放射免疫疗法后 7 天，在所有后续患者中则继续持续 14 天，剂量确定的依据为初始队列治疗后成像测得的甲状腺摄取方面的证据。

## 2.2.3 托西莫单抗 +<sup>131</sup>I-托西莫单抗<sup>(111-118)</sup>

<sup>131</sup>I-托西莫单抗 450mg 未标记物质+ 35 mg (5mCi) 作为剂量学剂量，接着在剂量学剂量后的 7-15 天给予 75 cGy 治疗剂量（全身剂量，在血小板计数为 101000-149000cells/mm<sup>3</sup> 的患者中，剂量降低至 65cGy）。

剂量学给药及治疗给药前，患者采用 650 mg 对乙酰氨基酚和 50 mg 芬太尼进行预处理。为了避免碘-131 被甲状腺摄取，患者在剂量学给药前至少 24 小时开始接受碘化钾饱和溶液，并在治疗给药后持续 14 天。

多种化疗的组合，如 CHOP 或 CP + 托西莫单抗和<sup>131</sup>I-托西莫单抗巩固已被用于未接受过治疗的 FL 患者之中。<sup>(116,117)</sup>

## 2.3.4 <sup>90</sup>Y-替伊莫单抗<sup>(119-123)</sup>

<sup>90</sup>Y-替伊莫单抗 0.2-0.4 mCi/kg i.v. (输注 10 分钟)

患者需要接受初始利妥昔单抗输注 (250 mg/m<sup>2</sup> i.v.)，从而消耗外周循环、骨髓和淋巴结中的 B 细胞，进而优化替伊莫单抗分布。4 小时内，给予一次 <sup>111</sup>In 替伊莫单抗 (3.5-5 mCi) 静脉图像剂量。第 7、8 或 9 天，符合剂量学要求的患者需要接受第 2 次利妥昔单抗输注和一次 <sup>90</sup>Y-替伊莫单抗治疗性静脉注射。<sup>90</sup>Y-替伊莫单抗的最高剂量为 32 mCi。

## 2.4 莱达莫司汀 <sup>(124-126)</sup>

苯达莫司汀 120 mg/m<sup>2</sup> i.v. (输注 30 至 120 分钟) d 1,2  
每 3 周重复 (6 至 8 个周期)。

## 2.5 莱达莫司汀 + 利妥昔单抗 <sup>(127)</sup>

苯达莫司汀 90 mg/m<sup>2</sup> i.v. (输注 30 至 60 分钟) d 1,2  
利妥昔单抗 375 mg/m<sup>2</sup> i.v. d 1  
每 4 周重复一次 (最多 6 个周期)。

## 2.6 大剂量疗法 + 干细胞抢救 <sup>(128-141)</sup>

依次给予大剂量疗法和异基因移植

(HLA 相合同胞) 可能导致更长的生存时间或甚至在所选的患者组中实现治愈。不过该方法仍处于研究阶段。<sup>(130,132)</sup>

同样的考虑也适用于作为化疗敏感性 FL 包括复发或顽固性边缘区 NHL) 治疗选项的大剂量疗法 + 自体移植。

(128,129,131,133-141)

### 3. 套细胞淋巴瘤 (MCL)<sup>(127,142-184)</sup>

#### 3.1 一般注意事项<sup>(142-173)</sup>

套细胞淋巴瘤 (MCL) 是一种具有独特的生物学、病理学和临床特征的 B 细胞恶性肿瘤，在 NHL 病例中约占 3% 至 10%。其典型免疫型包括 CD5 阳性、CD19 阳性、CD20 阳性和 sIgM 阳性。区分 MCL 与边缘区淋巴瘤和慢性淋巴细胞性白血病较有挑战性；但 MCL 倾向于具有更高的 CD20 表达，其 CD11c 通

常为阴性。尽管 CD23 通常也呈阴性，但多达 25% 的病例中也曾观察到阳性病例。MCL 更具专属性的鉴别依据是存在 t(11;14)(q13;q32) 染色体易位，这种易位将导致细胞周期蛋白 D1 的过度表达。除细胞周期的这种结构失调之外，其他代谢（如 DNA 损伤反应变化和细胞生存旁路激活）也会参与 MCL 的发病机理驱动。长久以来 MCL 被视为一种低等级惰性淋巴瘤，这种实体肿瘤兼具惰性及侵袭性淋巴瘤的各种不利的临床特征，这种 MCL 通常无法治愈且生长迅速。生存期中位值为 4 至 5 年。MCL 发生在年龄较大的成年人之中（发病年龄中位值为 60 至 65 岁）并多见于男性。淋巴结病在确诊时通常处于弥漫状态，脾肿大、骨髓侵犯和白血病侵犯均较为常见。经常出现结外侵犯，特别是影响胃肠道和肝脏，

还曾发现乳腺、肺、皮肤、软组织、唾液腺和眼眶侵犯。最近，转录因子 SOX-11 的过度表达一直被描述为 MCL 诊断性标志物，惰性疾病的一个特征正是不存在 SOX-11。<sup>(152,159,163,165,167,169,172)</sup>

MCL 异质性的生物学特征和临床表现是确定标准疗法的重大挑战。MCL 目前被认为在所有淋巴瘤亚类前景最差。尽管很多患者对初始化疗的响应良好，但其缓解周期短且总生存率差。目前，还没有任何针对 MCL 管理的单一治疗标准。对于无症状、疾病风险低或老年 MCL 患者，初步观察可能是一种适宜的疗法，这种疗法同样被用于滤泡性或其他惰性淋巴瘤无症状患者。尤其是在年龄<60 岁的患者中，增加强度似乎对前沿疗法有利，增加强度的途径包括：通过大剂量疗法 (HDT) + 自体或交替给予异基因移植巩固或剂

量强化疗法+利妥昔单抗+ hyper-CVAD  
(分级环磷酰胺、长春花新碱、阿霉素和  
迪皮质醇) 和利妥昔单抗 + 大剂量叶酸  
拮抗剂和阿糖胞苷。不过更大的毒性使这  
些方案难以适用于老年患者，同时异基因  
骨髓移植的捐献者人数也是有限的。氟达  
拉滨与环磷酰胺和/或双羟蒽醌合用药  
在那些不适合采用 HDT 患者中是一种  
替代选择，如同时添加利妥昔单抗，则可  
改善治疗结果。对于年龄较大的 MCL 中  
等或高疾病风险患者，应考虑：化疗 +  
R-CHOP、利妥昔单抗 + 莼达莫司汀或临  
床试验。最近得到的结果证实，VAD+C  
(长春花新碱、阿霉素、迪皮质醇和苯丁  
酸氮芥)，一种类似于 CHOP 的疗法方  
案，作为老年 MCL 患者的一线疗法，与  
R-CHOP 相比疗效更好且毒性更低。

RiPAD +C 方案（添加利妥昔单抗并用硼替佐米替代长春花新碱）可诱导高完全响应率，进而延长 PFS，即使在具有不良预后因子的患者中亦是如此。利妥昔单抗维持疗法似乎能够在不增加毒性的前提下延长无进展生存期。

(144,148,149,151,152,154,157,158,160,161, 163,164,166,171,172)

虽然目前的一线疗法具有高响应率，但大多数患者最终会复发且通常发展出化疗耐药性，进而在复发环境下导致极差的治疗结果。对于无症状的 MCL 复发患者，由于部分惰性 MCL 患者可能在几个月或几年中不需要接受任何治疗，继续采用“观察等待”发是有可能的。一旦患者出现症状，可以考虑的治疗选项众多。已发现减低强度调节异基因干细胞移植是一种适用于此类情况的新兴治疗选择。靶向疗法和新的细胞毒性药物日益增多，包括

生物学靶向试剂（如利妥昔单抗、硼替佐米、mTOR 抑制剂替西莫司、免疫调节和抗血管生成剂（包括沙利窦迈和来那度胺）、细胞周期蛋白依赖性激酶和 Bcl-2 抑制剂、新的蛋白酶体抑制剂（如 Carfilzomib、Marizomib）、放射免疫疗法（如  $^{131}\text{I}$ -托西莫单抗）及抗 CD22 单克隆抗体（如奥英妥珠单抗）。其他似乎在 MCL 患者中有活性的药物包括 Bruton 酪氨酸激酶 (BTK) 抑制剂依鲁替尼和选择性 I 类 PI3K 抑制剂吉利得（原 CAL-101）。苯达莫司汀和节拍式方案（如去氢可的松、依托泊苷、甲基苄肼和环磷酰胺 [PEP-C]）也重新获得关注。在 MCL 复发患者中，上述不同化合物的单一疗法可获得与传统化疗相当的疗效，目前的多项试验正在对组合策略进行研究。上述药物中的两种（硼替佐米和替西莫司）具有

多种作用模式，而就在最近，口服免疫调节剂来那度胺已被注册作为用于复发/顽固性 MCL 的单一药物。另外，数项进行中的临床试验中，正在维持环境下（如 HDC-ASCT 后）对来那度胺或其他靶向特异性药物（如蛋白酶体抑制剂）组合进行的评价。<sup>(142-147,150,153,155,156,162,163,166,168,170,173)</sup>

### 3.2 R-CHOP<sup>(174,175)</sup>

|       |                                     |      |           |
|-------|-------------------------------------|------|-----------|
| 利妥昔单抗 | 375 mg/m <sup>2</sup>               | i.v. | d 0 或 d 1 |
| 环磷酰胺  | 750 mg/m <sup>2</sup>               | i.v. | d 1       |
| 阿霉素   | 50 mg/m <sup>2</sup>                | i.v. | d 1       |
| 长春花新碱 | 1.4 mg/m <sup>2</sup> (最大剂量 2 mg)   | i.v. | d 1       |
| 去氢可的松 | 100 mg/d 或 100 mg/m <sup>2</sup> /d | p.o. | d 1-5     |

每 3 周重复一次 (6-8 个周期)。

给予对诱导疗效有响应的患者利妥昔单抗维持 (每 2 个月 375 mg/m<sup>2</sup>) 直至疾病恶化。<sup>(174)</sup>

### 3.3 交替给予 (R-)hyper-CVAD 和(R-)大剂量叶酸拮抗剂/阿糖胞苷 (176-178)

| 第 1、3 疗程 ... (给予 <sup>(177,178)</sup> 或不给予 <sup>(176)</sup> 利妥昔单抗) |                                     |                               |             |
|--|-------------------------------------|-------------------------------|-------------|
| 环磷酰胺   | 300mg/m <sup>2</sup><br>(每日两次)      | i.v.(输注 3 小时)<br>采用硫乙磺酸泌尿系统保护 | d 1-3       |
| 阿霉素  | 16.7 mg/m <sup>2</sup> /d           | i.v. (持续输注)                   | d 4-6       |
| 长春花新碱  | 1.4mg/m <sup>2</sup> (最大<br>剂量 2mg) | i.v.<br>(给予环磷酰胺后 12 小时)       | d 4,11      |
| 迪皮质醇   | 40mg/d                              | i.v. 或 p.o.                   | d 1-4,11-14 |

采用生长因子支持。利妥昔单抗 375 mg/m<sup>2</sup>i.v. d 0。

| 第 2、4 疗程 ... (临床和血液学恢复后) (给予 <sup>(177,178)</sup> 或<br>不给予 <sup>(176)</sup> 利妥昔单抗) |  |   |               |
|--|--|---|---------------|
| 叶酸拮抗剂  | 200 mg/m <sup>2</sup><br>800 mg/m <sup>2</sup> | i.v.(输注 2 小时)<br>i.v. (持续输注)<br>采用亚叶酸抢救 | d 1 随后<br>d 1 |
| 阿糖胞苷   | 3000 mg/m <sup>2*</sup><br>(每日两次)              | i.v.(输注 2 小时)                           | d 2,3         |

采用生长因子支持。利妥昔单抗 375 mg/m<sup>2</sup>i.v. d 0。

\* 在年龄 ≥60 岁或血清肌酐 >1.5 mg/dl 的患者中，每次给药剂量降低至 1000 mg/m<sup>2</sup>。

疗程每 21 天重复一次，2 至 4 个疗程后进行一次评价。

至少达到 PR 的适宜患者将接受异基因干细胞移植（年龄 ≤55 岁，HLA 相合或单一抗原错配的亲缘捐献者）或自体干细胞移植（年龄 ≤65 岁，无捐献者，骨髓恶性细胞 <10%（活组织检查）及克隆细胞 <30%（免疫分型）。（<sup>176</sup>）

### 3.4 硼替佐米 <sup>(179-182)</sup>

硼替佐米 1.3-1.5 mg/m<sup>2</sup> i.v.（大剂量输注） d 1,4,8,11  
每 3 周重复。

### 3.5 替西莫司 <sup>(183)</sup>

替西莫司 175 mg i.v.(输注 30 至 60 分钟) d 1,8,15 随后  
75 mg i.v.(输注 30 至 60 分钟) 每周一次

直至疾病恶化或产生无法接受的毒性。开始输注前 30 分钟，患者接受抗组胺预处理。

### 3.6 来那度胺 <sup>(184)</sup>

来那度胺 25 mg/d p.o. d 1-21

每 4 周重复一次（最多 6 个周期）。有响应的患者接受维持剂量 15 mg/d (d 1-21 每 4 周) 直至疾病恶化或产生无法接受的毒性。

## 3.7 莱达莫司汀 + 利妥昔单抗<sup>(127)</sup>

|       |                       |                      |       |
|-------|-----------------------|----------------------|-------|
| 苯达莫司汀 | 90 mg/m <sup>2</sup>  | i.v. (输注 30 至 60 分钟) | d 1,2 |
| 利妥昔单抗 | 375 mg/m <sup>2</sup> | i.v.                 | d 1   |

每 4 周重复一次（最多 6 个周期）。

## 4. T 细胞幼淋巴细胞性白血病 (T-PLL) (185-197)

### 4.1 一般考虑事项 (185-193)

T 细胞幼淋巴细胞性白血病 (T-PLL) 是一种罕见的慢性成熟胸腺后 T 细胞淋巴增生性疾病，其病程具有侵袭性，且预后差。其特征为脾肿大、淋巴结病、皮肤病灶和高淋巴样细胞计数。T-PLL 是一种发生于年龄较大的成年患者中的疾病（年龄中位值为 61 岁），更多见于男性（男女比例 = 2:1）。恶性 T 细胞出现 CD52 抗原高密度表达。<sup>(186)</sup>

少数患者（约 15%）在确诊时可能没有症状，且该惰性阶段的持续时间长短不

一，有的可能长达数年。不过进展是不可避免的，一旦发生，进展可能非常迅速。更为典型的情况是，T-PLL 患者具有侵袭性临床现象，疾病通常对传统化疗耐药，并可能迅速致死。尽管关于上述情况的生物学理解方面已获得一些进展，此类患者的预后结构仍然较差，生存期短，且尚无治愈性疗法。单克隆抗体的出现改善了治疗选择。目前，T-PLL 的最佳疗法是静脉内给予阿来组单抗，这种疗法在作为一线疗法时可获得极高的响应率（超过 90%），生存率亦有显著改善。最近，发现采用氟达拉滨、环磷酰胺和双羟蒽醌 (FCM) 作为诱导疗法，再给予阿来组单抗 (FCM-A) 巩固疗法，是一种安全且有效的 T-PLL 治疗方案，相关结果与历史数据相比更为有利（总生存期中位值为 17.1 个月，PFS 中位值为 11.9 个月）。采用自体或异基

因干细胞移植巩固缓解，可进一步延长生存期，其中后者有可能实现治愈。

但大部分 T-PLL 患者仍会死于这种疾病，因此迫切需要建立新的疗法。

(185,187-193)

## 4.2 抗 CD52 单克隆抗体阿来组单抗 (194-197)

阿来组单抗 30 mg\* i.v. (输注 2 小时) 每周 3 次

\* 初次给药剂量为 3 mg，如耐受良好，剂量增加至 10 mg，随后连续 3 天给予 30 mg。在阿来组单抗输注前，先给予苯海拉明和对乙酰氨基酚。

一项前瞻性非随机化初步研究 (UKCLL05) 显示，阿来组单抗静脉内给药而非皮下给药仍然是新近确诊的 T-PLL 患者的治疗首选（总响应率 91% vs 33%）。<sup>(197)</sup>

## 4.3 FCM + 阿来组单抗 <sup>(188)</sup>

|      |                          |      |       |
|------|--------------------------|------|-------|
| 氟达拉滨 | 25 mg/m <sup>2</sup> /d  | i.v. | d 1-3 |
| 环磷酰胺 | 200 mg/m <sup>2</sup> /d | i.v. | d 1-3 |
| 双羟蒽醌 | 8 mg/m <sup>2</sup>      | i.v. | d 1   |

每 4 周重复一次（2 个周期），开始化疗时给予口服耶氏肺孢子虫和疱疹病毒预防药物。对于在 2 个周期后再次治疗时有响应的患者，计划给予 2 个附加 FCM 周期（至多共 4 个周期），在 FMC 完成后的 1 至 3 个月内给予阿来组单抗。对于病情稳定的患者或接受 2 个周期 FCM 后出现进展的患者，立即给予阿来组单抗。

|       |                      |     |
|-------|----------------------|-----|
| 阿来组单抗 | 3 mg* i.v. (输注 2 小时) | d 1 |
|-------|----------------------|-----|

\* 如耐受良好，剂量在 d 2 递增至 10 mg，在 d 3 递增至 30 mg。

## 巩固疗法后，给予阿来组单抗

|       |                       |        |
|-------|-----------------------|--------|
| 阿来组单抗 | 30 mg* i.v. (输注 2 小时) | 每周 3 次 |
|-------|-----------------------|--------|

最多持续 12 周。

# 第十一章 侵袭性及高度侵袭性的非霍奇金淋巴瘤（中级至高级）

## 1. 一般考虑事项<sup>(1-87)</sup>

非霍奇金淋巴瘤 (NHL) 是一组异质性淋巴增生性恶性肿瘤，源于 B 淋巴细胞或 T 淋巴细胞，极罕见的情况下，还源自天然杀伤 (NK-) 细胞。<sup>(29)</sup>

许多竞争性淋巴肿瘤分类系统近年来已经发表，其中又以基尔分类法和作业系统分类法具有最大影响力，前者在欧洲，后者在美国。淋巴瘤的类型被分别描述为低级和高级或低级、中级和高级，在这些分类中，系统的主要基础是生存率数据而非生物学及博物学本质。<sup>(78)</sup>随后，1994 年提出了经过修订的欧美淋巴瘤 (REAL) 分类，其中包含一系列通过临床病理科和免疫遗传学特征定义的生物学本质。最后，

世界卫生组织 (WHO) 的血液淋巴系统肿瘤在 2001 年发表。其淋巴瘤分类基本与 REAL 分类相同，只是作了几个次要变更。<sup>(9)</sup>

**侵袭性结节性或结外 B 细胞淋巴瘤, 根据 REAL 和 WHO 分类调整<sup>(9)</sup>**

## 弥漫性大 B 细胞淋巴瘤 (DLBCL)

### 形态变异体:

- 中心母细胞淋巴瘤
- 免疫母细胞淋巴瘤
- 富于 T 细胞的 B 细胞淋巴瘤
- 富于组织细胞的 B 细胞淋巴瘤
- 间变性大 B 细胞淋巴瘤
- Burkitt 样淋巴瘤
- 淋巴样肉芽肿
- 脓胸相关性淋巴瘤

### 临床亚型:

- 纵膈淋巴瘤
- 血管内淋巴瘤
- 浆液淋巴瘤

## Burkitt 淋巴瘤/白血病

### 形态变异体:

- 出现浆细胞分化

\* 关于淋巴结外肿瘤，见适应症 12。

## 弥漫性大 B 细胞淋巴瘤 (DLBCL)

是西方世界最为常见的淋巴瘤亚型，在所有侵袭性淋巴瘤中占 80%，在所有 NHL

病例中占 30% 至 35%。其特征是大型成熟 B 细胞的弥漫性增生。DLBCL 与侵袭性生物学历史数据相关，未接受治疗的患者的生存期中位值低于 1 年。患者的 DLBCL 确诊年龄中位值为 61 岁至 70 岁。DLBCL 在临床和生物学方面是异质性的，包括若干亚型。它可能是原发性的，也可能经惰性淋巴瘤转化而来。DLBCL 患者的通常具有快速增大且无痛的淋巴结。不过在多达 40% 的患者中，第一个受侵犯部位在淋巴结外。在上述病例中，最常见的侵犯部位为胃肠道，但也可能发生在任何器官中，包括皮肤、中枢神经系统、骨髓、唾液腺、肺、肾和肝。男性和女性、白种人和非白种人、除少年组的所有年龄组中，DLBCL 的发生率每年增加幅度均为 3% 至 4%。

诸多因素，如灵敏度更高的诊断技术、

淋巴增生性疾病分类变化和 HIV 患者中 NHL 发生率的增高，均可提高该疾病的发生率，尤其是 HIV 患者中 NHL 发生率的增高。<sup>(5,24,30,42,47,60,71,84)</sup>

通过基因表达特征，DLBCL 患者可被分为至少三种临床相关性亚类（分类依据：处于不同分化状态的 B 细胞和特殊的分子发病机理）：生发中心 B 细胞型 (GBC)、活化 B 细胞型 (ABC) 和原发性纵膈大 B 细胞淋巴瘤 (PMBCL)。特定的致癌机制与上述亚类相关。与 GCB 型患者相比，ABC 亚型患者对基于环磷酰胺、阿霉素、长春花新碱和去氢可的松 (CHOP) 的治疗方案的响应更差。<sup>(5,20,60)</sup>

应根据 Ann Arbor 系统报告分段情况；DLBCL 预后的基准是国际预后指数 (IPI) 和年龄调整型 IPI (aaIPI；患者年龄

$\leq 60$  岁)。<sup>(77,86)</sup>

### Ann Arbor 分段分类<sup>(77)</sup>

#### 阶段 描述

- |     |   |
|-----|---|
| I   | 侵犯一个单一淋巴结区 (I) 或局部侵犯单一淋巴结外器官或部位 ( $I_E$ )。                          |
| II  | 侵犯纵膈同侧的两个或多个淋巴结区 (II) 或局部侵犯一个单一淋巴结外器官或部位和纵隔同侧的一个或多个淋巴结区 ( $II_E$ )。 |
| III | 侵犯纵膈双侧的淋巴结区。  |
| IV  | 弥漫性或多发性侵犯一个或多个淋巴结外器官，同时出现或不出现淋巴结侵犯。                                 |

自 1993 年首次提出后，IPI 始终是预示 DLBCL 患者治疗结果的主要临床工具。IPI 评分因子包括：年龄、疾病阶段、侵犯淋巴结外部位、东部肿瘤协作组 (ECOG) 体力状态和乳酸脱氢酶 (LDH) 水平。每个因子代表一分，根据总分将患者分入四个不同的组内：低风险、低/中风险、高/中风险和高风险，5 年总生存率 (OS) 的范围为 26% 至 73%。IPI 修订版包括采用利妥昔单抗治疗这一因子，但该

系统的开发和评价都不具有前瞻性，因此原始 IPI 方法仍然是最好的经过验证的预后预测方法。<sup>(15,71)</sup>

治疗策略可根据 aaIPI 和剂量强化法的可行性进行分层：年轻的低风险患者、年轻的高风险患者和老年患者。DLBCL 通常采用联合化学免疫疗法，包括抗 CD20 单克隆抗体、利妥昔单抗和蒽环类药物。多种不同的疗法方案能够治愈约 60% 至 70% 的 DLBCL 患者。在 CHOP 中添加利妥昔单抗可改善总 DLBCL 患者群的生存率，并在高龄患者中带来早期生存率收益，同时不显著增加任何严重毒性方面的风险。但某些患者对基于利妥昔单抗的疗法没有响应或早期复发或在接受二线疗法或挽救疗法时获得差的治疗结果。对于肿瘤负担重的病例，要求采取适当预防措施避免产生肿瘤溶

解综合征，如持续数天内口服给予去氢可的松 100 mg。<sup>(19,31,39,41,43-45,47,77)</sup>

### 国际预后指数 (IPI) 和年龄调整型 IPI<sup>(15,71)</sup>

#### 因子

|                  |                         |               |
|------------------|-------------------------|---------------|
| 年龄               | $\leq 60$ 岁 vs $> 60$ 岁 |               |
| 阶段               | I/II vs III/IV          |               |
| 淋巴结外部位           | 0, 1 vs $\geq 2$        |               |
| ECOG 体力状态        | 0, 1 vs $\geq 2$        |               |
| 乳酸脱氢酶 (LDH) 水平   | 正常 vs 异常                |               |
| <b>IPI</b>       |                         |               |
| <b>危险类别</b>      | <b>IPI 评分</b>           | <b>5 年 OS</b> |
| 低                | 0 或 1 分                 | 73%           |
| 低/中              | 2 分                     | 51%           |
| 高/中              | 3 分                     | 43%           |
| 高                | 4 或 5 分                 | 26%           |
| <b>年龄调整型 IPI</b> |                         |               |
| <b>危险类别</b>      | <b>IPI 评分</b>           | <b>5 年 OS</b> |
| 低                | 0 分                     | 83%           |
| 中                | 1 分                     | 69%           |
| 中                | 2 分                     | 46%           |
| 高                | 3 分                     | 32%           |

18-F-氟脱氧葡萄糖 (FDG)-正电子发射断层扫描技术 (PET) 和更新的 PET/计算机断层扫描技术 (CT) 是目前所有

成像技术中灵敏度和专属性最好的成像技术，正越来越多地被运用于预处理评估、治疗中期响应评价、治疗后重新分段和跟踪期监视。初步报告提示，2 至 4 个疗程的 CHOP 化疗后的治疗期间尽早实施 PET/CT（期中 PET [I-PET]）扫描可识别出可能复发的患者。不过侵袭性 NHL 中 I-PET 的意义仍未得到验证，除临床试验外，尚未批准其用于其他场合。最近一项分析的数据显示，对于接受 R-CHOP 作为一线疗法的 DLBCL 患者，I-PET 扫描阳性不能识别出治疗结果较差的高风险患者，仅 I-PET 阴性结果似乎能预测出有利的治疗结果。<sup>(3,8,10,37,51-53,67)</sup>

对于无大肿块的年轻低风险患者 (aaIPI = 0)，目前的标准疗法是 6 个周期的化疗 + CHOP 组合和每 21 天一次的 6 次利妥昔单抗给药 (R-CHOP-21)。已证

实，初始部位的放疗巩固没有明确的收益。

(18,47,64,66,77)

**年轻的低/中风险患者 (aaIPI = 1) 或有大肿块的 IPI 低风险 (aaIPI = 0) 患者采用联合用药疗法，包含 6 个周期的 R-CHOP-21 及随后对之前的大肿块部位进行放疗。改变剂量强度的方案：利妥昔单抗、阿霉素、长春花新碱、环磷酰胺、博来霉素和泼尼松龙 (R-ACVBP) 每 2 周给药一次，随后给予巩固疗法，已发现与 8 个周期的 R-CHOP (不接受放疗) 相比，该方案能够在两组内改善生存率。在上述患者组中，建议给予 6 个周期的 R-CHOP-21 (对之前的大肿块部位进行放疗) 或强化 R-ACVBP 方案。<sup>(26,47,58,64-66,68,77)</sup>**

**目前对于年轻高风险及高-中风险患者 (aaIPI ≥2)，尚无标准疗法，在临床试**

验中，此子组中个体应给予更好的治疗。

最常用的疗法为 6 至 8 个周期的化疗（采用 CHOP）+ 8 个周期的利妥昔单抗（每 21 天一次）。通过若干途径改善治疗结果的尝试从未中断：提高剂量、药物个数、剂量强度和/或大剂量化疗 (HDC) 和自体干细胞移植(ASCT)。R-CHOP 密集给药，每 14 天给药一次 (R-CHOP-14)，第一次分析中未能证明其与 R-CHOP-21 相比在生存率方面具有显著优势。R-ACVBP 强化治疗或 R-CHOP 添加依托泊昔 (R-CHOEP) 已在数个国家的该患者组中作为常规疗法。最近，第一项在年轻的高风险 DLBCL 患者中比较 R-CHOEP-14 与 R-CHOP-14 的项目显示，在该高风险患者组中，R-CHOEP-14 可改善 4 年无进展生存率 (PFS; 70% vs 58%) 和 4 年总生存率 (75% vs 62%)。来

自 II 期的有希望的数据显示，在 R-CHOP 方案 (ER-CHOP) 中添加抗 CD22 单克隆抗体（依帕组单抗）可能提高 R-CHOP 疗效，同时不增加毒性，尤其是在高-中风险及高风险 IPI 患者群中。关于在开始利妥昔单抗治疗前给予 HDC 和 ASCT 巩固疗法，在多项随机化试验中获得了相互冲突的结果。最近数项 II 期试验中，发现利妥昔单抗治疗期间，将利妥昔单抗-HDC + 干细胞移植作为巩固治疗时，可获得有希望的治疗结果。不过 4 项随机化试验结果并不一致，因此不建议在临床试验以外的场合采用 HDC + ASCT 作为一线疗法。大肿块部位放疗巩固的收益目前尚未得到证实。CNS 预防仍存在争议，但在所选的高风险患者 (LDH 升高、>1 个淋巴结外部位、B 症状、睾丸癌或原发性乳腺侵犯) 中可以考虑实施。

(1,4,6,7,11,16,17,22,25,26,28,32,34-36,38,43,47,49,50,58,59,66,74,  
77,81,82)

总之，超过 30% 的 DLBCL 患者终将复发。对于复发/耐药患者，治疗策略应按剂量强化法的可行性进行分层。在合适的患者（体力状态适宜，无重大器官机能障碍，年龄 <65-70 岁）中，建议采用传统剂量挽救化疗 - 如 DHAP、ESHAP、EPOCH、ICE，使用或不使用利妥昔单抗 - 随后采用大剂量治疗和干细胞支持作为巩固。最近，发现联合使用放射标记抗体、钇-90 替伊莫单抗和 BEAM（卡莫司汀、依托泊苷、阿糖胞苷和美法仑）大剂量化疗是安全的，且可能比单独采用 BEAM 作为实施包含利妥昔单抗的化疗期间的 ASCT 调整方案更为有效。不建议在有响应的患者中采用利妥昔单抗维持疗法。自体移植已成为标准疗法，观察到这种疗法

在 GCB 和非 GCB 型患者中产生类似的收益。在所选的 ASCT 失败患者或复发时风险因子极高的患者中，应考虑采用异基因干细胞移植 (allo-SCT)。已发现串联移植（实施 ASCT，紧接着实施减低强度 allo-SCT）在具有一名 HLA 相合捐献者的高风险 NHL 患者中是可行的，这种疗法可代表针对 ASCT 后可能从进一步治疗中获益的高风险 NHL 患者的一种合适的疗法选择。处于局限期的患者可接受附加放疗。在不适合接受大剂量疗法的患者中，可使用相同或不同的传统剂量挽救方案（如 [R]-IMVP16、[R]-GEMOX、GPD 等），也可将这类挽救方案与局限野放疗联合使用。

已发现 Pixantrone 和脂质体长春花新碱是或活性的更新的单一药物，适用于复发/顽固性侵袭性 NHL 患者的挽救疗

法。老年患者、患共病或 HIV 阳性患者可能需要个性化临终关怀。

(2,12-15,26,27,32,33,40,47,48,54-56,62,63,69,70,72,75-77,79,80)

不适合接受大剂量治疗和 ASCT 的复发/顽固性患者可在试验中接受新药治疗或采用新策略。在 DLBCL 患者中，正在对新的有效且毒性较低的化疗药物或生物学药物进行临床评价；其他药物中，苯达莫司汀（与利妥昔单抗合并用药）、以 CD20 为靶点的单克隆抗体（奥法木单抗、Obinutuzumab、维妥珠单抗）、CD22（依帕珠单抗）、CD40 (Dacetuzumab)、CD19 和 CD3(Blinatumomab)、细胞毒性 T 淋巴细胞抗原-4 抑制剂（易普利姆玛）、抗体-药物结合物（奥英妥珠单抗）、雷帕霉素哺乳动物靶点 (mTOR) 抑制剂（替西莫司、依维莫司）、蛋白酶体抑制剂（硼替佐米、Carfilzomib）、抗血管生成药物（贝

伐单抗)、组蛋白去乙酰化酶抑制剂(伏立诺他)、免疫调节剂(来那度胺)和以B细胞受体信号旁路免疫激酶为靶点的新药(脾酪氨酸激酶[Syk]和Burton酪氨酸激酶[Btk])。(19,21,23,33,46,47,57,61,73,83-85,87)

## 2. DLBCL 和变异体 (16,22,68,88-119)

### 2.1 一线化疗 (16,22,68,88-99)

#### 2.1.1 R-CHOP /CHOP 标准化疗 (16,88-95)

|       |                                  |      |       |
|-------|----------------------------------|------|-------|
| 利妥昔单抗 | 375 mg/m <sup>2</sup>            | i.v. | *     |
| 环磷酰胺  | 750 mg/m <sup>2</sup>            | i.v. | d 1   |
| 阿霉素   | 50 mg/m <sup>2</sup>             | i.v. | d 1   |
| 长春花新碱 | 1.4 mg/m <sup>2</sup> (最大剂量 2mg) | i.v. | d 1   |
| 去氢可的松 | 40 或 100 mg/m <sup>2</sup> /d**  | p.o. | d 1-5 |

每 3 周重复(6 至 8 个周期) (16,88-91,95) 或每 2 周重复(采用 G-CSF)。(92-94)

\* 数种计划, 如每个 CHOP 化疗周期的第 1 天, 或每个治疗周期的第 3 天, <sup>(95)</sup> 或第 1 个周期前 7+3 天及第 3、5 和 7 个周期前 2 天。<sup>(90)</sup>

\*\* 可用口服泼尼松龙 (100mg/d) 替代去氢可的松。<sup>(91)</sup>

## 2.1.2 R-CHOEP<sup>(97)</sup> / CHOEP<sup>(96)</sup>

|       |                          |      |       |
|-------|--------------------------|------|-------|
| 利妥昔单抗 | 375 mg/m <sup>2</sup>    | i.v. | d 0*  |
| 环磷酰胺  | 750 mg/m <sup>2</sup>    | i.v. | d 1   |
| 阿霉素   | 50 mg/m <sup>2</sup>     | i.v. | d 1   |
| 长春花新碱 | 2 mg                     | i.v. | d 1   |
| 依托泊苷  | 100 mg/m <sup>2</sup> /d | i.v. | d 1-3 |
| 去氢可的松 | 100 mg/d                 | p.o. | d 1-5 |

每 2<sup>(97)</sup> 周或 3<sup>(96)</sup> 周重复 (8 个周期<sup>(97)</sup>)，注射白血球生长激素。

\* 第 1 至 4、6 和 8 周期。

## 2.1.3 R-ACVBP<sup>(22,68)</sup> / ACVBP<sup>(98,99)</sup>

|       |                         |      |       |
|-------|-------------------------|------|-------|
| 利妥昔单抗 | 375 mg/m <sup>2</sup>   | i.v. | d 1   |
| 阿霉素   | 75 mg/m <sup>2</sup>    | i.v. | d 1   |
| 环磷酰胺  | 1200 mg/m <sup>2</sup>  | i.v. | d 1   |
| 长春地辛  | 2 mg/m <sup>2</sup>     | i.v. | d 1,5 |
| 博来霉素  | 10 mg                   | i.v. | d 1,5 |
| 去氢可的松 | 60 mg/m <sup>2</sup> /d |      | d 1-5 |

每 2 周重复(3 至 4 个周期), d6-13 注射白血球生长激素(s.c.)。  
(68)

之后实施后续巩固： (68,98,99)

包括 2 个周期的叶酸拮抗剂 (3 g/m<sup>2</sup>, 采用亚叶酸抢救)，4 个周期的利妥昔单抗 (375 mg/m<sup>2</sup>(68 only)), 4 个周期的依

托泊昔 (300 mg/m<sup>2</sup>) 和异环磷酰胺 (1500 mg/m<sup>2</sup>, 采用硫乙磺酸泌尿系统保护) 和 2 个周期的阿糖胞昔 (100 mg/m<sup>2</sup>s.c., 持续 4 天), 间隔 2 周。

或随后实施自体移植: <sup>(22)</sup>

对于响应 >50% 的患者 (至少达到部分响应), 给予 2 个周期的叶酸拮抗剂 (3g/m<sup>2</sup>, 采用亚叶酸抢救), 随后给予 BEAM 调节方案, 接着实施 ASCT (第 13 周)。BEAM 包含卡莫司汀 (300 mg/m<sup>2</sup> d 1、依托泊昔 (200 mg/m<sup>2</sup> d 1-4、阿糖胞昔 (200 mg/m<sup>2</sup> 持续输注) d 1-4、美法仑 (140 mg/m<sup>2</sup> d 5)。

## 2.2 挽救化疗 <sup>(100-119)</sup>

在适合接受移植的复发或顽固性疾病患者, 还可在大剂量化疗前给予减瘤和干细胞动员。

## 2.2.1 R-ICE<sup>(100,101)</sup> / ICE<sup>(102-104)</sup>

|       |                          |                 |                        |
|-------|--------------------------|-----------------|------------------------|
| 利妥昔单抗 | 375 mg/m <sup>2</sup>    | i.v.            | d -2*, d 1             |
| 异环磷酰胺 | 5000 mg/m <sup>2</sup>   | i.v. (输注 24 小时) | d 4 开始<br>采用硫乙磺酸泌尿系统保护 |
| 卡铂    | AUC = 5**                | i.v.            | d 4<br>(最大剂量 800mg)    |
| 依托泊苷  | 100 mg/m <sup>2</sup> /d | i.v.            | d 3-5                  |

每隔 2 周重复, 3 个周期(如 ANC <1000 且血小板 <50000, 延迟治疗), 同时注射白血球生长激素。

\* 只适用于第 1 周期, D-2。

\*\* 使用卡尔弗特公式。

## 2.2.2 IVE / IEV<sup>(105-107)</sup>

|       |                                |      |                       |
|-------|--------------------------------|------|-----------------------|
| 异环磷酰胺 | 2500/3000 mg/m <sup>2</sup> /d | i.v. | d 1-3<br>采用硫乙磺酸泌尿系统保护 |
| 依托泊苷  | 150/200 mg/m <sup>2</sup> /d   | i.v. | d 1-3                 |
| 泛艾霉素  | 50/100 mg/m <sup>2</sup>       | i.v. | d 1                   |

注射白血球生长激素。

## 2.2.3 MINE-ESHAP<sup>(108)</sup>

| MINE  |                           |                 |                       |
|-------|---------------------------|-----------------|-----------------------|
| 异环磷酰胺 | 1333 mg/m <sup>2</sup> /d | i.v. (输注 1 小时)  | d 1-3<br>采用硫乙磺酸泌尿系统保护 |
| 双羟蒽醌  | 8 mg/m <sup>2</sup>       | i.v. (输注 15 分钟) | d 1                   |
| 依托泊苷  | 65 mg/m <sup>2</sup> /d   | i.v. (输注 1 小时)  | d 1-3                 |

每 3 周重复。最多持续 6 个疗程, 随后实施

## ESHAP

|         |                         |                 |       |
|---------|-------------------------|-----------------|-------|
| 依托泊苷    | 60 mg/m <sup>2</sup> /d | i.v. (输注 1 小时)  | d 1-4 |
| 甲基培尼皮质醇 | 500 mg/d                | i.v. (输注 15 分钟) | d 1-4 |
| 阿糖胞苷    | 2000 mg/m <sup>2</sup>  | i.v. (输注 2 小时)  | d 5   |
| 顺铂      | 25 mg/m <sup>2</sup> /d | i.v. (持续输注)     | d 1-4 |

每 3 周重复。3 个疗程，用以巩固完全响应，或在对 MINE 部分响应或无响应后最多持续 6 个疗程。

## 2.2.4 EPIC<sup>(109)</sup>

|       |                           |                                 |       |
|-------|---------------------------|---------------------------------|-------|
| 依托泊苷  | 100 mg/m <sup>2</sup> /d  | i.v. (输注 1 小时)                  | d 1-4 |
| 泼尼松龙  | 100 mg/d                  | p.o.                            | d 1-5 |
| 异环磷酰胺 | 1000 mg/m <sup>2</sup> /d | i.v. (输注 15 分钟)<br>采用硫乙磺酸泌尿系统保护 | d 1-5 |
| 卡铂    | 240 mg/m <sup>2</sup>     | i.v. (输注 30 分钟)                 | d 12  |

每 4 周重复（门诊患者治疗）。

## 2.2.5 (R-)DHAP<sup>(110-115)</sup> ± (R-)VIM<sup>(114)</sup>

|      |                               |                |       |
|------|-------------------------------|----------------|-------|
| 迪皮质醇 | 40 mg/d                       | p.o. 或 i.v.    | d 1-4 |
| 阿糖胞苷 | 2000 mg/m <sup>2</sup> (每日两次) | i.v. (输注 3 小时) | d 2   |
| 顺铂   | 100 mg/m <sup>2</sup>         | i.v. (持续输注)    | d 1   |

每 3 至 4 周重复，同时添加<sup>(111,115)</sup>或不添加利妥昔单抗 (375 mg/m<sup>2</sup> i.v.) 并与 (R-)VIM 交替给药。<sup>(114)</sup>

|       |                           |                      |         |
|-------|---------------------------|----------------------|---------|
| 依托泊苷  | 90 mg/m <sup>2</sup>      | i.v.                 | d 1,3,5 |
| 异环磷酰胺 | 1200 mg/m <sup>2</sup> /d | i.v.<br>采用硫乙磺酸泌尿系统保护 | d 1-5   |
| 叶酸拮抗剂 | 30 mg/m <sup>2</sup>      | i.v.                 | d 1,5   |

添加或不添加利妥昔单抗。

## 2.2.6 Dexta-BEAM<sup>(116,117)</sup>

|      |                              |      |       |
|------|------------------------------|------|-------|
| 迪皮质醇 | 8 mg (每日三次)                  | p.o. | d 1-7 |
| BCNU | 60 mg/m <sup>2</sup>         | i.v. | d 3   |
| 依托泊苷 | 75 mg/m <sup>2</sup> /d      | i.v. | d 4-7 |
| 阿糖胞苷 | 100 mg/m <sup>2</sup> (每日两次) | i.v. | d 4-7 |
| 美法仑  | 30 mg/m <sup>2</sup>         | i.v. | d 3   |

注射白血球生长激素。造血恢复后重复。

## 2.2.7 R-GEMOX<sup>(118)</sup>

|       |                        |                |     |
|-------|------------------------|----------------|-----|
| 利妥昔单抗 | 375 mg/m <sup>2</sup>  | i.v.           | d 1 |
| 吉西他滨  | 1000 mg/m <sup>2</sup> | i.v.           | d 1 |
| 奥沙利铂  | 100 mg/m <sup>2</sup>  | i.v.(输注 24 小时) | d 1 |

每 2 周或 3 周重复 (6 至 8 个周期)。

## 2.2.8 匹杉群<sup>(119)</sup>

|         |                        |                |          |
|---------|------------------------|----------------|----------|
| 匹杉群马来酸盐 | 85 mg/m <sup>2</sup> * | i.v. (输注 1 小时) | d 1,8,15 |
|---------|------------------------|----------------|----------|

每 4 周重复一次 (最多 6 个周期)。

\* 相当于 50 mg/m<sup>2</sup> 匹杉群 (以游离碱计)。

## 3. 免疫活性成年患者中的 Burkitt 淋巴瘤和其他高度侵袭性 B 细胞淋巴瘤<sup>(120-139)</sup>

### 3.1 一般考虑事项 (120-135)

Burkitt/Burkitt 型淋巴瘤 (BL) 是一种高度侵袭性 NHL。BL 是一种成熟 B 细胞淋巴瘤，其特征是增生速度快、人恶性肿瘤中最高增生速度为细胞倍增时间 24 至 48 小时、以及淋巴结外部位侵犯倾向。这种疾病与 Epstein-Barr 病毒 (EBV) 相关，是首批被发现具有独特细胞基因易位（涉及 c-MYC 致癌基因）的肿瘤之一。BL 在所有成年 NHL 病例中的比例估算值仅为 1%-5%。这种疾病可能发生于任何年龄的患者之中，但 59% 的患者年龄超过 40 岁。结外疾病很常见，尤其是在骨髓 (70%) 和 CNS (40%) 中。和在儿童中一样，成年人的发病也可能与 HIV 感染或其他免疫缺陷相关。成年患者的治疗结果曾经很差，但始终在不断改善。如不尽快治疗，BL 可能在几个月中导致

死亡。DLBCL 常用化疗方案（如 R-CHOP）不能有效治疗成年 BL 患者。但短期多药物剂量强化化疗方案结合侵袭性 CNS 疗法，一种针对儿科患者开发的疗法（交替给予环磷酰胺 + 长春花新碱 + 阿霉素 + 大剂量叶酸拮抗剂和异环磷酰胺 + 依托泊苷 + 大剂量阿糖胞苷 [CODOX-M/IVAC]）已使治愈大部分成年患者成为可能。至少在年龄超过 60 岁的患者中，长期生存率的结果高达 80%。发生中枢神经系统疾病的终生危险始终在 20% 至 30%，大部分在 BL 有活性的化疗方案中均采用某种形式的 CNS 预防（如全身性或鞘内叶酸拮抗剂或阿糖胞苷给药）。来自数项研究的结果显示，添加利妥昔单抗是非常有效的，且可能在年龄较大的患者中有特别的价值。已发现在 CODOX-M/IVAC 方案中添加利妥昔

单抗和脂质体包裹的阿糖胞苷(RD-CODOX-M/IVAC)是一种有效的治疗选择，具有更高的抗肿瘤活性和显著更少的鞘内治疗次数。尽管实际剂量强度和完全响应率高且可耐受性，与较为年轻的患者相比，年龄超过 60 岁的患者中的无进展生存率显著更低(49% vs. 93%)。西班牙 PETHEMA (Programa Español de Tratamiento en Hematología) 小组在 BL 专用方案 (BURKIMAB 试验) 中添加利妥昔单抗，该项研究最近完成的最终分析显示，这种强化免疫化疗在 HIV 阴性及阳性患者中均高度有效，而一组中的毒性更高。(121-128,130-135)

BL 的高增生速度增加了发生肿瘤溶解综合征的风险，对于该综合征，需要给予支持性治疗(调整化疗方案、强效水合、别嘌醇或拉布立酶、或烷基化)。移植的

作用有限，很大程度上只局限于只达到一线疗法部分响应或化疗敏感性复发患者的自体移植。异基因干细胞移植在 BL 成年患者中的治疗中的作用尚不清楚。

(120,129-131)

### 3.2 CODOX-M 和 CODOX-M 与 IVAC 交替 (122,136-139)

| CODOX-M |                                     |                |                    |
|---------|-------------------------------------|----------------|--------------------|
| 环磷酰胺    | 800 mg/m <sup>2</sup>               | i.v.           | d 1 和              |
|         | 200 mg/m <sup>2</sup> /d            | i.v.           | d 2-5              |
| 长春花新碱   | 1.5 mg/m <sup>2</sup><br>(最大剂量 2mg) | i.v.           | d 1,8,(15)*        |
| 阿霉素     | 40 mg/m <sup>2</sup>                | i.v.           | d 1                |
| 叶酸拮抗剂   | 1200 mg/m <sup>2</sup>              | i.v. (输注 1 小时) | d 10 接着            |
|         | 240 mg/m <sup>2</sup>               | i.v.           | 每小时一次,<br>超过 23 小时 |
| 亚叶酸     | 192 mg/m <sup>2</sup>               | i.v.           | d 11 (h 12) 接着     |
|         | 12 mg/m <sup>2</sup>                | i.v.           | 每 6 小时一次**         |

注射白血球生长激素, d 13 开始, 每日一次, 直至粒细胞绝对计数 (AGC) >1x10<sup>9</sup>/L。

\* NCI 89-C-41 方案中, 只在第 15 天给药 (前提是不存在神经病变)。

\*\*直至叶酸拮抗剂水平<5x10<sup>-8</sup> M。

## CNS 预防

|       |       |       |                         |
|-------|-------|-------|-------------------------|
| 阿糖胞苷  | 70 mg | i.th. | 第 1,3 天                 |
| 叶酸拮抗剂 | 12 mg | i.th. | d 15                    |
| 亚叶酸   | 15 mg | p.o.  | d 16 (i.th.后 24 小时 MTX) |

## IVAC

|       |                                  |                |                       |
|-------|----------------------------------|----------------|-----------------------|
| 异环磷酰胺 | 1500 mg/m <sup>2</sup> /d        | i.v. (输注 1 小时) | d 1-5<br>采用硫乙磺酸泌尿系统保护 |
| 依托泊苷  | 60 mg/m <sup>2</sup> /d          | i.v. (输注 1 小时) | d 1-5                 |
| 阿糖胞苷  | 2000 mg/m <sup>2</sup><br>(每日两次) | i.v. (输注 3 小时) | d 1,2                 |

注射白血球生长激素，d 7 开始，每日一次，直至 AGC>1x10<sup>9</sup>/L。

## CNS 预防

|       |       |       |                           |
|-------|-------|-------|---------------------------|
| 叶酸拮抗剂 | 12 mg | i.th. | d 5                       |
| 亚叶酸   | 15 mg | p.o.  | 第 6 天 (i.th. 后 24 小时 MTX) |

低风险患者给予 3 个周期的 CODOX-M。高风险患者交替给予 4 个周期的治疗：CODOX-M（第 1 和第 3 个周期）及 IVAC（第 2 和第 4 个周期）。不给予 G-CSF 支持的前提下，AGC>1x10<sup>9</sup>/L

且无支持血小板计数  $>75 \times 10^9/L$  的当天开始治疗周期。已证实患 CNS 疾病的患者接受强化 CNS 疗法。

MRC/NCRI LY10 试验剂量调整 CODOX-M/IVAC（采用叶酸拮抗剂剂量  $3g/m^2$ ）与以前的试验 LY06（采用全剂量叶酸拮抗剂）相比，产生的毒性更低。<sup>(139)</sup>

在 CODOX-M/IVAC 中添加利妥昔单抗和脂质体阿糖胞苷 (RD-CODOX-M/IVAC) 是一种有效且可耐受的疗法，但与较年轻的患者相比，年龄超过 60 岁的患者中治疗结果较差。更多方案细节，见参考文献。<sup>(122)</sup>

## 4. 成人 T 细胞和 NK 细胞淋巴瘤 <sup>(126,140-162)</sup>

### 4.1 一般考虑事项 <sup>(126,140-160)</sup>

源自 T 细胞和 NK 细胞的肿瘤 (PTCL)

是一组异质性非常见淋巴样疾病，在所有淋巴样肿瘤中约占 12%。WHO 分类将这类疾病分为播散性白血病型（主导类型）、淋巴结型、淋巴结外型或皮肤型。这类疾病存在地理变异，北美和欧洲的淋巴结型病例更多，包括外周 T 细胞淋巴瘤（非特殊类型）、间变性大细胞淋巴瘤（ALCL）ALK+ 或 ALK-（间变性淋巴瘤激酶阳性或阴性）和血管免疫母细胞性 T 细胞淋巴瘤（AITL）；而亚洲和南美的淋巴结外型患者更多（见适应症 12），致病原因为 Epstein-Barr 病毒相关性鼻型 NK/T 淋巴瘤和人 T 细胞白血病病毒（HTLV）-1 相关性成人 T 细胞白血病-淋巴瘤（ATLL；见适应症 3）。<sup>(140,142, 147,149,150,154)</sup>

除了少数例外，PTCL 通常的特征为侵袭性临床病程和预后不良。由于这类疾病的罕见性以及缺乏随机化试验，目前关

于最佳疗法仍未达成共识。管理谱范围从观察监视到立即给予侵袭性多药物治疗。尚未确定最佳化疗方案。患者可能接受与 DLBCL 患者相同的治疗（基于 CHOP），但 ALK+ ALCL 除外，就复发率、无进展时间和总生存率而言治疗结果较差，5 年生存率仅为约 30%。因此应考虑选择新的治疗策略。（140,142,145,155,159）

鉴于 PTCL 患者的治疗结果差，可在前沿及挽救治疗环境下依次给予 HDC 和 ASCT（主要为 ALK+ ALCLs），不过成功率并不相同。异基因干细胞移植(allo-SCT) 在少数病例中获得成功，并有可能实现治愈，减低强度调节 (RIC) allo-SCT 是一种有效的挽救疗法，在更为年轻的化疗敏感性患者中治疗结果更好。源自儿科研究的 T-ALL 型方案在成年 T 细胞淋巴母细胞性淋巴瘤 (T-LBL) 患

者中已获得高 CR 率,进而获得了有利的治疗结果。可考虑将奈拉滨用于治疗接受至少两种方案治疗后的复发或顽固性 T-LBL 患者。在复发/顽固性或晚期原发性 NK/T 细胞淋巴瘤患者中,采用包含左旋天冬酰胺的方案 SMILE(类固醇 [迪皮质醇]、叶酸拮抗剂、异环磷酰胺、左旋天冬酰胺和依托泊苷) 获得 74% 的总响应率和 35% 至 50% 的完全缓解率。

方案相关性毒性主要为血液学毒性,适合采用包含粒细胞集落刺激因子和预防性抗菌药的侵袭性支持疗法。

(141,143,146,148,151,152,154,156-160)

最近关于特异性旁路调控失效的证据(包括酪氨酸激酶信号,如 ALK 酪按选激酶抑制剂克唑替尼)、组蛋白去乙酰化酶活性、激光激酶)以及活性显著的结合单克隆抗体的可获得性预示这 PTCL

靶向疗法新时代的到来，这将有望实现临床管理方面的显著改进。最近，以癌症细胞表面的 TNF 受体超基因家族成员 8 (CD30) 抗原为特异靶点的抗体-药物结合物贝伦妥单株抗体已获得 FDA 的批准，用于至少一种多药物化疗方案治疗无效的全身性 ALCL 患者的治疗。<sup>(144,145,150,153)</sup>

## 4.2 SMILE<sup>(161)</sup>

|        |                           |                      |                           |
|--------|---------------------------|----------------------|---------------------------|
| 叶酸拮抗剂  | 2000 mg/m <sup>2</sup>    | i.v. (输注 6 小时)       | d 1                       |
| 亚叶酸    | 15 mg (q.i.d.)            | i.v. 或 p.o.          | d 2-4                     |
| 异环磷酰胺  | 1500 mg/m <sup>2</sup> /d | i.v.<br>采用硫乙磺酸泌尿系统保护 | d 2-4                     |
| 迪皮质醇   | 40 mg/d                   | i.v. 或 p.o.          | d 2-4                     |
| 依托泊苷   | 100 mg/m <sup>2</sup> /d  | i.v.                 | d 2-4                     |
| 左旋天冬酰胺 | 6000 U/m <sup>2</sup>     | i.v.                 | d 8,10,12,14,<br>16,18,20 |

每 4 周重复 (2 个疗程)。

d 6 起强制给予粒细胞集落刺激因子 (G-CSF)，如最低点阶段后白细胞计数超过 5000/μL，则中断给药。建议给予抗生素预防 (磺胺甲基异恶唑-甲氧苄氨嘧啶)。

## 4.3 CD30 定向抗体-药物结合物贝伦妥单株抗体<sup>(162)</sup>

贝伦妥单株抗体 1.8 mg/kg i.v.(输注 30 分钟) d 1  
每 3 周重复一次(最多 16 个周期)。

## 5. 老年患者<sup>(26,77,88,90,92,93,163-181)</sup>

### 5.1 一般考虑事项<sup>(26,77,88,90,92,93,163-178)</sup>

年龄 >60 至 70 岁的晚期组织学侵袭性 NHL 且无显著共病的患者可采用标准或改良 CHOP 或专门针对老年患者设计的联合疗法。目前的标准疗法是 8 个周期的联合化疗(采用 CHOP 治疗，并给予 8 次利妥昔单抗(每 21 天一次))。

曾在该患者群中尝试使用两种强化疗法: R-CHOP-14(6 个周期的化疗, 8 个周期的利妥昔单抗, 被证实在治疗结果方面优于单独采用 CHOP-14 或 8 个周期的 CHOP-14 和 8 个周期的利妥昔单抗)

及 ACVBP（被证实在处于利妥昔单抗治疗开始前的 61 至 69 岁的患者中优于标准 CHOP）。在未经治疗的老年 DLBCL 患者及至少具有一种不良预后因子的患者中，与 3 周标准计划相比，R-CHOP-14 未能改善疗效。两种方案中毒性副作用出现的频率相似，但 R-CHOP-14 与红细胞输注需求增加有关。最近发现改良、剂量调整或简化方案（如 R-COMP、DA-POCH-R 或 3 个疗程的 R-CVP）可在不增加治疗毒性的前提下改善生存率。<sup>(26,77,88,90,92,93,165-170,172,174,175,177)</sup>

R-CHOP 疗法通常可用于年龄低于 80 岁的健康患者。与其他治疗策略相比，R-CHOP 与更好的总生存率相关，但代价是产生数种治疗相关性毒性。已发现合并使用利妥昔单抗和减毒化疗（如 R-miniCHOP）是一种合理的疗法选择，

可在年龄超过 80 岁的健康患者中诱导完全缓解和长期生存。在存在心脏机能障碍或其他健康状况不佳的患者中，可考虑在治疗开始时或几个周期之后用依托泊昔（如 R-miniCEOP）或脂质体阿霉素替代阿霉素或取消阿霉素的使用。最近来自一项评价来那度胺 + 利妥昔单抗在复发或顽固性 DLBCL 老年患者中的安全性和疗效的 II 期单组试验的结果证实，该疗法具有有希望的活性，且来那度胺维持疗法后达到持续完全响应的患者比例高。(26,77,163,164,168,171,173,176,178)

## 5.2 (R-)VNCOP-B<sup>(179,180)</sup>

|       |                       |      |                 |
|-------|-----------------------|------|-----------------|
| 环磷酰胺  | 300 mg/m <sup>2</sup> | i.v. | 第 1、3、5、7 周     |
| 双羟蒽醌  | 10 mg/m <sup>2</sup>  | i.v. | 第 1、3、5、7 周     |
| 长春花新碱 | 2 mg                  | i.v. | 第 2、4、6、8 周     |
| 依托泊昔  | 150 mg/m <sup>2</sup> | i.v. | 第 2、6 周         |
| 博来霉素  | 10 mg/m <sup>2</sup>  | i.v. | 第 4、8 周         |
| 去氢可的松 | 40 mg                 | i.m. | 每周一次，最后 2 周剂量递减 |

注射白血球生长激素。治疗时间从 8 周延长至 12 周对治疗结果没有改善。<sup>(180)</sup> 利妥昔单抗 ( $375 \text{ mg/m}^2$  i.v.) 在最初的 4 周内每周给药一次。<sup>(179)</sup>

## 5.3 MiCEP<sup>(181)</sup>

|       |                              |      |               |
|-------|------------------------------|------|---------------|
| 双羟蒽醌  | $9 \text{ mg/m}^2$           | i.v. | d 1           |
| 依托泊苷  | $50 \text{ mg/m}^2$          | i.v. | 第 1、2、9、10 周  |
| 环磷酰胺  | $300 \text{ mg/m}^2$         | i.v. | 第 2、3、10、11 周 |
| 去氢可的松 | $40 \text{ mg/m}^2 \text{d}$ | p.o. | d 1-11        |

每 3 周重复（前个周期结束时开始），门诊。

## 5.4 R-miniCHOP<sup>(176)</sup>

|       |                              |      |       |
|-------|------------------------------|------|-------|
| 利妥昔单抗 | $375 \text{ mg/m}^2$         | i.v. | d 1   |
| 环磷酰胺  | $400 \text{ mg/m}^2$         | i.v. | d 1   |
| 阿霉素   | $25 \text{ mg/m}^2$          | i.v. | d 1   |
| 长春花新碱 | 1 mg                         | i.v. | d 1   |
| 去氢可的松 | $40 \text{ mg/m}^2 \text{d}$ | p.o. | d 1-5 |

每 3 周重复(6 个周期)，针对年龄超过 80 岁的老年患者。

## 6. AIDS (HIV) 相关性 NHL<sup>(125,182-205)</sup>

### 6.1 一般考虑事项<sup>(125,182-204)</sup>

人类免疫缺陷病毒 (HIV) 感染环境下，相对于患者总数，侵袭性淋巴瘤的发生率显著增加（约 60 至 200 倍）。AIDS

(HIV) 相关性 NHL (ARL) 患者中，大部分处于疾病晚期且出现 B 症状。这类患者通常具有多个淋巴结外局部病灶，且 CNS 侵犯发生率高。组织学方面，大部分肿瘤属于 DLBCL 和 BL，但某些非常见淋巴瘤更集中地发生于 HIV 阳性患者中，包括原发性渗出性淋巴瘤和口腔浆母细胞性淋巴瘤。EBV 是 ARL 中最为常见的致癌病毒，在所有病例中所占的比例约为 40%。<sup>(185,187,189)</sup>

针对 HIV 联合抗逆转录病毒疗法 (cART) 降低了肿瘤发生率，并显著改善发生淋巴瘤并需要化疗的患者的临床治疗结果。除了在免疫功能极低下的个体中可能产生的例外，ARL 患者可采用与免疫活性人群中相同的标准免疫化疗方案，预期可获得相似的良好临床结果，尤其是当患者的 CD4 计数达到或高于 50-100/ $\mu$ L。

事实上，很多患者的治愈可能性与 HIV 阴性患者相似。输注方案，如剂量调整性依托泊苷、去氢可的松、长春花新碱和羟基柔红霉素 (EPOCH) 同时给予利妥昔单抗 (EPOCH-R)，而第二代 EPOCH 方案（即短期 EPOCH-RR）作为一线疗法时似乎高度有效。利妥昔单抗与化疗合并使用似乎能够改善 B 细胞淋巴瘤的控制效果，但可能要付出细菌和病毒感染风险增加的代价。CNS 预防适用于存在孤立 CNS 复发高风险的患者。患者应接受适宜的感染预防并采用集落刺激因子支持。  
(125,183,184,186,189-193,195,196,198-204)

对于复发/顽固性 ARL 患者，目前尚无任何标准疗法，且这种情况下生存时间较短。患者通常采用用于非 HIV 感染的复发/顽固性侵袭性淋巴瘤（如 ICE 或 ESHAP）患者的方案进行治疗。大剂量化

疗 + 自体干细胞支持的耐受性良好且有效，对于所选的复发或顽固性患者，应考虑采用该疗法。异基因移植的作用目前尚未得到充分评价，相关临床试验仍在进行中。(182,188,189,194,197,202)

## 6.2 短期 EPOCH + 剂量密集性利妥昔单抗疗法 (SC-EPOCH-RR) <sup>(205)\*</sup>

|       |                          |                |         |
|-------|--------------------------|----------------|---------|
| 依托泊苷  | 50 mg/m <sup>2</sup> /d  | i.v.(输注 96 小时) | d1-4    |
| 阿霉素   | 10 mg/m <sup>2</sup> /d  | i.v.(输注 96 小时) | d 1-4   |
| 长春花新碱 | 0.4 mg/m <sup>2</sup> /d | i.v.(输注 96 小时) | d 1-4   |
| 去氢可的松 | 60 mg/m <sup>2</sup> /d  | p.o.           | d 1-4   |
| 环磷酰胺  | 750 mg/m <sup>2</sup>    | i.v.           | d 5     |
| 利妥昔单抗 | 375 mg/m <sup>2</sup>    | i.v.           | d 1,5** |

每 3 周重复，采用非格司亭支持 (3 至 6 个周期)。

\* 特别适用于生发中心 B 细胞 DLBCL。

\*\* 开始持续输注前，d 1 给药，持续输注完成后至环磷酰胺给药开始前，d 5。

# 第十二章 原发性结外非霍奇金淋巴瘤

## 1. 一般注意事项<sup>(1,2)</sup>

约三分之一的非霍奇金淋巴瘤 (NHL) 发生于非淋巴结组织，甚至正常情况下不含淋巴组织的部位。上述形式被称为原发性结外 NHL，不发生或只发生“次要”淋巴结侵犯，且淋巴外部分占据有临床意义的“优势”。对于几乎所有的身体解剖部位，都曾有发生结外 NHL 的报告，如胃肠道（最为常见）、头部和颈部（如咽淋巴环、鼻窦、唾液腺）、皮肤、中枢神经系统、骨、睾丸、甲状腺、乳腺、眼眶，肾上腺、胰腺和生殖泌尿道中亦含有发生。原则上，与原发性淋巴结病一样，治疗策略取决于患者的临床状况、病程和/或发病位置、以及组织学类型。一般情况下，对于肿瘤负担低的 I 和 II 期疾病，局部疗法是一种兼顾治愈和局部控制的有意义的疗法选

择。在疾病的晚期阶段，通常需要采用全身性免疫化疗。

## 2. 边缘区淋巴瘤 (MALT / MZL)<sup>(3-35)</sup>

### 2.1 一般注意事项<sup>(3-35)</sup>

边缘区淋巴瘤 (MZL) 指一组异质性惰性 B 细胞淋巴瘤。世界卫生组织 (WHO) 识别出三类 MZL：粘膜相关性淋巴样组织的淋巴结外 MZL (MALT 淋巴瘤)、脾 MZL (SMZL) 存在或不存在绒毛淋巴细胞和结节性 MZL (NMZL) 存在或不存在单核细胞样 B 细胞。上述淋巴瘤属于不同的临床实体肿瘤，符合特定的诊断性标准，并具有不同的行为和治疗意义。这些淋巴瘤的发病机理通常与慢性感染有关，如幽门螺旋杆菌（胃 MALT 淋巴瘤）、丙型肝炎病毒 (SMZL)、空肠弯曲菌（免疫增生性小肠病）、鹦鹉披衣菌

(眼附属器 MALT 淋巴瘤) 和博氏疏螺旋体(皮肤 MALT 淋巴瘤)或与自身免疫过程有关，包括桥本氏甲状腺炎和 Sjögren 综合征。目前关于这类恶性肿瘤的前瞻性试验极少，尚无得到广泛接受的治疗指南。<sup>(6,9,10,13,22,24,26-28,33)</sup>

MALT 型边缘区淋巴瘤源自淋巴结外部位处的淋巴样组织，在所有 NHL 病例中约占 8%。一般情况下，其特征为导致核因子(NF) κB 旁路激活的不同且通常互相排斥的基因异常。<sup>(12)</sup> 这类淋巴瘤可发生于任何淋巴结外器官或组织，其中胃 MALT 淋巴瘤最为常见，研究也最为充分。大部分胃 MALT 淋巴瘤被视为幽门螺旋杆菌感染的结果，用抗生素杀灭幽门螺旋杆菌是针对局部疾病的初步治疗首选疗法。这种疗法能在约 75% 的早期胃淋巴瘤患者中导致肿瘤组织学消退，这

种消退可维持数年。

目前尚无来自随机化试验的充分证据证实以下观点：在抗幽门螺旋杆菌治疗时添加化疗（单一药物苯丁酸氮芥）能够预防局部胃 MALT 淋巴瘤的复发。对于无响应或未复发的患者及晚期胃 MALT 淋巴瘤患者，可采用的疗法可包括放疗、手术、化疗、免疫疗法或上述疗法的各种组合。单一药物疗法通常是有有效的，而免疫化疗组合可能对出现大肿块、大细胞比例较高或复发/顽固性疾病（如氟达拉滨或克拉曲滨 + 利妥昔单抗、苯丁酸氮芥 + 利妥昔单抗、CHOP 同时给予或不给予利妥昔单抗、CVP + 利妥昔单抗、硼替佐米同时给予或不给予利妥昔单抗）的患者有一定的作用。最近对于 IELSG-19 随机化研究的一项分析（在从未接受过全身性抗癌疗法的 MALT 淋巴瘤患者中比较单独

给予苯丁酸氮芥和苯丁酸氮芥 + 利妥昔单抗的作用) 显示, 全部两个治疗组均达到 89% 的 5 年总生存率。针对非胃 MALT 淋巴瘤的疗法还很不成熟; 放疗或全身性疗法(采用化疗和/或利妥昔单抗)都可能是有效的, 而抗生素疗法(如在眼附属器淋巴瘤患者中使用多西环素)仍应被视为尚处于研究阶段。(5,7-9,14,15,17-19,21,23,25,32-35)

SMZL 是一种较为罕见的疾病, 在所有恶性淋巴样肿瘤中所占的比例 <2%。其可能发生于中年或老年患者, 患者的年龄中位值约为 65 岁。其病程是惰性的, 总生存时间中位值的范围为 9.1 年至 13 年。大部分 SMZL 患者最初可采用“等待观察”方针进行管理, 这样做似乎并不会带来更差的治疗结果。其他疗法选择包括脾切除术、脾照射和辅助化疗或免疫疗法。传统上脾切除术被视作标准一线疗法; 但

这种疗法会导致重大并发症，尤其是在老年患者之中。最近，发现利妥昔单抗单独给药或与化疗合并使用是一种极为有效且耐受性良好的疗法，可能替代脾切除术作为 SMZL 患者一线疗法的首选。上述结果提示，脾切除术只应被视作对初始免疫疗法/化疗无响应患者的缓解疗法。在少数同时出现丙型肝炎病毒感染的患者中，阿法干扰素、利巴韦林或两者的组合已被证实具有显著活性。<sup>(3,4,9,11,16,20,30,31)</sup>

NMZL 较为不常见，目前尚未理解其发病机理。这种疾病最初出现于外周（主要为子宫颈部位）和异常淋巴结，同时存在或不存在骨髓和血液侵犯。如何将 NMZL 与淋巴浆细胞淋巴瘤仍然是当前争论的关键点。由于缺乏已发表的大型或前瞻性系列试验，NMZL 还代表着目前治疗领域的一大困境。患者的 5 年总生存率

及无失败生存率似乎低于淋巴结外 MZL 患者。<sup>(9,29)</sup>

## 2.2 利妥昔单抗 <sup>(16)</sup>

|       |                       |      |    |
|-------|-----------------------|------|----|
| 利妥昔单抗 | 375 mg/m <sup>2</sup> | i.v. | 每周 |
|-------|-----------------------|------|----|

持续 6 周，作为诱导疗法，随后在相同剂量下每 2 个月重复一次作为维持疗法，持续 1 至 2 年。

## 2.3 苯丁酸氮芥 + 利妥昔单抗 <sup>(32)</sup>

### 诱导

|       |                        |      |        |
|-------|------------------------|------|--------|
| 苯丁酸氮芥 | 6 mg/m <sup>2</sup> /d | p.o. | d 1-42 |
|-------|------------------------|------|--------|

|       |                       |      |             |
|-------|-----------------------|------|-------------|
| 利妥昔单抗 | 375 mg/m <sup>2</sup> | i.v. | d 1,8,15,22 |
|-------|-----------------------|------|-------------|

重新分段后，病情稳定或出现客观响应的患者给予维持疗法。

### 维持

|       |                        |      |        |
|-------|------------------------|------|--------|
| 苯丁酸氮芥 | 6 mg/m <sup>2</sup> /d | p.o. | d 1-14 |
|-------|------------------------|------|--------|

|       |                       |      |     |
|-------|-----------------------|------|-----|
| 利妥昔单抗 | 375 mg/m <sup>2</sup> | i.v. | d 1 |
|-------|-----------------------|------|-----|

每 4 周重复（最多 4 个周期）。

## 2.4 氟达拉滨 + 利妥昔单抗 <sup>(25)</sup>

|      |                      |       |         |
|------|----------------------|-------|---------|
| 氟达拉滨 | 25 mg/m <sup>2</sup> | i.v.* | d 1-5** |
|------|----------------------|-------|---------|

|       |                       |      |     |
|-------|-----------------------|------|-----|
| 利妥昔单抗 | 375 mg/m <sup>2</sup> | i.v. | d 1 |
|-------|-----------------------|------|-----|

每 4 周重复（在 3 个周期后达到 CR 的患者，给予一个附加周期，而达到 PR 的患者则给予共 6 个周期）。

\* 第一个周期后，可根据相同的时间表给予口服氟达拉滨(40 mg/m<sup>2</sup>)。

\*\*d1-3，年龄 >70 岁的患者中。

### 3. 原发性皮肤淋巴瘤 (36-93)

#### 3.1 B 细胞淋巴瘤 (36-46)

约四分之一的皮肤淋巴瘤源自 B 细胞，一般可分为三个不同的亚类：原发性皮肤边缘区淋巴瘤 (PCMZL)、原发性皮肤滤泡中心淋巴瘤 (PCFCL) 和原发性皮肤弥漫性大 B 细胞淋巴瘤，腿型 (PCLBCL-LT)。PCMZL 和 PCFCL 都属于惰性型淋巴瘤，很少播散至皮肤之外的部位。两者具有极好的长期预后结果，其 5 年疾病特异性生存率估算值超过 95%。外科切除术或聚焦放疗足以治疗只有单个或个数较少皮肤病灶的患者。利妥昔单抗单一疗法常用于皮肤侵犯范围更为广泛的患者，不过多药物化疗在绝大多数情

况下是不适用的。相反，PCLBCL-LT 是一种侵袭性淋巴瘤，其 5 年疾病特异性生存率约为 50%。为了改善治疗结果，通常需要采用一种基于蒽环类药物的化疗方案（同时采用利妥昔单抗）。<sup>(36-46)</sup>

在最近的十年中，对原发性皮肤 B 细胞淋巴瘤的理解已有了重大进步。尽管还没有实施任何随机化前瞻性研究，已发现源自全身性 B 细胞淋巴瘤的疗法可获得有希望的结果。<sup>(38,44)</sup>

### 3.2 T 细胞淋巴瘤 <sup>(36,46-93)</sup>

#### 3.2.1 一般注意事项 <sup>(36,46-82)</sup>

皮肤 T 细胞淋巴瘤 (CTCL) 是一组罕见的源自皮肤归巢成熟 T 细胞的异质性 NHL。WHO 2008 版皮肤淋巴瘤重新分类对以往被简单地划分为原发性皮肤外周 T 细胞淋巴瘤且未做其他详细描述

的暂定实体肿瘤进行了描述。由于临床治疗结果方面可能存在巨大差异，鉴定这些亚型非常重要。<sup>(46,47)</sup>

### 皮肤 T 细胞和 NK 细胞淋巴瘤 WHO-EORTC 分类<sup>(46)</sup>

- 蕈样肉芽肿 (MF)
- MF 的变异体和亚型
  - 亲毛囊性 MF
  - 帕哲样网状细胞增生
  - 肉芽肿性皮肤松弛
- 塞扎里综合征
- 成人 T 细胞白血病/淋巴瘤
- 原发性皮肤 CD30+ 淋巴增生性病变
  - 原发性皮肤间变性大细胞淋巴瘤
  - 淋巴瘤样丘疹病
- 皮下脂膜炎样 T 细胞淋巴瘤
- 淋巴结外 NK/T 细胞淋巴瘤 (鼻型)
- 原发皮肤外周 T 细胞淋巴瘤 (非特殊类型)

这类疾病的最常见的“经典”子集包括蕈样肉芽肿和塞扎里综合征，其侵袭性变异体的特征为红皮病和白血病。应主要通过临床阶段和肿瘤侵犯范围确定治疗选择。出现早期斑块期蕈样肉芽肿的患者适

合接受皮肤定向疗法，如光动力治疗（补骨脂素 + 紫外线 A [PUVA]、紫外线 B 或局部金丝桃素 + 可见光），同时使用或不使用阿法干扰素、咪喹莫特、局部化疗（甲二氯二乙胺、卡莫司汀）、电离辐射或全身性生物学应答调节剂（包括维甲酸）。IIB 期患者通常需要强度更高的治疗，如全皮肤电子束照射、维甲酸（如倍萨罗丁）或重组白介素融合毒素（适用于恶性肿瘤细胞表达 IL-2 受体的 CD25 成分的患者）。难以用皮肤定向疗法治疗的患者可能需要采用全身性疗法。III 期患者或发生白血病侵犯的塞扎里综合征患者通常最好单独采用体外光化学疗法或与干扰素、维甲酸或照射联合使用。

(36,46,52,53,57,62,63,66,68,71,72,75,77,80,82) **晚期患者** 或皮外疾病经过预处理的患者需要采用侵袭性更高的疗法，如全身性化疗和/或研

究性疗法。相关疗法包括组蛋白去乙酰化酶抑制剂伏立诺他、罗米地辛(缩酚酸肽)、Belinostat 和帕比司他、抗 CD52 单克隆抗体阿来组单抗、蛋白酶体抑制剂硼替佐米和 Carfilzomib、嘌呤核苷磷酸化酶抑制剂 Forodesine、全人源性抗 CD4 单克隆抗体 Zanolimumab、药物-抗体结合物贝伦妥单株抗体、免疫调节剂来那度胺、蛋白质激酶 C 抑制剂 Enzastaurin、Toll 样受体 (TLR)-9 激动剂疫苗或普拉曲沙(一种以癌症细胞中的减毒叶酸载体为靶点的新靶向抗叶酸剂)。

在关于已获得批准的针对晚期复发/顽固性 CTCL 患者的全身性疗法的关键研究中，各种疗法的响应率报告值分别为：伏立诺他 (30%)、地尼白介素 (30%)、口服倍萨罗丁 (45% 至 54%) 和罗米地辛 (34% 至 35%)，响应周期中位值为 6 至

15 个月。在最近的一项前瞻性 II 期试验中，已发现聚乙二醇脂质体阿霉素具有可接受的安全性特征及在晚期蕈样肉芽肿患者中具有有希望的疗效，对于这种药物仍然需要进行更深入的研究。

(49-51,54,56,58-60,64,65,67,69,70,74,79,81) 异基因造血干细胞移植可能带来持续的缓解，其在选出的晚期或生物学侵袭性 CTCL 年轻患者中具有治愈可能性。最近，减低强度调节美法仑和氟达拉滨疗法在 CTCL 患者中实现了有意义的长期生存率和疾病控制以及可接受的无复发死亡率。 (48,55,73,78)

原发性皮肤 CD30+ 淋巴增生性疾病 (PCLPD) 在皮肤 T 细胞淋巴瘤最常见的类型中排名第二。这类疾病由一系临床良性淋巴瘤样丘疹 (LyP) 和原发性皮肤间变性大细胞淋巴瘤 (PCALCL) 组成。在 LyP 和 PCALCL 中都将出现 CD30

抗原表达（一种常见的免疫表型标记）并具有极好的预后结果，但在临床表现方面，两者间存在差异。局部类固醇疗法、光动力疗法 (PUVA) 和低剂量叶酸拮抗剂疗法 (每周 10-25 mg) 是目前所有疗法中文档记录最完善的，是针对 LyP 的常用疗法，但采用这些疗法时通常会出现复发，且极少达到持续的完全响应。孤立或局部 PCALCL 患者可采用手术切除和放疗，而化疗则主要用于多病灶或复发患者。在日常报告的描述中，全身性维甲酸，包括蓓萨罗丁、阿法干扰素和沙利窦迈在对其他疗法无响应的多病灶 PCALCL 患者中有有效。多药物化疗只适用于扩散至局部淋巴结之外的皮外肿瘤。<sup>(46,61)</sup>

### 3.2.2 蓓萨罗丁 <sup>(83-85)</sup>

|  |                           |      |    |
|--|---------------------------|------|----|
| 蓓萨罗丁   | 300-400 mg/m <sup>2</sup> | p.o. | 每日 |
| 胶囊每日服用一次，就餐时服用。响应时间一般在 2 个月内。目前还有局部给药型凝胶剂可供选择。 <sup>(83)</sup> |                           |      |    |

### 3.2.3 地尼白介素 (DAB389 IL2) <sup>(86-88)</sup>

地尼白介素 9 或 18 µg/kg/d i.v.(输注 15 至 60 分钟) d 1-5  
每 3 周重复 (治疗最多持续 8 个周期或 6 个月), 给予肾上腺皮质激素预处理。

### 3.2.4 伏立诺他 <sup>(89)</sup>

伏立诺他 400 mg p.o. 每日  
直至疾病恶化或产生不可接受的毒性。

### 3.2.5 罗米地辛 (depsipeptide) <sup>(90,91)</sup>

罗米地辛 14 mg/m<sup>2</sup> i.v. (输注 4 小时) d 1,8,15  
每 4 周重复一次。

### 3.2.6 普拉曲沙 <sup>(92)</sup>

普拉曲沙 30 mg/m<sup>2</sup> i.v. (推注 3-5 分钟) 每周 6 次  
之后停药 1 周, 补充维生素 B12 和亚叶酸。

### 3.2.7 帕比司他 <sup>(93)</sup>

帕比司他 20 mg/d p.o. 每周 3 次  
直至疾病恶化、不耐受或治疗中断。

## 4. 原发性纵膈大 B 细胞淋巴瘤 (94-108)

原发性纵膈大 B 细胞淋巴瘤 (PMLBCL) 是一种罕见的已得到公认的 NHL 实体肿瘤，具有与其他弥漫性大 B 细胞淋巴瘤不同的独特病理学、临床和分子特征，在所有 NHL 病例中只占 2.5%。这是一种快速增生性侵袭性肿瘤，源于胸腺，主要影响年轻患者（年龄中位值为 30 至 35 岁）。关于针对 PMLBCL 患者的最佳疗法，始终存在争议。环磷酰胺、阿霉素、长春花新碱和去氢可的松 (CHOP)（联合或不联合放疗）不足以治疗这种疾病，所获得的治愈率不超过 50% 至 60%。某些研究提示，剂量强化型多药物化疗方案（如 MACOP-B/VACOP-B 或 NHL-15 方案）可获得优越的治疗结果，该方案之后可给予巩固性放疗，特别适用于高复发风险患者。回顾性研究还提示，大剂量疗

法和自体干细胞移植在对一线化疗有响应的患者中用作巩固疗法时，存在潜在收益。最近的一项临床研究证实，周期为 21 天的初始利妥昔单抗-CHOP (R-CHOP) 的毒性低，比 CHOP 更为有效，在 76 名非选择 PMLBCL 患者中，该疗法的治疗结果与其他强度更大的方案相当。

基于上述结果，大部分 PMLBCL 患者似乎可通过 R-CHOP 治愈，无论是否同时给予 RT，该疗法可作为现行治疗标准。另一项随机化临床试验证实，在接受 R-CHOP 治疗后达到完全响应的 PMLBCL 患者中给予辅助局限野放疗 (30 Gy) 仍然是目前针对此类患者最为有效的疗法。

## 5. 原发性中枢神经系统淋巴瘤 (109-142)

### 5.1 一般注意事项 (109-140)

原发性中枢神经系统淋巴瘤(PCNSL) 指局限于脑部、软脑膜或眼部的淋巴瘤，不包含全身性淋巴瘤和全身性淋巴瘤的孤立性 CNS 复发。在所有原发性脑部肿瘤中约占 5%。对于 PCNSL 的发展，先天性或获得性免疫缺陷是唯一已确定的风险因子，人类免疫缺陷病毒(HIV) 感染个体出现这种肿瘤的风险更高。有趣的是，尽管 PCNSL 在 HIV 患者中的发生率在下降，其在免疫活性患者中的发生率却持续上升。过去的 25 年中，PCNSL 患者的疗法始终在不断发展，但目前尚未确定最佳疗法。诊断性立体定向活检仍然是 PCNSL 手术的黄金标准。不过最近获得的数据引发了争议，对这种只包含活检的模式产生了质疑，原因是与次全切除或全

切除患者相比，活检患者的无进展生存时间和总生存时间显著更短。由于早期治疗失败和极差的治疗结果，血脑屏障限制了用于全身性淋巴瘤多种化疗药物在 PCNSL 患者中的使用；因此不应采用标准全身性淋巴瘤方案。全脑照射 (WBRT) 和鞘内疗法的使用尚在发展中，这些疗法通常不用于前沿治疗而是用于治疗某些患者的疾病复发。采用 WBRT 治疗时，应权衡出现认知功能方面潜在的使人衰弱的神经毒性或发生痴呆的风险，尤其是在年龄较大的个体中。基于大剂量叶酸拮抗剂的单纯性化疗方案 (HD-MTX) – 单独使用或合并用药（特别是烷化剂、大剂量阿糖胞苷和利妥昔单抗）及鞘内治疗，迄今为止已带来有希望的生存率和生活质量，这可能是用于延迟或避免放疗的适宜策略。不过目前的 HD-MTX 标准疗法

(同时实施或不实施放疗) 有时侵袭性过高，因此强制要求进行慎重选择，选择的依据为患者年龄、体力状态和适合采用此疗法患者所患的共病。<sup>(109,111,112,114,115,117,119-121,123,126,127,131,132,134,135,137-139)</sup>

破坏血脑屏障和基于动脉内叶酸拮抗剂给药的化疗也已获得与其他 PCNSL 治疗方案相当或优于这些方案的治疗结果。<sup>(110)</sup> 依次实施大剂量化疗（如塞替派、白消安和环磷酰胺合并用药）和自体干细胞移植（同时实施或不实施 WBRT）对于所选的 PCNSL 患者是一种高度有效且安全的疗法。关于其相对于标准化疗的优越性，仍需要进一步研究。<sup>(113,116,122,124,133,136)</sup>

约有 50% 的 PCNSL 患者在诊断和开始治疗的头 12 至 24 个月内出现复发，目前还没有任何标准二线疗法。对于未经照射的患者，WBRT 是一种疗法选

择，而对于在包含 HD-MTX 的一线化疗后经历过持久淋巴瘤缓解的复发患者，则可建议采用 HD-MTX 重新治疗。在之前采用包含放疗的疗法进行管理的患者中采用口服烷化剂替莫唑胺、拓扑异构酶 I 抑制剂拓扑替康或与叶酸拮抗剂相似的抗叶酸剂的挽救化疗，已得到数项前瞻性试验的支持，而联合化疗和大剂量化疗 + 造血干细胞抢救（在年龄较轻的患者中）有效但仍在研究阶段。

免疫疗法，包括鞘内利妥昔单抗给药或采用利妥昔单抗、异环磷酰胺和依托泊苷（R-IE 方案）是顽固性或复发疾病方面另一个活跃的研究领域。<sup>(109,125,128,129,137,140)</sup>

PCNSL 患者年龄的中位值为 65 岁，在此患者群中，应对来自照射和化疗的毒性进行考虑。WBRT 后，在 PCNSL 老年患者中产生神经毒性的风险在统计意

义上显著更高；因此应避免采用 WBRT。一项关于 G-PCNSL-SG-1 试验中接受治疗的老年患者的治疗结果的分析显示，易于 HD-MTX 的化疗在达到完全响应并接受挽救治疗较少的患者中，带来更低的响应率、更高的死亡率和更低的无进展存活率，所有这些都促使 PCNSL 老年患者的预后变差。<sup>(115,118,130)</sup>

## 5.2 大剂量叶酸拮抗剂 + 大剂量阿糖胞苷 <sup>(141)</sup>

|        |                               |                   |       |
|--------|-------------------------------|-------------------|-------|
| 叶酸拮抗剂* | 3500 mg/m <sup>2</sup>        | i.v.              | d 1   |
| 阿糖胞苷   | 2000 mg/m <sup>2</sup> (每日两次) | i.v.<br>(输注 1 小时) | d 2,3 |

每 3 周重复 (4 个疗程)。

\* 0.5 g/m<sup>2</sup> 15 分钟内给药，随后进行 3 小时输注 (3 g/m<sup>2</sup>)。MTX 前后的充分水合、尿液碱化和亚叶酸抢救。

随后实施全脑放疗 (30 Gy 或-对于眼内疾病 - 36 Gy, 每次 1.8 Gy, 每周 5 次)。

## 5.3 G-PCNSL-SG-1 研究 (142)

|        |                              |  |
|--------|------------------------------|--|
| 叶酸拮抗剂* | 4000 mg/m <sup>2</sup> i.v.  | d 1, 每隔 1 周 x 6<br>(输注 4 小时) (第 1、3、5、7、<br>9、11 周)                      |
| 亚叶酸    | 25 mg                        | i.v. 每 6 小时一次,<br>MTX 后 24 小时开<br>始 (第 1、3、5、7、<br>9、11 周)               |
| 异环磷酰胺  | 1500<br>mg/m <sup>2</sup> /d | i.v. d 3-5, 每隔一周 x<br>(输注 3 小时) 6 (第 1、3、5、7、<br>9、11 周)<br>采用硫乙磺酸泌尿系统保护 |

\* 根据肌酐清除情况调整 MTX 剂量。一线化疗的第一个周期开始前 3 天及第一个周期的最迟第 10 天，所有患者每日给予三次迪皮质醇 (8 mg)。

同时实施或不实施全脑疗法 (WBRT) (总剂量为 45 Gy, 分 30 次, 每天 1.5 Gy (周一至周五))。未达到 CR 的被分配至不同时实施 WBRT 的一线化疗组的患者给予 4 个周期的大剂量阿糖胞苷。

|      |                             |                          |
|------|-----------------------------|--------------------------|
| 阿糖胞苷 | 3000 mg/m <sup>2</sup> i.v. | d 1,2<br>(输注 3 小时) 2 次给药 |
|------|-----------------------------|--------------------------|

每 3 周重复。

# 第十三章 阴性费城染色体慢性骨髓增生性肿瘤

## 1. 一般注意事项 (1-20)

原发性骨髓纤维化 (PMF)、特发性血小板增多 (ET) 和真性红细胞增多 (PV) 属于费城染色体 (BCR-ABL) 阴性的慢性骨髓增生性肿瘤 (MPN)。它们是一组白血病前期疾病，特征是一系或多系红系骨髓细胞的异常增生。由于不同的细胞系受到影响，MPN 显示出各种典型的临床和组织学特征。The WHO 分类识别出 7 种实体肿瘤，包括 4 种非白血病肿瘤。<sup>(9)</sup>

### MPN 的 WHO 分类<sup>(17,19)</sup>

- 慢性骨髓性白血病 (CML) (见适应症 5)
- 慢性嗜中性粒细胞白血病 (CNL)
- 真性红细胞增多 (PV)
- 原发性骨髓纤维化 (PMF)
- 特发性血小板增多 (ET)
- 慢性骨髓增生性疾病 (CMPD)，不能分类
- 肥大细胞疾病 (MCD)
- 慢性嗜酸性粒细胞白血病/高嗜酸性粒细胞综合(CEL/HES)

针对 PV 和 ET 的传统疗法是采用抗增生剂（如羟基脲 [HU]）预防血栓性事件并同时给予低剂量阿斯匹林。诸如聚乙二醇干扰素和酪氨酸激酶抑制剂等新药可作为延缓骨髓纤维化或白血病进展的候选药物。PMF 的传统疗法源自临床需求，主要针对贫血和脾肿大。对于 HU 顽固性疾病并发症，可考虑采用放疗（如出现腹水、骨痛和肺动脉高压）、脾切除术（如存在药物难以治疗的脾重大及需要频繁进行红细胞输注）和肝内门静脉分流术（用以缓解门静脉高压）。大部分 PV 或 ET 患者的预期寿命接近正常水平，而其存活结果和生活质量显著差于 PMF 患者，应切记现行疗法仍不充分。目前，异基因干细胞移植仍然是唯一有治愈可能性的疗法，因此存在对姑息疗法的明确需求。（2-4,7,8,10,16,20）

随着 Janus 激酶 2 (JAK2) 细胞质酪氨酸激酶 (JAK2V617F) 的 JH2 区域内 617 点的获得性功能、缬氨酸-苯丙氨酸、突变以及其他 JAK-STAT 激活突变的发现，关于 MPN 的发病机理理解及临床实践已进入靶向疗法阶段。这些突变导致 JAK-STAT (信号转导分子和转录激活子) 信号的组成性活化，且似乎是导致造血生长因子超敏的原因，这些正是 MPN 最常见的特征。事实上所有 PV 患者 (约 95% 至 98%) 和约 60% 的 ET 及 PMF 患者中存在上述突变。JAK 抑制剂已顺利通过临床前试验，早期人体试验已显示出有临床意义的收益。尽管 JAK2 (来他替尼、TG101348) 和 JAK1/2 (Ruxolitinib、CYT387) 抑制剂均可带来这些收益，两组的作用模式（主要是抗克隆活性 vs 抗细胞活素活性）可能存在差异。

基于两项随机化 III 期试验 (COMFORT-I 和 COMFORT-II) 的结果, FDA 已授予 Ruxolitinib 上市批准, 用于治疗中风险或高风险骨髓纤维化患者, 包括 PMF、PV 后和 ET 后。其他研究性疗法, 包括新的免疫调节药物 pomalidomide 和雷帕霉素哺乳动物靶点抑制剂依维莫司, 目前已进入 MPN 临床试验阶段。<sup>(1,4-6,11-16,18)</sup>

## 2. 原发性骨髓纤维化 (PMF) (慢原发性骨髓纤维化性、发生化生的骨髓纤维化、特发性骨髓外化生)<sup>(3,21-49)</sup>

### 2.1 一般考虑事项<sup>(3,21-49)</sup>

PMF 是一种临床病理学实体肿瘤, 特征为源自干细胞的克隆骨髓增生、无效性红细胞生成、增大脾脏、肝脏中或其他非典型部位的髓外造血、骨髓纤维化和骨

硬化。严重的脾肿大还可导致显著的红细胞及血小板扣留，进而使已存在的由骨髓机能减退导致的血细胞减少进一步恶化。患者的存活时间更短，且其生活质量受到进行性贫血、显著肝脾肿大和严重的全身症状（包括恶病质）的影响。PMF 是一种不常见的疾病，发生率估算值为十万人中 0.5 至 1.5 人，患者年龄中位值为 67 岁。<sup>(27,44)</sup>

目前 PMF 的预测基础是动态 IPSS+ 模型，这种模型采用 8 种关于差存活结果的独立预测指标，包括患者年轻（超过 65 岁）、全身症状、血红蛋白计数、白细胞计数和循环原始细胞。如存在 0、1、2 或 3 及 $\geq 4$  个不良因素，则依次表示低、中-1、中-2 和高风险疾病，存活时间中位值分别为约 15.4 年、6.5 年、2.9 年和 1.3 年。上述信息被用于为患者个体制定

根据风险调整的治疗策略，相关策略可能包括只进行观察、传统或研究性药物疗法、减低或传统强度调节异基因干细胞移植(allo-SCT)、脾切除或放疗。<sup>(25,40-42)</sup>

现行 PMF 传统疗法的关注点是缓解症状，其对存活结果并没有影响。上述疗法包括红细胞输注和采用雄性激素、肾上腺皮质激素或促红细胞生成因子治疗贫血。只进行观察就足以控制无症状低/中-1 风险疾病。对于有症状的中-1 或中-2 风险疾病，采用传统或试验性药物疗法是合理的；而 allo-SCT 对于存在 ASXL1 或其他预测性不良突变的患者而言是一种可接受的疗法选择。增生性外周症状可采用 HU(建议初始剂量 30 mg/kg，每周两次，维持剂量 500 mg/d)、阿那格雷或阿法干扰素(特别适用于 <45 岁的患者)进行治疗。脾切除和低剂量放疗被用

于治疗药物难以治疗的脾肿大。放疗还被用于治疗非肝脾髓外造血、PMF 相关性肺动脉高压和四肢骨痛。<sup>(3,22,26,34,40,41,45)</sup>

作为治愈的先决条件，达到组织学和血液学完全缓解只可能在采用 allo-SCT 时实现。标准剂量调节方案与相对较高的移植相关性死亡率相关，但采用减低强度调节方案时，有报告称治疗相关性死亡率出现实质性降低。当向某个特定患者推荐移植疗法时，应对照相当高的手术风险权衡治愈前景。通常向年龄低于 50 岁、具有中风险及高风险特征的患者或预期存活时间短于 5 年的 50-60 周岁的患者推荐移植疗法。

自体移植还曾被作为潜在疗法进行评价。这种手术不太可能治愈疾病，但可能具有治标作用。<sup>(3,21,28,29,32,33,40,49)</sup>

数种新的治疗策略正处于研究阶段，包括来那度胺和泊马度胺、信号转导抑制剂、纤维增生抑制剂、组蛋白去乙酰化酶抑制剂 givinostat 和 pracinostat、及选择性小分子 JAK2 抑制剂（如 TG101348）和 JAK1/2 抑制剂（如 Roxolitinib）。最近的一份关于 107 名中-2 或高风险骨髓纤维化的患者中的长期跟踪结果的报告证实，长期 Ruxolitinib (INCB018424) 疗法与患者中更好的治疗结果有关，患者的总存活率达到 69%，且 Ruxolitinib 疗法可能改变疾病的临床病程。在另一项双盲随机化 III 期试验(COMFORT-I)中，Ruxolitinib 通过降低脾脏大小、改善使人衰弱的骨髓纤维化相关性症状并改善总存活结果（与安慰剂相比）在中-2 或高风险骨髓纤维化患者中带来显著的临床收益。上述发现显示，Ruxolitinib 是针对骨髓纤维化的一种有效

疗法。 (23,24,26,30,31,35-39,43,46-48)

## 2.2 Ruxolitinib <sup>(30,47)</sup>

Ruxolitinib 15 或 20 mg (每日两次) p.o. 每日

Ruxolitinib 起始剂量取决于基线血小板计数：15 mg，每日两次，针对血小板计数  $100\text{-}200 \times 10^9/\text{L}$  的患者；20 mg，每日两次，针对血小板计数  $>200 \times 10^9/\text{L}$  的患者。

## 3. 特发性血小板增多 (ET) <sup>(3,50-75)</sup>

### 3.1 一般考虑事项 <sup>(3,50-68)</sup>

特发性血小板增多(ET)是一类骨髓增生性肿瘤，主要的特征是血小板增多。ET 已确定的特征是在未接受过治疗的患者中血小板计数持续升高至  $600000/\mu\text{l}$  及异常的巨核细胞增生。其他疾病特征包括白细胞增多、脾肿大、血小板出血性并发症、血管运动障碍、搔痒以及疾病进展至急性骨髓样白血病或骨髓纤维化的风险低。<sup>(67)</sup>

约三分之一的患者在确诊时并没有症状且未接受过治疗，他们可能在数年内

不出现任何并发症。目前对于需要干预的患者的治疗是一种折中方案，一方面要预防与 ET 相关的血栓性和出血性并发症，另一方面要避免出现长期毒性。在低风险患者中作为血栓症主要预防措施的抗血小板疗法可能降低 JAK2 阳性 ET 患者的静脉血栓发生率以及具有心血管相关性风险因子的患者的动脉血栓发生率。在剩余的低风险患者，观察法可能就足够了。

(50,52,55)

减瘤术 + HU 一经问世就被作为高血栓症风险患者的治疗首选。出于某些关于其提高白血病转化风险的潜在作用的担忧，不再建议在年轻的低血栓症风险患者中采用 HU。最近非诱变药物（如阿法干扰素/聚乙二醇阿法干扰素和适用于年轻患者及在 HU 难以治疗或不耐受患者中作为二线疗法的阿那格雷的问世，加上

对阿斯匹林等抗凝集药在微血管缺血性事件中的作用的认知，使疗法选择范围得以扩展。单独给予低剂量高三尖杉酯碱可在高风险 ET 患者中获得客观的短期疗效，可在 HU 或阿法干扰素治疗无效或不耐受患者中用作 ET 治疗的二线药物。一项随机化临床试验证实，与羟基脲 + 阿斯匹林相比，采用阿那格雷 + 阿斯匹林治疗的患者中，动脉血栓、重大出血和骨髓纤维化转化的发生率更高，但静脉血栓发生率则出现降低。最近的一项前瞻性随机化非劣性 III 期研究 (ANAHYDRET) 显示，阿那格雷作为选择性血小板降低药物，就在之前未接受过治疗的高风险 ET 患者中预防血栓性并发症而言，不比羟基脲更差。<sup>(3,52-54,56-60,64-66)</sup>

在各种骨髓增生性肿瘤中，ET 是年轻女性中最为流行的一种，这一人群由于

其生育潜力构成一个特殊的患者组。在这类患者中已证实存在更高的发生母儿并发症的风险。最常见的妊娠相关性合并症为妊娠早期自然流产。反复流产、胎儿生长受限、死产和胎盘早剥发生频率较低。在怀孕患者中，建议采用风险导向性管理法：低风险女性在整个孕期给予低剂量阿斯匹林并在产后给予预防性低分子量肝素 (LMWH)，在高风险病例中，可能需要在整个孕期给予 LMWH 和/或给予阿法干扰素。<sup>(55,68)</sup>

Allo-SCT 对于选出的晚期 ET 患者是一种治愈性疗法。根据最近的一项回顾，超过 45% 的由于 ET 接受过移植（采用清髓性调整方案）的患者（年龄中位值为 49 岁）实现长期无进展存活。<sup>(51,62)</sup>

新的治疗方法不断涌现，目前 JAK2 抑制剂、组蛋白去乙酰化抑制剂和新一代

抗凝血剂正处于各自不同的临床研发阶段。<sup>(61,63)</sup>

### 3.2 羟基脲 <sup>(57,69,70)</sup>

|     |            |      |            |
|-----|------------|------|------------|
| 羟基脲 | 通常为 500 mg | p.o. | 每日 2 至 3 次 |
|-----|------------|------|------------|

### 3.3 阿那格雷 <sup>(57,71,72)</sup>

|      |   |
|------|---|
| 阿那格雷 | 初始剂量 0.5mg p.o. 每日 2 或 4 次或 1.0 mg p.o. 每日 2 次，应持续至少 1 周。剂量随后应进行必要的调整，以将血小板计数维持在 600000/ml 以下 |
|------|---|

### 3.4 阿法干扰素 <sup>(73,74)</sup>

|     |                                       |      |    |
|-----|---------------------------------------|------|----|
| 干扰素 | 2-5x 10 <sup>6</sup> U/m <sup>2</sup> | s.c. | 每日 |
|-----|---------------------------------------|------|----|

### 3.5 聚乙二醇阿法干扰素 (PEG) <sup>(75)</sup>

|     |            |      |    |
|-----|------------|------|----|
| PEG | 初始剂量 90 µg | s.c. | 每周 |
|-----|------------|------|----|

## 4. 真性红细胞增多症 (PV) <sup>(3,51,52,62,67,73,75-93)</sup>

### 4.1 一般考虑事项 <sup>(3,51,52,62,67,75-85)</sup>

真性红细胞增多症 (PV) 是一种罕见的血液肿瘤，其特征是多能骨髓祖细胞的克隆增生，进而导致红系细胞的异常生

成和红细胞总量增加。通常，发病年龄中位值为 60 岁。红细胞增多症是目前已知的最为突出的临床表现，也是导致 PV 最严重的合并症（如血栓风险升高和异常出血）的原因。预后结果与血栓症风险和疾病进展密切相关；因此治疗的目的是最大限度减少凝血功能障碍性合并症并预防白血病转化。<sup>(76,79,81)</sup>

PV 的治疗目标是短期内降低发生血管性事件的风险同时最大限度减少发生急性骨髓性白血病的风险和长期骨髓纤维化风险。低风险患者应采用抽血和低剂量阿斯匹林进行治疗。欧洲白血病网络工作组建议的红细胞比容的积极目标为：男性，≤45%；女性，≤42%，不过尚无支持该建议的可靠证据。在关于低剂量阿斯匹林用于真红细胞增多的欧洲合作组 (ECLAP) 双盲安慰剂对照随机化临床试

验中，评估了在 PV 患者中给予低剂量阿斯匹林 (100 mg 每日) 的疗效和安全性。细胞毒性疗法的适应人群为高风险患者，首选药物为羟基脲。由于其诱变性和致白血病性，放射性磷 ( $^{32}\text{P}$ ) 或烷化剂减瘤目前只限于在年龄低于 70 岁的患者中使用。新的治疗选择，如阿法干扰素或聚乙二醇阿法干扰素、JAK2 抑制剂和伊马替尼，目前应专供所选的病例使用。初步数据提供了支持关于清髓性疗法+allo-SCT 可能在所选的晚期 PV 患者中具有治愈性的某些证据。<sup>(3,51,52,62,67,75,77,78,80-85)</sup>

## 4.2 羟基脲 <sup>(86-88)</sup>

|     |              |                    |
|-----|--------------|--------------------|
| 羟基脲 | 如 25 mg/kg/d | 直至 CR，随后给予低剂量维持治疗* |
|-----|--------------|--------------------|

在年龄 >65 岁的患者中，只适用于复发较快的病例。

\*如 10 至 15 mg/kg/d。<sup>(86)</sup>

## 4.3 阿法干扰素 <sup>(73,89-91)</sup>

干扰素 初始剂量如  $3 \times 10^6$  IU s.c. 每周 3 次

尤其是在较为年轻的患者中 (<60-65 岁)。

## 4.4 聚乙二醇阿法干扰素 (PEG) <sup>(75,92)</sup>

PEG 初始剂量 90  $\mu\text{g}$  s.c. 每周

持续 2 周 (剂量递增 (每 2 周一次, 如不产生毒性) 递增至 135  $\mu\text{g}/\text{周}$ , 如无血液学反应, 递增至 180  $\mu\text{g}/\text{周}$ )。<sup>(92)</sup>

## 4.5 阿那格雷 <sup>(93)</sup>

阿那格雷 初始剂量 0.5 mg p.o. 每日 4 次或 1.0 mg p.o. 每日 2 次, 应持续至少 1 周。剂量随后应进行必要的调整, 以将血小板计数维持在 600000/ml 以下。

用于降低大幅上升的血小板计数。与附加措施相结合, 用以控制红细胞生成和粒细胞生成。

# 第十四章 肛门癌

## 1. 一般考虑事项<sup>(1-46)</sup>

肛门癌可以发生在粘膜覆盖的肛管或更远的上皮覆盖的肛缘。治疗策略取决于肿瘤眼神的范围和组织学类型。

肛缘肿瘤的治疗与皮肤癌类似。小病灶可以局部切除，而较大病灶的治疗主要放疗（或化疗、放疗联合）为主。**肛管肿瘤中，约有 80% 为鳞状细胞癌。**<sup>(14)</sup>

肛门癌出现前，一般会出现高级别的肛门上皮内肿瘤，这在人体免疫缺陷病毒阳性 (HIV+)、与男性发生性关系的男性中比较普遍。高风险患者可能会从筛查中获益。最明显的表现是直肠出血，这在患者中所占比例接近 50%。20% 的患者在陈述时没有任何症状。肛门癌的临床分期需要进行数字式直肠检查，并对胸部、腹

部和骨盆进行正电子发射断层扫描 / 计算机断层扫描。<sup>(4,36)</sup>

**美国癌症联合委员会 (AJCC) 肛管癌的分期** (改编自 36)

| 分期      | 肿瘤     | 淋巴结         | 远处转移   |
|---------|--------|-------------|--------|
| 第 0 期   | 原位性肿瘤  | 无局部淋巴结转移    | 无远处转移  |
| 第 I 期   | 肿瘤 1   | 无局部淋巴结转移    | 无远处转移  |
| 第 II 期  | 肿瘤 2、3 | 无局部淋巴结转移    | 无远处转移  |
| 第 III 期 |        |             |        |
| 肝缘      |        |             |        |
|         | 肿瘤 4   | 无局部淋巴结转移    | 无远处转移  |
|         | 任何肿瘤   | 局部淋巴结转移 1   | 无远处转移  |
| 肛管      |        |             |        |
| A       | 肿瘤 1-3 | 局部淋巴结转移 1   | 无远处转移  |
|         | 肿瘤 4   | 无局部淋巴结转移    | 无远处转移  |
| B       | 肿瘤 4   | 局部淋巴结转移 1   | 无远处转移  |
|         | 任何肿瘤   | 局部淋巴结转移 2-3 | 无远处转移  |
| 第 IV 期  | 任何肿瘤   | 任何局部淋巴结转移   | 远处转移 1 |

放化疗成效显著，仍是主要的治疗方法。对于小病灶患者，在非手术管理失败后，出于姑息治疗目的，手术切除肛管癌仍不失为一种选择。<sup>(3,5,6,12,14,21,34,42,45)</sup>

对于>3-4 cm 晚期局部疾病，同步放

化疗已经成为一种治疗选择，可以治愈大部分患者并保留肛门括约肌的功能。<sup>(28)</sup> 20世纪 70 年代 Nigro<sup>(31)</sup> 在外放射治疗与 5-氟尿嘧啶 (5-FU) 联合丝裂霉素化疗基础上，首先进行了这种联合模式治疗。而后放疗的剂量也从 Nigro 的 30 Gy 增加至 45-50 Gy 甚至更多。<sup>(7)</sup> 随机试验正在评价顺铂在新辅助、同步和辅助治疗中的作用。但迄今为止，诱导化疗 (RTOG 98-11, ACCORD 03) 和采用 5-氟尿嘧啶/顺铂 (ACT II) 的维持化疗均未能进一步改善 5-氟尿嘧啶 / 丝裂霉素同步放化疗的疗效。<sup>(18,20,35)</sup>

试点 II 期研究通过在放化疗和维持化疗中结合三种细胞毒性药物 (5-氟尿嘧啶、丝裂霉素 C 和顺铂)，开展长期研究，虽然现实出有利的结果，但这三种药物方案的显著毒性和低依从性，使其不适合用

于 III 期进一步试验。<sup>(38)</sup> 最近的研究也开始对增加放疗强度进行评估，试图降低放疗导致的长期毒性。<sup>(9-11,15,21,27,29,32,37)</sup>

首次英国癌症研究联合会肛门癌试验 (ACT I) 对患者随机给予单一放疗或 5-氟尿嘧啶 / 丝裂霉素 C 并用的放化疗，支持性证据显示可扪及淋巴结以及男性作为 LRF 和总生存期 (OS) 的预后因素，而血红蛋白水平较低和白细胞计数较高，分别被确定为影响 ACD 和 OS 的预后因素。<sup>(19)</sup>

HIV + 患者肛门上皮内肿瘤和鳞状细胞癌的发生率升高，但这并未被作为一种 AIDS 相关肿瘤而报告。近期的一篇评论证明，在 1980-2005 年间，美国肛门癌发病率升高，是受到男性 HIV 传染的影响，而与女性 HIV 感染无关。引入高活性抗逆转录病毒治疗(HAART)后，研究显示，

HIV 阳性患者可接受标准化疗，临床结果与 HIV 阴性患者相似。但根据近期的比较研究结果，患肛门鳞状细胞癌的 HIV 感染患者对放化疗表现出耐受力受损、存活率降低，并且与未感染患者相比，局部功能衰竭的发生率较高。<sup>(2,8,17,26,29,30,39-41,46)</sup>

人乳头状瘤病毒 (HPV) 感染是肛门上皮内肿瘤的显著明显因素，而肛管和/或肛周 HPV 感染可能为潜在、隐性，或临床明显表现为肛门尖锐湿疣。因为与 HPV 感染密切相关，目前已有预防性 HPV 疫苗可以应用，有可能预防大多数肛门癌和癌前病变。<sup>(16,29,36)</sup>

肛门癌中腺癌的行为和治疗方法类似于直肠癌。与处于相同期别鳞癌组织类型及相似治疗方案的患者相比，接受明确放化疗的患者的盆腔疾病和远端转移率较高，因此需要开发新的治疗策略。<sup>(18,25)</sup>

患有转移性疾病的患者预后较差，5年的中位整体生存率，男性为 10%，女性为 20%。肝是肛门鳞状细胞癌远端转移的最常见部位。有限的公布数据显示用化疗法治疗转移性肛门癌。顺铂和 5-氟尿嘧啶是唯一被大量刊登的参考治疗方案，除若干非随机 II 期试验，过去二十年在该领域没有真正的进展。其他临床试验正在评估卡培他滨、伊立替康和奥沙利铂与放疗并用，治疗局部晚期疾病方面的作用。最近的研究数据确认了对具有 5-氟尿嘧啶和顺铂抗药性的转移性肛门癌患者每周施用紫杉醇的作用。

基于西妥昔单抗对其他原发部位的鳞状细胞癌的功效，似乎在评估抗表皮生长因子抑制剂对肛门鳞状细胞癌的作用方面，存在临床依据。<sup>(1,10,13,21-24,33,36,37,43,44)</sup>

## 2. 放化疗联合治疗 (47-56)

### 2.1 基于 5-氟尿嘧啶 + 丝裂霉素的方案 (47-53)

5-氟尿嘧啶 1000 mg/m<sup>2</sup>/d i.v. (持续输注) d 1-4, 29-32

丝裂霉素 10 mg/m<sup>2</sup>\* i.v. (大剂量输注) d 1, 29

并用

放疗 45-59.4 Gy (每周 1.8 Gy/日 x 5, 持续 5-6.5 周)

\*每个疗程不超过 20 mg。

或 (50)

5-氟尿嘧啶 750 mg/m<sup>2</sup>/d i.v. (持续输注) d 1-5, 29-33

丝裂霉素 15 mg/m<sup>2</sup> i.v. d 1

并用

放疗 45 Gy (每周 1.8 Gy/日 x 5, 持续 5 周)

或 (51,52)

5-氟尿嘧啶 750 mg/m<sup>2</sup>/d i.v. (持续输注) d 1-5\* 或

1000 mg/m<sup>2</sup>/d i.v. (持续输注) d 1-4\*

丝裂霉素 12 mg/m<sup>2</sup> i.v. d 1

并用

放疗 45 Gy (分 20-25 次, 持续 4-5 周)

\*放疗最后一周, 使用无丝裂霉素的 5-氟尿嘧啶作为第二疗程。

## 或<sup>(53)</sup> 第一阶段

|        |                         |                |        |
|--------|-------------------------|----------------|--------|
| 5-氟尿嘧啶 | 200 mg/m <sup>2</sup> d | i.v.(持续输注)     | d 1-26 |
| 丝裂霉素   | 10 mg/m <sup>2</sup>    | i.v.           | d 1    |
| 放疗     | 36 Gy                   | 分 20 次，持续 26 天 |        |

## 间隔 16 天后，第二阶段

|        |                         |                |        |
|--------|-------------------------|----------------|--------|
| 5-氟尿嘧啶 | 200 mg/m <sup>2</sup> d | i.v.(持续输注)     | d 1-17 |
| 丝裂霉素   | 10 mg/m <sup>2</sup>    | i.v.           | d 1    |
| 放疗     | 直到 23.4 Gy              | 分 13 次，持续 17 天 |        |

## 2.2 基于顺铂+丝裂霉素<sup>(54)</sup>

### 第一阶段

|      |                      |                 |                |
|------|----------------------|-----------------|----------------|
| 顺铂   | 25 mg/m <sup>2</sup> | i.v.            | d 1, 8, 15, 22 |
| 丝裂霉素 | 10 mg/m <sup>2</sup> | i.v.            | d 1            |
| 放疗   | 36 Gy                | 4 周中 20 个部分的总剂量 |                |

### 间隔 2 周后，第二阶段

|      |                      |                   |              |
|------|----------------------|-------------------|--------------|
| 顺铂   | 25 mg/m <sup>2</sup> | i.v.              | d 43, 50, 57 |
| 丝裂霉素 | 10 mg/m <sup>2</sup> | i.v.              | d 43         |
| 放疗   | 23.4 Gy              | 2.5 周中 13 个部分的总剂量 |              |

## 2.3 基于 5-氟尿嘧啶 + 顺铂的方案 (55,56)

|        |                          |            |                   |
|--------|--------------------------|------------|-------------------|
| 5-氟尿嘧啶 | 250 mg/m <sup>2</sup> /d | i.v.(持续输注) | 每周 5 天, 持续<br>6 周 |
| 顺铂     | 4 mg/m <sup>2</sup> /d   | i.v.       | 每周 5 天, 持续<br>6 周 |
| 放疗     | 55 Gy                    |            | 6 周中 30 个部分的总剂量   |

或 (56)

|        |                          |            |            |
|--------|--------------------------|------------|------------|
| 5-氟尿嘧啶 | 200 mg/m <sup>2</sup> /d | i.v.(持续输注) | 每天, 持续 6 周 |
| 顺铂     | 80mg/m <sup>2</sup>      | i.v.       | d 1, 21    |
| 放疗     | 36-59.4 Gy               | 1.8Gy/d    | 片段的总剂量     |

## 3. 挽救化疗 (57)

例, FUP

|        |                           |            |       |
|--------|---------------------------|------------|-------|
| 5-氟尿嘧啶 | 1000 mg/m <sup>2</sup> /d | i.v.(持续输注) | d 1-5 |
| 顺铂     | 100 mg/m <sup>2</sup>     | i.v.       | d 2   |

每 4 周重复。

# 第十五章 胆道癌

## 1. 一般注意事项<sup>(1-43)</sup>

胆道癌罕见，约占所有胃肠道恶性肿瘤的 4%。包括胆囊癌和胆管系统肿瘤（胆管癌、肝内胆管癌）。就诊的中间年龄为 70 岁，男女比例为 1.5：1。组织学上，95% 的胆管癌都是腺癌。<sup>(12,24)</sup>

无论是胆囊癌，还是胆管癌（肝内、肺门周围和远端），都可以根据美国癌症联合委员会（AJCC）/国际抗癌联合会（UICC）的 2010 年 TNM 分期标准来进行分期。根据 Bismuth-Corlette 分期标准，肝门型胆管癌（Klatskin 肿瘤）的临床分期以肝管的介入为准。<sup>(10,12,28)</sup>

## 胆囊癌的分期（示例）<sup>(12)</sup>

| 分期      | 肿瘤       | 淋巴结         | 远处转移   |
|---------|----------|-------------|--------|
| 第 0 期   | 原位性肿瘤    | 无局部淋巴结转移    | 无远处转移  |
| 第 I 期   | 肿瘤 1     | 无局部淋巴结转移    | 无远处转移  |
| 第 II 期  | 肿瘤 2     | 无局部淋巴结转移    | 无远处转移  |
| 第 III 期 |          |             |        |
|         | A 肿瘤 3   | 无局部淋巴结转移    | 无远处转移  |
|         | B 肿瘤 1-3 | 局部淋巴结转移 1   | 无远处转移  |
| 第 IV 期  |          |             |        |
|         | A 肿瘤 4   | 局部淋巴结转移 0-1 | 无远处转移  |
|         | B 任何肿瘤   | 局部淋巴结转移 2   | 无远处转移  |
|         | 任何肿瘤     | 任何局部淋巴结转移   | 远处转移 1 |

胆道肿瘤为侵袭性肿瘤，预后较差。只有不到 <50% 的患者有机会接受手术切除，这是唯一可能获得治愈的方法，手术效依赖于仔细的技术和患者筛选。资料表明，肝移植可是某些联合新辅助放化疗的患者长期生存。<sup>(1,36,37)</sup> 但即便某些患者接受了大型手术，胆囊癌患者的 5 年生存率为 5%-10%，胆管癌患者为 10%-40%。手术后化疗或放疗的作用仍然是有争议的，初步的证据显示胆囊癌患者（非胆管

癌患者) 可能会从系统性辅助治疗中获益。最近的一项元分析支持使用辅助疗法(化疗、放疗或两者联合)治疗胆道癌。虽然与单纯手术相比,任何辅助治疗对总生存期没有显著改善,但对淋巴结阳性疾病和R1 疾病则表现出最大效益。

(2,4,8,12,15,19,24,26,29,33,34,38)

对于晚期无法切除的患者或复发的胆道癌患者来说,姑息治疗选择是很有限的。如技术上允许,置入内假体(支架)的方法是胆管癌患者的选择之一。但是,这一方法并不能改变肿瘤的生长和患者的生存。最近一些令人鼓舞的研究结果显示,对无法切除的胆管癌患者进行光动力治疗(PDT)可能会使患者在生存和生活治疗方面获益。

PDT 治疗采用新的光敏剂 — 他拉泊芬钠,与传统抗癌药物联合治疗,如吉

西他滨和奥沙利铂，对治疗晚期胆管癌患者的细胞坏死、凋亡和抑制细胞生长的改变表现出最佳协同效应。<sup>(2,3,12,29-31,42)</sup>

姑息化疗或放疗对胆道癌患者的治疗效果有限。目前针对化疗方法的运用，开展了若干项研究，包括 5-氟尿嘧啶、丝裂霉素 C、叶酸拮抗剂、阿霉素、顺铂或新型抗癌分子，如吉西他滨、卡培他滨、奥沙利铂和伊立替康。通过使用传统的化疗方法，响应率从 10% 增至 40%。使用靶向治疗药物，如表皮生长因子受体(EGFR) 酪氨酸激酶抑制剂 — 厄洛替尼，以及血管内皮生长因子抑制剂 — 贝伐单抗，有一定的治疗前景。丝裂原活化蛋白激酶 MEK1/2 抑制剂 — 司美替尼，对转移性胆道癌患者表现出有意义的活性和可接受的耐受性，需要进一步的临床评估。胆道癌的进一步改善可通过基于生

物标志物和添加生物制剂的个性化疗法实现。以 EGFR 为靶标的单克隆抗体帕尼单抗联合化疗，作为一线疗法，在治疗野生型 KRAS 基因不可切除的胆道癌方面具有可行性。尽管存在这一令人鼓舞的数据，但仍需为胆道癌患者改善治疗选择。

(2,5-7,9,11-18,20,21,23-25,27,29,32,35,39,41,43)

最近一项评估吉西他滨联合或不联合顺铂治疗晚期或转移性胆管癌患者的多中心、随机 III 期试验 (UK ABC-02) 的结果显示，联合治疗具有明确的生存优势，而不具有明显的临床毒性，有可能成为胆管癌的标准治疗方案。在对胆道癌患者进行的若干 II 期临床试验中，吉西他滨和奥沙利铂联合治疗已经表现出抗肿瘤活性和良好的耐受性。另外，当吉西他滨联合顺铂或奥沙利铂治疗不适用时，应考虑单用 5-氟尿嘧啶或吉西他滨。最近的

一项针对转移性胆道癌患者的 III 期临床研究结果表明，向吉西他滨与奥沙利铂中添加厄洛替尼，具有抗肿瘤活性，可能是一种治疗选择，对于胆管癌患者尤其如此。<sup>(12,22,24,40)</sup>

## 2. 单药化疗 <sup>(44-51)</sup>

### 2.1 吉西他滨 <sup>(44-48)</sup>

吉西他滨 800-1000 mg/m<sup>2</sup> i.v. (输注 30 分钟) \* d1, 8, 15  
每 4 周重复 <sup>(45-48)</sup> 随后为 15 天的休息期。 <sup>(44)</sup>  
\* 或以每分钟 10 mg/m<sup>2</sup> 的固定剂量率。 <sup>(44,46)</sup>

### 2.2 5-氟尿嘧啶 <sup>(49,50)</sup>

例如

5-氟尿嘧啶 500 mg/m<sup>2</sup>/d i.v. d 1-5\* 或  
600 mg/m<sup>2</sup> i.v. d 1, 8, 15,...

\* 每 4 周重复。

### 或高剂量 5-氟尿嘧啶 <sup>(49)</sup>

5-氟尿嘧啶 3000 mg/m<sup>2</sup> i.v. d 1, 8, 15,  
(输注 24 小时) 22, 29, 36

每 7 周重复 (6 周治疗后，休息一周)。

## 或 5-氟尿嘧啶/亚叶酸钙 (50)

|         |                       |                |  |
|---------|-----------------------|----------------|--|
| 左旋亚叶酸钙* | 200 mg/m <sup>2</sup> | i.v. (输注 2 小时) | d 1  |
| 5-氟尿嘧啶  | 400 mg/m <sup>2</sup> | i.v. (大剂量输注)   | d 1 与<br>2400mg/ m <sup>2</sup> i.v. (输注 46 小时) d 1 开始 |

每 2 周重复。

\* 或 d+左旋亚叶酸钙 400 mg/m<sup>2</sup>

## 2.3 欧洲紫杉醇 (51)

|       |                       |                |     |
|-------|-----------------------|----------------|-----|
| 欧洲紫杉醇 | 100 mg/m <sup>2</sup> | i.v. (输注 1 小时) | d 1 |
|-------|-----------------------|----------------|-----|

每 3 周重复。

## 3. 联合化疗 (40,52-64)

### 3.1 吉西他滨 + 顺铂 (40,52)

|      |                        |                   |  |
|------|------------------------|-------------------|--|
| 吉西他滨 | 1000 mg/m <sup>2</sup> | i.v.(输注 30-60 分钟) | d 1  |
| 顺铂   | 70 mg/m <sup>2</sup>   | i.v. (输注 2 小时)    | d 1 或<br>25 mg/m <sup>2</sup> i.v. (输注 2 小时) d 1,8 |

每 3 周重复。

### 3.2 吉西他滨 + 5-氟尿嘧啶输注 (53)

|        |                          |                |            |
|--------|--------------------------|----------------|------------|
| 吉西他滨   | 900 mg/m <sup>2</sup>    | i.v.(输注 30 分钟) | d 1, 8, 15 |
| 5-氟尿嘧啶 | 200 mg/m <sup>2</sup> /d | i.v. (持续输注)    | d 1-21     |

每 4 周重复。

### 3.3 吉西他滨 + S-1<sup>(54-56)</sup>

|      |   |                |                       |
|------|---|----------------|-----------------------|
| 吉西他滨 | 1000 mg/m <sup>2</sup>                        | i.v.(输注 30 分钟) | d1, 8*, 或<br>d1, 15** |
| S-1  | 30 或 40 mg/m <sup>2</sup> p.o.<br>(b.i.d) *** |                | d1-14                 |

\* 每 3 周重复。<sup>(54,56)</sup>

\*\* 每 4 周重复。<sup>(55)</sup>

\*\*\* S-1 的剂量根据体表面积 (BSA) 计算，方法如下：

BSA < 1.25 m<sup>2</sup>, 60 mg/天； 1.25 m<sup>2</sup> ≤ BSA < 1.5 m<sup>2</sup>, 80 mg/天

BSA ≥ 1.5 m<sup>2</sup>, 100 mg/天。<sup>(54)</sup>

BSA < 1.25 m<sup>2</sup>, 80 mg/天； 1.25 m<sup>2</sup> ≤ BSA < 1.5 m<sup>2</sup>, 100 mg/天；

BSA ≥ 1.5 m<sup>2</sup>, 120 mg/天。<sup>(55)</sup>

### 3.4 吉西他滨 + 卡培他滨<sup>(57-59)</sup>

|      |   |        |
|------|---|--------|
| 吉西他滨 | 800 或 1000mg/m <sup>2</sup> i.v. (输注 30 分钟) | d 1, 8 |
| 卡培他滨 | 650mg/m <sup>2</sup> (b.i.d) p.o.           | d1-14  |

每 3 周重复。

### 3.5 吉西他滨 + 奥沙利铂<sup>(60,61)</sup>

|      |                              |                  |     |
|------|------------------------------|------------------|-----|
| 吉西他滨 | 1000mg/m <sup>2</sup>        | i.v. (输注 100 分钟) | d 1 |
| 奥沙利铂 | 100mg/m <sup>2</sup> (b.i.d) | i.v. (输注 2 小时)   | d 2 |

每 2 周重复（直至疾病恶化或产生无法接受的毒性）。

或<sup>(61)</sup>

|      |                       |                 |         |
|------|-----------------------|-----------------|---------|
| 吉西他滨 | 1000mg/m <sup>2</sup> | i.v. (输注 30 分钟) | d 1, 15 |
| 奥沙利铂 | 85mg/m <sup>2</sup>   | i.v. (输注 2 小时)  | d 1, 15 |

每 4 周重复（直至疾病恶化或产生无法接受的毒性）。

### 3.6 卡培他滨 + 顺铂 <sup>(62)</sup>

|      |                                    |                        |
|------|------------------------------------|------------------------|
| 卡培他滨 | 1000mg/m <sup>2</sup> (b.i.d) p.o. | d 1-14                 |
| 顺铂   | 30mg/m <sup>2</sup>                | i.v. (输注 60 分钟) d 1, 8 |

每 3 周重复。

### 3.7 ECF <sup>(63)</sup>

|        |                      |             |     |
|--------|----------------------|-------------|-----|
| 泛艾霉素   | 50mg/m <sup>2</sup>  | i.v.        | d 1 |
| 顺铂     | 60mg/m <sup>2</sup>  | i.v.        | d 1 |
| 5-氟尿嘧啶 | 200mg/m <sup>2</sup> | i.v. (持续输注) | 每天* |

每 3 周重复。

\* 持续 24 周。

### 3.8 PEFG <sup>(64)</sup>

|        |                         |                |        |
|--------|-------------------------|----------------|--------|
| 顺铂     | 40mg/m <sup>2</sup>     | i.v.           | d 1    |
| 泛艾霉素   | 40mg/m <sup>2</sup>     | i.v.           | d 1    |
| 5-氟尿嘧啶 | 200mg/m <sup>2</sup> /d | i.v. (持续输注)    | d 1-28 |
| 吉西他滨   | 600 mg/m <sup>2</sup>   | i.v. (输注 1 小时) | d 1, 8 |

每 4 周重复（最多 6 个周期）。

## 4. 光动力治疗 <sup>(65)</sup>

|   |        |      |             |
|---|--------|------|-------------|
| 光敏剂   | 2mg/kg | i.v. | 激光照射前 48 小时 |
| 在激光照射（波长 630 nm，照射剂量 180 J/cm <sup>2</sup> ，即 0.241 W/cm <sup>2</sup> 持续 750 秒）前 48 小时给予光敏剂。注射后，患者需要在暗室里停留 3-4 天，再逐渐接受光线。 |        |      |             |

# 第十六章 脑肿瘤（颅内肿瘤）

## 1. 一般考虑事项 (1-120)

脑肿瘤是一组异质性恶性肿瘤，每一种均有其自身的病理学特征、肿瘤生物学、治疗响应、解剖学位置和诊断年龄。对于儿童而言，脑肿瘤是第二大常见肿瘤疾病，而成人患初期脑肿瘤的病例罕见，占所有恶性肿瘤的不到 2%。脑癌的病源各不相同。可能包括：中枢神经系统 (CNS) 细胞，如星形胶质细胞、少突胶质细胞、神经元、室管膜细胞和脑膜细胞，在转化时，分别发生星形细胞瘤、少突神经胶质瘤、神经母细胞瘤、室管膜瘤和脑膜瘤。在所有颅内肿瘤中，神经上皮肿瘤最为常见，占 CNS 病变的 60% 以上。其他病变包括脑膜肿瘤 (30%)、颅内和脊髓神经肿瘤 (7%-8%)、CNS 淋巴瘤 (4%) 以及生殖细胞肿瘤 (约占 1%)。脑癌与 CNS 以外的

癌症有不同的分类，因为血脑屏障 (BBB) 将其与一般的免疫监视区分开来。它还包括了最初发生于脑以外部位的 CNS 原发性肿瘤（如转移瘤）。<sup>(36,63,115)</sup>

按照世界卫生组织 (WHO) 建立的国际标准，为脑肿瘤进行分类。最近修订的 WHO CNS 肿瘤分类制定于 2007 年，列出了 120 多种肿瘤类型和组织学亚型。首先根据组织病理学表象为脑肿瘤分类，这种分类依据是组成细胞类型和生长规律的特性。这种组织病理学诊断对临床医师具有重要意义，以选择最适合的治疗方法，为疾病的风险采取个性化的治疗强度。<sup>(12,36,53)</sup>

WHO 分类还建立了分级制度，作为肿瘤等级的标准，用于预测肿瘤的生物行为、治疗响应和临床效果。分子遗传学改变和增殖、患者年龄和神经系统状态、肿

瘤位置以及外科切除的范围，是预测治疗响应和效果的其他因素。平均而言，WHO II 级肿瘤患者一般生存时间超过 5 年，而 III 级病变患者生存时间只有 2 到 3 年。WHO IV 级肿瘤一般可迅速致命（生存期 <1 年），生存率受有效辅助治疗方案的影响很大。<sup>(36)</sup>

#### 部分中枢神经系统肿瘤的组织学分类\*

| 实体              | WHO 分级        |
|-----------------|---------------|
| <b>神经上皮组织肿瘤</b> |               |
| • 星形细胞瘤         |               |
| - 毛细胞型星形细胞瘤     | I             |
| - 弥漫性星形细胞瘤      | II            |
| - 多形性黄色星形细胞瘤    | II            |
| - 间变性星形细胞瘤      | III           |
| - 胶质母细胞瘤        | IV            |
| <b>实体</b>       | <b>WHO 分级</b> |
| • 少突胶质细胞肿瘤      |               |
| - 少突神经胶质瘤       | II            |
| - 间变性少突神经胶质瘤    | III           |
| • 少突星形细胞肿瘤      |               |
| - 少突星形细胞瘤       | II            |
| - 间变性少突星形细胞瘤    | III           |

|                        |        |  |
|------------------------|--------|--|
| • 室管膜肿瘤                |        |  |
| - 室管膜下室管膜瘤             | I      |  |
| - 粘液乳头状室管膜瘤            | I      |  |
| - 室管膜瘤                 | II     |  |
| - 间变性室管膜瘤              | III    |  |
| • 脉络丛肿瘤                |        |  |
| - 脉络丛乳头状肿瘤             | I      |  |
| - 非典型性脉络丛乳头状瘤          | II     |  |
| - 脉络丛癌                 | III    |  |
| • 其他神经上皮肿瘤             |        |  |
| - 第三脑室脊索样胶质瘤           | II     |  |
| - 血管中心性胶质瘤             | I      |  |
| • 神经元和混合神经元胶质肿瘤        |        |  |
| - 神经节细胞瘤               | I      |  |
| - 神经节胶质瘤               | I      |  |
| - 间变性神经节胶质瘤            | III    |  |
| - 胚胎发育不良性神经上皮肿瘤 (DNET) | I      |  |
| - 神经细胞瘤                | II     |  |
| • 松果体区肿瘤               |        |  |
| - 松果体细胞瘤               | I      |  |
| - 成松果体细胞瘤              | IV     |  |
| - 松果体区乳头状肿瘤            | II/III |  |
| • 胚胎性肿瘤                |        |  |
| - 髓母细胞瘤                | IV     |  |
| - 幕上原始神经外胚层肿瘤 (cPNET)  | IV     |  |
| - 非典型畸胎样 / 横纹肌样瘤       | IV     |  |

## 脑膜肿瘤

- 脑膜细胞瘤
  - 脑膜胶质瘤 I
  - 非典型性脑膜胶质瘤 II
  - 间变性脑膜胶质瘤 III
  - 血管外皮细胞瘤 II
  - 间变性血管外皮细胞瘤 III
  - 血管母细胞瘤 I
- 间叶组织肿瘤
- 原发性黑素细胞病变
- 其他与脑膜相关的肿瘤

## 头颅和椎旁神经肿瘤

- 神经鞘瘤 I
- 神经纤维瘤 I
- 恶性外周神经鞘肿瘤 (MPNST) II-IV

## 淋巴瘤和造血系统肿瘤

## 生殖细胞肿瘤

## 鞍区肿瘤

## 转移性肿瘤

\* 根据世界卫生组织分类修订<sup>(36,53)</sup>

**1.1 神经胶质肿瘤 (1,3,4,6-10,13,14,16,17,19,20, 22  
-29, 31,32,34-37,42,43,46-50,54,55,58,59,61,64,66,69-72, 76,77,  
80-83,85,86,88,90,95,96,99-103,105, 106,109-112,114,116,119)**

**成人弥漫性低级别神经胶质瘤**

(LGG) 为扩散性脑瘤，放射表现为缓慢而持续增大，并发生间变性转化。它包括 WHO I 级或 II 级星形细胞瘤、少突神经胶质瘤和少突星形细胞瘤，约占弥漫性胶质瘤的 25%。大多数 LGG 发生在 30 到 45 岁之间的年轻成年群体。低级别星形细胞瘤和低级别少突神经胶质瘤在可能的情况下应接受手术切除治疗。如果能完全切除，无症状患者仅需密切随访。完全 / 次全切除手术可改善患者的癫痫发作症状、无进展生存期 (PFS) 和总生存期 (OS)，同时降低了恶性的危险。辅助放疗的作用仍存在争议。早期术后放疗可延长无进展生存期，但不能延长总生存期，而且在所有危险群体中，它的使用率有所下降。在放疗后复发以及手术后作为初始治疗的情况下，化疗可能有助于降低大面积放疗引起迟发神经毒性的风险。一些病

例研究和最近一项针对 17 名患者的回顾性研究表明，基于替莫唑胺的新辅助化疗还可用于降低肿瘤体积/渗透，从而提高手术的可靠性，但必须长期随访，并对更多人群开展试验。<sup>(8,9,26,70,83,88,95,102,112)</sup>

LGG 患者中，约有 80% 会出现癫痫。多数患者接受抗惊厥药单药疗法；但许多患者需要多种药物治疗，仅抗癫痫药物难以控制发作。几项报告表明，口服烷化剂替莫唑胺与癫痫频率降低有关，同时抗癫痫药物与替莫唑胺联合，可提高癫痫的治疗效果。<sup>(90)</sup>

成人高级别神经胶质瘤 (HGG)、间变性星形细胞瘤 (WHO III 级) 和胶质母细胞瘤 (GBM, WHO IV 级) 是最常见、致命性最强的原发性 CNS 肿瘤。GBM 主要发生在平均诊断年龄 64 岁的老年群体中，间变性星形细胞瘤则发生在 45 岁左

右的年轻患者中。尽管最近对这种肿瘤的病例和分子特征的了解出现进展，但预后仍然较差。虽然在过去四十年间，生存时间中间值从 8 个月增加到 15 个月左右，但至今仍无治疗方法。在极少的情况下，GBM 患者生存超过 3 年，这些患者被称为 GBM 长期生存者。HGG 有多种不同的治疗方法，包括手术后行放疗和化疗。多种治疗方法至今仍是该病的主要治疗。某些情况下，不可能完全切除，可将放疗作为初始治疗。放疗总剂量一般为 60 Gy，分割剂量为 1.8-2.0 Gy。研究显示，高剂量的放射 ( $>60$  Gy) 可更为有效地控制肿瘤，但代价是产生放射性坏死等辐射相关副作用，且不能增加生存获益。对于高龄患者或体力状况差的患者，可采用短程低分割放疗（如 34 Gy、10 个片断剂量或 40 Gy、15 个片断剂量），以减少病人的负荷。

和不便，改善生活质量。<sup>(3,7,17,54,58,76,85,99,105)</sup>

过去的几年中，替莫唑胺 (TMZ) 很大程度上改变了 HGG 患者的预期寿命：放疗同期联合替莫唑胺和放疗后替莫唑胺辅助治疗，是当前 18-70 岁适合根治性治疗患者的标准疗法 (ECOG 0-1)。其他情况（即，ECOG2，仅活检，年龄 > 70 岁及中级别神经胶质瘤）下，也可考虑单独化疗（通常使用 TMZ）。DNA 修复酶 O-6- 甲基鸟嘌呤 -DNA 甲基转移酶 (MGMT) 的表观遗传失活似乎是一个较强的结果预测标志物。对于肿瘤无 MGMT 启动子甲基化的患者，与化疗同步还是作为放疗后辅助，至今仍无定论。尽管有了 TMZ 的参与，仍需要研发更有效、更安全的化疗药物。放疗前在切除区域植入手术后局部化疗浸膜（“卡莫司汀聚合物”）显示出一定的获益。此外，越

越来越多的数据提示，在某些高级别神经胶质瘤患者中，应用包括手术和放疗的多学科治疗手段中，亚硝氮芥 (BCNU) 植入物与 TMZ 的联合优于二者之一的单独使用。但最近公布的数据显示，在标准治疗（手术后以 TMZ 作辅助放化疗）中加入 BCNU 植入膜剂，与标准治疗相比，并没有显著改善初诊 GBM 患者的结果。证据显示，有些信号转导途径的改变，预示着肿瘤的恶化，因而对分子靶标剂（如抗表皮生长因子 (EGF) 受体和抗血管内皮生长因子 (VEGF) 信号）展开了更多试验。在最近的一项单臂 II 期临床研究中，VEGF 单克隆抗体贝伐单抗，结合放疗和 TMZ 治疗后，初诊 GBM 患者表现出无进展生存率增加，但总体生存率没有改善。  
(4,14,19,23,34,35,46-50,54,71,77,82,96,99,100,111)

与其他胶质瘤（如星形细胞瘤和室管

膜瘤）相比，少突神经胶质瘤的临床进展较缓慢，并且表现出化学敏感性。少突胶质细胞瘤约占所有胶质肿瘤的 5%-6%，大部分肿瘤发生于 40 至 50 岁期间。WHO 将少突神经胶质瘤划分为高分化肿瘤（WHO II 级）和间变性肿瘤（WHO III 级）。少突神经胶质瘤的分子分析显示，因染色体 1p 和 19q 的联合缺失而表现出独特的遗传模式。手术、放疗及化疗均用于治疗间变性少突胶质细胞肿瘤，但最佳治疗方法尚不明确，尤其是手术的时间和程度，以及术后的最佳治疗顺序。完全切除仍是治疗中的一个主要步骤，手术切除的程度是一个重要的预后性变量。放射治疗肿瘤学组织 (RTOG) 9402 和欧洲癌症研究和治疗组织 (EORTC) 26951 的长期随访数据研究表明，与早期放疗，甚至肿瘤复发时的挽救化疗相比，早期甲基苄

肼、洛莫司汀和长春花新碱 (PCV) 化疗与放疗联合，对染色体 1p19q 联合缺失的间变性少突胶质细胞肿瘤患者带来总体生存时间的显著改善。因此，对于这一患者群体，仅采用化疗已经不再是一种充分的治疗方法。

该数据证实 1p19q 等位基因缺失可作为区别无染色体变化肿瘤的预测标志物。然而，在最初治疗 1p19q 联合缺失的间变性少突胶质细胞肿瘤患者时，是否采用前期化疗、省略或延迟放疗，以避免放疗导致的晚期神经毒性，以及是否使用毒性更低的替莫唑胺取代长春花新碱，仍需进一步的研究来回答。<sup>(27,36,59,61,64,99,109,110)</sup>

虽然手术切除实现进展，使用放疗以及改进型药物治疗，提高了中级别生存率，但复发性或顽固神经胶质肿瘤的治疗方式仍极为有限；复发性神经胶质肿瘤的标

准治疗仍有争议。再治疗可采用立体定向放疗（多联合化疗）、再切除联合光动力治疗、放射免疫治疗和替莫唑胺，或全身和局部化疗，包括使用低剂量化疗抗血管生成（也称为节拍化疗）来抑制内皮细胞功能从而抑制新血管的形成。贝伐珠单抗<sup>±</sup>伊立替康的治疗已经观察到有较高的响应率、无进展生存期的延长、总生存期的中度获益及糖皮质激素使用的减少；FDA 最近批准将贝伐珠单抗用于复发性 GBM 的治疗。一项 II 期研究的最新数据显示，每日 TMZ 和每两周的贝伐珠单抗联合治疗，有一定的活性且耐受性良好。然而，本研究得出的结果不如贝伐珠单抗单药疗法研究以及伊立替康和贝伐单抗联合治疗研究中观察到的结果好。鉴于 VEGF 抑制剂有力的抗渗透性效果，最新实施的神经肿瘤影像学评估 (RANO)，可

以更好地评估胶质母细胞瘤患者的响应。在新的靶向药物中，西地尼布（针对 PDGF 受体、C-kit 和所有的血管内皮生长因子受体亚型的口服酪氨酸激酶抑制剂），Trabedersen（TGF- $\beta$ 2 抑制剂）、西仑吉肽（整合素  $\alpha v\beta 3/5$  信号的抑制剂）和伏立诺他（组蛋白脱乙酰基酶 [HDAC] 抑制剂）在多项临床实践中，展示出对复发性疾病的获益，并可延长无进展生存时间 (PFS)。此外，各种多激酶抑制剂（如舒尼替尼、索拉非尼、帕唑帕尼、瓦他拉尼、凡德他尼、卡博替尼）、哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mTOR)（如雷帕霉素、西罗莫司、依维莫司、雷帕霉素）、微管蛋白(如, 帕土匹龙)、HDAC(如帕比司他)、蛋白酶体（如硼替佐米）和 c-MET（如利妥木单抗，PF02341066）目前正在进行临床前和临床试验。基因治疗和溶瘤病毒仍

有待进行最终的关键临床试验。免疫治疗目前专注于使用专门致敏树突状细胞或特定肽免疫，这是专门针对表皮生长因子受体 vIII 变种的疫苗接种策略。有了以上进展，未来对于携带特定信号缺陷的胶质母细胞瘤患者，可能出现更为有效和成功的个性化治疗方案。<sup>(1,6,10,13,20,22,24,25,28,29,31,32,42, 55,66,69,72,80,81,86,99,103,106,114,116,119)</sup>

**室管膜下巨细胞星形细胞瘤 (SEGA)** 是一种生长缓慢的良性神经上皮肿瘤 (WHO I 级)，约 20% 的结节性硬化症 (TSC) 患者会出现这种肿瘤。这些肿瘤位于侧脑室的内壁，一般会在 30 岁前显现。如不加干预，SEGA 通常持续缓慢生长数周至数月，恢复或稳定增长的几率极小。

极少情况下，SEGA 会出现与实质浸润或广泛瘤周水肿相关的恶化，这种肿瘤也可长在非典型的位置，如松果体或下丘

脑区域。神经外科切除术是目前的标准治疗。虽然可以治疗，但并非所有 SEGA 适于安全和完整切除。伽马刀立体定向放射外科治疗提供了另一种治疗选择，但响应率极不稳定，支持疗效的数据有限。最近的临床研究表明，mTOR 抑制剂（如依维莫司）可使并发结节性硬化症的 SEGA 部分恢复，并为此类肿瘤提供神经外科以外的可接受替代方案。<sup>(16,36,37,43,101)</sup>

## 1.2 室管膜肿瘤 <sup>(33,38,52,68,92,97)</sup>

室管膜瘤是一种生长缓慢、来源于神经外胚层的罕见肿瘤，约占所有神经胶质瘤的 5%-6%，占所有成人原发性颅内肿瘤的 2.5%。WHO 将其分类为粘液乳头状室管膜瘤和室管膜下室管膜瘤（I 级）、室管膜细胞瘤（II 级）和间变性室管膜瘤（III 级）。室管膜瘤可发生在任何年龄段；但存在 2 个特别的发病高峰：一个

为 14 岁之前，第二个为 35 至 45 岁之间。治疗方法包括手术和放疗，但化疗的使用仍有争议。初诊为室管膜瘤的最佳治疗手段为完全切除。术后放疗可用于高度恶性的室管膜瘤，也可用于部分或未完全切除的低度恶性室管膜瘤（可通过术后增强磁共振 (MR) 来证实）。体积较小的残余肿瘤可以行累及野放疗，如果在术后检查发现转移病灶，则需要进行全脑全脊髓照射。经 MRI 证实为根治切除的患者，可视个体情况，明确复发后再行放疗。累及野照射的建议剂量，低度恶性 (II 级) 为 45-54 Gy，高度恶性室管膜瘤 (III 级) 为 54-60 Gy。化疗被广泛用于发病较迅速的儿童群体，而对于成人群体的意义也逐渐彰显。但没有证据表明术后化疗能改善预后。复发性室管膜瘤常见，且预后非常差。只要可能，应尽量完全手术切除。复

发病灶的放疗可产生一些较小的受益，而化疗（基于铂类、依托泊苷、亚硝脲或替莫唑胺）偶尔会带来肿瘤的缓解，但对患者最终的结果并没有好处。最近，环磷酰胺、顺铂和贝伐单抗化疗方案的节拍用药，在治疗难治间变性室管膜瘤方面呈现显著疗效，并准备进一步研究。细胞毒性化疗混合制剂，经常出现杂乱而令人失望的结果，因此研究的重点已经转向靶向药物对室管膜瘤的治疗。迄今，治疗室管膜瘤最新的临床应用途径是表皮生长因子受体-2 (HER2)。目前正在进行拉帕替尼的临床试验，包括可逆酪氨酸激酶抑制剂 EGFR-1 和 HER2 酪氨酸激酶。

### 1.3 脉络丛肿瘤 <sup>(11,120)</sup>

脉络丛肿瘤 (CPT) 是少见的脑室肿瘤，来源于脉络丛上皮细胞，仅占所有颅内肿瘤的 0.4% 到 0.6%。原发性脉络丛

肿瘤可分为：脉络丛乳头状瘤(CPP, WHO I 级)、非典型性 CPP (WHO II 级) 和脉络丛癌 (CPC, WHO III 级)。手术是成功治疗 CPT 成年患者的关键。完全清除肿瘤，很可能治疗多数患者。可用根治性手术治疗非典型 CPP，但复发率非常高。值得注意的是，因患者极可能患血管肿瘤，无法控制术中出血，因此完全切除有风险。大量患者在 CPT 手术后，必需采取分流程序：根治性手术切除后，如果是 CPC，可以采取辅助放疗，但如果是 CPP，应采取观望。

## 1.4 脑膜瘤 (2,18,57,67,74,79,87,91,113,118)

脑膜瘤是成人中最常见的原发性脑肿瘤之一 (13%-30%)，而且经常见于老年患者。从组织学上看，表现为各种亚型肿瘤：多为良性 (80%，WHO I 级)、生长缓慢的病变，但少数被归类为非典型性

(10%-15%，WHO II 级)或恶性(2%-5%，WHO III 级)。对于 I 级、II 级和 III 级脑膜瘤，5 年总体生存率分别为 92%、78% 和 47%。脑膜瘤通常并发神经系统疾病，降低生活质量，复发时尤其如此。手术仍然是脑膜瘤患者的主要治疗方式。当良性脑膜瘤可完全切除时，手术切除即可治愈。常规体外放射治疗或立体定向放射治疗可用于经过选择的接受次全切除术、出现复发、非典型性或间变性脑膜瘤的患者。高级别的脑膜瘤有在根治性手术和放疗后复发的趋势。目前，对于手术和放疗后复发的脑膜瘤患者，仍无有效的治疗方法。采用细胞毒性剂(例如，TMZ、伊立替康)化疗、羟基脲和激素治疗(他莫昔芬，米非司酮)对于复发或进行性疾病效果有限。生长抑素类药物(奥曲肽)可能具有治疗作用。目前正主要针对接受过大量前期治

疗的患者进行若干项临床试验，以明确最优前景的备选药物的疗效；血小板源生长因子 (PDGF) 受体靶向疗法(伊马替尼)，以及抗血管生成药物（舒尼替尼、瓦他拉尼、贝伐单抗）为治疗首选。

## 1.5 原发性中枢神经系统淋巴瘤

详细信息请见“恶性肿瘤疗法选择时间表”，第 17 版，“第 1 部分：血液恶性肿瘤”第 12 章，特别是 12.5 “原发性中枢神经系统 NHL (PCNSL)”。

## 1.6 原发性颅内生殖细胞肿瘤<sup>(15,45,65)</sup>

原发性颅内生殖细胞肿瘤 (ICGCT) 一般位于大脑的松果体和鞍上区。它们的组织学分类为：生殖瘤、绒毛膜上皮癌畸胎瘤、胚胎癌、卵黄囊瘤以及恶性混合性生殖细胞肿瘤。ICGCT 很少见，尤其是在成人群体中，但对治疗很敏感。在未进

行成人随机研究的情况下，诊断评估和治疗的建议以儿童研究和睾丸 GCT 的推断为依据。

单纯的生殖肿瘤对放疗和/或化疗高度敏感，无需手术即可治愈。如若复发，可通过放疗和化疗结合挽救患者。非生殖细胞肿瘤性生殖细胞肿瘤对化学物质高度敏感，应采用基于顺铂的引导化疗（请见第二十四章 2.2），然后辅以巩固性放疗。ICGCT 需要进行准确的术前诊断，才能决定适当的治疗方式。

## 1.7 脑转移 (5,21,30,39-41,44,51,56,60,62,73,75,78,84,89, 93, 94,98,104,107,108,117)

脑转移 (BM) 是成人群体中最常见的颅内肿瘤。高达 40% 的癌症患者会发生脑转移，是发病率与死亡率的主因。患者的流行病学特征发生显著变化，包括脑

转移并发肿瘤的发病率增加，如肺癌（40%-50%）、乳腺癌（15%-25%）或黑色素瘤（5%-20%），而且经常出现其他原发性实体肿瘤，如肾癌、大肠癌和卵巢癌。随着手术和放疗技术的提高，脑转移患者的标准治疗日益优化，对预后因素的界定也更为明确，由此可更加准确地筛选患者。全身治疗方面的进展，连同手术切除、放射外科和全脑放疗（WBRT）的合理利用，均有助于提高长期和中等生存患者的数量。传统的手术治疗在明确诊断、指导后续治疗选择和解除脑转移产生的致命的并发症方面是有益的。放疗一直以来是脑转移治疗的主要手段。放射手术被认为是放疗的重大进步，可能成为可接受的替代外科手术切除的治疗方法。数目有限的脑转移灶放射手术治疗或手术后辅助全脑放疗可减少颅内复发和神经死亡，但不能

改善功能独立的持续时间和延迟总生存。内科治疗一般使用糖皮质激素治疗。全身化疗（包括 TMZ、拓扑异构酶抑制剂和抗代谢药）、生物制剂及治疗增敏剂（如莫特沙芬钆和乙丙昔罗）的使用，也正在探索之中。治疗硬膜外转移灶时，在手术直接解除脊髓周围压迫后，可采用局部照射。软脑膜转移灶的治疗通常需要较大病灶或症状病灶的局限野放疗、脑脊液(CSF) 内和全身化疗。大剂量全身化疗的使用可免去脑脊液内化疗。脑脊液内药物治疗主要使用三种化疗药物（即叶酸拮抗剂、阿糖胞苷和噻替派）中的一种，这些药物有多种给药方式，即可通过鞘内或脑室内给药。

为了改善脑转移的预防和治疗，提高对脑转移病理的认识，开发分子靶向药物颇有前景。靶向疗法可用于脑转移的治疗

或预防。大型临床试验的数据表明，抗血管生成剂不会增加脑内出血的风险。

抗-VEGF 单克隆抗体贝伐单抗，正在对源自非小细胞肺癌 (NSCLC)、乳腺癌和黑色素瘤的脑转移进行临床试验。舒尼替尼在治疗肾细胞癌脑转移方面颇有前景。EGFR 抑制剂吉非替尼和厄洛替尼，对激活 EGFR 突变的非小细胞肺癌脑转移有一定的活性。对于患有脑转移的 HER-2 阳性乳腺癌患者，拉帕替尼与卡培他滨联合治疗的效果尤为突出。BRAF V600E 突变黑色素瘤脑转移，会对特定的抑制剂（如危罗菲尼）产生响应。免疫调节剂易普利姆玛也对黑色素瘤脑转移有积极疗效。总之，用新型制剂（如西地尼布、拉帕替尼、伏立诺他和帕唑帕尼）预防脑转移（主要或次要）是颇具吸引力的疗法。

## 2. 神经胶质肿瘤 (54,121-155)

### 2.1 单药疗法 (54,121-143)

#### 2.1.1 替莫唑胺 (54,121-132)

替莫唑胺 150-200 mg/m<sup>2</sup>d p.o. d 1-5

每 4 周重复 (最多 6 周期<sup>(54)</sup>)。

或 (128)

替莫唑胺 100 mg/m<sup>2</sup>d\* p.o. d 1-7

每 2 周重复。

\* 用于 65 岁以上的患者。

或 (129-132)

替莫唑胺 75 mg/m<sup>2</sup>d p.o. x 7 d/wk 持续 6 周

并用

化疗 2 Gy/d x 5 d/wk (总剂量: 60 Gy) 持续 6 周

接着

替莫唑胺 150-200 mg/m<sup>2</sup>d p.o. d 1-5

每 4 周重复, 共 6 个周期

#### 2.1.2 亚硝基脲 (133-137)

BCNU (卡莫司汀), 如: (133,134)

BCNU 200 mg/m<sup>2</sup> i.v. d 1

每 8 周重复一次（共 6 个周期），加化疗。

## ACNU（尼莫斯汀），如：<sup>(135-137)</sup>

|      |                          |      |     |
|------|--------------------------|------|-----|
| ACNU | 80-100 mg/m <sup>2</sup> | i.v. | d 1 |
|------|--------------------------|------|-----|

每 5-8 周重复。

2 周期 ACNU（在 d1 和 d36）同步化疗 (60 Gy)，继以辅助 ACNU (80 mg/m<sup>2</sup>) 治疗，每 8 周一次（最长 12 个周期）。<sup>(137)</sup>

### 2.1.3 间质化疗 <sup>(138-141)</sup>

3.85% BCNU（聚苯丙生 20, Gliadel<sup>®</sup>）  
浸渍的可生物降解聚合物植入术腔。

### 2.1.4 贝伐单抗 <sup>(142,143)</sup>

|      |          |      |     |
|------|----------|------|-----|
| 贝伐单抗 | 10 mg/kg | i.v. | d 1 |
|------|----------|------|-----|

每 2 周重复（直至疾病恶化或产生无法接受的毒性）。

## 2.2 联合疗法 <sup>(109,126,142,144-153)</sup>

### 2.2.1 PCV <sup>(109,126,144-150)</sup>

例如

|       |                                   |      |        |
|-------|-----------------------------------|------|--------|
| CCNU  | 110 mg/m <sup>2</sup>             | p.o. | d 1    |
| 甲基苄肼  | 60 mg/m <sup>2</sup> /d           | p.o. | d 8-21 |
| 长春花新碱 | 1.4 mg/m <sup>2</sup> （最大剂量 2 mg） | i.v. | d 8,29 |

每 6-8 周重复（6 个周期）。

## 或 (148,149)

|       |                         |      |        |
|-------|-------------------------|------|--------|
| CCNU  | 130 mg/m <sup>2</sup>   | p.o. | d 1    |
| 甲基苄肼  | 75 mg/m <sup>2</sup> /d | p.o. | d 8-21 |
| 长春花新碱 | 1.4 mg/m <sup>2</sup>   | i.v. | d 8,29 |

每 6-8 周重复 (多达 4-6 个周期)。

## 或 (150)

|       |                                   |      |        |
|-------|-----------------------------------|------|--------|
| CCNU  | 100 mg/m <sup>2</sup>             | p.o. | d 1    |
| 甲基苄肼  | 100 mg/m <sup>2</sup> /d          | p.o. | d 1-10 |
| 长春花新碱 | 1.5 mg/m <sup>2</sup> (最大剂量 2 mg) | i.v. | d 1    |

每 6 周重复 (最多 12 个疗程)。放疗完成后 3 到 4 周，开始化疗第一疗程。

## 2.2.2 ACNU + 替尼泊昔 (151)

|      |                         |      |       |
|------|-------------------------|------|-------|
| ACNU | 90 mg/m <sup>2</sup>    | i.v. | d 1   |
| 替尼泊昔 | 60 mg/m <sup>2</sup> /d | i.v. | d 1-3 |

每 6 周重复 (4-5 个周期)。

## 2.2.3 贝伐单抗 + 伊立替康 (142,152,153)

|       |                       |                 |       |
|-------|-----------------------|-----------------|-------|
| 贝伐单抗  | 10 mg/kg              | i.v.            | d 1   |
| 伊立替康* | 340 mg/m <sup>2</sup> | i.v. (输注 90 分钟) | d 1 或 |
|       | 125 mg/m <sup>2</sup> | i.v. (输注 90 分钟) | d 1   |

每 2 周重复。

\* 服用或未服用酶诱导性抗癫痫药物患者分别按 340mg/m<sup>2</sup> 和 125 mg/m<sup>2</sup> 用药。

## 2.3 室管膜下巨细胞性星形细胞瘤 (154,155)

### 2.3.1 依维莫司 (154,155)

依维莫司 3 或 4.5 mg/m<sup>2</sup> \* p.o. 每日

\* 作为起始剂量；随后调整使全血谷浓度介于 5-15 ng/ml。

## 3. 脑转移 (156,157)

化疗敏感性肿瘤的脑转移可以用对颅外疾病同样有效的方案治疗。参见：如乳腺癌脑转移的建议（第四章 5.1）以及恶性黑色素瘤脑转移的建议（第三十章 8）。

### 替莫唑胺 (156)

替莫唑胺 150 mg/m<sup>2</sup>/d p.o. d 1-7,15-21

每 4 或 5 周重复

### 或 替莫唑胺和同步放疗 (157)

替莫唑胺 75 mg/m<sup>2</sup>/d p.o. 放疗期间和  
200 mg/m<sup>2</sup>/d p.o. d 1-5\*

\* 每 4 周重复（同步化放疗后最多 6 个周期）。

协同放疗包含 40 Gy 片段剂量传统外放射 (2 Gy x 5 d/wk 持续 4 周)。

# 第十七章 乳癌

## 1. 一般注意事项 (1-228)

乳腺癌目前是女性最常见的癌症，也是全球女性癌症死亡的主要因素，2008年新诊断的乳腺癌为140万例（占所有癌症病例的23%），在所有癌症死亡中占14%（458,400例）。发达国家的发病率显然比欠发达国家较高（分别为71.7/100,000和29.3/100,000），而死亡率则分别为17.1/100,000和11.8/100,000。随着乳腺摄影筛查的采用和人口老龄化的发展，发病率日益增加；绝经后激素替代疗法、西式饮食、肥胖症和吸烟饮酒均导致了乳腺癌发病率不断上升。五年相对生存期估值，从非洲部分地区的12%，到美国、澳大利亚和加拿大的近90%，这一差异与早期发现、治疗服务渠道和文化障碍均有关系。近几十年来，较发达地区乳

腺癌生存期的改观，归因于引进乳腺摄影并将其用于以人群为基础的筛查，以及系统性辅助疗法的应用。预期未来全球乳腺癌的开支，将受到亚洲各地日渐增长的“西方化”生活方式所导致发病率激增的影响。<sup>(4,115,225)</sup>

从组织学和分子水平来看，乳腺癌是一种异质性疾病。在临床实践中，四种主要的乳腺癌亚型影响治疗决定：雌激素受体 (ER) 阳性和人表皮生长因子受体-2 (HER2) 阴性的低或中等分化级别、ER 阳性和 HER2 阴性高分化级别、HER2 阳性和三阴性乳腺疾病 (ER 阴性、孕激素受体 [PgR] 阴性和 HER2 阴性)。原发性乳腺癌病例中，约有 20% 会出现 HER2 蛋白过表达或基因扩增。最近对集体数据的评估，支持将 HER2 阳性乳腺癌至少划分为两种独立的实体，并以 ER

状态进行区分。根据疾病的分期、生物学情况以及患者的特征，乳腺癌的治疗包括手术、放疗、激素治疗、细胞增殖抑制药物和生物治疗。通常是采用各种方案和顺序联合的多学科治疗方法。<sup>(83,217,219)</sup>

美国癌症联合委员会 (AJCC) TNM 系统是确定乳腺癌预后的应用最广泛的分期系统。术前疾病相关的分期方法包括：临床 TNM 分期、针芯活检并出具有关组织学类型和分级的病理学报告、腋窝淋巴结针刺细胞学检查（若临床或超声检查怀疑出现受累）以及通过免疫组化或荧光原位杂交 (FISH)/显色原位杂交 (CISH) 测试确认 ER、PgR 和 HER 2 受体状态。另外，若不计划开展系统性治疗，可以在最后的手术标本中对这些生物标记物进行评估。<sup>(4,185,223)</sup>

# 美国癌症联合委员会 (AJCC) 分期系统 - 1988 和 2010 对 乳腺癌的病例分期标准：分期分组 (更新自 196)

| 分期      |          | 1988          |               | 2010     |                 |
|---------|----------|---------------|---------------|----------|-----------------|
| 第 0 期   |          | 原位性<br>肿瘤     | 无局部淋巴<br>结转移  | 无远处转移    | 原位性<br>肿瘤       |
| 第 I 期   | a        | 肿瘤 1          | 无局部淋巴<br>结转移  | 无远处转移    | 肿瘤 1            |
|         | b        |               |               |          | 肿瘤 0            |
|         |          |               |               |          | 局部淋巴结<br>转移 1mi |
|         |          |               |               |          | 肿瘤 1            |
|         |          |               |               |          | 局部淋巴结<br>转移 1mi |
| 第 II 期  | a        | 肿瘤 0          | 局部淋巴结<br>转移 1 | 无远处转移    | 肿瘤 0            |
|         |          | 肿瘤 1          | 局部淋巴结<br>转移 1 | 无远处转移    | 肿瘤 1            |
|         |          | 肿瘤 2          | 无局部淋巴<br>结转移  | 无远处转移    | 肿瘤 2            |
|         | b        | 肿瘤 2          | 局部淋巴结<br>转移 1 | 无远处转移    | 肿瘤 2            |
|         |          | T3            | 无局部淋巴<br>结转移  | 无远处转移    | 肿瘤 3            |
| 第 III 期 | a        | 肿瘤 0          | 局部淋巴结<br>转移 2 | 无远处转移    | 肿瘤 0            |
|         |          | 肿瘤 1          | 局部淋巴结<br>转移 2 | 无远处转移    | 肿瘤 1            |
|         |          | T2            | 局部淋巴结<br>转移 2 | 无远处转移    | 肿瘤 2            |
|         |          | T3            | 局部淋巴结<br>转移 1 | 无远处转移    | 肿瘤 3            |
|         |          | T3            | 局部淋巴结<br>转移 2 | 无远处转移    | 肿瘤 3            |
|         | b        | 肿瘤 4          | 任何局部淋<br>巴结转移 | 无远处转移    | 肿瘤 4            |
|         |          | 任何<br>肿瘤      | 局部淋巴结<br>转移 3 | 无远处转移    | 肿瘤 4            |
|         |          |               |               |          | 局部淋巴结<br>转移 2   |
|         | c        |               |               | 任何<br>肿瘤 | 局部淋巴结<br>转移 3   |
| 第 IV 期  | 任何<br>肿瘤 | 任何局部淋<br>巴结转移 | 远处转移 1        | 任何<br>肿瘤 | 任何局部淋<br>巴结转移   |
|         |          |               |               |          | 远处转移 1          |

## 1.1 乳腺癌的预防

根据 ASCO 风险降低更新工作小组的建议，它莫西芬可以使妇女乳腺癌的 5 年发生风险降低 1.66% 以上。多个安慰剂对照的临床试验表明，雷洛昔芬也能有效降低绝经后妇女浸润性乳腺癌的发生风险。在一项比较性研究中，对于有浸润性和非浸润性乳癌高危因素的绝经后妇女，雷洛昔芬所提供的保护小于它莫西芬，但是雷洛昔芬的风险-获益更优，可以降低原位癌的发生风险。其他的选择性雌激素受体调节剂 (SERM)，如拉索昔芬、阿佐昔，在旨在预防妇女骨质疏松性骨折的临床试验中，也对乳腺癌呈现一定的预防效果。最新一项元分析结果清晰地显示，SERM 可显著降低高风险和一般风险但未患乳腺癌的妇女罹患这一疾病的风险，原因在于 SERM 降低了 ER 阳性浸润

性乳腺癌的发生风险。除雷洛昔芬以外，所有的 SERM 都对导管原位癌有效果。第三代芳香酶抑制剂（如阿那曲唑、依西美坦、来曲唑）和针对各种关键通路的化学预防药物（如维甲酸、选择性 COX 抑制剂、非甾体抗炎药和酪氨酸激酶抑制剂）也可能有一定作用。一项随机性安慰剂对照试验 (NCIC CTG MAP.3) 显示，依西美坦可显著降低处于中度上升乳腺癌风险阶段的绝经后妇女罹患浸润性乳腺癌的风险。但 SERM 和芳香化酶抑制剂无法治疗和预防侵袭性乳腺肿瘤、ER 阴性及三阴性乳腺癌亚型，因此有待应用新的方法。<sup>(43,57-59,67,75,104,130,135,204,214)</sup> BRCA 1 和 BRCA 2 突变的妇女发生乳腺癌的风险更高。

对于这些患者可以采用的策略有监测、卵巢切除术、乳腺癌保乳手术或乳房

切除术以及化学预防。(15,20,122,191,199)

## 1.2 原位癌

原位乳腺癌占初诊乳腺癌病例的 15% 至 30%；80% 的原位病变属于导管内癌 (DCIS)。DCIS（或导管上皮内瘤变）属于非浸润性乳腺癌。发病率在过去二十年大幅增加，主要原因是引入了基于人群的乳腺摄影筛查。DCIS 的治疗方案包括单纯局部切除以及各种更大面积的切除甚至乳房切除。数据显示，联合放疗开展的乳房保留手术与乳房切除术一样安全可行。它莫西芬辅助治疗也可明显降低复发率，并已成为 ER 阳性疾病的标准治疗方法。但它莫西芬对总生存期 (OS) 无影响。目前正在其他药物的研究，如阿那曲唑和曲妥珠单抗。不需要清除腋窝淋巴结；但最近，前哨淋巴结活检 (SLNB) 越来越多地用于排除腋窝淋巴结转移，虽然通常

并不要求。小叶瘤被认为是浸润癌的非专性前体，最好将其视为双侧乳房发生侵浸润癌的高风险因素。多形性小叶瘤可能会表现出与 DCIS 相似的生物学行为，应给予相应的治疗。<sup>(4,7,25,60,77,86,141, 152,173,187,197,203,218)</sup>

### 1.3 可手术的早期乳腺癌 (EOBC)

早期可手术乳腺癌 (EOBC) 的主要治疗是手术（保乳局部手术切除或全部乳房切除）联合腋窝淋巴结分期（前哨淋巴结活检或全淋巴结清扫）。目前，西欧约有三分之二的初诊癌症患者适合行保乳手术，但对其余三分之一，因肿瘤过大（如直径 >4 cm），仍建议采用乳房切除术。目前，前哨淋巴结活检已取代全淋巴结清扫作为早期乳腺癌腋窝分期的标准治疗，但临床疑诊或超声波诊断腋窝淋巴结受累时除外。对于保乳手术的患者，或全部乳房切除后但有 4 个或以上的腋窝淋巴

结阳性的患者、以及 T3 或 T4 肿瘤和/或肿瘤浸润皮肤或邻近肌肉（不论淋巴结情况如何）的患者，强烈推荐术后进行放疗。此外，可使用加量照射降低局部肿瘤复发率。但某些试验的长期随访已经表明，心脏对放疗期间电离辐射的暴露增加了缺血性心脏疾病的继发率。目前正在研究之中的新放疗方法，如调强放疗 (IMRT)，与传统放疗相比，实现凹剂量分布，边缘照射加强，并通过抽离处于危险中的器官，减少正常组织的并发症。基于风险评估的全身辅助治疗（根据对内分泌治疗潜在响应性进行调整）能够增加长期生存的机会。

(4,19,61,62,66, 97,101,128,186,210)

## 可手术乳腺癌患者的全身辅助型治疗 - 基于对内分泌治疗的响应性<sup>(4,102)</sup>

| 风险类别                                     | 内分泌响应性<br>有响应  | 不确定    | 无响应 |
|--|--|--------|-----|
| 低风险                                      | ET 或无  | ET 或无  | -   |
| 中等风险                                     | 仅 ET 或<br>CT→ET*   | CT→ET* | CT  |
| 高风险                                      | CT→ET*   | CT→ET* | CT  |
| <b>可手术乳腺癌患者的风险类别界定<sup>(36,72)</sup></b> |  |        |     |
| 低风险                                      | <p><b>淋巴结阴性并符合下列所有特征：</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-pT≤2 cm</li> <li>-组织学 1 级</li> <li>-无肿瘤周围脉管广泛浸润</li> <li>-ER 和/或 PgR 有表达</li> <li>-HER2/neu 基因既未过表达也未扩增</li> <li>-年龄&lt;35 岁</li> </ul>  |        |     |
| 中等风险                                     | <p><b>淋巴结阴性并符合以下至少一个特征：</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-pT &gt;2 cm</li> <li>-2-3 级</li> <li>-有肿瘤周围脉管广泛浸润</li> <li>-ER 及 PgR 无表达</li> <li>-HER2/neu 基因过度表达或扩增</li> <li>-年龄 &lt; 35 岁</li> </ul> <p><b>淋巴结阳性（累及 1-3 个淋巴结）且</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-ER 和 PgR 有表达</li> <li>-HER2/neu 基因既未过表达也未扩增</li> </ul> |        |     |
| 高风险                                      | <p><b>淋巴结阳性（累及 1-3 个淋巴结）且</b></p>  |        |     |

- ER 及 PgR 无表达
  - HER2/neu 基因过度表达或扩增
- 淋巴结阳性（累及 4 个或更多的淋巴结）**

CT = 化疗，ET = 内分泌治疗，PgR = 孕激素受体

\* 当 CT 和它莫西芬联用时，后者应在 CT 结束后开始。芳香化酶抑制剂是否应与 CT 同时或在其后开始目前尚不清楚。在绝经前患者中，GnRH 类似物可与 CT 同时开始，能迅速导致停经。HER2 阳性时加用曲妥珠单抗。

根据大规模随机临床试验的结果、荟萃分析和国际公认的治疗指南，建议绝大部分早期乳腺癌患者（70 岁以上，或有选择的组织学低级别、肿瘤直径小于 1 cm 的患者可除外）接受全身辅助治疗。在治疗方法的选择方面，ER 和 HER2 状态是最相关的预测因素。（42,78,79,110,153）

**内分泌响应性的肿瘤患者可接受单纯内分泌治疗或内分泌与化疗联合治疗，而对于那些不能确定内分泌响应性的肿瘤患者也通常采用内分泌与化疗联合治疗。对于绝经前妇女，接受它莫西芬单独**

治疗（每天 20mg，持续 5 年）或卵巢功能抑制和它莫西芬联合治疗，是一线内分泌治疗选择。促性腺激素释放激素 (GnRH) 类似物，如戈舍瑞林，导致可逆卵巢抑制和停经，对生存期有益，并保存年轻妇女的生育能力。虽然 GnRH 类似物治疗的最佳持续时间尚未确立，一般应治疗至少 2 年。

GnRH 类似物（并用或序贯）结合化疗的最佳方式尚不清楚。对于绝经前患者，GnRH 类似物和芳香化酶抑制剂 (AI) 联合疗法，在临床试验以外不适用，与单独使用 AI 一样。它莫西芬不应与化疗同时使用，而应在化疗后给予，它莫西芬辅助治疗可改善 5 年无疾病生存期 (DFS)。对于 ER 阳性女性患者，持续接受它莫西芬治疗 10 年，而非在 5 年后停止，会进一步降低复发率和死亡率，尤其是在治

疗 10 年之后。它莫西芬辅助治疗：长短对较 (ATLAS) 试验结果，结合此前它莫西芬 5 年治疗与不治疗的对比试验结果，表明使用它莫西芬治疗 10 年，大约可在乳腺癌诊断后的第二个十年将乳腺癌死亡率降低一半。初步数据也表明，唑来膦酸辅助治疗在接受内分泌治疗的患者中可以降低乳腺癌复发的危险，而其他双膦酸盐亦有可能具有相同效果。ABCSG-12 试验报告称，相比而言，在内分泌治疗中加用唑来膦酸，可将疾病恶化的风险降低 36%。手术或放疗诱导卵巢切除可作为二线治疗。<sup>(4,32,63,98,99,119,134,137,142,150,176,184)</sup>

在绝经后患者中，辅助内分泌治疗应在某一时间点包含一种第三代芳香化酶抑制剂 (AI)。它莫西芬曾经作为最主要的治疗药物长达二十余年，但随着 AI 类药物的问世，它的地位受到了挑战。它莫西

芬的疗效依赖于临床活性代谢产物 4-羟基它莫西芬和 Endoxifen。细胞色素 P450 2D6 酶在这一生物转化中发挥关键作用，目前有证据表明 CYP2D6 基因变异与 CYP2D6 抑制剂引起的药物相互作用可能对它莫西芬的疗效产生负面影响。试验表明，与它莫西芬相比，AI 在预防疾病复发方面效果较好。给予阿那曲唑或来曲唑治疗，或者它莫西芬给药 2-3 年后再给予依西美坦或阿那曲唑，均显示获益。与安慰剂相比，它莫西芬用药 5 年后再给予来曲唑和阿那曲唑，也能进一步提高疗效。最佳内分泌辅助治疗的总持续时间为 5 年到 10 年；AI 常规给药超过 5 年的效果，尚没有证明。AI 治疗会加速骨质流失，增加骨折发生的危险。因此，接受 AI 治疗的妇女应该给予维生素 D 和补充钙剂，以防止 AI 导致的骨质流失，对

于有骨折风险的患者，还应使用双磷磷酸盐。唑来膦酸和其他双磷酸盐也可能降低接受 AI 治疗乳腺癌患者复发的风险。OBOE（荷尔蒙骨骼影响）试验表明，与它莫西芬相比，唑来膦酸对骨密度的积极效果可弥补来曲唑带来的破坏性影响。此外，近期公布的 ZO-FAST 5 年研究结果显示，接受来曲唑治疗的绝经后妇女立即采用唑来膦酸联合治疗，比单独采用来曲唑，会带来 DFS 的改善。应序贯应用而非同时给予细胞毒性和内分泌疗法，同时使用它莫西芬和蒽环类药物是有害的。

(1,4,6,16,27,34,50,73,109,119,121,129,137,142,158,164,176,178,184)

任何年龄的内分泌无响应性肿瘤患者均能从辅助化疗中获益，而不应接受内分泌治疗。

自从 20 世纪 70 年代中期开始，已经明确环磷酰胺/叶酸拮抗剂/氟尿嘧啶

(CMF) 方案能够从统计学及临床方面, 为 DFS 和 OS 带来显著改善。辅助化疗已经成为常规的治疗方法。对于特定的患者 (如老年人、心脏禁忌证、三阴性乳癌、淋巴结阴性), CMF 仍是一种适当的选择。在一项随机研究中, 对于 65 岁以上的患者, 标准辅助化疗 (CMF 或环磷酰胺联合阿霉素) 优于卡培他滨。但对于中危或高危患者, 更积极的方案, 如含蒽环类药物和/或紫杉烷类药物 (同样为贯序给药) 可能更有效。最近的一项 III 期随机化元分析表明, 辅助化疗联合蒽环类和紫杉烷类药物序贯治疗, 似乎对早期乳腺癌患者的 DFS 和 OS 有显著获益。疗效类似或更好的不含蒽环类药物方案, 如欧洲紫杉醇联合环磷酰胺, 也正在研发之中。辅助化疗的最佳持续时间尚不清楚。但至少应用药 4 个周期 (12-16 周), 一般为 6-8

个周期。剂量强度降低会影响治疗效果，而联合 G-CSF 预防性支持治疗的剂量密集（加速）或剂量强化方案可能会改善 DFS 和 OS。一项随机化元分析发现，在中位随访 6 年后，辅助高剂量化疗 (HDC) 能够带来更好的无事件生存期 (EFS)。因此在适当的亚组人群中，HDC 仍是一种值得研究的有效策略。最近的一项元分析表明，由于紫杉烷类和卡培他滨的协同效应，辅助治疗采用紫杉烷类-蒽环类 - 卡培他滨方案，可能有效地改善疗效，可能是高风险早期乳腺癌患者耐受性良好的一种新型辅助化疗方案。与此相比，随机 FinXX 试验的最终结果表明，在欧洲紫杉醇、泛艾霉素和环磷酰胺治疗方案中结合卡培他滨，与无卡培他滨的类似方案相比，未显著改善无复发生存期。

(4,9,12,29,51,68,76,96,114,116-119,133,140,147,154,159,169,175,188,195)

**HER2** 过表达（例如使用 HercepTest 检测为 3+）或 **HER2** 基因扩增（通过 FISH 或 CISH 检测）的患者可从单克隆抗体曲妥珠单抗辅助治疗中获益。在包括超过 10 000 例患者的 III 期辅助试验中，曲妥珠单抗与辅助化疗联合或序贯治疗 1 年，显著改善了 DFS 和 OS。曲妥珠单抗的毒性包括充血性心脏衰竭，但发生率较低。即使在含蒽环类药物后给药，曲妥珠单抗也可能有心脏毒性，因此应对心脏功能例行监测。务必避免对左心室射血分数较低 (<50%) 以及心脏功能在治疗期间恶化的患者给予曲妥珠单抗治疗。含非蒽环类药物的方案可能有较低的心脏毒性。经证明，欧洲紫杉醇、卡铂和曲妥珠单抗 (TCH) 是基于蒽环类药物的有效替代方案，可避免相关危险。临床试验证据不支持在没有化疗的情况下将曲妥珠

单抗与内分泌治疗联合使用。

(4,28,54,87,107,113,125,149,182,193,198)

## 1.4 局部晚期乳腺癌和炎性乳癌

局部晚期疾病（含晚期原发性肿瘤、晚期淋巴结病变和炎性癌）需要内科、外科和放射科的肿瘤医生共同制定治疗计划。在这些患者中，初始（新辅助）全身性化疗是一种标准治疗方法。这一治疗策略可以尽早地对微小转移进行治疗，为某些巨大但可切除的肿瘤患者提供了保留乳房的机会，或使原本不能切除的肿瘤获得了切除的机会，并且可以根据响应情况个体化地调整术后治疗。现已证实，对新辅助治疗产生病理完全缓解（pCR）的患者，DFS 和 OS 情况较好。对于激素受体阳性肿瘤的患者来说，临床研究显示，芳香化酶抑制剂（AI）与它莫西芬相比，有效率更高，保乳手术率亦更高。对于激

素受体阴性肿瘤的患者，与强度较弱的标准方案相比，基于蒽环类和紫杉烷类的化疗能提高患者保乳手术的机会和 pCR 率。手术前应至少完成 6 个周期的治疗。但最佳治疗方案仍有待明确。通过个性化的术前全身化疗，可使患者免于接受不必要的化疗。对局部晚期乳腺癌患者，采用阿霉素新辅助方案，然后给予或不给予紫杉烷类药物（根据临床响应决定周期数和给药顺序），似乎是一种安全而有效的方案，保乳手术率高。对于患有局部晚期敏感性乳腺癌的绝经后妇女，在新辅助化疗(FAC、5-氟尿嘧啶、阿霉素和环磷酰胺) 中，同时加入芳香化酶抑制剂、来曲唑，与单独化疗相比，临床和病理缓解率较高，毒性可接受。双膦酸盐唑来膦酸可能具有直接的抗肿瘤作用，与新辅助化疗联合使用的确切疗效还需要开展前瞻性的研究并对

其进行评估。基于序贯蒽环类-紫杉烷类药物的化疗联合曲妥珠单抗，是治疗 HER2 阳性乳腺癌患者的首选新辅助疗法。多项大型 3 期研究 (M. D. Anderson Cancer Center 新辅助曲妥珠单抗研究, 新辅助赫赛汀 [NOAH] 研究, 德国乳腺癌/妇科肿瘤研究组“GeparQuattro”研究) 的结果表明，与单独化疗相比，曲妥珠单抗联合新辅助化疗显著提高了 pCR 率。在 NOAH 研究中还报告了 DFS、OS 和 EFS 的改善。因此美国国家综合癌症网络发布了指南，推荐对可手术的局部晚期 HER2 阳性乳腺癌患者，采用曲妥珠单抗联合新辅助化疗 (太平洋紫杉醇，接着 5-氟尿嘧啶、泛艾霉素和环磷酰胺) 来治疗。最近的 NeoSphere 研究通过在新辅助治疗方案中，对比曲妥珠单抗联合欧洲紫杉醇以及培妥珠单抗联合欧洲紫杉醇或曲妥珠单

抗的治疗效果，对单克隆抗体主导的帕妥珠单抗在 HER2 的二聚化结构域的活性进行评估，结果显示，接受帕妥珠单抗和曲妥珠单抗加欧洲紫杉醇的患者 pCR 率 (45.8%)，与给定的曲妥珠单抗加欧洲紫杉醇的 pCR 率 (29.0%) 相比明显改善，而耐受性无显著差别。

此外，随机化 II 期心脏安全性研究 (TRYPHAENA) 显示，在接受曲妥珠单抗加欧洲紫杉醇联合标准化疗的患者中，症状性左心室收缩功能不全的发生率较低。最近的数据支持一种假设，即双重 HER2 阻断（曲妥珠单抗和拉帕替尼）和激素治疗是治疗原发性 HER2 阳性乳腺癌的一种有效策略，可能不需要化疗。抗血管生成单克隆抗体贝伐单抗与蒽环类和紫杉烷类药物的新辅助治疗结合，治疗局部晚

期乳腺癌的第一临床结果显示该方案具有前景，值得进一步研究。

(4,5,45,46,48,93-95,124,148,155,170,177,180,190,194,204,212,227)

**炎性乳腺癌 (IBC)** 是局部晚期乳腺癌最具侵袭性的表现形式，预后较差。临床特征表现为炎症与水肿（称为 peau d'orange）和皮肤发红。炎性乳腺癌的确诊病例一般为年轻女性，与其他乳腺癌类型相比，这类患者更容易发生癌转移。目前的主要治疗方法为多学科治疗，包括新辅助全身性化疗（通常基于蒽环类和紫杉烷类药物）、手术和放疗；但炎性乳腺癌患者的 5 年期总生存期仍然非常低（约为 30%）。在一线治疗中，包含曲妥珠单抗的多种化疗方案，对炎性乳腺癌患者表现出疗效。BEVERLY-2 研究结果显示，结合贝伐单抗、曲妥珠单抗和化疗的新辅助治疗对初治原发性炎性乳腺癌患者具

有疗效且耐受性良好；但需要开展随访，以评估其长期毒性和对生存期的影响。不建议炎性乳腺癌患者接受前哨淋巴结活检和保留皮肤的乳房切除术的治疗。

(46,65,171,192,222)

## 1.5 转移性与复发性乳腺癌

转移性乳腺癌 (MBC) 既包括原发性乳腺癌远端转移及手术治疗后的复发情况。乳腺癌中约有 5% 到 10% 在诊断时出现转移。这其中又约有五分之一的患者将生存 5 年。根据预后因素，多达 30% 的淋巴结阴性和多达 70% 的淋巴结阳性乳腺癌患者将会复发。与早期乳腺癌不同，转移性乳腺癌患者很少能治愈，因此当前的主要治疗目的为维持/提高生活治疗、控制症状和延长生存期。尽管也可以采用手术和放疗，但主要的治疗方法为全身治疗。转移性乳腺癌的全身性治疗方法为内分

泌治疗、化疗、靶向生物制剂和骨定向化合物。<sup>(38)</sup>

对于激素受体阳性的乳腺癌患者首选采用内分泌治疗，而不受转移部位的影响，但需迅速缓解时除外。应根据绝经状态、并存疾病、辅助治疗中接受的药物以及药物安全性选择内分泌药物。对于 HR 阳性/HER2 阳性转移性乳腺癌患者，内分泌疗法应联合抗 HER2 疗法。现实数据 (registHER) 证明，无论是否接受化疗，针对 HR 和 HER2 受体的双靶向疗法会显著延长无进展生存期和总生存期。<sup>(38,208)</sup>

对于既往从未接受他莫昔芬辅助治疗或已停止该治疗至少 12 个月的绝经前妇女，有研究发现他莫昔芬和卵巢去势 (GnRH 类似物、手术或放疗) 的联合治疗在所有主要终点方面有显著优势，目前可考虑将其作为这些患者的标准治疗。除

此之外，第三代 AI 可考慮在卵巢去勢聯合或在其之后使用。<sup>(38,41)</sup>

对于绝经后妇女，第三代 AI（如阿那曲唑、来曲唑和依西美坦）作为一线内分泌治疗，优于他莫昔芬。来曲唑在至疾病进展时间（TTP）、客观响应率（OR）、无症状或毒性质量校正时间和 2 年总生存方面更优。依西美坦在总生存期方面优势似乎更明显；而有一项研究显示阿那曲唑可以明显延长 TTP，而在其他研究中却未得到相同的结果。即便如此，他莫昔芬仍然可用于特定的患者。如果是用于控制疾病恶化的内分泌解救治疗，可以使用他莫昔芬、AI 类、氟维司群、醋酸甲地孕酮和雄激素。氟维司群是一雌激素受体拮抗剂，没有受体激动作用，可以结合、阻断并降解 ER，下调细胞的 ER 水平，并可导致孕激素受体表达的下降。每 4 周

氟维司群 500 mg，与一线治疗中的阿那曲唑相比具有优越性。研究报告了大量患者在 AI 治疗后采用氟维司群治疗没出现临床获益。对于激素受体阳性的转移性乳腺癌患者，经证明，氟维司群和阿那曲唑联合治疗优于阿那曲唑单药治疗或阿那曲唑和氟维司群序贯治。二线及以后内分泌治疗可能包括（若此前未使用）他莫昔芬、类固醇或非类固醇 AI、氟维司群、孕激素（如醋酸甲地孕酮）和雄激素。内分泌治疗与 HER2 靶向剂以及可干扰 PI3K/Akt/mTOR 信号传递的化合物联合治疗，通过这些相关的生物学途径介导，是延迟或克服内分泌抗性的两个颇有前景的方案。BOLERO-2 研究结果显示，依西美坦联合口服 mTOR 抑制剂依维莫司，显著延长激素受体阳性、HER2 阴性非甾体 AI 难治性晚期乳腺癌患者的无进展

生存期。该研究的数据尚有待成熟。最近的 TAMRAD 研究结果显示，他莫昔芬联合依维莫司治疗，与单纯他莫昔芬治疗相比，可提高抗 AI 转移性乳腺癌患者的临床获益率、TTP 和总生存期，特别是有次级激素抗性的患者。

(14,17,18,37,38,71,88,100,137,145,151,172, 179,181,215)

如果转移性乳腺癌患者不适合接受激素治疗（激素受体阴性或激素治疗时疾病恶化），或如果患者症状迅速恶化或肿瘤大，则可考虑进行化疗。乳腺癌的化疗始于 20 世纪 60 年代的单药治疗（环磷酰胺、叶酸拮抗剂、5-氟尿嘧啶）。基于 CMF 的联合方案出现于 20 世纪 70 年代；蒽环类出现于 20 世纪 80 年代，20 世纪 90 年代则是紫杉烷类药物（欧洲紫杉醇和太平洋紫杉醇）。一项关于比较每周与每三周紫杉烷类方案的随机、对照研

究的元分析表明，太平洋紫杉醇在每周方案中显示了总生存期优势，而欧洲紫杉醇每周与每三周给药相比无明显差异。

此外，另一项元分析表明，基于太平洋紫杉醇的方案毒性低，耐受性更好，特别是采用每周用药治疗老年患者时。但一线化疗在治疗转移性乳腺癌时的最佳时长仍有争议。积极的联合化疗特别适用于需要紧急减低肿瘤负荷的患者，而单一药物的序贯用药可能会降低毒性，特别适合于年老、体弱或肿瘤生长缓慢的患者。贝伐单抗可改善无进展生存期（而非总生存期），最近已被批准联合太平洋紫杉醇一线治疗转移性乳腺癌。然而，其他 III 期临床试验结果显示，贝伐单抗对无进展生存期和应答率的绝对改善较小，目前尚无研究证明生存期的改善，因而对于贝伐单抗的使用仍存在很大争议。除此之外，因

其疗效-安全性情况不佳，2011 年 FDA 取消了对贝伐单抗用于 HER2 阴性转移性乳腺癌女性患者一线治疗的有条件批准决定。在欧洲，贝伐单抗仍然属获批药物，但只能与卡培他滨或太平洋紫杉醇联合作为一线治疗。在一项前瞻性随机性 II 期/III 期临床试验中，卡培他滨作为单药治疗并与生物药剂和新型药物联合作为一线治疗，对转移性乳腺癌患者具有显著的抗肿瘤活性。早期采用蒽环类或紫杉烷类药物治疗，可能不再适合转移性乳腺癌患者，因此亟需替代方案。研究显示，与卡培他滨单药治疗相比，伊沙匹隆联合卡培他滨可显著改善蒽环类或紫杉烷类预治疗或对这两类药物有抗性患者的无进展生存期，艾日布林单药与医生的首选方案相比，可改善此前至少接受两种方案治疗的转移性乳腺癌患者的生存期。口服长

春瑞滨在一线和随后治疗转移性乳腺癌患者时，也非常有效，耐受性好。维持化疗研究表现出有争议的结果；但聚乙二醇阿霉素脂质体在一线化疗后使用，可显著延长疾病进展时间，并没有显著的毒性。另一项 III 期临床试验表明，太平洋紫杉醇/吉西他滨维持化疗与最初接受六个周期同样化疗方案治疗、病情得到控制的转移性乳腺癌患者相比，可改善无进展生存期和总生存期。其他药物的，如贝伐单抗或卡培他滨用于维持治疗的研究结果，也表现出一定前景。（2,23,39,44,64,111,136,143,161,166,174,201,221）

对于进展后的转移性乳腺癌，尽管有多种新药（单独或与其他细胞增殖抑制剂联合使用）在此时以及在一线治疗中有一定疗效，但是它的治疗仍是一个挑战。这些药物包括：长春瑞滨、吉西他滨、卡培

他滨、(非)聚乙二醇阿霉素脂质体、纳米白蛋白-太平洋紫杉醇、大环内酯类(如伊沙匹隆、长春氟宁)、抗血管生成剂(如贝伐单抗),以及软海绵素B类似物艾日布林。(36,53,80,100,106,127,131,144,146,160,167, 209,216,221,228)

另外还有多种药物正在评价之中,包括:表皮生长因子受体靶向药物(厄洛替尼)、HER2靶向药物(曲妥珠单抗Emtansine(T-DM1;结合曲妥珠单抗和美登木素的免疫偶联物[DM1])),VEGF抑制剂(阿柏西普)以及表皮生长因子受体/HER2靶向药物(阿法替尼和来那替尼)、多靶点酪氨酸激酶抑制剂(舒尼替尼、索拉非尼、阿西替尼、凡德他尼和帕唑帕尼)、mTOR(西罗莫司、依维莫司、地磷莫司)以及多聚(腺苷二磷酸核糖)聚合酶(PARP)-1抑制剂(Iniparib、奥拉帕尼)、胰岛素样生长因子/胰岛素样生长因子受

体抑制剂（西妥木单抗）、热休克蛋白-90抑制剂（坦螺旋霉素和雷他霉素）和上皮细胞粘附分子（EpCAM）抗体抑制剂。<sup>(8,52,74,168,189,211,226)</sup> 节拍给药（用明显低于每天最大耐受剂量的药物多次、甚至每天给药，且不延长给药间隔）可以延长临床获益时间，抑制血管生成，并且毒性明显减低。卡培他滨节拍治疗，无论是单一还是与环磷酰胺联合治疗，对转移性乳腺癌患者都表现出良好的效果和耐受性。

<sup>(3,69,89,207,220)</sup> 高剂量化疗是否会比传统化疗能带来更好的总体生存和无进展生存，目前尚没有一致的意见。六项随机研究表明，高剂量化疗的获益优先，目前无明显的患者次集对高剂量化疗表现出明显获益。<sup>(21,38,56)</sup>

**HER2** 过表达的转移性乳腺癌患者可以接受单克隆抗体曲妥珠单抗的治疗，

该抗体结合人表皮生长因子受体 2 的胞外区。准确确定 HER2 阳性状态，对于鉴别哪些患者最可能受益来说是非常重要的。曲妥珠单抗首先在先前反复治疗过的患者中被证明有效。在随后的一线治疗的临床研究中显示与多种化疗药物联合时均可以改善患者的生存；因此曲妥珠单抗联合化疗被视为 HER2 阳性转移性乳腺癌患者一线治疗的标准疗法。心脏毒性的高发生率限制了基于阿霉素的化疗方案联合曲妥珠单抗的使用。但评价心脏毒性较低的泛艾霉素联合赫赛汀、环磷酰胺(HERCULES) 的研究结果显示该方案心脏毒性的发生率较低，从而的支持对 HEC 方案开展进一步评价。阿霉素脂质体的心脏毒性也显著低于阿霉素，并且已成功地与曲妥珠单抗联合应用。曲妥珠单抗在转移性疾病恶化之外的疗效颇有争

议。疾病恶化后停用曲妥珠单抗是标准治疗；但最近的回顾性数据显示，进展后采用曲妥珠单抗治疗，是 HER2 阳性晚期乳腺癌患者在此前基于曲妥珠单抗治疗后出现进展后，可行的治疗方案。对于 HER-2/激素受体双阳性撞击性乳腺癌患者，与阿那曲唑单药治疗相比，曲妥珠单抗联合阿那曲唑治疗可改善治疗效果，不过联合治疗的不良事件和严重不良事件的发生率较高。最近的 HannaH III 期研究结果显示，皮下施用曲妥珠单抗超过约 5 分钟，药代动力学特性和效力不低于标准静脉给药，且安全性相似，因此可为静脉治疗提供一种有效的替代方案。

(11,38,70,84,85,113,123,132,213)

目前亟需研发新的治疗方法，以克服日渐增多的先天性和获得性曲妥珠单抗抗性。与曲妥珠单抗不同，酪氨酸激酶抑

制剂拉帕替尼同时靶向作用于表皮生长因子受体 1 和 2，并且可以进入细胞内。对于既往接受过基于曲妥珠单抗的治疗后疾病恶化的患者，拉帕替尼联合曲妥珠单抗治疗与拉帕替尼单药治疗相比，仍然可以显著改善无进展生存期和临床受益率 (CBR)，从而提供了一种具有可接受安全性特征的无化疗治疗选择。常规化疗（如卡培他滨或太平洋紫杉醇）的基础上加用拉帕替尼，在 HER-2 过表达的转移性乳腺癌患者中也能改善临床效果。目前，拉帕替尼已经获批，可与卡培他滨联合，用于曲妥珠单抗联合化疗治疗失败后 HER2 阳性转移性乳腺癌患者。双抑制剂对于此前脑转移瘤尚未治疗的 HER2 阳性转移性乳腺癌患者，表现出疗效。在 II 期研究 (LANDSCAPE) 中，拉帕替尼联合卡培他滨一线治疗，对此前接受过全脑

放射治疗的脑转移并发 HER2 阳性转移性乳腺癌患者表现出疗效。此外，在激素受体和 HER2 过表达的女性患者中，来曲唑联合拉帕替尼与来曲唑单药治疗相比，无进展生存、客观缓解率和 CBR 均显著改善。帕妥珠单抗是一种针对 HER2 受体胞外二聚化结构域（子域 II）的新型人源单克隆抗体，与曲妥珠单抗相比作用机制独特。临床试验显示，在 HER2 阳性转移性乳腺癌患者中，在曲妥珠单抗的基础上加用帕妥珠单抗，效果得到改善，毒性微增，表现出 HER2 受体双阻滞的优势。根据帕妥珠单抗联合曲妥珠单抗临床评估(Clinical Evaluation Of Pertuzumab And TRAstuzumab, CLEOPATRA ) III 期结果，帕妥珠单抗通过 FDA 审批，并于最近在欧洲被批准将帕妥珠单抗与曲妥珠单抗和欧洲紫杉醇联合，作为治疗

HER2 阳性转移性乳腺癌女性患者的一线疗法。免疫结合物 T-DM1 最近被批准作为此前接受过曲妥珠单抗和紫杉烷类药物治疗的 HER2 阳性转移性乳腺癌患者的单一疗法。对比 T-DM1 与卡培他滨/拉帕替尼对此前接受曲妥珠单抗治疗的 HER2 阳性晚期/转移性乳腺癌患者疗效的一项 III 期试验 (EMILIA) 正在进行中。其他的抗 HER2 和泛抗 HER 药物，如双特异性抗体 MM-111、阿法替尼以及不可逆性泛 ErbB 受体酪氨酸激酶抑制剂来那替尼，作为 HER2 阳性转移性乳腺癌和此前接受过曲妥珠单抗/有进展疾病治疗一线疗法，其疗效正在研究当中。

(10,13,22,24,26,33,35,38,47,72,105,112,120,156,157,200,224)

## 1.6 三阴乳腺癌

三阴乳腺癌 (TNBC) 是指雌激素和孕激素受体均不表达或表达极少且没有

HER2 过表达/扩增。这些肿瘤占乳腺癌的 10%-20%，多与非洲裔美国人、贫困群体、诊断时年龄较轻、疾病晚期、高级别疾病、有丝分裂指数高、乳腺癌家族史和 BRCA1 基因突变相关。组织学上，这些肿瘤分化很差，大部分为基底型乳腺癌（通过对基底标志物细胞角蛋白 5/6 及其他进行染色来确定）。因肿瘤的恶性表型、化疗后早期转移至内脏器官和大脑以及目前缺乏已确立的有针对性的临床治疗，三阴乳腺癌预后较差。因为没有关于该亚组的专门治疗指南，三阴乳腺癌通常应用导致 DNA 损伤的药物，如蒽环类、铂类药物、异环磷酰胺和环磷酰胺，进行化疗。

初始化疗通常表现出较强的敏感性；但是通过回顾性分析发现，对化疗响应较好却不能带来更好的生存情况。晚期疾病

患者一般应答较差，并迅速恶化，结果不理想。因此，对于这一患者群体，新靶向疗法仍有待研发。许多针对三阴乳腺癌的靶向治疗正处在临床评价中，包括多聚（腺苷二磷酸核糖）聚合酶 (PARP) 抑制剂（如 Iniparib、Olaparib 和 Veliparib），抗血管生成药物（如贝伐单抗和舒尼替尼），以及表皮生长因子受体抑制剂（如西妥昔单抗和厄洛替尼）。

(30,31,40,55,74,90-92,108,139,162,165,205)

## 1.7 男性乳腺癌

男性乳腺癌非常罕见，仅占所有乳腺癌病例的 0.6% 到 1%，占所有男性癌症病例的不到 1%。男性乳腺癌的治疗方法主要参考女性乳腺癌，但它们在发生机制、生物学和遗传上是截然不同的，尤其是男性激素和雌激素的作用。乳房切除加腋窝清扫仍然是标准的手术治疗方法。前哨淋

巴结活检可以用于较小的肿瘤。局部放疗适用于大多数患者。在特定的乳腺癌男性患者中，保乳手术（部分乳房切除术和乳房肿瘤切除术）联合辅助放疗，是另一种可以接受的治疗方案。辅助治疗的适应症与女性乳腺癌相似。他莫昔芬是标准的辅助治疗，但年轻男性乳腺癌伴腋窝淋巴结受侵和/或激素受体阴性的患者建议进行化疗。对于转移性疾病，他莫昔芬仍然是激素受体阳性肿瘤的主要治疗方法。对于激素受体阴性的患者，尝使用阿霉素为主的化疗方案。对于 HER2 阳性男性患者，曲妥珠单抗的疗效尚没有数据证明，但许多医疗机构遵循与女性疾病治疗相同的方法。（49,81,103,126,138,163,183,202）

## 2. 内分泌(激素)治疗<sup>(27,63,104,145,178,181,229-289)</sup>

### 2.1 芳香化酶抑制剂/灭活剂 <sup>(27,104,178,229-253)</sup>

#### 2.1.1 阿那曲唑 <sup>(27,229-242)</sup>

|      |      |      |    |
|------|------|------|----|
| 阿那曲唑 | 1 mg | p.o. | 每日 |
|------|------|------|----|

**他莫昔芬-阿那曲唑序贯治疗** <sup>(27,238-242)</sup>

#### 2.1.2 来曲唑 <sup>(178,243-248)</sup>

|     |        |      |    |
|-----|--------|------|----|
| 来曲唑 | 2.5 mg | p.o. | 每日 |
|-----|--------|------|----|

**他莫昔芬-来曲唑序贯治疗** <sup>(247,248)</sup>

#### 2.1.3 依西美坦 <sup>(104,249-253)</sup>

|      |       |      |    |
|------|-------|------|----|
| 依西美坦 | 25 mg | p.o. | 每日 |
|------|-------|------|----|

**他莫昔芬-依西美坦序贯治疗** <sup>(251-253)</sup>

## 2.2 选择性雌激素受体调节剂 (SERM)

<sup>(63,254-272)</sup>

### 2.2.1 他莫昔芬 <sup>(63,254-266)</sup>

|      |                |    |
|------|----------------|----|
| 他莫昔芬 | 通常为 20 mg p.o. | 每日 |
|------|----------------|----|

服用 5 或 10<sup>(63)</sup> 年 (辅助治疗)。

## 2.2.2 托瑞米芬 (261,267-269)

|      |       |      |    |
|------|-------|------|----|
| 托瑞米芬 | 60 mg | p.o. | 每日 |
|------|-------|------|----|

## 2.2.3 雷洛昔芬 (270-272)

|      |       |      |    |
|------|-------|------|----|
| 雷洛昔芬 | 60 mg | p.o. | 每日 |
|------|-------|------|----|

服用 5 年。

## 2.3 雌激素受体拮抗剂氟维司群 (145,181,237,273-280)

|      |        |      |     |
|------|--------|------|-----|
| 氟维司群 | 250 mg | 肌肉注射 | d 1 |
|------|--------|------|-----|

每月一次，臀部缓慢注射，直至疾病恶化或因出现其他需要停药的事件。

或

|      |               |      |            |
|------|---------------|------|------------|
| 氟维司群 | 500 mg        | i.m. | d 0 然后     |
|      | 250 or 500 mg | i.m. | d 14,28 然后 |
|      | 250 或 500 mg  | i.m. | 每 28 天     |

## 氟维司群 + 阿那曲唑 (145)

|      |        |      |            |
|------|--------|------|------------|
| 阿那曲唑 | 1 mg   | p.o. | 每日         |
| 氟维司群 | 500 mg | i.m. | d 1 随后     |
|      | 250 mg | 肌肉注射 | d 14,28 随后 |
|      | 250 mg | 肌肉注射 | 每 28 天     |

直至疾病恶化、呈现不可接受的毒性作用时停止，或将治疗延迟 4 周或更长时间。

## 2.4 孕激素 (281,282)

醋酸甲地孕酮 160 mg p.o. 每日

或

醋酸甲羟孕酮 600-1200 mg p.o. 每日

## 2.5 促性腺激素释放激素激动剂 (LHRH 激动剂) (283-289)

### 2.5.1 戈舍瑞林 (283-288)

戈舍瑞林 3.6 mg 皮下注射 d 1

每 4 周重复，持续 2-3 年。

戈舍瑞林加他莫昔芬 (283,286,287)

戈舍瑞林加阿那曲唑 (288)

### 2.5.2 醋酸亮丙瑞林 (289)

亮丙瑞林 11.25 mg 皮下注射 d 1

每 3 个月重复，持续 2 年。

### 3. 化疗 (89,166,220,290-421)

#### 3.1 CMF 方案及其改良方案 (290-303)

##### 3.1.1 “经典” CMF 方案 (290-294)

|        |                          |      |        |
|--------|--------------------------|------|--------|
| 环磷酰胺   | 100 mg/m <sup>2</sup> /d | p.o. | d 1-14 |
| 叶酸拮抗剂  | 40 mg/m <sup>2</sup>     | i.v. | d 1,8  |
| 5-氟尿嘧啶 | 600 mg/m <sup>2</sup>    | i.v. | d 1,8  |

每 4 周重复（辅助治疗 6 个周期）。为获得最佳疗效，剂量强度应>65%（淋巴结阳性患者进行辅助治疗）。<sup>(293)</sup>

##### 3.1.2 改良的 CMF 方案 (i.v.) (295,296)

对于辅助疗法，十分重要的一点是保持“经典” CMF 方案的剂量强度！

对于姑息疗法，也可使用较低剂量强度方案，如：

|        |                       |      |     |
|--------|-----------------------|------|-----|
| 环磷酰胺   | 600 mg/m <sup>2</sup> | i.v. | d 1 |
| 叶酸拮抗剂  | 40 mg/m <sup>2</sup>  | i.v. | d 1 |
| 5-氟尿嘧啶 | 600 mg/m <sup>2</sup> | i.v. | d 1 |

每 3 周重复。

### 3.1.3 “经典” CMF 方案序贯戈舍瑞林 (297,298)

|        |                          |      |        |
|--------|--------------------------|------|--------|
| 环磷酰胺   | 100 mg/m <sup>2</sup> /d | p.o. | d 1-14 |
| 叶酸拮抗剂  | 40 mg/m <sup>2</sup>     | i.v. | d 1,8  |
| 5-氟尿嘧啶 | 600 mg/m <sup>2</sup>    | i.v. | d 1,8  |

每 4 周重复 (6 个周期), 接着

|                     |        |      |     |
|---------------------|--------|------|-----|
| 戈舍瑞林                | 3.6 mg | 皮下注射 | d 1 |
| 每 4 周重复 (持续 18 个月)。 |        |      |     |

### 3.1.4 改良后的 CMF 方案序贯阿霉素 (299)

|        |                       |      |     |
|--------|-----------------------|------|-----|
| 环磷酰胺   | 600 mg/m <sup>2</sup> | i.v. | d 1 |
| 叶酸拮抗剂  | 40 mg/m <sup>2</sup>  | i.v. | d 1 |
| 5-氟尿嘧啶 | 600 mg/m <sup>2</sup> | i.v. | d 1 |

每 3 周重复 (8 个周期), 接着

|                                       |                      |      |     |
|---------------------------------------|----------------------|------|-----|
| 阿霉素                                   | 75 mg/m <sup>2</sup> | i.v. | d 1 |
| 每 3 周重复 (4 个周期), 作为 HER2 阳性肿瘤患者的辅助化疗。 |                      |      |     |

### 3.1.5 泛艾霉素序贯改良的 CMF<sup>(300,301)</sup>

|                     |                       |      |     |
|---------------------|-----------------------|------|-----|
| 泛艾霉素                | 100 mg/m <sup>2</sup> | i.v. | d 1 |
| 每 3 周重复 (4 个周期), 接着 |                       |      |     |

|        |                       |      |     |
|--------|-----------------------|------|-----|
| 环磷酰胺   | 750 mg/m <sup>2</sup> | i.v. | d 1 |
| 叶酸拮抗剂  | 50 mg/m <sup>2</sup>  | i.v. | d 1 |
| 5-氟尿嘧啶 | 600 mg/m <sup>2</sup> | i.v. | d 1 |

每 3 周重复 (4 个周期)。

### 3.1.6 剂量密集/剂量加强型泛艾霉素-太平洋紫杉醇-CMF 序贯治疗 (302,303)

|                               |                       |      |       |
|-------------------------------|-----------------------|------|-------|
| 泛艾霉素                          | 150 mg/m <sup>2</sup> | i.v. | d 1   |
| 每 2 周重复 (3 个周期) 并注射白血球生长激素，接着 |                       |      |       |
| 太平洋紫杉醇                        | 225 mg/m <sup>2</sup> | i.v. | d 1   |
| 每 2 周重复 (3 个周期) 并注射白血球生长激素，接着 |                       |      |       |
| 环磷酰胺                          | 500 mg/m <sup>2</sup> | i.v. | d 1,8 |
| 叶酸拮抗剂                         | 40 mg/m <sup>2</sup>  | i.v. | d 1,8 |
| 5-氟尿嘧啶                        | 600 mg/m <sup>2</sup> | i.v. | d 1,8 |

每 4 周重复 (3 个周期)。

### 3.2 AC 或 EC 及其改良方案 (304-322)

#### 3.2.1 AC (304-309)

|  |                                |      |     |
|--|--------------------------------|------|-----|
| 阿霉素  | 60 mg/m <sup>2</sup>           | i.v. | d 1 |
| 环磷酰胺   | 600 (或 1200) mg/m <sup>2</sup> | i.v. | d 1 |
| 每 3 周重复 (4 个周期辅助治疗) (或者每 2 周重复，并从第二天开始注射白血球生长激素) (308,309) |                                |      |     |

### 3.2.2 AC 序贯紫杉烷类药物 (310-318)

#### AC 序贯太平洋紫杉醇 (310-314)

|      |                       |      |     |
|------|-----------------------|------|-----|
| 阿霉素  | 60 mg/m <sup>2</sup>  | i.v. | d 1 |
| 环磷酰胺 | 600 mg/m <sup>2</sup> | i.v. | d 1 |

每 2 周 (注射白血球生长激素) 或 3 周重复 (4 个周期),  
之后

|        |                               |               |     |
|--------|-------------------------------|---------------|-----|
| 太平洋紫杉醇 | 175 (或 225) mg/m <sup>2</sup> | i.v.(输注 3 小时) | d 1 |
|--------|-------------------------------|---------------|-----|

每 2 周 (注射白血球生长激素) 或 3 周重复 (4 个周期)。

#### AC 序贯太平洋紫杉醇周疗法 (314)

|      |                       |                    |     |
|------|-----------------------|--------------------|-----|
| 阿霉素  | 60 mg/m <sup>2</sup>  | i.v. (输注 5-15 分钟)  | d 1 |
| 环磷酰胺 | 600 mg/m <sup>2</sup> | i.v. (输注 30-60 分钟) | d 1 |

每 3 周重复 (4 个周期), 然后每周 × 12

|        |                      |                |     |
|--------|----------------------|----------------|-----|
| 太平洋紫杉醇 | 80 mg/m <sup>2</sup> | i.v. (输注 1 小时) | d 1 |
|--------|----------------------|----------------|-----|

#### AC 序贯欧洲紫杉醇 (315-318)

|      |                       |      |     |
|------|-----------------------|------|-----|
| 阿霉素  | 60 mg/m <sup>2</sup>  | i.v. | d 1 |
| 环磷酰胺 | 600 mg/m <sup>2</sup> | i.v. | d 1 |

每 3 周重复 (4 个周期), 之后

|       |                       |      |     |
|-------|-----------------------|------|-----|
| 欧洲紫杉醇 | 100 mg/m <sup>2</sup> | i.v. | d 1 |
|-------|-----------------------|------|-----|

每 3 周重复 (4 个周期后手术)。

### 3.2.3 EC<sup>(308,319-322)</sup>

|      |                                 |      |     |
|------|---------------------------------|------|-----|
| 泛艾霉素 | 75 或 90 或 120 mg/m <sup>2</sup> | i.v. | d 1 |
| 环磷酰胺 | 600 mg/m <sup>2</sup>           | i.v. | d 1 |

每 3 周重复（或者每 2 周重复，并从第二天开始注射白血球生长激素<sup>(308)</sup>）。

### 3.3 FAC (CAF) 及其改良方案<sup>(323-337)</sup>

#### 3.3.1 FAC (CAF)<sup>(323-326)</sup>

|        |                       |      |     |
|--------|-----------------------|------|-----|
| 5-氟尿嘧啶 | 500 mg/m <sup>2</sup> | i.v. | d 1 |
| 阿霉素    | 50 mg/m <sup>2</sup>  | i.v. | d 1 |
| 环磷酰胺   | 500 mg/m <sup>2</sup> | i.v. | d 1 |

每 3 周重复。

#### 或<sup>(325,326)</sup>

|        |                       |                   |        |
|--------|-----------------------|-------------------|--------|
| 5-氟尿嘧啶 | 500 mg/m <sup>2</sup> | i.v.              | d 1,4  |
| 阿霉素    | 50 mg/m <sup>2</sup>  | i.v.（输注 48-72 小时） | d 1 开始 |
| 环磷酰胺   | 500 mg/m <sup>2</sup> | i.v.              | d 1    |

每 3 周重复(4 个周期)<sup>(326)</sup> 或每 3-4 周重复(8 个周期)<sup>(325)</sup>。

#### 3.3.2 FEC/CEF<sup>(327-337)</sup>

|        |                           |      |     |
|--------|---------------------------|------|-----|
| 5-氟尿嘧啶 | 500-600 mg/m <sup>2</sup> | i.v. | d 1 |
| 泛艾霉素   | 50-100 mg/m <sup>2</sup>  | i.v. | d 1 |
| 环磷酰胺   | 500-600 mg/m <sup>2</sup> | i.v. | d 1 |

每 3 周重复（或者密集剂量疗法，每 2 周重复并注射白血球生长激素<sup>(334)</sup>）。

## 或 (336,337)

|        |                        |      |        |
|--------|------------------------|------|--------|
| 环磷酰胺   | 75 mg/m <sup>2</sup> d | p.o. | d 1-14 |
| 泛艾霉素   | 60 mg/m <sup>2</sup>   | i.v. | d 1,8  |
| 5-氟尿嘧啶 | 500 mg/m <sup>2</sup>  | i.v. | d 1,8  |

每隔 4 周重复一次 (6 个周期<sup>(337)</sup>)。

## 3.4 环磷酰胺为基础的节拍化疗 (220,338,339)

| 环磷酰胺 + 叶酸拮抗剂 <sup>(338)</sup> |                 |      |       |
|-------------------------------|-----------------|------|-------|
| 环磷酰胺                          | 50 mg           | p.o. | 每日    |
| 叶酸拮抗剂                         | 2.5 mg (b.i.d.) | p.o. | d 1,4 |

## 环磷酰胺 + 卡培他滨 <sup>(220,339)</sup>

|      |                                     |      |        |
|------|-------------------------------------|------|--------|
| 环磷酰胺 | 33 mg/m <sup>2</sup> (每日两次)         | p.o. | d 1-14 |
| 卡培他滨 | 828 或 1000 mg/m <sup>2</sup> (每日两次) | p.o. | d 1-14 |

每 3 周重复 (至少 6 个周期或疾病恶化时停止)。

## 3.5 太平洋紫杉醇和含太平洋紫杉醇的联合方案 <sup>(340-350)</sup>

### 3.5.1 太平洋紫杉醇单药疗法 <sup>(340-343)</sup>

|        |  |     |
|--------|--|-----|
| 太平洋紫杉醇 | 175- 200 mg/m <sup>2</sup> i.v. (输注 3 或 24 小时) | d 1 |
|        |  |     |

或 (343)

太平洋紫杉醇 80-100 mg/m<sup>2</sup> i.v. (输注 1 小时) 每周

### 3.5.2 AC 序贯太平洋紫杉醇

见 3.2.2

### 3.5.3 太平洋紫杉醇 + 阿霉素 (344,345)

阿霉素 50-60 mg/m<sup>2</sup>\* i.v. d 1

太平洋紫杉醇 175- 200 mg/m<sup>2</sup> i.v. (输注 3 或 24 小时) d 1

每 3 周重复 (需注射白血球生长激素)。

\* 阿霉素总剂量应限制在 350 mg/m<sup>2</sup> (在剂量为 50 mg/m<sup>2</sup> / 周期的情况下) 或 360 mg/m<sup>2</sup> (在 60 mg/m<sup>2</sup> / 周期的情况下), 以限制心脏毒性的发生。

### 3.5.4 太平洋紫杉醇 + 贝伐单抗 (346-350)

太平洋紫杉醇 90 mg/m<sup>2</sup> i.v. d 1,8,15

贝伐单抗 10 mg/kg i.v. (输注 30-90 分钟) d 1,15

每 4 周重复 (直到疾病恶化或出现限制性毒性)。

## 3.6 纳米粒子白蛋白结合型太平洋紫杉醇 (纳米白蛋白-太平洋紫杉醇) (351-353)

纳米白蛋白- 260 mg/m<sup>2</sup> i.v. (输注 30 分钟) d 1

太平洋紫杉醇

每 3 周重复。

**或** (351,352)

纳米白蛋白- 150 mg/m<sup>2</sup> i.v. (输注 30 分钟) d 1,8,15  
太平洋紫杉醇

每 4 周重复。

## 3.7 欧洲紫杉醇和含欧洲紫杉醇的联合方案 (316,318,354-378)

### 3.7.1 欧洲紫杉醇单药 (354-365)

欧洲紫杉醇 60-100 mg/m<sup>2</sup> i.v. (输注 1 小时) d 1

每 3 周重复。

\* 在此剂量范围内，观察到欧洲紫杉醇剂量增加与肿瘤对治疗的响应之间存在关联。同时，毒性增加也与剂量增加有关。取决于治疗的目标，在此范围内任意剂量均可能是合适的。<sup>(358)</sup>

**或** (363-365)

欧洲紫杉醇 35-40 mg/m<sup>2</sup> i.v. (输注 1 小时) 每周

每个周期包含 3 周的治疗和之后的 1 周休息<sup>(364)</sup>或 6 周的质量和之后的 2 周治疗间歇<sup>(363)</sup>

### 3.7.2 欧洲紫杉醇 + 阿霉素 (366-368)

阿霉素 50 mg/m<sup>2</sup> i.v. (输注 15 分钟) d 1

欧洲紫杉醇 75 mg/m<sup>2</sup> i.v. (输注 1 小时) d 1

每 3 周重复（最多 8 个周期）。

### 3.7.3 欧洲紫杉醇 + 环磷酰胺 (369,370)

|       |                       |                   |     |
|-------|-----------------------|-------------------|-----|
| 欧洲紫杉醇 | 75 mg/m <sup>2</sup>  | i.v.(输注 30-60 分钟) | d 1 |
| 环磷酰胺  | 600 mg/m <sup>2</sup> | i.v.(输注 30-60 分钟) | d 1 |

每 3 周重复 (4 个周期)。

### 3.7.4 TAC (316,318,371-374)

|       |                       |                     |     |
|-------|-----------------------|---------------------|-----|
| 阿霉素   | 50 mg/m <sup>2</sup>  | i.v. (输注 15 分钟)     | d 1 |
| 环磷酰胺  | 500 mg/m <sup>2</sup> | i.v. d1, 接着 1 小时间隔后 |     |
| 欧洲紫杉醇 | 75 mg/m <sup>2</sup>  | i.v. (输注 1 小时)      | d 1 |

每 3 周重复 (6 个周期)。

### 3.7.5 欧洲紫杉醇 + 卡培他滨 (375-378)

|       |  |                |        |
|-------|--|----------------|--------|
| 欧洲紫杉醇 | 75 mg/m <sup>2</sup>                   | i.v. (输注 1 小时) | d 1    |
| 卡培他滨  | 1000 或 1250 mg/m <sup>2</sup> (b.i.d.) | p.o.           | d 1-14 |

每 3 周重复。

## 3.8 长春瑞滨和含长春瑞滨的联合方案 (379-390)

### 3.8.1 长春瑞滨单药治疗 (i.v. 或口服) (379-383)

|      |                          |                |        |
|------|--------------------------|----------------|--------|
| 长春瑞滨 | 25*-30 mg/m <sup>2</sup> | i.v.(输注 20 分钟) | d1, 每周 |
|------|--------------------------|----------------|--------|

\* 最多 16 个周期。 (380)

13 周（每周  $30 \text{ mg/m}^2$ ）后，每 2 周使用长春瑞滨，直到疾病恶化。<sup>(381)</sup>

## 或 (382,383)

|      |                     |      |            |
|------|---------------------|------|------------|
| 长春瑞滨 | $60 \text{ mg/m}^2$ | p.o. | d 1,8,(15) |
|------|---------------------|------|------------|

每 3 周重复。

\* 第一周期 ( $2^{(383)}$  或  $3^{(382)}$  次给药) 后，如不出现 4 级中性粒细胞减少和/或热性中性粒细胞减少，则增加到  $80 \text{ mg/m}^2$ 。

## 3.8.2 长春瑞滨静脉注射+ 吉西他滨 (384,385)

|      |                                     |      |       |
|------|-------------------------------------|------|-------|
| 长春瑞滨 | $25^* \text{ 或 } 30 \text{ mg/m}^2$ | i.v. | d 1,8 |
|------|-------------------------------------|------|-------|

|      |   |      |       |
|------|---|------|-------|
| 吉西他滨 | $1000^* \text{ 或 } 1200 \text{ mg/m}^2$ | i.v. | d 1,8 |
|------|---|------|-------|

每 3 周重复。

\* 用于老年患者的治疗（最多 6 个周期）。<sup>(384)</sup>

## 3.8.3 长春瑞滨口服 + 卡培他滨 (386-388)

|      |                     |      |            |
|------|---------------------|------|------------|
| 长春瑞滨 | $60 \text{ mg/m}^2$ | p.o. | d 1,8,(15) |
|------|---------------------|------|------------|

|      |  |      |        |
|------|--|------|--------|
| 卡培他滨 | $1000 \text{ mg/m}^2 \text{ (b.i.d.)}$ | p.o. | d 1-14 |
|------|--|------|--------|

每 3 周重复。

\* 第 1 周期后增加至  $80 \text{ mg/m}^2$ （每 3 周第 1、8 天）。<sup>(386)</sup>

### 3.8.4 长春瑞滨口服 + 卡培他滨 + 曲妥珠单抗<sup>(389)</sup>

|       |                                   |              |                            |
|-------|-----------------------------------|--------------|----------------------------|
| 长春瑞滨  | 60 mg/m <sup>2</sup>              | p.o.         | d 1,8                      |
| 卡培他滨  | 1000 mg/m <sup>2</sup> * (b.i.d.) | p.o.         | d 1-14                     |
| 曲妥珠单抗 | 4 mg/kg<br>2 mg/kg                | i.v.<br>i.v. | d 1 开始给药, 且<br>从第 8 天起每周一次 |
|       |                                   |              | 每 3 周重复(直到疾病恶化或产生无法接受的毒性)。 |

\* 第 1 周期后, 若不出现 3 级或 4 级血液毒性, 则将剂量增加至 80 mg/m<sup>2</sup>。

\*\* 老年患者 ( $\geq 65$  岁), 750 mg/m<sup>2</sup> (b.i.d.)。

### 3.8.5 长春瑞滨静脉注射+ 欧洲紫杉醇 + 曲妥珠单抗<sup>(390)</sup>

|       |                       |                                    |   |
|-------|-----------------------|------------------------------------|---|
| 欧洲紫杉醇 | 60mg/m <sup>2</sup>   | i.v. (输注 60 分钟)                    | d 1   |
| 长春瑞滨  | 27.5mg/m <sup>2</sup> | i.v. (输注 6-10 分钟)                  | d 8,15  |
| 曲妥珠单抗 | 4 mg/kg<br>2 mg/kg    | i.v. (输注 90 分钟)<br>i.v. (输注 30 分钟) | d 1 开始给药, 且<br>每周                             |
|       |                       |                                    | 每 3 周重复, 在第 2-21 天需 G-CSF (5μg/kg/d s.c.) 支持。 |

## 3.9 卡培他滨和含卡培他滨的联合方案<sup>(89,377,391-398)</sup>

### 3.9.1 卡培他滨单药<sup>(89,391-397)</sup>

|      |  |      |        |
|------|--|------|--------|
| 卡培他滨 | 1000 或 1250 mg/m <sup>2</sup> (b.i.d.) | p.o. | d 1-14 |
|      |  |      |        |

## 或持续卡培他滨治疗 (396)

卡培他滨 650 mg/m<sup>2</sup> (每日两次) p.o. d 1-21

每 3 周重复。

## 或卡培他滨节拍治疗 (89)

卡培他滨 1500 mg p.o. 每日\*

直至疾病恶化或产生无法接受的毒性。

\* 午饭后 30 分钟内服用。

### 3.9.2 卡培他滨 + 环磷酰胺 (398)

卡培他滨 666 mg/m<sup>2</sup>(b.i.d.) p.o. d 1-28

环磷酰胺 100 mg/m<sup>2</sup>d p.o. d 1-14

每 4 周重复 (最多 6 个周期)。

### 3.9.3 卡培他滨 + 欧洲紫杉醇

见 3.7.5

### 3.9.4 卡培他滨 + 长春瑞滨 (口服)

见 3.8.3

### 3.9.5 卡培他滨 + 曲妥珠单抗

见 4.1.4

## 3.10 吉西他滨和含吉西他滨的联合方案 (166,378,399-403)

### 3.10.1 吉西他滨单药 (399,400)

|          |                        |                |          |
|----------|------------------------|----------------|----------|
| 吉西他滨     | 1200 mg/m <sup>2</sup> | i.v.(输注 30 分钟) | d 1,8,15 |
| 每 4 周重复。 |                        |                |          |

或 (400)

|          |                        |      |       |
|----------|------------------------|------|-------|
| 吉西他滨     | 1250 mg/m <sup>2</sup> | i.v. | d 1,8 |
| 每 3 周重复。 |                        |      |       |

### 3.10.2 吉西他滨 + 太平洋紫杉醇 (166,401,402)

|          |                        |                |       |
|----------|------------------------|----------------|-------|
| 吉西他滨     | 1250 mg/m <sup>2</sup> | i.v.(输注 30 分钟) | d 1,8 |
| 太平洋紫杉醇   | 175 mg/m <sup>2</sup>  | i.v. (输注 3 小时) | d 1   |
| 每 3 周重复。 |                        |                |       |

特别适用于含蒽环类辅助化疗失败的转移性乳腺癌患者的一线治疗。 (401,402)

或 (402)

|          |                       |      |          |
|----------|-----------------------|------|----------|
| 吉西他滨     | 800 mg/m <sup>2</sup> | i.v. | d 1,8,15 |
| 太平洋紫杉醇   | 80 mg/m <sup>2</sup>  | i.v. | d 1,8,15 |
| 每 4 周重复。 |                       |      |          |

### 3.10.3 吉西他滨 + 欧洲紫杉醇 (378,402,403)

|       |                        |                |       |
|-------|------------------------|----------------|-------|
| 吉西他滨  | 1000 mg/m <sup>2</sup> | i.v.(输注 30 分钟) | d 1,8 |
| 欧洲紫杉醇 | 75 mg/m <sup>2</sup>   | i.v.(输注 60 分钟) | d 1   |

每 3 周重复。特别适用于既往接受过蒽环类药物治疗的转移性乳腺癌患者。

或 (402)

|       |                       |      |          |
|-------|-----------------------|------|----------|
| 吉西他滨  | 800 mg/m <sup>2</sup> | i.v. | d 1,8,15 |
| 欧洲紫杉醇 | 30 mg/m <sup>2</sup>  | i.v. | d 1,8,15 |

每 4 周重复。

### 3.10.4 吉西他滨 + 长春瑞滨静脉注射。

见 第十七章 3.8.2

## 3.11 聚乙二醇化脂质体阿霉素 (PLD) 和含 PLD 的联合方案 (365,404-409)

### 3.11.1 PLD 单药 (365,404-407)

|     |                             |      |     |
|-----|-----------------------------|------|-----|
| PLD | 40 (或 50) mg/m <sup>2</sup> | i.v. | d 1 |
|-----|-----------------------------|------|-----|

每 4 周重复。特别适用于具有心脏毒性风险的转移性乳腺癌的治疗。

### 3.11.2 PLD + 欧洲紫杉醇 (408)

|       |                      |                |     |
|-------|----------------------|----------------|-----|
| PLD   | 30 mg/m <sup>2</sup> | i.v. (输注 1 小时) | d 1 |
| 欧洲紫杉醇 | 60 mg/m <sup>2</sup> | i.v. (输注 1 小时) | d 1 |

每 3 周重复。

### 3.11.3 PLD + 环磷酰胺 + 曲妥珠单抗 (409)

|       |                       |      |            |
|-------|-----------------------|------|------------|
| PLD   | 50 mg/m <sup>2</sup>  | i.v. | d 1        |
| 环磷酰胺  | 600 mg/m <sup>2</sup> | i.v. | d 1        |
| 曲妥珠单抗 | 4 mg/kg               | i.v. | d 1 开始给药，且 |
|       | 2 mg/kg               | i.v. | 每周         |

每 4 周重复 (6 个周期)。

## 3.12 伊沙匹隆和含伊沙匹隆的联合方案 (410-417)

### 3.12.1 伊沙匹隆单药 (410-413)

|      |                      |                |     |
|------|----------------------|----------------|-----|
| 伊沙匹隆 | 40 mg/m <sup>2</sup> | i.v. (输注 3 小时) | d 1 |
|      |                      |                |     |

### 3.12.3 伊沙匹隆 + 曲妥珠单抗 (417)

|       |                      |               |             |
|-------|----------------------|---------------|-------------|
| 伊沙匹隆  | 40 mg/m <sup>2</sup> | i.v.(输注 3 小时) | d 1         |
| 曲妥珠单抗 | 8 mg/kg              | i.v.          | d 1 开始给药, 且 |
|       | 6 mg/kg              | i.v.          | 每 3 周       |

每 3 周重复(直至疾病恶化或产生无法接受的毒性)。

### 3.13 艾日布林 (418-421)

|      |                       |               |       |
|------|-----------------------|---------------|-------|
| 艾日布林 | 1.4 mg/m <sup>2</sup> | i.v. (2-5 分钟) | d 1,8 |
|------|-----------------------|---------------|-------|

每 3 周重复。

## 4. 靶向疗法 (13,17,113,198,422-454)

### 4.1 HER2 靶向的单克隆抗体曲妥珠单抗 (113,198,422-438)

#### 4.1.1 单药或序贯疗法 (422-428)

|       |         |                |      |
|-------|---------|----------------|------|
| 曲妥珠单抗 | 4 mg/kg | i.v.(输注 90 分钟) | 首剂之后 |
|       | 2 mg/kg | i.v.(输注 30 分钟) | 每周   |

或 (425-428)

|       |         |                |       |
|-------|---------|----------------|-------|
| 曲妥珠单抗 | 8 mg/kg | i.v.(输注 90 分钟) | 首剂之后  |
|       | 6 mg/kg | i.v.(输注 90 分钟) | 每 3 周 |

## 4.1.2 曲妥珠单抗 + 欧洲紫杉醇 (429-432)

|       |                      |                 |        |
|-------|----------------------|-----------------|--------|
| 曲妥珠单抗 | 4 mg/kg              | i.v. (输注 90 分钟) | d 1 接着 |
|       | 2 mg/kg              | i.v. (输注 30 分钟) | 每周     |
| 欧洲紫杉醇 | 100mg/m <sup>2</sup> | i.v. (输注 1 小时)  | d 1*   |

\* 每 3 周重复。

### 或 (432)

|       |                      |      |        |
|-------|----------------------|------|--------|
| 曲妥珠单抗 | 4 mg/kg              | i.v. | d 1 接着 |
|       | 2 mg/kg              | i.v. | 每周     |
| 欧洲紫杉醇 | 35 mg/m <sup>2</sup> | i.v. | 每周*    |

\* 在每 8 周治疗周期的第 1、2、3、5、6、7 周。

## 4.1.3 曲妥珠单抗 + 太平洋紫杉醇 (432-436)

|        |                      |                 |                 |
|--------|----------------------|-----------------|-----------------|
| 曲妥珠单抗  | 4mg/kg               | i.v. (输注 90 分钟) | 周期 1 的 d1<br>接着 |
|        | 2mg/kg               | i.v. (输注 30 分钟) | 每周              |
| 太平洋紫杉醇 | 175mg/m <sup>2</sup> | i.v.            | d 2*            |

\* 每 3 周重复, 至少 6 个周期(加或不加卡铂, 按 AUC=6)。

### 或 (432,434,435)

|        |                      |                 |        |
|--------|----------------------|-----------------|--------|
| 曲妥珠单抗  | 4 mg/kg              | i.v. (输注 90 分钟) | d 1 接着 |
|        | 2 mg/kg              | i.v. (输注 30 分钟) | 每周     |
| 太平洋紫杉醇 | 80 mg/m <sup>2</sup> | i.v. (输注 1 小时)  | 每周     |

持续 12 周(每 3 周采用阿霉素/环磷酰胺化疗, 持续 4 周后), 接着 2 mg/kg/wk 曲妥珠单抗治疗, 持续 40 周。 (435)

## 或 (436)

|       |         |                 |           |
|-------|---------|-----------------|-----------|
| 曲妥珠单抗 | 4 mg/kg | i.v. (输注 90 分钟) | d 0 接着    |
|       | 2 mg/kg | i.v.            | d 8 然后每周* |

太平洋紫杉醇 90 mg/m<sup>2</sup> i.v. (输注 1 小时) d 1\*\*

\* 长达一年。

\*\* 第 1-6 周和 8-13 周每周。

## 4.1.4 曲妥珠单抗 + 卡培他滨 (437)

|       |                                 |                |        |
|-------|---------------------------------|----------------|--------|
| 曲妥珠单抗 | 6 mg/kg                         | i.v.(输注 30 分钟) | d 1    |
| 卡培他滨  | 1250 mg/m <sup>2</sup> (b.i.d.) | p.o.           | d 1-14 |

每 3 周重复 (直至疾病恶化或产生无法接受的毒性)。

## 4.1.5 曲妥珠单抗 + 长春瑞滨 (429,432,438)

|       |                      |                   |        |
|-------|----------------------|-------------------|--------|
| 曲妥珠单抗 | 4 mg/kg              | i.v. (输注 90 分钟)   | d 1 接着 |
|       | 2 mg/kg              | i.v. (输注 30 分钟)   | 每周     |
| 长春瑞滨  | 30 mg/m <sup>2</sup> | i.v. (输注 6-10 分钟) | 每周     |

## 4.1.6 TCH (198)

|       |                      |      |     |
|-------|----------------------|------|-----|
| 欧洲紫杉醇 | 75 mg/m <sup>2</sup> | i.v. | d 1 |
| 卡铂    | AUC = 6              | i.v. | d 1 |

每 3 周重复 (6 个周期), 联合

|       |         |      |        |
|-------|---------|------|--------|
| 曲妥珠单抗 | 4 mg/kg | i.v. | d 1 接着 |
|       | 2 mg/kg | i.v. | 每周     |

接着

|          |         |      |       |
|----------|---------|------|-------|
| 曲妥珠单抗    | 6 mg/kg | i.v. | 每 3 周 |
| 持续 34 周。 |         |      |       |

#### 4.1.7 曲妥珠单抗 + 欧洲紫杉醇 + FEC (113)

|       |         |      |       |
|-------|---------|------|-------|
| 曲妥珠单抗 | 8 mg/kg | i.v. | 首剂接着  |
|       | 6 mg/kg | i.v. | 每 3 周 |

持续 8 个周期，并用化疗：

|                    |                       |      |     |
|--------------------|-----------------------|------|-----|
| 欧洲紫杉醇              | 75 mg/m <sup>2</sup>  | i.v. | d 1 |
| 每 3 周重复 (4 个周期)，接着 |                       |      |     |
| 5-氟尿嘧啶             | 500 mg/m <sup>2</sup> | i.v. | d 1 |
| 泛艾霉素               | 75 mg/m <sup>2</sup>  | i.v. | d 1 |
| 环磷酰胺               | 500 mg/m <sup>2</sup> | i.v. | d 1 |

每 3 周重复 (4 个周期)。

或者，采用欧洲紫杉醇和 FEC 化疗的同时，皮下施用无负荷剂量的曲妥珠单抗。<sup>(113)</sup>

|                  |         |               |     |
|------------------|---------|---------------|-----|
| 曲妥珠单抗            | 600 mg* | s.c. (5 分钟注射) | d 1 |
| 每 3 周重复 (4 个周期)。 |         |               |     |

\* 给药量 5 mL (含 10,000 U 重组人透明质酸酶 PH-20)

#### 4.2 曲妥珠单抗 emtansine (T-DM1)<sup>(439-441)</sup>

|                             |           |      |     |
|-----------------------------|-----------|------|-----|
| T-DM1                       | 3.6 mg/kg | i.v. | d 1 |
| 每 3 周重复 (直至疾病恶化或产生无法接受的毒性)。 |           |      |     |

## 4.3 HER2 靶向的单克隆抗体帕妥珠单抗 (442,443)

|       |                          |      |       |
|-------|--------------------------|------|-------|
| 帕妥珠单抗 | 840 mg                   | i.v. | d 1*  |
|       | 420 mg                   | i.v. | d 1** |
| 曲妥珠单抗 | 8 mg/kg                  | i.v. | d 2*  |
|       | 6 mg/kg                  | i.v. | d 1** |
| 欧洲紫杉醇 | 75 mg/m <sup>2</sup>     | i.v. | d 2*  |
|       | 75-100 mg/m <sup>2</sup> | i.v. | d 1** |

每 3 周重复。建议至少使用欧洲紫杉醇 6 个周期，同时持续抗体治疗，直至疾病恶化或出现不可接受的毒性。

\* 仅在第 1 周期。

\*\* 对于后续周期，从第 2 周期开始。

## 4.4 酪氨酸激酶抑制剂拉帕替尼 (13,444-453)

### 4.4.1 单药 (444-446)

|      |                 |      |     |
|------|-----------------|------|-----|
| 拉帕替尼 | 500 mg (b.i.d.) | p.o. | 每日或 |
|      | 1250 或 1500 mg  | p.o. | 每日  |

### 4.4.2 拉帕替尼 + 卡培他滨 (13,447-450)

|      |                                 |      |          |
|------|---------------------------------|------|----------|
| 拉帕替尼 | 1250 mg                         | p.o. | 每日*      |
| 卡培他滨 | 1000 mg/m <sup>2</sup> (b.i.d.) | p.o. | d 1-14** |

\* 早餐前或早餐后 1 小时。

\*\* 每 3 周重复。

### 4.4.3 拉帕替尼 + 来曲唑<sup>(451)</sup>

|      |         |      |    |
|------|---------|------|----|
| 拉帕替尼 | 1500 mg | p.o. | 每日 |
| 来曲唑  | 2.5 mg  | p.o. | 每日 |

持续直至疾病恶化。

### 4.4.4 拉帕替尼 + 曲妥珠单抗<sup>(452,453)</sup>

|       |         |      |              |
|-------|---------|------|--------------|
| 拉帕替尼  | 1000 mg | p.o. | 每日           |
| 曲妥珠单抗 | 4 mg/kg | i.v. | d 1 接着<br>每周 |
|       | 2 mg/kg | i.v. |              |

### 4.5 依维莫司<sup>(17)</sup>

|      |       |      |    |
|------|-------|------|----|
| 依维莫司 | 10 mg | p.o. | 每日 |
| 依西美坦 | 25 mg | p.o. | 每日 |

直至疾病恶化或产生无法接受的毒性。

### 4.6 三阴乳腺癌<sup>(454)</sup>

| 顺铂 + 异环磷酰胺 <sup>(454)</sup> |                          |      |                       |
|-----------------------------|--------------------------|------|-----------------------|
| 顺铂                          | 50 mg/m <sup>2</sup>     | i.v. | d 2                   |
| 异环磷酰胺                       | 1500 mg/m <sup>2</sup> d | i.v. | d 1-3<br>采用硫乙磺酸泌尿系统保护 |

每 3 周重复（最多 6 个周期）。

## 5. 转移灶的治疗 (13,50,450,455-522)

### 5.1 中枢神经系统转移 (13,450,455-466)

脑转移治疗方案的选择取决于患者的年龄、Karnofsky 评分、HER2 阴阳性、脑转移灶的数目以及是否存在全身性疾病。全脑放射 (WBRT) 后进行手术通常仅限于只有单个脑转移灶且没有活动性颅外疾病的非卧床患者。对于有 2-4 个转移灶的患者，可以采用立体定向放射治疗，同时可加用或不加用 WBRT。对于其他患者，单纯 WBRT 治疗可以产生有效的姑息效果。随机研究的资料表明，如果 WBRT 联合放射增敏剂乙丙昔罗可以改善患者的生存。尽管日本广泛使用立体定向放射外科治疗 (SRS)，但多数乳腺癌的脑转移患者不适合进行单纯 SRS，因此，在采用现代化放射技术的时代全脑放疗的作用仍然非常重要。放疗在脑转移治疗

中的作用仍然不清楚。它可以用于同时有进展性颅外转移性疾病和最大剂量放疗后发生进展或复发的患者。最近有证据显示，HER2 的状态对中枢神经系统 (CNS) 转移灶的发生率以及乳腺癌患者从 CNS 转移灶形成时的生存有显著影响，与 HER2 阴性患者相比，HER2 阳性患者形成 CNS 转移灶的几率较高，总生存期较长。这些患者可继续接受曲妥珠单抗治疗以控制 CNS 之外的 HER2 阳性转移灶，并接受既定的疗法以控制 CNS 的转移灶。目前虽没有专门经批准用于乳腺癌 CNS 转移灶的全身性疗法，但若干以此为目标的靶向药剂正在进行临床研发。拉帕替尼正在成为治疗并预防 HER2 阳性转移性乳腺癌女性患者脑转移的方案，在联合卡培他滨作为此类患者一线治疗时表现出疗效 (LANDSCAPE II 期研究)。一

项回顾性分析显示，脑转移前采用抗 HER2 疗法，使至脑转移的时间延长，而脑转移后采用抗 HER2 治疗则可实现生存获益，尤其是联合使用曲妥珠单抗和拉帕替尼时。阿法替尼、来那替尼、依维莫司和贝伐单抗等其他靶向药剂目前正在针对治疗和乳腺癌的脑转移进行临床研究。软脑膜转移灶引起的临床症状可以应用局部放疗来治疗。一项在乳腺癌伴有软脑膜转移的患者中进行的随机研究发现，鞘内化疗比非鞘内治疗相比，不良反应增加，但在肿瘤缓解和患者生存方面并没有观察到明确的获益。

## 5.2 肝转移 (467-477)

大多数对乳腺癌有效的细胞毒物需要在肝脏代谢和/或经胆汁排泄，因此，大部分临床试验都未包括肝转移的患者。根据文献中提供的有限资料，含有蒽环类和

/或紫杉烷类药物的方案，可能较好。内分泌治疗药物（如氟维司群）亦可用于治疗有内脏转移（肝和/或肺）的晚期乳腺癌患者。最近 BOLERO-2 研究的亚组分析显示，依维莫司联合依西美坦治疗可延长绝经后有内脏转移的晚期乳腺癌女性患者的无进展中位生存时间。具有微弱浸润性的疗法，如射频消融术、激光诱导热疗以及肝动脉化疗栓塞术（TACE）也可有效治疗乳腺癌的肝转移。最近，阿霉素载药珠用于药物洗脱肝动脉化疗，经证明是一种有效的局部疗法，在疾病治疗中具有极高的缓解率和非常安全的毒性特征。因此前治疗而出现进展的特定肝转移乳腺癌患者，可能从肝动脉灌注和/或全身性化疗中获益。

## 5.3 皮肤转移 (478-480)

乳房癌是发生皮肤转移的最常见肿

瘤类型，在治疗方面仍面临挑战。皮肤转移会破坏外观、气味和出现出血现象，扰乱日常活动。其他方法用尽时，可使用放疗和/或外科手术或米替福新（6% 溶液）局部治疗。早期数据表明，局部使用 Toll 样受体 7 激动剂咪喹莫特，是治疗皮肤/胸壁乳腺癌转移的另一种有益的方式。冷冻和热疗联合应用，可显著改善相应患者的生活质量。但疼痛是冷冻治疗的最大缺陷。

### 5.3.1 米替福新 (480)

米替福新      2 滴/ $10\text{ cm}^2$  治疗面积（每个小型孤立结节最少一滴）。  
通常，每日总剂量不应超过 5 ml。

第一周内每日一次，然后每日两次，最少连续 8 周。如果耐受性良好，应持续治疗至皮肤转移灶完全消失（再加 4 周）。

## 5.4 骨转移/溶骨/肿瘤导致的高钙血症 (50,481-514)

晚期乳腺癌的女性患者中，约有四分

之三发生骨转移，诊断后的生存中间值为 2 到 3 年。

骨转移的患者发生骨骼并发症的风险较高，包括骨痛、病理性骨折、脊髓压迫和肿瘤性高钙血症。治疗的选择包括：放疗以减轻骨痛和/或防止骨折，手术治疗预防或修复骨折，止痛药物和双膦酸盐（能显著降低骨并发症的风险并延迟骨并发症的发生）。大规模的随机试验表明，双膦酸盐是目前较好的治疗方法，可以治疗恶性肿瘤性高钙血症并降低病理性骨折、脊髓压迫发生的风险，并降低对放射或手术的需求，还可以减轻骨痛。核因子- $\kappa$ B 的受体活化剂 (RANK) 和 RANK 配体 (RANKL) 属于与骨转移形成高度相关的信号通路。狄诺塞麦是 RANKL 的一种完全人源性单克隆抗体，可防止 RANKL/RANK 之间互动，抑制破骨细胞

的形成和功能，由此降低骨吸收，增加骨量。在有骨转移的乳腺癌患者中，在推迟首个及后续骨相关事件 (SRE) 出现时间、降低骨转换指标方面，狄诺塞麦优于唑来膦酸。研究显示，与唑来膦酸相比，狄诺塞麦还可改善疼痛预防效果，并取得相当的疼痛缓解作用。此外，采用狄诺塞麦治疗的患者中，转而使用强效阿片类镇痛药的人较少。最近治疗指南变更后，辅助疗法中使用双膦酸盐，可能成为防治骨流失的标准方法，对于接受内分泌治疗的患者尤其如此。III 期随机临床试验对大型亚组的分析强烈表明，双膦酸盐对特定患者人群具有显著的抗肿瘤疗效。<sup>(481-495)</sup>

#### 5.4.1 唢来膦酸 <sup>(50,496-500)</sup>

|  |      |                 |     |
|--|------|-----------------|-----|
| 唑来膦酸   | 4 mg | i.v. (输注 15 分钟) | d 1 |
| 每 3-4 周或每 6 个月 (或每 3 个月 <sup>(496,499)</sup> ) 重复。 |      |                 |     |

## 5.4.2 帕米膦酸 (501-503)

帕米膦酸 90 mg i.v. (输注 2 小时) d 1

每 3 至 4 周重复。

也可以递减给药 (每 12 周一个周期)。<sup>(501)</sup>

## 5.4.3 氯甲双磷酸二钠 (504-506)

氯甲双磷酸二钠 1600 mg p.o. 每日

## 5.4.4 伊班膦酸盐 (507-511)

伊班膦酸盐 6 mg i.v. (输注 15 分钟或 1 小时) d 1

每 3 至 4 周重复。

或 (509,510)

伊班膦酸盐 50 mg p.o. 每日

或 (511)

伊班膦酸盐 150 mg p.o. 每月

## 5.4.5 抗核因子 κ B 配体受体活化剂的单克隆抗体-狄诺塞麦 (483,512-514)

狄诺塞麦 60 mg s.c. d 1

每 6 个月重复。

或 (483,513,514)

狄诺塞麦 120 mg s.c. d 1

每 4 周重复。

## 5.5 恶性胸腔积液 (515-522)

恶性胸腔积液 (MPE) 患者的研究和治疗需要采用多学科治疗方法。治疗应取决于患者个人的症状、表现和预后。最佳治疗方法仍存在争议，不存在通用的标准疗法。治疗选择包括观察、胸腔穿刺、留置胸腔导管或胸腔引流管以及外科胸膜剥脱术。胸腔积液引流后，再采用化学和生物硬化剂滴注或通过机械研磨（肋膜粘连术），是目前应用最广的治疗方法。目前对许多硬化剂进行了测试，包括博来霉素、多西环素、四环素和滑石粉。若干化学药剂，如欧洲紫杉醇、顺铂和阿糖胞苷也被用于 MPE 患者的胸膜内治疗。在一项 1/2 期研究中，使用三功能抗体

catumaxomab (抗 EpCAM 及抗 CD3) 治疗恶性胸腔积液，在 7 例可评价的乳腺癌患者中有 5 例出现治疗反应。另一项 II 期试验显示，胸腔内注入太平洋紫杉醇，是恶性胸腔积液乳腺癌患者的安全有效的姑息性疗法。<sup>(515-521)</sup>

如，博来霉素<sup>(522)</sup>

|   |            |             |
|---|------------|-------------|
| 博来霉素  | 0.75 mg/kg | 胸腔内注入（2 小时） |
| 通常以 50 ml 生理盐水稀释后一次性注入胸腔。如果在首次给药 3 天内，胸腔积液仍然没有降至 100 ml/天，可再给药一次。 |            |             |

# 第十八章 原发灶不明的转移癌 (CUP)

## 1. 一般注意事项 (1-16)

原发灶不明的转移癌 (CUP) 代表了一组异质性的转移性恶性肿瘤，对于这些肿瘤，按标准的诊断流程未能识别出原发性肿瘤。它占所有癌症的 3%-5%。发病年龄中间值约为 60 岁，男性比女性更容易发生。一般而言，CUP 表现为侵袭性的生物学和临床行为，CUP 患者的预后较差。<sup>(3,15,16)</sup>

CUP 患者的诊断流程包括一系列仔细的临床检查和详尽的组织病理学检查，并涉及影响技术的使用。转移性腺癌是 CUP 中最常见的组织病理学类型 (80%)。CUP 可分为较好 (10%-15%) 和不良 (80%-85%) 两种亚型。不良 CUP 患者预后较差，平均生存期约为 8 个月；这些

患者最好的化疗方案尚有待确定。<sup>(3,10,15)</sup>

| CUP 患者的临床病理分组 <sup>(14)</sup> |                              |
|-------------------------------|------------------------------|
| 不良亚型                          | 较好亚型                         |
| 腺癌转移到肝脏或其他器官                  | 女性腹腔乳头状腺癌                    |
| 恶性（非乳头状腺癌）腹水                  | 仅累及腋窝淋巴结的女性腺癌                |
| 腺癌或鳞状细胞癌多发性脑转移                | 沿中线分布的分化差的腺癌                 |
| 腺癌且肺或胸膜多发转移                   | 累及颈部淋巴结的鳞癌                   |
| 腺癌且多发骨转移病灶                    | 低分化的神经内分泌肿瘤                  |
|                               | 结肠腺癌表现 (CK20+, CK7-, CDX-2+) |
|                               | 男性，腺癌出芽性骨转移，血清 PSA 水平升高      |
|                               | 患者病情有限                       |

应根据患者个人临床病理亚型的认定，制定个性化的治疗方案。预后较好的 CUP 患者应采取与转移性传播原发性肿瘤治疗类似的方法。小型临床研究中尽管采用各种化疗联合方案，但 CUP 风险较高的患者预后较差。在早期的研究中，使用氟尿嘧啶（5-氟尿嘧啶）或联合应用 5-氟尿嘧啶、阿霉素、环磷酰胺、长春花新

碱、叶酸拮抗剂和丝裂霉素的方案，患者的中位生存时间通常为 3-8 个月。引入铂类/紫杉烷类联合方案和其他一些新药后，中位生存时间提高至 9-13 个月，诊断 1 年以后仍然存活的患者超过 40%。对 38 项 II 期试验的系统性分析中，未得出测试方案可用于标准治疗的建议。目前，对此只有一项公布的 III 期临床研究（太平洋紫杉醇/卡铂/依托泊苷对比吉西他滨/伊立替康）；两种方案之间没有显著差别。<sup>(1-8,13)</sup>

CUP 患者究竟是否应使用靶向药物，仍属未知。根据最近的一项回顾性研究，皮下生长因子受体 (EGFR) 抗体或 EGFR 抗体联合化疗方案，预期将改善 CUP 患者的预后。然而，这些数据仅源自一小群患者，因此需要对这些初始结果进行预期验证。<sup>(3,11)</sup>

转移性 CUP 预后极差，目前不存在

标准的一线疗法。对 CUP 患者联合应用贝伐单抗和厄洛替尼挽救治疗是有效的，中位生存时间与许多在此条件下进行的一线化疗的研究结果类似。但目前 CUP 患者的二线治疗仍需大幅改进。<sup>(3,9,12)</sup>

一项回顾性研究显示，曾接受铂类一线治疗的 CUP 患者对二线化疗的反应似乎与一线化疗反应和无化疗间隔 (CFI) 有关。对一线化疗表现出较好反应并且 CFI 相对延长的患者似乎更容易从二线化疗中获益。<sup>(12)</sup>

## 2. 5-氟尿嘧啶 <sup>(17)</sup>

5-氟尿嘧啶 300 mg/m<sup>2</sup>/d i.v. (持续输注) \*

最多 24 周 (如果 12 周后无进展)。

\* 通过便携式输液泵。

## 3. 顺铂 <sup>(18)</sup>

顺铂 100 mg/m<sup>2</sup> i.v. d 1

每 3 周重复 (最多 6 个周期)。

## 4. 太平洋紫杉醇 + 卡铂 <sup>(19,20)</sup>

|        |                             |                |     |
|--------|-----------------------------|----------------|-----|
| 太平洋紫杉醇 | 175 或 200 mg/m <sup>2</sup> | i.v. (输注 3 小时) | d 1 |
| 卡铂     | AUC = 5 或 6                 | i.v.(输注 30 分钟) | d 1 |

每 3 周重复 (最多 6 或 8 个周期)。

## 5. 欧洲紫杉醇 + 卡铂 <sup>(21,22)</sup>

|       |                           |                     |     |
|-------|---------------------------|---------------------|-----|
| 欧洲紫杉醇 | 65 或 75 mg/m <sup>2</sup> | i.v.(输注 30 或 60 分钟) | d 1 |
| 卡铂    | AUC = 5 或 6               | i.v.(输注 20 或 30 分钟) | d 1 |

每 3 周重复 (稳定或缓解的患者最多 8 个疗程)。

## 6. 伊立替康 + 顺铂 <sup>(23)</sup>

|      |                       |      |     |
|------|-----------------------|------|-----|
| 伊立替康 | 150 mg/m <sup>2</sup> | i.v. | d 1 |
| 顺铂   | 80 mg/m <sup>2</sup>  | i.v. | d 1 |

每 3 周重复。

## 7. 伊立替康 + 卡铂 <sup>(24)</sup>

|      |                      |                 |          |
|------|----------------------|-----------------|----------|
| 伊立替康 | 60 mg/m <sup>2</sup> | i.v. (输注 90 分钟) | d 1,8,15 |
| 卡铂   | AUC = 5              | i.v. (输注 60 分钟) | d 1      |

每 4 周重复 (最多 6 个疗程)。

## 8. 伊立替康 + 奥沙利铂 (IROX) <sup>(25)</sup>

|      |                           |                 |     |
|------|---------------------------|-----------------|-----|
| 伊立替康 | 160-180 mg/m <sup>2</sup> | i.v. (输注 60 分钟) | d 1 |
| 奥沙利铂 | 80 mg/m <sup>2</sup>      | i.v. (输注 60 分钟) | d 1 |

每 3 周重复 (最多 12 个周期)。

\* 取决于患者的身体情况。

## 9. 吉西他滨 + 顺铂 <sup>(18,23)</sup>

|      |                        |      |       |
|------|------------------------|------|-------|
| 吉西他滨 | 1250 mg/m <sup>2</sup> | i.v. | d 1,8 |
| 顺铂   | 100 mg/m <sup>2</sup>  | i.v. | d 1   |

每 3 周重复 (最多 6 个周期)。

## 10. 吉西他滨 + 伊立替康 <sup>(7)</sup>

|      |                        |      |       |
|------|------------------------|------|-------|
| 吉西他滨 | 1000 mg/m <sup>2</sup> | i.v. | d 1,8 |
| 伊立替康 | 100 mg/m <sup>2</sup>  | i.v. | d 1,8 |

每 3 周重复 (对于客观缓解或病情稳定的患者最多 6 个疗程)。

## 11. 太洋洋紫杉醇 + 卡铂 + 依托泊苷 <sup>(26)</sup>

|        |                       |                    |               |
|--------|-----------------------|--------------------|---------------|
| 太平洋紫杉醇 | 200 mg/m <sup>2</sup> | i.v. (输注 1 小时)     | d 1           |
| 卡铂     | AUC = 6               | i.v. (输注 20-30 分钟) | d 1           |
| 依托泊苷   | 50 mg                 | p.o.               | d1,3,5,7,9 接着 |
|        | 100 mg                | p.o.               | d2,4,6,8,10   |

每 3 周重复 (稳定或缓解的患者 4 个以上疗程, 最多 8 个疗程)。

## 12. 吉西他滨 + 卡铂 + 太平洋紫杉醇 (27)

|        |                        |                    |       |
|--------|------------------------|--------------------|-------|
| 太平洋紫杉醇 | 200 mg/m <sup>2</sup>  | i.v. (输注 1 小时)     | d 1   |
| 卡铂     | AUC = 5                | i.v. (输注 20-30 分钟) | d 1   |
| 吉西他滨   | 1000 mg/m <sup>2</sup> | i.v.               | d 1,8 |

每隔 3 周重复一次（最多 4 个疗程）。疾病缓解或稳定的患者每周给予太平洋紫杉醇。

|                 |                      |      |             |
|-----------------|----------------------|------|-------------|
| 太平洋紫杉醇          | 70 mg/m <sup>2</sup> | i.v. | 每周给药，持续 6 周 |
| 每 8 周重复（3 个疗程）。 |                      |      |             |

## 13. TFL<sup>(28)</sup>

|        |                          |                    |       |
|--------|--------------------------|--------------------|-------|
| 太平洋紫杉醇 | 175 mg/m <sup>2</sup>    | i.v. (输注 3 小时)     | d 1   |
| 5-氟尿嘧啶 | 350 mg/m <sup>2</sup> /d | i.v. (大剂量输注)       | d 1-3 |
| 亚叶酸    | 300 mg/d                 | i.v. (输注 30-60 分钟) | d 1-3 |

每 4 周重复（最多 6 个疗程）。

## 14. 挽救化疗<sup>(29,30)</sup>

如，奥沙利铂 + 卡培他滨

|      |                                 |      |        |
|------|---------------------------------|------|--------|
| 奥沙利铂 | 130 mg/m <sup>2</sup>           | i.v. | d 1    |
| 卡培他滨 | 1000 mg/m <sup>2</sup> (b.i.d.) | p.o. | d 1-14 |

每 3 周重复（最多 6 个疗程；尤其是临床和病理特征提示原发灶可能在胃肠道的患者）。

# 第十九章 子宫颈癌

## 1. 一般注意事项 <sup>(1-76)</sup>

子宫颈癌是第三大常见诊断肿瘤，是全球女性癌症死亡的第四大主导因素。各国的发病率差别很大，世界每 10 万人年齡标准化率介乎 <1 到 >50 之间。全球医药费用的 85% 以上发生在发展中国家，在这些国家，子宫颈癌患者占所有女性癌症患者的 13%。子宫颈癌是非洲东部、西部和中部；中美洲；中南亚和美拉尼西亚癌症相关死亡的主要原因。欧洲子宫颈癌的总体发病率为十万分之 10.6。但欧洲内部发病率有显著差异，在预防措施较发达的西欧发病率较低。中欧和东欧的发病率和死亡率则高出许多，这与有组织的筛查强度有密切关系。子宫颈癌主要发生在 45 岁以下女性中，比其他主要癌症类型更为常见。<sup>(2,10,31)</sup>

实际上所有子宫颈癌的发生都源于高危致癌型人乳头瘤病毒 (HPV) 的感染，其中以 HPV 16、18、31、45、52 和 58 型最为常见。HPV 16/18 至少占全球宫颈癌病理类型的三分之二。大部分感染为亚临床性的，并可被宿主的免疫系统所清除。其余的受感染者发生低级别或高级别鳞状上皮内病变 (SIL)，又称宫颈上皮内瘤变 (CIN)。持续的高级别 SIL 是子宫颈癌的癌前病变，进展至宫颈癌与病毒 DNA 的整合、病毒癌基因表达上调和染色体重排有关。发达国家的宫颈癌的筛查制度能够早期发现肿瘤，大大降低了患者的死亡率。<sup>(8,10,26,29,45,48,56,62)</sup> 但是，从全球来看，晚期子宫颈癌仍是妇女最主要的癌症死因。手术、放疗和化疗已单独或联合应用于各种程度的病变，从而改善宫颈癌患者的生活质量。<sup>(10,18,44)</sup> 现可以通过接种获许可的

HPV 疫苗，从而有效预防一些列特定乳头状瘤病毒类型的 HPV 感染，由此降低前体子宫颈癌的发病率。预计疫苗接种也将最终降低子宫颈癌的发病率，尤其是在引入大规模免疫接种的发达国家。但经许可的 HPV 疫苗有类型限制，价格昂贵，而且需要冷藏、多次用药和肌肉注射。目前正在研发第二代疫苗，以解决上述问题。它们还可能让宫颈癌发病率较高的发展中国家的妇女用上价格适中的疫苗。

(4,12,14,22,23,37,50,55,61,67)

用于为多数子宫颈癌类型分期的两个系统 — 妇产科学国际联盟 (Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique, FIGO) 的分期系统和美国癌症联合委员会 (AJCC) 的 TNM 分类系统非常相似。妇科医生和妇科肿瘤学家最常使用的是 FIGO 分期系统，该系统

以临床检查（肿瘤大小、阴道或宫旁受累、膀胱/直肠延伸和远端转移）为基础，而不依赖手术结果。<sup>(10,52)</sup>

### 子宫颈癌分期 - TNM 分类和 FIGO 分期<sup>(10,52)</sup>

#### TNM FIGO 描述

#### 分类 分期

|      |      |  |
|------|------|--|
| TX   |      | 无法评估的原发性肿瘤。  |
| T0   |      | 无原发性肿瘤迹象。  |
| Tis  |      | 原位癌。   |
| T1   | I    | 肿瘤局限宫颈（不考虑是否累及宫体）。   |
| T1a  | IA   | 镜下浸润癌。间质浸润最大深度 5.0 mm，从上皮基底开始测量，水平宽度不超过 7.0 mm。血管间隙受累、静脉或淋巴管不影响分类。 |
| T1a1 | IA1  | 间质浸润深度不超过 3.0，宽度不超过 7.0。   |
| T1a2 | IA2  | 间质浸润深度大于 3.0mm，但不超过 5.0 mm，宽度不超过 7.0 mm。                           |
| T1b  | IB   | 局限于宫颈的临床可见病灶，或镜下病灶超过 T1a/IA2。                                      |
| T1b1 | IB1  | 临床可见病灶，最大直径≤ 4.0 cm。   |
| T1b2 | IB2  | 临床可见病灶，最大直径> 4.0 cm。   |
| T2   | II   | 宫颈肿瘤侵及宫颈外，但未到达盆壁，累及阴道但未达下 1/3。                                     |
| T2a  | IIA  | 无宫旁组织浸润。   |
| T2a1 | IIA1 | 临床可见病灶，最大直径≤ 4.0 cm。   |
| T2a2 | IIA2 | 临床可见病灶，最大直径> 4.0 cm。   |

|     |      |   |
|-----|------|---|
| T2b | IIB  | 宫旁组织浸润。                                       |
| T3  | III  | 以下任何一项：癌浸润达盆壁、肿瘤累及阴道下 1/3、肾盂积水或无功能肾。          |
| T3a | IIIA | 累及阴道下 1/3，但未达盆壁。                              |
| T3b | IIIB | 以下任何一项：侵及盆壁、肾盂积水或无功能肾。                        |
| T4  | IV   | 肿瘤已超出真骨盆，或临幊上已累及（活检证明）膀胱粘膜或直肠。粘膜泡状水肿不属干 IV 期。 |
| T4a | IVA  | 扩散至邻近器官。                                      |
| T4b | IVB  | 转移至远处器官。                                      |

根据世界卫生组织的观点，宫颈上皮性肿瘤分为三类：鳞状上皮、腺体（腺癌）和其他上皮性肿瘤，包括神经内分泌肿瘤（类癌、非典型类癌和神经内分泌癌）和未分化癌。鳞状细胞癌（SCC）是主要的组织学亚型（下面所列治疗原则主要指 SCC），约占宫颈癌的 70%-80%，腺癌的发病率尽管不断增加，仅占子宫颈癌组织学类型的 10%-15%。癌可以是外生性（从表面向外生长），也可以是内生性（表面

生长最小，出现间质浸润)。<sup>(10)</sup>

目前一致认为早期宫颈癌可采取手术（可以保留年轻妇女的卵巢和性功能）、放疗或化疗。

宫颈锥切术或单纯子宫切除术（根据患者年龄）仍然是 IA1 期患者的保守治疗方法。如进行非保留生育功能子宫切除术，则不必移除卵巢。对于淋巴血管间隙受累 (LVSI) 者，推荐进行盆腔淋巴结切除术。对于 I A2 期患者，手术仍然是标准疗法，包括宫颈锥切术（如需保留生育能力）或筋膜外子宫切除术。对于 LVSI 盆腔淋巴结切除术的患者，适合根治性宫颈切除术或根治性子宫切除术。对于有手术禁忌的患者，还可采用近距离腔内放疗。  
(10,27,63)

对于 IB1 到 II A1 期患者的治疗选

择有根治性手术（包括盆腔淋巴结切除术）或放射疗法。没有公布的资料表明同时放化疗对早期宫颈癌患者有效。最近的一项回顾性分析显示，IB<sub>1</sub> 期宫颈癌的初始治疗采取根治性的子宫切除术±辅助放疗，显著降低复发率，改善生存情况，与放疗±化疗相比并发症较少。对于希望保留生育能力的年轻女性，可采取有/无化疗的宫颈锥切术或根治性宫颈切除术等保留生育能力的手术。最近的资料显示，新辅助化疗可能适合宫颈癌患者，尤其是对新辅助化疗有应答以及 IB 期肿瘤患者，为年轻女性患者提供了保留生育能力的新理念。最近的一项荟萃分析显示，对于 IB<sub>1</sub> 到 II<sub>A</sub> 期疾病患者而言，新辅助化疗可减小肿瘤、淋巴结转移和远端转移，进而降低对辅助放疗的需要，但与初级手术治疗相比，未出现生存期的改善。<sup>(10,15,28,32,71,76)</sup>

目前对于局部晚期肿瘤 (IB2-IVA 期) 的标准治疗是含铂类的同步放化疗。根据 13 项比较放化疗与单纯放疗的临床试验的结果，无论采用含铂类还是不含铂类的放化疗，5 年生存率均有显著提高。放化疗还减少了局部复发和远处转移，改善了无疾病生存期。最优的化疗方案尚有待确定，但外部照射治疗时常辅以每周顺铂 ( $40\text{mg}/\text{m}^2$ ) 单药治疗；不耐受顺铂类药物的患者，可同时采用卡铂或无铂类放化疗方案。放化疗后再应用巩固化疗的两项临床试验结果显示了最大的生存受益。采用顺铂-吉西他滨治疗的患者，在放疗期间和之后，无进展生存期(PFS)和总生存期 (OS) 均呈现显著改善。<sup>(7,10,17,18,25,51,57,64,72)</sup> 放疗技术的进步，放化疗中结合较新型的药物，使用乏氧细胞放射增敏剂和单克隆抗体，是进一步改善这些患者生存率的方案。

现有的资料显示，对于早期或局部晚期宫颈癌女性患者，新辅助化疗较单纯手术的生存优势更明显，但适应症有待进一步确定，也需要更多的临床试验来证实新辅助化疗可以作为标准治疗。

(10,20,42,49,58,70,74) 在单纯放疗或同步放化疗基础上加入热疗也首次表现出缓解率和效果的提高。 (6,21,73)

局部复发但无远处转移的患者可以从同步放化疗或根治性手术（盆腔脏器切除术）中获益。无法进行手术切除或放疗的晚期（IVB 期）、顽固性或复发性宫颈癌患者的预后仍然较差。姑息性化疗是这些患者的一种选择。可以考虑应用顺铂 (C) 单药或与其他药物（如太平洋紫杉醇 [P]、拓扑替康 [T]、长春瑞滨 [V]、吉西他滨 [G] 和异环磷酰胺）联合应用。妇科肿瘤工作组 (GOG) 179 号研究结果第一

次显示，与顺铂单药相比，拓扑替康联合顺铂可显著延长总生存期和无进展生存期。后来的一项 III 期试验 (GOG 204) 中，四种顺铂二联方案 VC、GC、TC 和 PC 在总生存期方面无明显差异。但是在缓解率、无进展生存期和总生存期方面，PC 方案具有优势。<sup>(1,5,10,13,35,40,43,53,54,60)</sup> 顺铂与卡培他滨以及其他铂类药物（如卡铂和奥沙利铂）联合太平洋紫杉醇，已对晚期、顽固性或复发性宫颈癌患者表现出可喜的结果，从而支持进一步的临床研究。

对铂类药物也进行了试验：异环磷酰胺、太平洋紫杉醇和卡铂在治疗晚期或复发性宫颈癌患者时表现出疗效和可接受的毒性，可进一步开展临床研究。<sup>(16,19,33,34,36)</sup>

最近的临床试验正在评估结合关键通路靶向药物治疗宫颈恶性转变的效果。GOG 目前正在计划一项 III 期临床试验，

研究抗血管生成药物贝伐单抗的影响，以及拓扑替康（取代顺铂）联合太平洋紫杉醇的化疗方案的结果。其他以促血管生成因子（如 brivanib、TNP-470）和皮下生长因子受体（EGFR）通路为靶标（如西妥昔单抗、厄洛替尼、伊马替尼）以及其他多靶向的酪氨酸激酶（如帕唑帕尼、Sunitinib、Imatinib），单克隆抗体（如 Adecatumumab）和组蛋白脱乙酰基酶抑制剂（如丙戊酸肼屈嗪、恩替诺特）的靶向化合物目前正在接受临床研究。

(11,24,38,39,41,43,59,75)

腺癌 (AC) 比鳞癌预后较差。它对放疗（以及大部分细胞毒药物）的敏感性较差，且有早期扩散至淋巴道的趋势。对于仔细分期的早期宫颈腺癌患者，建议实施手术治疗，对于不适合进行手术的患者，初始放化疗仍然是第二替代选择。<sup>(3,30)</sup> 已

报道对宫颈腺癌有效的单药包括顺铂、太平洋紫杉醇和异环磷酰胺。采用顺铂和太平洋紫杉醇实施同步放化疗，对 IIB-IVA 宫颈腺癌患者的局部控制较单纯化疗效更好，降低局部疾病的复发。

最近一项 II 期研究结果显示，对 IB2-IIB 期和 IVA 大块宫颈腺癌患者，广泛宫颈动脉新辅助化疗联合太平洋紫杉醇和顺铂治疗，然后再进行根治性子宫切除术，临床和病理缓解率较高。<sup>(46,65,66,69)</sup>

**宫颈小细胞癌 (SCCUC)** 是一种罕见的宫颈癌，因早期形成淋巴结和远端器官转移以及血管浸润，侵袭性极强，预后较差。早期癌症的 5 年生存率为 31.6% 到 46.6%，晚期疾病生存率为 0 到 14%。宫颈小细胞癌与肺小细胞癌的临床行为相似。这种罕见疾病，尤其是晚期的最佳初始疗法尚无明确定论。但一般认为，小

细胞宫颈癌应采用多学科疗法，包括手术、化疗和放疗。对于 9 名小细胞宫颈癌患者，采用长春花新碱、阿霉素和环磷酰胺并交替使用顺铂和依托泊苷方案进行同步放化疗，可改善局部控制和生存期，在治疗早期小细胞宫颈癌患者方面颇有前景。根据最近的一项病理报告，新辅助化疗后进行根治性手术和巩固化疗，可以对晚期小细胞宫颈癌患者进行局部控制。<sup>(9,47,68)</sup>

## 2. 单药化疗 <sup>(77)</sup>

### 顺铂 <sup>(77)</sup>

|                  |                      |                |     |
|------------------|----------------------|----------------|-----|
| 顺铂               | 50 mg/m <sup>2</sup> | i.v.(1 mg/min) | d 1 |
| 每 3 周重复 (6 个周期)。 |                      |                |     |

## 3. 联合化疗 <sup>(40,78-86)</sup>

### 3.1 顺铂 + 太平洋紫杉醇 <sup>(40,78)</sup>

|        |                           |                 |     |
|--------|---------------------------|-----------------|-----|
| 太平洋紫杉醇 | 135 mg/m <sup>2</sup>     | i.v. (输注 24 小时) | d 1 |
| 顺铂     | 50 或 75 mg/m <sup>2</sup> | i.v.            | d 2 |

每 3 周重复 (IVB、复发或顽固性肿瘤患者为 6 个周期)。

## 3.2 顺铂 + 拓扑替康 (40,79)

|      |                           |                 |       |
|------|---------------------------|-----------------|-------|
| 顺铂   | 50 mg/m <sup>2</sup>      | i.v.            | d 1   |
| 拓扑替康 | 0.75 mg/m <sup>2</sup> /d | i.v. (输注 30 分钟) | d 1-3 |

每 3 周重复。

## 3.3 顺铂 + 异环磷酰胺 (80,81)

|       |                        |                 |     |
|-------|------------------------|-----------------|-----|
| 顺铂    | 50 mg/m <sup>2</sup>   | i.v.            | d 1 |
| 异环磷酰胺 | 5000 mg/m <sup>2</sup> | i.v. (输注 24 小时) | d 1 |

采用硫乙磺酸泌尿系统保护

每 3 周重复 (最多 6 个周期)。

## 3.4 TIP (82-85)

|        |                                  |                  |           |
|--------|----------------------------------|------------------|-----------|
| 太平洋紫杉醇 | 175mg/m <sup>2</sup>             | i.v. (输注 1-3 小时) | d 1       |
| 异环磷酰胺  | 5000mg/m <sup>2</sup>            | i.v. (输注 24 小时)  | d1 或 d2 或 |
|        | 2500mg/m <sup>2</sup>            | i.v. (输注 1 小时)   | d1,2 或    |
|        | 1500mg/m <sup>2</sup> /d         | i.v. (输注 1 小时)   | d1-3      |
|        |                                  | 采用硫乙磺酸泌尿系统保护     |           |
| 顺铂     | 50 或 70 或<br>75mg/m <sup>2</sup> | i.v. (输注 1-3 小时) | d 2 或     |
|        | 40 mg/m <sup>2</sup> /d          | i.v. (输注 30 分钟)  | d 1,2     |

每 3 或 4 周重复 (3-6 周期)。

## 3.5 顺铂 + 长春瑞滨 (40,86)

|      |                      |                   |      |
|------|----------------------|-------------------|------|
| 顺铂   | 75 mg/m <sup>2</sup> | i.v. (输注 4 小时)    | d 1* |
| 长春瑞滨 | 30 mg/m <sup>2</sup> | i.v. (输注 6-10 分钟) | 每周   |

\* 每 4 周重复。

## 4. 同步放化疗 (17,87-95)

### 4.1 基于顺铂 ± 5-氟尿嘧啶 (87-94)

#### 例如

| 作者                        | 顺铂  | 5-氟尿嘧啶                                     | 重复                            |
|---------------------------|---|--|-------------------------------|
| Eifel 等 <sup>(87)</sup>   | 75 mg/m <sup>2</sup> i.v. (输注 4 小时) d 1   | 1000 mg/m <sup>2</sup> d i.v. (持续输注) d1-4  | 每 3 周 (x 3)                   |
| Keys 等 <sup>(88)</sup>    | 40 mg/m <sup>2</sup><br>(最多 70mg) i.v.    | --   | 每周 x 6                        |
| Pearcey 等 <sup>(89)</sup> | 40 mg/m <sup>2</sup>                      | --   | 每周 x 5                        |
| Peters 等 <sup>(90)</sup>  | 70 mg/m <sup>2</sup><br>i.v. d 1          | 1000 mg/m <sup>2</sup> d i.v. (持续输注) d1-4  | 每 3 周(x4)给予 RT<br>第 1 和第 2 周期 |
| Rose 等 <sup>(91)</sup>    | 50 mg/m <sup>2</sup><br>i.v.d 1           | 1000 mg/m <sup>2</sup> d i.v. (持续输注) d 1-4 | 每 4 周 (x 2)                   |
| Ryu 等 <sup>(92)</sup>     | 75 mg/m <sup>2</sup> i.v. (输注 1-2 小时) d 1 | --   | 每 3 周 (x 3)                   |
| Sehouli 等 <sup>(93)</sup> | 40 mg/m <sup>2</sup> i.v.<br>(输注 40 分钟)   | --   | 每周 x 7                        |
| Whitney 等 <sup>(94)</sup> | 50 mg/m <sup>2</sup><br>i.v.d 1           | 1000 mg/m <sup>2</sup> d i.v. (持续输注) d 1-4 | 每 4 周 (x 2)                   |

不同阶段各研究的盆腔照射总剂量和放射技术不同。

## 4.2 基于顺铂 + 吉西他滨 (17)

|      |                       |                    |        |
|------|-----------------------|--------------------|--------|
| 顺铂   | 40 mg/m <sup>2</sup>  | i.v. (输注 60 分钟)    | 每周 x 6 |
| 吉西他滨 | 125 mg/m <sup>2</sup> | i.v. (输注 30-60 分钟) | 每周 x 6 |

并用

|    |   |
|----|---|
| 放疗 | 对整个骨盆区域, 50.4 Gy 分 28 次 (每周 1.8 Gy/日 x 5, 共 6 周)。 |
|----|---|

化疗后 1-2 小时开始放疗。

第 7 周开始立即进行近距离腔内放疗 (30-35 Gy), 2 周后采用

|      |                        |      |       |
|------|------------------------|------|-------|
| 顺铂   | 50 mg/m <sup>2</sup>   | i.v. | d 1   |
| 吉西他滨 | 1000 mg/m <sup>2</sup> | i.v. | d 1,8 |

每 3 周重复 (2 个周期)。

## 4.3 卡培他滨为基础的治疗 (95)

|    |   |
|----|---|
| 放疗 | 45 Gy (每周 1.8 Gy/日 x 5, 共 5 周), 推量<br>5.4-10.8 Gy/3-6 次和 26 Gy 的高剂量率近距离<br>治疗 (无体外放疗日进行, 6.5 Gy/周, 共 4 周) |
|----|---|

为期 4 周, 同时化疗

|      |                                   |      |       |
|------|-----------------------------------|------|-------|
| 卡培他滨 | 825 mg/m <sup>2</sup> /d (b.i.d.) | p.o. | d 1-5 |
|------|-----------------------------------|------|-------|

# 为期 8 周，之后辅助治疗

|      |                                   |      |        |
|------|-----------------------------------|------|--------|
| 卡培他滨 | 1000 mg/m <sup>2</sup> d (b.i.d.) | p.o. | d 1-14 |
|------|-----------------------------------|------|--------|

每 3 周重复 (6 个周期)。

## 5. 宫颈小细胞癌 (96)

|         |
|---------|
| EP (96) |
|---------|

|      |                        |      |       |
|------|------------------------|------|-------|
| 依托泊昔 | 40 mg/m <sup>2</sup> d | i.v. | d 1-5 |
|------|------------------------|------|-------|

|    |                        |      |       |
|----|------------------------|------|-------|
| 顺铂 | 25 mg/m <sup>2</sup> d | i.v. | d 1-5 |
|----|------------------------|------|-------|

每 2 周重复 (4 个周期)。局部放疗在第 15 天开始，如需头部放疗，则在第 46 天开始。

# 第二十章 结直肠癌

## 1. 一般注意事项 (1-158)

以频率而言，结直肠癌 (CRC) 是全球范围内第三大癌症死亡因素（仅次于肺癌和乳腺癌）。但结直肠癌在全球各地的发病率和死亡率相差 10 倍之多。非洲和亚洲的发病率最低，而发病率最高的地区有澳大利亚/新西兰、北美和西欧，死亡率几乎达 30%。结直肠癌的主要组织学类型为腺癌。虽然多数结直肠癌为散发，但据估计，与家族病史相关的遗传重要性约占 25%。一些与结直肠癌病理相关的症状包括家族性腺瘤性息肉病 (FAP)、遗传性非息肉性结直肠癌 (HNPCC) 或林奇综合征、MUTYH 相关的息肉病 (MAP) 以及一系列相对罕见的息肉综合征，如错构瘤息肉综合征（黑斑息肉病、幼年性息肉病综合征、考登综合征）。尽管有基因变化，

人口统计数据提示，环境和生活方式因素对于结直肠癌致病的影响较大。从适度饮食转变为西式饮食、摄入过多不饱和脂肪和红肉、饮酒和吸烟，这种饮食习惯的变化和静态生活方式占生活方式风险因素的绝大部分。炎症性肠病，如克罗恩病和溃疡性结肠炎，也使危险升高。有利于降低结直肠癌危险的饮食模式的特征是较高的水果、蔬菜、鱼类和禽肉摄入量。

(14,37,50,56,78,79,109,112,131,147)

早期诊断对 CRC 而言是头等重要的事情，因为发现得早的话它是最可能治愈的一种癌症。CRC 筛查是降低 CRC 发病率和死亡率的有效方法。腺瘤性息肉被怀疑是绝大部分病例的前兆病灶；因此建议进行癌前病变（腺瘤）的筛查。目前，对于 50 岁以上的一般风险人群，CRC 筛查有若干种方法，包括基于粪便的检验（愈

疮木法粪便潜血试验、粪便免疫测试和粪便 DNA 测试) 以及结肠结构性检测 (结肠镜检查、可屈性乙状结肠镜检查、CT 结肠造影和结肠内窥镜检查)。但是新出现的技术和筛查方法与患者实际参加测试一样重要，因此，患者教育和改善患者对筛查方法的依从性应成为任何基于群体的 CRC 筛查方法的组成部分。<sup>(77,81,85,95)</sup>

另外对 CRC 的化学预防方法也进行了广泛研究。化学预防包括长期口服多种可以延迟、预防或逆转大肠腺瘤进展的药物，因而干预从腺瘤进展至癌的多步骤进程。非甾体类抗炎药 (NSAID) 和某些环氧酶 (COX)-2 抑制剂在 CRC 临床化学预防方面颇具前景，引起了人们的关注。对于普通人群，阿司匹林化学预防药物可有效预防 CRC。服用日剂量至少 75 mg 的阿司匹林数年，显示出对 CRC 发

生率及其导致的死亡率具有有益影响，其中对近端结肠癌的益处最大。

舒林酸和塞来昔布能够有效地促进高风险 FAP 个体的息肉回缩。对于更为常见的散发病例，塞来昔布和罗非昔布可明显降低腺瘤的复发。但 NSAID 和 COX-2 抑制剂并不是没有毒性的。COX 抑制作用导致具有生理重要性的前列腺素的消耗，从而可能对胃肠道、肾和心血管系统带来致命的毒性，这些妨碍了非甾体类抗炎药用于癌症的化学预防。因此，目前一些主要针对低剂量和可能有效的其他化学预防药物联合疗法的研究颇具前景。但 CRC 化学预防的最终药物、最优剂量和时长仍属未知。

(9,15,20,22,59,76,80,88,98,116,117,139,154)

国际抗癌联盟 (UICC) 已经与美国癌症联合会 (AJCC) 合作制定了最新的

结直肠癌分期标准。但现有的第 7 版 AJCC 癌症分期手册 (AJCC-7) 并未涵盖 CRC 的所有生存差异。因此治疗决策仍然参考较老版本的 Dukes 分期系统或 Astler-Coller 和 Kirklin 修订。根据肿瘤分期，结肠癌和直肠癌的治疗包括手术、放疗和全身性化疗，它们可以单独使用，或以不同的联合和顺序使用。<sup>(54,60,66,78,146)</sup>

## AJCC-7 结直肠癌分期分组 (4,78)

| 分期      |           | UICC/AJCC                    |                    | Dukes* | MAC*   |
|---------|-----------|------------------------------|--------------------|--------|--------|
| 第 0 期   | 原位性肿瘤     | 无局部淋巴结<br>转移                 | 无远处转移              | -      | -      |
| 第 I 期   | 肿瘤 1      | 无局部淋巴结<br>转移                 | 无远处转移              | A      | A      |
|         | 肿瘤 2      | 无局部淋巴结<br>转移                 | 无远处转移              | A      | B1     |
| 第 II 期  | A 肿瘤 3    | 无局部淋巴结<br>转移                 | 无远处转移              | B      | B2     |
|         | B T4a     | 无局部淋巴结<br>转移                 | 无远处转移              | B      | B2     |
|         | C T4b     | 无局部淋巴结<br>转移                 | 无远处转移              | B      | B3     |
| 第 III 期 | A 肿瘤 1-2  | 局部淋巴结转<br>移 1/局部淋巴<br>结转移 1c | 无远处转移              | C      | C1     |
|         | 肿瘤 1      | 局部淋巴结转<br>移 2a               | 无远处转移              | C      | C1     |
|         | B 肿瘤 3-4a | 局部淋巴结转<br>移 1/局部淋巴<br>结转移 1c | 无远处转移              | C      | C2     |
|         | 肿瘤 2-3    | 局部淋巴结转<br>移 2a               | 无远处转移              | C      | C1/C2  |
|         | 肿瘤 1-2    | 局部淋巴结转<br>移 2b               | 无远处转移              | C      | C1     |
|         | C T4a     | 局部淋巴结转<br>移 2a               | 无远处转移              | C      | C2     |
|         | 肿瘤 3-4a   | 局部淋巴结转<br>移 2b               | 无远处转移              | C      | C2     |
|         | 肿瘤 4b     | 局部淋巴结转<br>移 1-2              | 无远处转移              | C      | C3     |
| 第 IV 期  | A 任何肿瘤    | 任何局部淋巴<br>结转移                | 远处转移 1a<br>远处转移 1b | -<br>- | -<br>- |

\* Dukes B 是预后较好（肿瘤 3、无局部淋巴结转移、无远处转移）和较差（肿瘤 4、无局部淋巴结转移、有远处转移）的分组，Dukes C（任何肿瘤、局部淋巴结转移 1、无远处转移和任何肿瘤、局部淋巴结转移 2、有远处转移）也是如此。MAC 是改良后的 Astler-Coller 分类。

原发灶和区域淋巴结的手术是局限性结直肠癌治疗的基石，其中广泛手术切除和吻合术是 I 期疾病的 standard 治疗选择。低危的早期直肠癌 (ERC) 可通过内镜或经肛门手术治疗。对于这些患者，经肛门切除术或经肛门内镜微创手术 (TEM) 可考虑作为治疗选择。

应实行根治性切除 (R0)，不应出现任何血管浸润或低分化现象：但是高危 ERC (老年患者和有严重合并症的患者) 可能不适合此类治疗，而是辅助化放疗。对于 TEM 后组织学特征不良的患者，还可采用挽救手术。<sup>(28,54,83,84,110,126,144)</sup>

## II 期结肠癌患者的标准治疗选项包

括广泛手术切除和吻合术。目前，仅推荐对具有高危病理学特征的 II 期患者（包括 T4 病灶、肿瘤与邻近结构粘附或固定、血管或淋巴管侵袭、穿孔、完全梗阻、低分化的组织学类型、高癌胚抗原标志物、区域淋巴结活检少于 12 个或非二倍体）实行辅助治疗方案。辅助化疗在治疗 II 期结肠癌方面仍有争议，不建议对所有患者常规性使用。对 II 期患者实行基于 5-氟尿嘧啶 (5-FU) 的辅助化疗，亚组分析报告显示无疾病生存期的改善趋势，但 II 期疾病复发的时间趋势显示，无疾病生存不是整体生存的可靠替代。基因表达试验以及患者组织病理学资料可能进一步改善复发风险计算的准确率，并可在未来对辅助化疗的绝对获益进行更准确的估计。总体上说，II 期结肠癌患者应该鼓励参加随机临床试验。<sup>(5,67,68,78,86,92,111,125,140,149,151,158)</sup>

对于 III 期结肠癌患者而言，手术（广泛的手术切除和吻合术）后的标准疗法为奥沙利铂和 5-氟尿嘧啶/FA (FA=亚叶酸, LV) (FOLFOX4 或 FLOX)，与无化疗对照或 5-氟尿嘧啶/LV 相比，可以改善患者的 DFS 和绝对生存率。当患者对奥沙利铂存在禁忌时，5-氟尿嘧啶/FA 单药多数以输注方案 (DeGramont、AIO、Mayo Clinic 方案) 或口服嘧啶 (卡培他滨) 形式施用。输注高剂量的 5-氟尿嘧啶与标准的大剂量 5-氟尿嘧啶 (Mayo Clinic) 方案相比，虽然毒性更低，但并不会显著改善 III 期根治切除术后患者无复发生存期和总生存期。根据荟萃分析，根治性手术与辅助化疗之间的时间间隔在任何可能的情况下不应超过 8 周。另一方面，在 III 期结肠癌患者中，包括拓扑异构酶抑制剂伊立替康在内的辅助试

验，如 Hellenic 肿瘤协作组 (HeCOG)、癌症与白血病 B 组 (CALGB 89803)、泛欧洲辅助性结直肠癌试验 (PETACC-3) 以及法国 ACCORD 试验，并未显示无疾病生存期或总生存期有统计学意义的显著改善。但是对 CALGB 89803 的一个前瞻性次要终点的分析显示，在每周单次静推 5-氟尿嘧啶/FA 的基础上加用伊立替康，存在 DNA 错配修复基因缺失的结肠癌患者亚组具有更长的无疾病生存期。

(19,38,41,67,72,78,105,122-124,145,148)

对于 II 期和 III 期直肠癌患者来说，各种联合和顺序的化疗、放疗和基于全直肠系膜切除术 (TME) 的手术是当前的主流治疗方案。目前，实践中有两种序贯治疗方案。

第一种是手术切除，如果肿瘤分期为 T (3-4) 和/或淋巴结阳性，辅助术后化放

疗以及进一步的化疗（5-氟尿嘧啶、卡培他滨或 FOLFOX）。对于超声检查 T3-4 或临床 T4 期患者，第二种方法是术前同期放疗和化疗，然后在 6-8 周后进行手术切除，再给予术后化疗。辅助放疗已经向术前治疗转变，以利于保留括约肌，减轻急性或迟发性肠毒性。多项随机性试验中考察了这些联合治疗方式的最佳顺序，对于局部晚期直肠癌患者，术前放疗/化疗已显示出优于术后治疗。连续给药的 5-氟尿嘧啶仍是与放疗同期使用的标准化疗药物，但术前化疗也容许尝试新的药物与盆腔照射联合进行探索性研究，如口服氟尿嘧啶类、奥沙利铂、伊立替康以及分子靶向药物（吉非替尼、帕尼单抗、西妥昔单抗、贝伐单抗）。随机 III 期试验已经开始探索这些方案是否优于基于 5-氟尿嘧啶的综合治疗方案。一项对应的随机性

III 期临床试验显示，卡培他滨对局部晚期直肠癌患者具有疗效，可替代 5-氟尿嘧啶在辅助和新辅助放化疗方案中的作用。但三项随机性对照试验（STAR-01、ACCORD 12/0405-Prodigy 2 和 NSABP R-04）的结果显示，每周在各术前氟尿嘧啶放化疗方案中加用奥沙利铂，会加重急性毒性，而不会显著改善疾病完全缓解(pCR) 率。通过对比，最近一项 CAO/ARO/AIO-04 试验的初始结果显示，在改良后的基于氟尿嘧啶的联合方案中加用奥沙利铂，是一种可行的方法，取得疾病完全缓解的患者较标准治疗多。但评估 DFS 需要更长时间的随访。目前，氟尿嘧啶单药（输注 5-氟尿嘧啶 或卡培他滨）联合盆腔照射，仍然是 II 期 和 II 期直肠癌的标准治疗。<sup>(12,17,23,45,51,54,55,62,91,94, 96, 100,103,107,114,115,128,141,152,153,156)</sup>

约有 20%-30% 的患者在第一次诊断时就已经处于转移性结直肠癌 (mCRC)，其余有 50-60% 的患者会发生转移，而最常见的转移部位为肝脏。另有 10% 到 20% 的患者会出现累及肺和其他不太常见部位的病灶，如腹膜、卵巢、肾上腺、骨骼和大脑。对于局部复发或转移灶可切除的患者，治疗方案应为以治愈为目的的手术治疗。这一方法还有可能扩展到新辅助化疗/放疗后可行切除术的肿瘤患者。对于大多数不可行切除术的患者，可选择一线的姑息化疗（如不适合化疗，可采用对症治疗）。这些患者的标准疗法包括基于氟尿嘧啶类（5-氟尿嘧啶、卡培他滨）、奥沙利铂和伊立替康（联合和序贯给药）的化疗方案；以及血管内皮生长因子 (VEGF) 的靶向单克隆抗体（贝伐单抗）联合或单药治疗。对于表现广泛类别

KRAS 的肿瘤患者，还可采用以内皮生长因子受体（EGFR； 西妥昔单抗和帕尼单抗）为靶标的单克隆抗体。

这些药物以不同的方式联合，如 FOLFOX 方案（5-氟尿嘧啶/FA 和奥沙利铂）、FOLFIRI 方案（5-氟尿嘧啶/FA 和伊立替康）以及 XELOX 方案（奥沙利铂和卡培他滨），无论是否加用单克隆抗体药物，对转移性结直肠癌均表现出疗效，中位总生存期超过 2 年，5 年生存率达 10%。最近，重组融合蛋白阿柏西普 (Ziv-aflibercept) 已获批联合 FOLFIRI 用于对奥沙利铂类方案有抗药性或奥沙利铂治疗后发生进展的转移性 CRC 患者。一线疗法的选择应在考虑各方案的疗效和耐受性之后，以个别治疗目标为准。对于最初不可切除的病灶，高缓解率的治疗方案可能将肿瘤缩小到足以完全切除的地

步。可实现高缓解率的方案还适于亟需症状缓解或肿瘤负担过大的患者。序贯单药方案或间歇式用药方案（联合用药后维持治疗）可能会最大限度降低毒性，适合不准备手术也不考虑治疗应答的患者。化疗适当联合生物制剂和手术，可治愈多达 30%-40% 的器官局限性转移患者。但其余 60%-70% 患者的临床疗效仍有待进一步改善。因此，正在对可应用于术前和术后的新型细胞药物以及生物/靶向药物（如 Ramucirumab、Brivanib、Perifosine、索拉非尼）进行临床研究，以降低局部和全身性复发的风险。最近的 CORRECT 研究在反复治疗过的转移性 CRC 患者中给予小分子多激酶抑制剂瑞格非尼，与最佳支持性治疗 (BSC) 相比疗效有所改善。

(2,11,16,18,25,29,32,36,39,44,54,58,74,97,121,134,135,137,138,146)

对于具有良好体力状况和器官功能

的患者，应建议挽救性化疗。对于 FOLFOX 或 CAPOX 治疗失败的患者，可采用伊立替康方案，而在 FOLFIRI 治疗失败的患者，FOLFOX 或 CAPOX 可作为二线治疗选择。有研究显示，S-1 挽救单药治疗在标准联合化疗失败的转移性 CRC 患者中具有中毒抗肿瘤活性和良好的耐受性。丝裂霉素-C 联合卡培他滨（MIXE 方案）或口服尿嘧啶/喃氟啶（UFT）和亚叶酸钙对曾经反复治疗的转移性 CRC 患者表现出微弱疗效；吉西他滨是曾经反复治疗、体力状态较好患者的治疗选择。即使三线治疗也可能会改善总生存期，三线治疗的选择取决于一线和二线治疗中所使用的药物。最近对 5-氟尿嘧啶、伊立替康、奥沙利铂和抗 EGFR 药物治疗无效的化疗难治和贝伐单抗初治转移性 CRC 患者开展了一项研究，结果

证明贝伐单抗联合化疗适合作为此类患者的挽救疗法。<sup>(27,48,52,54,82,119,120,146)</sup>

大多数结直肠癌患者都是老年人，诊断时的年龄中位数超过 70 岁，几乎一半的病例发生在 75 岁以上的患者中。对于这一年龄组，没有循证的指导原则可用，因为结直肠癌的老年患者通常被排除于随机化临床试验之外，而招募的合适受试者对于这一通常为老年人的人群并不具代表性。因此，在这一患者人群中与化疗安全性与有效性有关的数据有限。

如果可行的话，外科手术（腹腔镜切除术）是根除原发性损害和任何转移的最成功治疗选项。在选择的条件下老年患者的手术风险与年轻患者的手术风险没有显著不同，但要避免在急性情况下进行手术，因为这与高手术死亡率关联。各种回顾性系列和子集分析提示，有良好体力状

态的老年患者对现有化疗有响应的可能性与年轻患者相似，但对于可能获得的益处，要权衡可能有限的预期寿命和生活质量下降。不必因为患者年龄而放弃联合化疗，然而，对接受化疗的老年患者必须给予小心的毒性监测和早期介入，在选择化疗方案时，应考虑认知功能和自主障碍。

(8,13,64,87,108,127,129,132,133,150)

单克隆抗体最近被引入疗法，有选择地用于晚期结直肠癌患者。血管内皮生长因子-A 的单克隆抗体贝伐单抗在晚期结直肠癌的一线治疗中有效。它与 5-氟尿嘧啶/亚叶酸/伊立替康联用或与 5-氟尿嘧啶/亚叶酸联用或单独与卡培他滨联用可延长一线治疗中的总生存期和无进展生存期。与安慰剂-对照和历史对照分别相比，联用贝伐单抗与基于奥沙利铂的化疗作为一线治疗可改善无进展生存期。当作为

二线疗法联用时，它还能延长 FOLFOX4 方案的中位总生存期。对于化疗难治的转移性结直肠癌，抗表皮生长因子受体抗体西妥昔单抗和帕尼单抗是有效的药物。其活性限于 KRAS 野生型肿瘤。对于其它治疗失败的患者，西妥昔单抗可改善总生存期和无进展生存期并保持生活质量。将西妥昔单抗添加到伊立替康中比单独使用西妥昔单抗更有效，这一组合已经成为合适的化疗难治 KRAS 野生型转移性结直肠癌患者的基准治疗。对于帕尼单抗，在接受含氟嘧啶、奥沙利铂和伊立替康的方案治疗中或治疗后出现进展的表达 EGF 受体的转移性结直肠癌患者中，帕尼单抗联合最佳支持治疗(BSC)比单纯的 BSC，改善了中位无进展生存期，但总生存期无统计学差异。当与 FOLFOX4 联合一线治疗 KRAS 野生型转移性结直肠癌患者，帕

尼单抗显著改善了无进展生存期。其他的靶向治疗药物，各种单克隆抗体（帕妥珠单抗、盖尼塔单抗、达妥珠单抗、利妥木单抗、马帕木单抗、来沙木单抗），酪氨酸激酶抑制剂（瓦他拉尼、西地拉尼、舒尼替尼、tivantinib、赛卡替尼），和哺乳动物雷帕霉素靶蛋白抑制剂（依维莫司），目前正处在临床研究中。

(3,10,21,24,25,40,53,61,75, 89,104,106,136,142,146,155)

高达 50% 的结直肠癌患者将出现肝转移。对这些患者的最优管理需要局部和系统的多学科手段。肝转移的手术切除可在大约 10%-25% 的患者中进行，它是唯一有可能能治愈的治疗，与平稳的生存和 20%-25% 的长期存活者有关联。不幸的是，由于肿瘤的尺寸、位置、和/或疾病程度、残余肝体积不足、或并存病的缘故，大多数患者不是最初就可以切除的。

其它局部手段可作为外科手术的补充(如门静脉栓塞)或替代(如射频消融、肝动脉输注、选择性内部放疗和立体定向放疗)。与系统化疗相比，肝动脉输注(HAI) 将肝转移暴露于较高的局部药物浓度，使用基于 5-氟尿嘧啶或氟尿嘧啶脱氧核苷(FUDR) 的随机化试验表现出出色的响应率，偶尔还增加了肝动脉输注的总生存期。然而，这种难以管理的手段仍然是实验性的，其应用仅限于有专门经验的医学中心。最近，采用预装有伊立替康(DEBIRI) 的药物洗脱珠进行肝动脉输注的治疗显示出统计学显著的益处(总生存期、无进展生存期、生活质量、出现肝外扩展的时间)，优于传统化疗，为有肝转移的结直肠癌患者提供了一个治愈的机会。系统疗法能够缩小疾病，使得可以进行手术切除并有可能让患者长期存活，但

必须要权衡它的潜在肝毒性。现行的标准手段包括细胞毒性药物和生物学药物，如贝伐单抗和特别是抗表皮生长因子受体疗法等，可改善响应率并可能促进肿瘤尺寸变小并提高切除率。一项近期对可以获得的随机化对照试验结果所作的荟萃分析显示，化疗联合手术切除结直肠癌肝转移可改善无病生存期和无进展生存期，但未表现出总生存期方面的好处。目前人们正急切地等待靶向疗法时代的新的前瞻性试验。<sup>(1,6,7,26,31,35,46, 47,69,70,73,93,99,101,102,113,118,143)</sup>

大约 5%-10% 的结直肠癌患者在诊断时存在有腹膜转移癌(PC)，25% 的患者在复发时发展出腹膜转移癌。腹膜转移癌的特点是在腹膜表面形成实体沉积。发生腹膜转移癌的风险因素包括右侧的肿瘤、晚期 T 分期，晚期的 N 分期、分化级别不良、以及诊断时年龄较年轻。系统化疗

可延长腹膜转移癌患者的存活期，但不如在肝转移患者中有效。但新的治疗策略已经崭露头角，将细胞减数外科 (CRS)，包括腹膜切开程序，与腹膜腔内化疗结合起来。手术中应用细胞毒类药物联合高体温（腹腔热灌注化疗 [HIPEC]）被认为可最有效地将细胞毒性药物输送到腹膜肿瘤埋植体中。在选定的细胞减数外科和腹腔热灌注化疗后腹膜表面无肉眼可见残余肿瘤表现的患者组中，中位生存时间可达 5 年，5 年总生存率可达 50%。如果可行的话，这种联合治疗手段将成为结肠直肠腹膜转移癌的标准治疗。腹腔热灌注化疗可以用不同的细胞毒类药物（如奥沙利铂）进行，并配合早期术后腹膜腔内化疗，它还可以嵌入各种各样的系统性围手术期和/或术后化疗方案。预后主要取决于腹内的肿瘤负荷和细胞减少的完全性。<sup>(30,33,34)</sup>

42,43,49,57,63,65,71,90,153)

## 2. 5-氟尿嘧啶 (5-FU) ± 亚叶酸 (159-171)

已经开发了多种方案，但所陈述的只是少数有代表性的例子。

### 2.1 “de Gramont” 方案 (162-166)

|        |                                       |          |
|--------|---------------------------------------|----------|
| 5-氟尿嘧啶 | 400 mg/m <sup>2</sup> i.v. (大剂量输注)    | d 1, 2 和 |
|        | 600 mg/m <sup>2</sup> i.v. (输注 22 小时) | d 1,2    |
| 亚叶酸    | 200 mg/m <sup>2</sup> i.v. (输注 2 小时)  | d 1,2    |

每 2 周重复。

### 2.2 “AIO” 方案 (164,167)

|        |                                       |                  |
|--------|---------------------------------------|------------------|
| 5-氟尿嘧啶 | 2600mg/m <sup>2</sup> i.v. (输注 24 小时) | d1,8,15,22,29,36 |
| 亚叶酸    | 500 mg/m <sup>2</sup> i.v. (输注 2 小时)  | d1,8,15,22,29,36 |

第 50 天开始重复。

### 2.3 “Spanish TTD” 方案 (168)

|        |  |           |
|--------|--|-----------|
| 5-氟尿嘧啶 | 3500 mg/m <sup>2</sup> i.v. (输注 48 小时) | 每周        |
|        |  | 持续直至疾病恶化。 |

### 2.4 “Mayo Clinic” 方案 (169-171)

|        |                                      |           |
|--------|--------------------------------------|-----------|
| 5-氟尿嘧啶 | 425mg/m <sup>2</sup> /d i.v. (大剂量输注) | d 1-5, 接着 |
| 亚叶酸    | 20 mg/m <sup>2</sup> /d i.v. (大剂量输注) | d 1-5     |

每 4 周 (1-3 疗程) - 5 周 (4-6 疗程) 重复。

### 3. 奥沙利铂 (172-196)

#### 3.1 单一疗法 (172,173)

|          |                       |                |     |
|----------|-----------------------|----------------|-----|
| 奥沙利铂     | 130 mg/m <sup>2</sup> | i.v. (输注 2 小时) | d 1 |
| 每 3 周重复。 |                       |                |     |

#### 3.2 联合疗法 (174-196)

##### 3.2.1 FOLFOX 4 (174-185)

|        |                              |                |             |
|--------|------------------------------|----------------|-------------|
| 亚叶酸    | 200(或 100) mg/m <sup>2</sup> | i.v. (输注 2 小时) | d 1,2       |
| 奥沙利铂   | 85 mg/m <sup>2</sup>         | i.v. (输注 2 小时) | d1 并用亚叶酸，接着 |
| 5-氟尿嘧啶 | 400 mg/m <sup>2</sup>        | i.v. (大剂量输注)   | d 1,2 和     |
|        | 600 mg/m <sup>2</sup>        | i.v.(输注 22 小时) | d 1,2       |

每 2 周重复 (用作辅助治疗总共 24 周)。

##### 3.2.2 (m)FOLFOX 6 (186-189)

|        |                       |                |         |
|--------|-----------------------|----------------|---------|
| 亚叶酸*   | 400 mg/m <sup>2</sup> | i.v. (输注 2 小时) | d 1 并用  |
| 奥沙利铂   | 100 mg/m <sup>2</sup> | i.v. (输注 2 小时) | d 1, 接着 |
| 5-氟尿嘧啶 | 400 mg/m <sup>2</sup> | i.v. (大剂量输注)   | d 1 和   |

2400-3000 mg/m<sup>2</sup> i.v.(输注 46 小时) d 1 开始

每 2 周重复, 继以 FOLFIRI<sup>(189)</sup> (见本章 4.2.1)

\* 或 L-亚叶酸钙 200 mg/m<sup>2</sup>

在 FOLFOX 方案的改进第六版

(mFOLFOX 6) 中，奥沙利铂的数量在 d1 是  $85 \text{ mg/m}^2$  而不是  $100 \text{ mg/m}^2$ 。<sup>(186)</sup>

### 3.2.3 FOLFOX 7 方案 <sup>(190-192)</sup>

|        |                       |                 |         |
|--------|-----------------------|-----------------|---------|
| 亚叶酸*   | $400 \text{ mg/m}^2$  | i.v. (输注 2 小时)  | d 1 并用  |
| 奥沙利铂   | $130 \text{ mg/m}^2$  | i.v. (输注 2 小时)  | d 1, 接着 |
| 5-氟尿嘧啶 | $2400 \text{ mg/m}^2$ | i.v. (输注 46 小时) | d 1 开始  |

每 2 周重复 (6 个疗程, 继以 12 个疗程无奥沙利铂的维持疗法, 再重新引入 FOLFOX 7 方案)。

\* 或 L-亚叶酸钙  $200 \text{ mg/m}^2$ 。

### 3.2.4 时间调节方案, 例如 chronoFLO4 <sup>(193)</sup>

|        |                         |      |                         |
|--------|-------------------------|------|-------------------------|
| 5-氟尿嘧啶 | $3000 \text{ mg/m}^2/d$ | i.v. | d1-4(22:15-09:45 h)*    |
| 亚叶酸    | $1200 \text{ mg/m}^2/d$ | i.v. | d1-4(22:15-09:45 h)*    |
| 奥沙利铂   | $100 \text{ mg/m}^2/d$  | i.v. | d 1-4 (10:15-21:45 h)** |

每 2 周重复, 采用多通道、可控泵在门诊给药。

\* 峰值浓度在凌晨 04:00 h。

\*\* 峰值浓度在凌晨 16:00 h。

### 3.2.5 FLOX <sup>(194-196)</sup>

|        |                      |               |                    |
|--------|----------------------|---------------|--------------------|
| 亚叶酸    | $500 \text{ mg/m}^2$ | i.v.(输注 2 小时) | d 1,8,15,22,29,36  |
| 5-氟尿嘧啶 | $500 \text{ mg/m}^2$ | i.v.(大剂量输注)   | d 1,8,15,22,29,36* |
| 奥沙利铂   | $85 \text{ mg/m}^2$  | i.v.(输注 2 小时) | d 1,15,29          |

每 8 周重复 (辅助治疗 3 个疗程)。

\* 亚叶酸输注开始后给药 1 h。

## 或北欧 FLOX<sup>(195,196)</sup>

|        |  |                   |
|--------|--|-------------------|
| 5-氟尿嘧啶 | 500mg/m <sup>2</sup> i.v. (大剂量输注)      | d1,2<br>接着(30分钟后) |
| 亚叶酸    | 60 mg/m <sup>2</sup> i.v.(输注<10分钟)     | d 1,2             |
| 奥沙利铂   | 85 mg/m <sup>2</sup> i.v.(输注 1 至 2 小时) | d 1               |

每 2 周重复。继续治疗至疾病恶化或毒性不可接受。

## 4. 伊立替康 (CPT 11)<sup>(177,189,197-216)</sup>

### 4.1 单药疗法<sup>(197-203)</sup>

#### 4.1.1 每周<sup>(197-199)</sup>

|          |                                       |        |
|----------|---------------------------------------|--------|
| 伊立替康     | 125 mg/m <sup>2</sup> i.v. (输注 90 分钟) | 每周 x 4 |
| 每 6 周重复。 |                                       |        |

#### 4.1.2 每周 3 次<sup>(200-203)</sup>

|                                  |   |     |
|----------------------------------|---|-----|
| 伊立替康                             | 300-350 mg/m <sup>2</sup> i.v. (输注 30 分钟) | d 1 |
| 每 3 周重复(达到 8 个疗程后继续疗法增加的益处似乎不大)。 |   |     |

## 4.2 联合疗法 (177,189,204-216)

### 4.2.1 FOLFIRI (177,189,204-207)

|        |                       |                 |       |
|--------|-----------------------|-----------------|-------|
| 伊立替康   | 180 mg/m <sup>2</sup> | i.v. (输注 90 分钟) | d 1   |
| 亚叶酸*   | 400 mg/m <sup>2</sup> | i.v. (输注 2 小时)  | d 1   |
| 5-氟尿嘧啶 | 400 mg/m <sup>2</sup> | 静脉大剂量输注         | d 1 和 |

2400 mg/m<sup>2</sup> i.v. (输注 46 小时) d 1 开始

每 2 周重复。治疗至疾病恶化或出现不可接受的毒性。

\*或 1-亚叶酸钙 200 mg/m<sup>2</sup>。(205)

### 4.2.2 FOLFIRI 3 (208,209)

|        |                        |                 |         |
|--------|------------------------|-----------------|---------|
| 伊立替康   | 100 mg/m <sup>2</sup>  | i.v. (输注 60 分钟) | 第 1,3 天 |
| 亚叶酸*   | 400 mg/m <sup>2</sup>  | i.v. (输注 2 小时)  | d 1     |
| 5-氟尿嘧啶 | 2000 mg/m <sup>2</sup> | i.v. (输注 46 小时) | d 1 开始  |

每 2 周重复（直至疾病恶化或产生无法接受的毒性）。

\* 或 1-亚叶酸钙 200 mg/m<sup>2</sup>。

### 4.2.3 FOLFIRI 继以 FOLFOX 6 (189,210) 或 FOLFOX 7 (211)

### 4.2.4 FOLFIRI 与 mFOLFOX 6 交替使 用 (212)

## 4.2.5 AIO + IRI<sup>(213)</sup>

|        |                       |                 |                  |
|--------|-----------------------|-----------------|------------------|
| 伊立替康   | 80mg/m <sup>2</sup>   | i.v. (输注 30 分钟) | d1,8,15,22,29,36 |
| 亚叶酸    | 500mg/m <sup>2</sup>  | i.v. (输注 2 小时)  | d1,8,15,22,29,36 |
| 5-氟尿嘧啶 | 2000mg/m <sup>2</sup> | i.v. (输注 24 小时) | d1,8,15,22,29,36 |

一个疗程由 6 周输注和随后的 2 周休息组成。

## 4.2.6 IRINOX<sup>(214)</sup>

|      |                         |                 |     |
|------|-------------------------|-----------------|-----|
| 伊立替康 | 180 mg/m <sup>2</sup> * | i.v. (输注 90 分钟) | d 1 |
| 奥沙利铂 | 85 mg/m <sup>2</sup>    | i.v. (输注 2 小时)  | d 1 |

每 2 周重复。

\* WHO 体力状态 2≥级的患者为 150 mg/m<sup>2</sup>。

## 4.2.7 FOLFOXIRI<sup>(215,216)</sup>

|        |                        |                 |        |
|--------|------------------------|-----------------|--------|
| 伊立替康   | 165 mg/m <sup>2</sup>  | i.v. (输注 1 小时)  | d 1    |
| 奥沙利铂   | 85 mg/m <sup>2</sup>   | i.v. (输注 2 小时)  | d 1    |
| 亚叶酸    | 200 mg/m <sup>2</sup>  | i.v. (输注 2 小时)  | d 1    |
| 5-氟尿嘧啶 | 3200 mg/m <sup>2</sup> | i.v. (输注 48 小时) | d 1 开始 |

每 2 周重复（最多 12 个疗程）。

## 5. 卡培他滨<sup>(171,176,217-229)</sup>

### 5.1 单药疗法<sup>(171,217-221)</sup>

|                             |                                  |      |        |
|-----------------------------|----------------------------------|------|--------|
| 卡培他滨                        | 1250 mg/m <sup>2</sup> (b.i.d.)* | p.o. | d 1-14 |
| 每 3 周重复（辅助化疗 8 个周期，共 24 周）。 |                                  |      |        |

\* 由于实际原因, 卡培他滨剂量调整至可与 500 mg 和 150 mg 片剂联合给药的最接近剂量, 给药间隔大约 12 小时。

## 5.2 联合疗法 (176,222-229)

### 5.2.1 XELOX (176,222-226)

|                                     |                        |        |
|-------------------------------------|------------------------|--------|
| 奥沙利铂 130 mg/m <sup>2</sup>          | i.v. (输注 30 分钟*或 2 小时) | d 1    |
| 卡培他滨 1000mg/m <sup>2</sup> (b.i.d.) | p.o.                   | d 1-14 |

每 3 周重复。

\* XELOX 30 方案 (225,226)

### 5.2.2 卡培他滨 + 伊立替康 (XELIRI) (227-229)

|                                      |                 |        |
|--------------------------------------|-----------------|--------|
| 伊立替康 240 或 250 mg/m <sup>2</sup>     | i.v. (输注 90 分钟) | d 1    |
| 卡培他滨 1000 mg/m <sup>2</sup> (b.i.d.) | p.o.            | d 2-15 |

每 3 周重复(出现客观响应的患者最多使用 8-10 个疗程)。

或 (229)

|                                      |                 |       |
|--------------------------------------|-----------------|-------|
| 伊立替康 175 mg/m <sup>2</sup>           | i.v. (输注 30 分钟) | d 1   |
| 卡培他滨 1000 mg/m <sup>2</sup> (b.i.d.) | p.o.            | d 2-8 |

每 2 周重复(直至疾病恶化或出现严重毒性)。≥65 岁的患者, 伊立替康和卡培他滨的初始剂量分别减少至 140 和 750 mg/m<sup>2</sup>。

## 6. UFT + 亚叶酸 (230-233)

UFT 是替加氟和尿嘧啶摩尔比 1:4 的混合, 100 mg 替加氟 + 224 mg 尿嘧啶。

|     |   |      |        |
|-----|---|------|--------|
| UFT | 100 mg/m <sup>2</sup> (t.i.d.**)        | p.o. | d 1-28 |
| 亚叶酸 | 25 mg 或 30 mg/m <sup>2</sup> (t.i.d.**) | p.o. | d 1-28 |

每 5 周重复 (5 个疗程<sup>(232)</sup>)

\* UFT 剂量指替加氟成分 (最大 600 mg/d)。

\*\* 最好每 8 小时一次, 餐前或餐后一小时。UFT 和亚叶酸应同时服用。

## 7. 雷替曲塞 (234,235)

|                          |                    |     |
|--------------------------|--------------------|-----|
| 雷替曲塞 3 mg/m <sup>2</sup> | i.v. (输注 15-20 分钟) | d 1 |
| 每 3 周重复。                 |                    |     |

## 8. 贝伐单抗 (236-249)

|                                       |     |
|---------------------------------------|-----|
| 贝伐单抗 5 或 10 mg/kg i.v.(输注 30 至 90 分钟) | d 1 |
| 每 2 周重复。                              |     |

加基于 5-氟尿嘧啶的化疗, 联合或不联合伊立替康或奥沙利铂, 如:

**贝伐单抗 + 5-氟尿嘧啶/亚叶酸 (236)**

**贝伐单抗 + IFL (241)**

**贝伐单抗 + FOLFOX** <sup>(239,240,242,245-247)</sup>

**贝伐单抗 + FOLFIRI** <sup>(237,244,248,249)</sup>

**贝伐单抗 + XELIRI** <sup>(238)</sup>

**贝伐单抗 + FOLFOXIRI** <sup>(243)</sup>

**或**

贝伐单抗 7.5 mg/kg i.v. (输注 30 至 90 分钟) d 1

每 3 周重复。

加基于伊立替康或奥沙利铂的化疗，  
如：

**贝伐单抗 + XELIRI** <sup>(237,244)</sup>

**贝伐单抗 + XELOX** <sup>(240,246)</sup>

## 9. 西妥昔单抗 <sup>(249-263)</sup>

### 9.1 单药疗法 <sup>(250-254)</sup>

西妥昔单抗 400 mg/m<sup>2</sup> i.v. (输注 2 小时) d 1 起始剂量  
250 mg/m<sup>2</sup> i.v. (输注 1 小时) 每周

直至疾病恶化或出现不可接受的毒性效应。至少在第一个疗程前给予抗组胺药（如苯海拉明 50 mg i.v.）预处理。

K-Ras 突变可能与西妥昔单抗耐药有关。<sup>(253)</sup>

## 9.2 联合疗法 <sup>(249,250,255-263)</sup>

### 9.2.1 西妥昔单抗 + 伊立替康 <sup>(250,255-258)</sup>

|       |                       |                 |          |
|-------|-----------------------|-----------------|----------|
| 西妥昔单抗 | 400 mg/m <sup>2</sup> | i.v. (输注 2 小时)  | d 1 起始剂量 |
|       | 250 mg/m <sup>2</sup> | i.v. (输注 1 小时)  | 每周       |
| 伊立替康  | 350 mg/m <sup>2</sup> | i.v. (输注 90 分钟) | d 1*     |

\* 每 3 周重复。

或 <sup>(257,258)</sup>

|       |                          |                 |          |
|-------|--------------------------|-----------------|----------|
| 西妥昔单抗 | 500 mg/m <sup>2</sup>    | i.v. (输注 60-90) | *d 1, 之后 |
| 伊立替康  | 180 mg/m <sup>2</sup> ** | i.v. (输注 90 分钟) | d 1***   |

每 2 周重复 (3-4 疗程<sup>(257)</sup>，或直到疾病恶化或出现不可接受的毒性<sup>(258)</sup>)。

在西妥昔单抗输注前给予抗组胺药或适宜的抗过敏预防药物进行预处理。

\* 输注时间 (第 1 疗程 120 分钟，第 2 疗程 90 分钟，后续所有的疗程均为 60 分钟)。<sup>(258)</sup>

\*\* 对于先前使用伊立替康作为一线缓解化疗药物但不能耐受的患者，给药剂量为 150 mg/m。<sup>(258)</sup>

\*\*\* 西妥昔单抗输注结束后 1 小时给药。<sup>(257)</sup>

## 9.2.2 西妥昔单抗 + FOLFIRI (249,259-261)

|        |   |                |
|--------|---|----------------|
| 西妥昔单抗  | 400mg/m <sup>2</sup> i.v. (输注 2 小时)                                   | d1 起始剂量        |
|        | 250mg/m <sup>2</sup> i.v. (输注 1 小时)                                   | 每周             |
| 伊立替康   | 180mg/m <sup>2</sup> i.v.(输注 30 至 90 分钟)                              | d 1            |
| 亚叶酸*   | 400mg/m <sup>2</sup> i.v. (输注 2 小时)                                   | d 1            |
| 5-氟尿嘧啶 | 400mg/m <sup>2</sup> 静脉大剂量输注<br>2400mg/m <sup>2</sup> i.v. (输注 46 小时) | d1 和<br>d 1 开始 |

每 2 周重复（直至疾病恶化或产生无法接受的毒性）。

\* 或 L-亚叶酸钙 200 mg/m<sup>2</sup>。

## 9.2.3 西妥昔单抗 + FOLFOX 4 (262,263)

|        |  |                  |
|--------|--|------------------|
| 西妥昔单抗  | 400mg/m <sup>2</sup> i.v. (输注 2 小时)  | d 1 起始剂量         |
|        | 250mg/m <sup>2</sup> i.v. (输注 1 小时)  | 每周               |
| 亚叶酸    | 200 (或<br>100) mg/m <sup>2</sup>   | d 1,2            |
| 奥沙利铂   | 85 mg/m <sup>2</sup> i.v. (输注 2 小时)  | d1 并用亚叶酸，<br>接着  |
| 5-氟尿嘧啶 | 400 mg/m <sup>2</sup> i.v. (大剂量输注)<br>600 mg/m <sup>2</sup> i.v.(输注 22 小时) | d 1,2 和<br>d 1,2 |

每 2 周重复（直至疾病恶化或产生无法接受的毒性）。

## 9.2.4 西妥昔单抗 + FOLFOX 6<sup>(259)</sup>

|        |                                       |          |
|--------|---------------------------------------|----------|
| 西妥昔单抗  | 400 mg/m <sup>2</sup> i.v.            | d 1 起始剂量 |
|        | 250 mg/m <sup>2</sup> i.v.            | 每周       |
| 亚叶酸*   | 400 mg/m <sup>2</sup> i.v.            | d 1 并用   |
| 奥沙利铂   | 100 mg/m <sup>2</sup> i.v.            | d 1 接着   |
| 5-氟尿嘧啶 | 400 mg/m <sup>2</sup> i.v. (大剂量输注)    | d 1 和    |
|        | 2400 mg/m <sup>2</sup> i.v.(输注 46 小时) | d 1 开始   |

每 2 周重复（直至疾病恶化或产生无法接受的毒性）。

\* 或 L-亚叶酸钙 200 mg/m<sup>2</sup>

## 10. 帕尼单抗<sup>(264-269)</sup>

### 10.1 单药疗法<sup>(264-266)</sup>

|      |         |                      |     |
|------|---------|----------------------|-----|
| 帕尼单抗 | 6 mg/kg | i.v. (输注 60 至 90 分钟) | d 1 |
|------|---------|----------------------|-----|

每 2 周重复。

或<sup>(266)</sup>

|      |           |                 |    |
|------|-----------|-----------------|----|
| 帕尼单抗 | 2.5 mg/kg | i.v. (输注 60 分钟) | 每周 |
|------|-----------|-----------------|----|

每 9 周中有 8 周为每周重复。

### 10.2 联合疗法<sup>(267-269)</sup>

## 10.2.1 帕尼单抗 + FOLFIRI<sup>(267,268)</sup>

|        |                             |                 |        |
|--------|-----------------------------|-----------------|--------|
| 帕尼单抗   | 6 mg/kg                     | i.v. (输注 60*分钟) | d 1    |
| 伊立替康   | 180 mg/m <sup>2</sup>       | i.v.            | d 1    |
| 亚叶酸**  | 400 mg/m <sup>2</sup>       | i.v.            | d 1    |
| 5-氟尿嘧啶 | 400 mg/m <sup>2</sup>       | i.v. (大剂量输注)    | d1 和   |
|        | 2400-3000 mg/m <sup>2</sup> | i.v. (输注 46 小时) | d 1 开始 |

每 2 周重复（直至疾病恶化或不可耐受）。

\* 若可耐受，则帕尼单抗输注可超过 30 分钟。

\*\* 或 l-亚叶酸钙 200 mg/m<sup>2</sup>。

## 10.2.2 帕尼单抗 + FOLFOX 4<sup>(269)</sup>

|        |                       |                 |               |
|--------|-----------------------|-----------------|---------------|
| 帕尼单抗   | 6 mg/kg               | i.v. (输注 60*分钟) | d 1           |
| 亚叶酸    | 200 mg/m <sup>2</sup> | i.v.            | d 1,2         |
| 奥沙利铂   | 85 mg/m <sup>2</sup>  | i.v.            | d 1 与亚叶酸并用，接着 |
| 5-氟尿嘧啶 | 400 mg/m <sup>2</sup> | i.v. (大剂量输注)    | d 1, 2 和      |
|        | 600 mg/m <sup>2</sup> | i.v. (输注 22 小时) | d 1,2         |

每 2 周重复（直至疾病恶化或产生无法接受的毒性）。

\* 若可耐受，则帕尼单抗输注可超过 30 分钟。

## 11. 阿柏西普 + FOLFIRI<sup>(270)</sup>

|        |                        |                 |        |
|--------|------------------------|-----------------|--------|
| 阿柏西普   | 4 mg/kg                | i.v. (输注 1 小时)  | d 1    |
| 伊立替康   | 180 mg/m <sup>2</sup>  | i.v. (输注 90 分钟) | d 1    |
| 亚叶酸    | 400 mg/m <sup>2</sup>  | i.v. (输注 2 小时)  | d 1    |
| 5-氟尿嘧啶 | 400 mg/m <sup>2</sup>  | 静脉大剂量输注         | d 1 和  |
|        | 2400 mg/m <sup>2</sup> | i.v. (输注 46 小时) | d 1 开始 |

每 2 周重复（直至疾病恶化或产生无法接受的毒性）。

## 12. 瑞格非尼 (58)

瑞格非尼 160 mg/d p.o.

d 1-21

每 4 周重复（直至疾病恶化或产生无法接受的毒性）。

## 13. 术前放疗 (271)

MRC CR07 和 NCIC-CTG C016 试验 (271)

放疗 25 Gy (5 个连续的每日片断剂量)

随后进行手术（建议手术在最后一次放疗后 7 天内进行）。

## 14. 术前化放疗 + 辅助化疗 (114, 272, 273)

### 14.1 德国 CAO/ARO/AIO-04 试验 (114)

5-氟尿嘧啶 250 mg/m<sup>2</sup>/d i.v. (连续输注) d 1-14, 22-35

奥沙利铂 50 mg/m<sup>2</sup> i.v. (输注 2 小时) d 1, 8, 22, 29

## 并用

放射疗法 50.4Gy (每周 5 次, 1.8Gy/d, 28 个片断剂量)

随后进行外科手术和辅助化疗，使用

奥沙利铂 100 mg/m<sup>2</sup> i.v. (输注 2 小时) d 1, 接着

亚叶酸 400 mg/m<sup>2</sup> i.v. (输注 2 小时) d 1, 接着

5-氟尿嘧啶 2400 mg/m<sup>2</sup> i.v. (输注 46 小时) d 1 开始

每 2 周重复（总共 4 个月）。

## **14.2 STAR-01 试验 (272)**

5-氟尿嘧啶 225 mg/m<sup>2</sup>/d i.v. (连续输注) 在放疗期间

并用

放射疗法 50.4Gy (每周 5 次, 1.8Gy/d, 28 个片断剂量)

随后进行外科手术 (化放疗结束后 6 到 8 周) 和基于 5-氟尿嘧啶的辅助化疗。

## **14.3 ACCORD 12/0405 PRODIGE 2 试验 (273)**

卡培他滨 800 mg/m<sup>2</sup>(b.i.d.) p.o. 在放疗期间每周 5 次

并用

放射疗法 45Gy (每周 5 次, 1.8Gy/d, 25 个片断剂量)

计划在术前化放疗结束后 6 周进行外科手术。对于辅助化疗, 没有特别建议。

# 第二十一章 子宫内膜癌（宫体癌）

## 1. 一般注意事项 (1-65)

子宫内膜癌是世界上最常见的女性生殖道恶性肿瘤，也是排名第七的西欧妇女癌症死因。超过 90% 的病例发生在绝经后的妇女，年龄中位值为 63 岁，但绝经前妇女中子宫内膜癌的发病率正在上升。大约 95% 的子宫内膜恶性肿瘤形成于子宫内膜腺体中，称作子宫内膜癌，而余下的 5% 则是间质瘤，包纯子宫肉瘤和混合上皮/间质瘤（见第四十章）。似乎随着年龄的增加，子宫内膜癌表现为更具侵袭性的肿瘤表型。已知该疾病与肥胖症、出生胎次和生产年龄等生殖因素有关。世界范围内肥胖症的增加和生育力的下降提示，子宫内膜癌的发病率将会继续升高。<sup>(8,21,35)</sup>

根据国际产科与妇科联盟 (FIGO)

的标准，子宫内膜癌的分期为手术分期，并于 2009 年经过修订。<sup>(8,49)</sup>

### 新的 2009-FIGO 手术分期<sup>(8)</sup>

| 分期  | 描述   |
|-----|--|
| I   | 肿瘤局限于子宫体<br>A 肿瘤未侵及子宫肌层或肌层受侵小于一半<br>B 子宫肌层受侵达到或超过一半  |
| II  | 肿瘤累及宫颈间质，但未扩散至子宫外  |
| III | 肿瘤局限性和/或区域性扩散<br>A 肿瘤侵及子宫浆膜和/或附件<br>B 阴道和/或宫旁受累<br>C 转移至盆腔和/或腹主动脉旁淋巴结<br>C1 盆腔淋巴结阳性<br>C2 腹主动脉旁淋巴结阳性，伴或不伴盆腔淋巴结阳性 |
| IV  | 肿瘤累及膀胱和/或肠粘膜，和/或远处转移<br>A 肿瘤累及膀胱和/或肠粘膜<br>B 远处转移，包括腹腔内转移和/或腹股沟淋巴结转移  |

根据其临床、病理和分子特征，子宫内膜癌有两个亚型：I 型肿瘤也叫子宫内膜样腺癌，占子宫内膜癌的大约 80%，II 型肿瘤则主要包括子宫浆液性乳头状癌。

I 型肿瘤受雌激素相关途径影响，似乎发生于子宫内膜增生的基础上，有分化良好和恶性度低的倾向，患者预后良好，5 年生存率超过 85%。子宫内膜样癌的发生源于其重要的遗传学变化，即 PTEN 抑癌基因失活、错配修复基因改变导致的小随体不稳定、K-ras 原癌基因突变、 $\beta$ -连环蛋白基因改变和端粒缩短。小随体不稳定通常在一小组（最高可达 5%）具有遗传的非息肉病性结直肠癌（林奇综合征）的患者中发现。II 型肿瘤与雌激素影响无关，发生在萎缩性子宫内膜的基础之上。它们通常分化差，恶性度高。

子宫浆液性乳头状癌临床表现侵袭性高，预后差，遗传特征包括 p53 突变和 erbB-2(HER2/neu)的过度表达。<sup>(6,12,27,37,45,65)</sup>

I 期疾病患者的主要治疗方法为手术治疗（全部子宫切除和双侧输卵管-卵巢

切除伴或不伴淋巴结切除), 而系统性的盆腔淋巴结切除的作用目前仍有争议。II 期中, 手术手段包括根治性的子宫切除和双侧输卵管-卵巢切除及系统性的盆腔淋巴结切除, 伴随或不伴腹主动脉旁淋巴结切除。对于这些患者, 淋巴结切除术是必不可少的, 以指导手术分期和辅助疗法。一项在患有明显早期子宫内膜癌的患者中进行的随机化试验的近期结果表明, 与经腹全子宫切除相比, 腹腔镜全子宫切除更安全, 主要手术不良事件的风险显著降低。无法耐受手术的初治病例可选择放射治疗。大多数在 I 期被诊断出的病例可经手术治愈, 但对具有高危复发因素(肿瘤分级 3 级、外子宫肌层受侵过半、淋巴血管间隙受累、宫颈受侵)的患者应考虑术后放疗(阴道近距离放疗或全盆腔体外放疗)和/或基于铂剂的化疗, 以减少远处转移和改

善预后。放疗虽可有效降低局部和区域肿瘤复发的危险，但研究表明其不能改善生存期。正在进行的 PORTEC 3 研究在患有 I 期 3 级、II-III 期子宫内膜样癌和任何期子宫浆液性乳头状癌和子宫内膜透明细胞癌的患者中比较了同时或后续化疗与放疗。不推荐激素疗法作为辅助治疗。

(1,7,8,10,11,22,25,29,30,32-34,42-44,52,58,64)

**孕激素内分泌疗法仍是一种有效的选择，特别是对于肿瘤分化良好、孕激素受体阳性的患者。具有孕激素治疗并发症高危因素（如肥胖症、高血压、糖尿病、血栓风险）的患者可以考虑使用它莫西芬作为替代方法。但仅有中度疗效，且作为孕激素治疗失败后的二线治疗无效。**

(4,8,9,18,26,63)

**晚期或反复发作的子宫内膜癌预后不良。可根据各种预后因素、扩散模式和**

初步治疗而对患者单独使用或联用外科手术、辐射或系统疗法进行治疗。<sup>(57,58)</sup> 使用含铂药品（顺铂、卡铂）、蒽环类抗生素、紫杉烷、异环磷酰胺和拓扑替康进行化疗可达到 >20% 的响应率，虽然单药吉西他滨的耐受良好，但其只表现出中度的活性（总体响应率 10.9%）。<sup>(3,23,24,36,48,61)</sup>

与全腹放疗后盆腔加量放疗相比，顺铂联合阿霉素化疗能够显著改善经过有效瘤治疗的 III 期和 IV 期患者的无进展生存期 (PFS) 和总生存期 (OS)。加入紫杉醇作为第三种细胞生长抑制剂可进一步提高患者的无进展生存期和总生存期，但毒性也随之增加。紫杉醇联合卡铂的方案 (TC) 具有更好的耐受性，加入蒽环类抗生素泛艾霉素作为第三种药品的方案 (TEC) 能提供比作为 III 期/IV 期疾病切除后的辅助疗法的 TC 方案更好的生存期。

最近发现吉西他滨和顺铂联合化疗可取得 50% 的客观响应率，值得对该方案进行进一步开发。在晚期子宫内膜癌中先用欧洲紫杉醇和卡铂，接着再用定向于肿瘤的辐照，结果显示该方案有可以接受的毒性和有效性，可将这一方案视作这些患者的一种有活力的治疗选项。

(2,5,12,13,15,17, 18,28,41,50,51,57)

由于响应率低及与前期放疗有关的毒性问题，二线化疗的治疗选项有限，迫切需要寻求诉人的治疗方法。哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mTOR) 抑制剂（西罗莫司、deforolimus、依维莫司）、酪氨酸激酶抑制剂（如拉帕替尼和舒尼替尼）、抗血管内皮生长因子单克隆抗体贝伐单抗和促微管稳定埃博霉素看起来很有前途，作为子宫内膜癌的分子靶向疗法，目前正在接受评价。<sup>(20,28,40,41,62)</sup>

子宫内膜癌在年轻的妇女中不常见。但有差不多 5% 的患者年龄小于 40 岁。在这一患者子集中，诸如甲羟孕酮乙酸盐酯和甲地孕酮乙酸盐酯等妊娠素被用来作为保留患者生育力的手段，成功使用过的有各种不同剂量的周期（每个月 14 天）或连续方案。根据现有的数据，在 4 个月的中位时间里，总体响应率为 73%。但这种保守疗法只应推荐给已获知该疗法存在的风险和备选方案的患者。<sup>(16,31,47,53,55)</sup>

**子宫浆液性乳头状癌 (UPSC)** 是一种罕见的具有高度侵袭性的子宫内膜癌，常会转移到淋巴结和腹膜腔。因为其在早期即扩散，这一疾病即使是在早期也要积极地以多模态疗法来应对，包括外科手术、化疗和放疗，这已经成为了一种通行的做法。对于在诊断时还没有远处转移的子宫浆液性乳头状癌患者，应在可行的情况下

尝试使用辐射和紫杉醇-铂化疗。晚期疾病往往对传统的疗法无响应。抗 Her-2/neu-靶向疗法有可能会比较有前途，因为高达 80% 的子宫浆液性乳头状癌病例被发现有 erbB-2 的过度表达。<sup>(1,14,15,38,39,54,59,60)</sup>

子宫内膜透明细胞癌属罕见癌症，约占子宫内膜癌的 1%。它们常与侵袭性的临床行为和不良结果关联。子宫内膜透明细胞癌缺少与雌激素和孕酮受体的反应性，对 p53 的免疫反应性较低。全面分期的经腹全子宫切除术和双侧输卵管-卵巢切除术是标准的手术治疗，而盆腔放疗（联合或不联合近距离放疗和/或腹主动脉旁区放疗）和化疗（铂类联合紫杉醇和/或阿霉素的二联或三联方案）作为术后治疗已广泛使用。但对这些患者的管理目前尚没有公认的指南。<sup>(8,19,46,56)</sup>

## 2. 激素疗法 (66-68)

### 2.1 妊娠素 (66,67)

|                              |              |      |
|------------------------------|--------------|------|
| 甲羟孕酮乙酸盐酯                     | 200-400 mg/d | p.o. |
| 直至疾病恶化或产生无法接受的毒性。更高的剂量并没有好处！ |              |      |

|                              |          |      |
|------------------------------|----------|------|
| 甲地孕酮乙酸盐酯                     | 160 mg/d | p.o. |
| 直至疾病恶化或产生无法接受的毒性。不推荐使用更高的剂量。 |          |      |

### 2.2 它莫西芬 (68)

|      |                |      |
|------|----------------|------|
| 它莫西芬 | 20 mg (b.i.d.) | p.o. |
|------|----------------|------|

## 3. 化疗 (69-81)

### 3.1 阿霉素 + 顺铂 (69-72)

|     |                         |      |     |
|-----|-------------------------|------|-----|
| 阿霉素 | 60 mg/m <sup>2</sup>    | i.v. | d 1 |
| 顺铂  | 50-60 mg/m <sup>2</sup> | i.v. | d 1 |

每 3 周重复。

### 3.2 阿霉素 + 太平洋紫杉醇 (70)

|        |                       |                 |     |
|--------|-----------------------|-----------------|-----|
| 阿霉素    | 50 mg/m <sup>2</sup>  | i.v.            | d 1 |
| 太平洋紫杉醇 | 150 mg/m <sup>2</sup> | i.v. (输注 24 小时) | d 1 |

每 3 周重复（最多 7 个疗程）并注射白血球生长激素。

### 3.3 欧洲紫杉醇 + 顺铂 (73)

|       |                      |      |     |
|-------|----------------------|------|-----|
| 欧洲紫杉醇 | 70 mg/m <sup>2</sup> | i.v. | d 1 |
| 顺铂    | 60 mg/m <sup>2</sup> | i.v. | d 1 |

每 3 周重复（直至疾病恶化或产生无法接受的毒性）。

### 3.4 欧洲紫杉醇 + 卡铂 (73)

|       |                           |      |     |
|-------|---------------------------|------|-----|
| 欧洲紫杉醇 | 60 或 70 mg/m <sup>2</sup> | i.v. | d 1 |
| 卡铂    | AUC = 6                   | i.v. | d 1 |

每 3 周重复（直至疾病恶化或产生无法接受的毒性）。

### 3.5 太平洋紫杉醇 + 卡铂 (73-78)

|        |                       |                 |        |
|--------|-----------------------|-----------------|--------|
| 太平洋紫杉醇 | 175 mg/m <sup>2</sup> | i.v. (输注 3 小时)  | d1，接着以 |
| 卡铂     | AUC = 5-7             | i.v. (输注 30 分钟) | d 1    |

每 4 周重复（最多 6 个疗程），作为门诊治疗。

或 (73)

|        |                       |      |     |
|--------|-----------------------|------|-----|
| 太平洋紫杉醇 | 180 mg/m <sup>2</sup> | i.v. | d 1 |
| 卡铂     | AUC = 6               | i.v. | d 1 |

每 3 周重复（直至疾病恶化或产生无法接受的毒性）。

或 (77)

|        |                      |                |    |
|--------|----------------------|----------------|----|
| 太平洋紫杉醇 | 60 mg/m <sup>2</sup> | i.v. (输注 1 小时) | 每周 |
| 卡铂     | AUC = 2.7            | i.v. (输注 1 小时) | 每周 |

最多 18 个疗程。

## 或 (78)

|        |                      |      |          |
|--------|----------------------|------|----------|
| 太平洋紫杉醇 | 80 mg/m <sup>2</sup> | i.v. | d 1,8,15 |
| 卡铂     | AUC = 5              | i.v. | d 1      |

每 3 周重复（最少 3 个疗程）。

## 3.6 太平洋紫杉醇 + 顺铂 + 阿霉素 (TAP) (79)

|        |                       |                |     |
|--------|-----------------------|----------------|-----|
| 阿霉素    | 45 mg/m <sup>2</sup>  | i.v.           | d 1 |
| 顺铂     | 50 mg/m <sup>2</sup>  | i.v. (输注 1 小时) | d 1 |
| 太平洋紫杉醇 | 160 mg/m <sup>2</sup> | i.v. (输注 3 小时) | d 2 |

每 3 周重复（最多 7 个疗程）并注射白血球生长激素。

## 3.7 太平洋紫杉醇 + 泛艾霉素 + 卡铂 (TEC) (80)

|        |                       |                 |     |
|--------|-----------------------|-----------------|-----|
| 太平洋紫杉醇 | 150 mg/m <sup>2</sup> | i.v. (输注 3 小时)  | d 1 |
| 泛艾霉素   | 50 mg/m <sup>2</sup>  | i.v. (输注 30 分钟) | d 1 |
| 卡铂     | AUC = 5               | i.v. (输注 30 分钟) | d 1 |

每 3 周重复（最多 6 个疗程）并注射白血球生长激素。

## 3.8 太平洋紫杉醇 + 拓扑替康 + 卡铂 (81)

|        |                           |                 |       |
|--------|---------------------------|-----------------|-------|
| 太平洋紫杉醇 | 150 mg/m <sup>2</sup>     | i.v. (输注 3 小时)  | d 3   |
| 拓扑替康   | 0.75 mg/m <sup>2</sup> /d | i.v. (输注 30 分钟) | d 1-3 |
| 卡铂     | AUC = 5                   | i.v. (输注 30 分钟) | d 3   |

每 3 周重复（最多 6 个疗程）并注射白血球生长激素。

# 第二十二章 食道及胃食道接合处癌

## 1. 概述 (1-67)

在世界范围内，食管癌是发病率排第八的癌症和死亡率最高的胃肠道肿瘤之一，5 年死亡率大于 80%。它在众多的胃肠道恶性肿瘤中显得很独特，因为它有两种截然不同的组织病理学类型，即鳞状细胞癌 (SCC) 和腺癌 (AC)，二者具有不同的流行病学、解剖位置、播散模式和对治疗的应答。<sup>(25)</sup> 食管癌大多与环境、吸烟和酗酒等不良生活方式相关。它在亚洲和非洲的部分地区高发 — 通常与营养缺乏、口腔健康状态差和食物或饮水中含亚硝酸盐及硝酸盐和亚硝胺等致癌物有关。腺癌的发病率正在迅速升高，而鳞状细胞癌的发病率则保持不变。在西方国家，随着胃食管返流 (GERD) 和肥胖的流行率升高，腺癌的发病也在迅速增加，在一些

国家就要赶超鳞状细胞癌，成为食管癌的主要组织学类型。对于食管鳞状细胞癌和腺癌二者而言，总的来说各种病例对照研究提供的证据表明，水果和蔬菜有保护作用。<sup>(6,10,16,36,41,57,64)</sup>

食管与胃连接部癌患者的预后取决于 TNM 分类和包括组织病理学细胞类型、组织学分级和癌症发生部位在内的各种非解剖学的因素。在国际抗癌联盟 (UICC) 和美国癌症联合委员会 (AJCC) 的癌症分期手册第 7 版中，食管与胃连接部癌的分期系统经过了修订。<sup>(58,62)</sup>

## 分期：食管与胃连接部癌 (UICC/AJCC)<sup>(58)</sup>

| 分期      | 肿瘤       | 淋巴结         | 远处转移   |
|---------|----------|-------------|--------|
| 第 0 期   | 原位性肿瘤    | 无局部淋巴结转移    | 无远处转移  |
| 第 I 期   | A 肿瘤 1   | 无局部淋巴结转移    | 无远处转移  |
|         | B 肿瘤 2   | 无局部淋巴结转移    | 无远处转移  |
| 第 II 期  | A 肿瘤 3   | 无局部淋巴结转移    | 无远处转移  |
|         | B 肿瘤 1、2 | 局部淋巴结转移 1   | 无远处转移  |
| 第 III 期 | A 肿瘤 4a* | 无局部淋巴结转移    | 无远处转移  |
|         | 肿瘤 3     | 局部淋巴结转移 1   | 无远处转移  |
|         | 肿瘤 1、2   | 局部淋巴结转移 2   | 无远处转移  |
|         | B 肿瘤 3   | 局部淋巴结转移 2   | 无远处转移  |
|         | C 肿瘤 4a  | 局部淋巴结转移 1、2 | 无远处转移  |
|         | 肿瘤 4b**  | 任何局部淋巴结转移   | 无远处转移  |
|         | 任何肿瘤     | 局部淋巴结转移 3   | 无远处转移  |
| 第 IV 期  | 任何肿瘤     | 任何局部淋巴结转移   | 远处转移 1 |

\* 肿瘤 4a，肿瘤侵袭至胸膜、心包膜或横膈；

\*\* T4b，肿瘤侵袭其他邻近组织，如主动脉、椎体或气管。

**Barrett 食管的定义是食管末梢的肠化生，由一种由胃食管返流引起的世界上最常见的恶变前病症，其发病率正在不断升高。**

据认为，从 Barrett 食管转变为腺癌的发展过程是由经由低级别不典型增生

转变为高级别的不典型增生，因此，应对这些恶变前分期进行内窥镜检查监视。但新诊断出腺癌的患者估计有 95% 之前并未诊断出 Barrett 食管。一旦诊断出 Barrett 食管，对其管理即涉及控制返流症状和后遗症、监测高级别不典型增生/腺癌的发展和必要的治疗性介入。手术仍然是 Barrett 食管和高级别不典型增生的主要治疗手段，但内镜治疗（内镜下粘膜切除术、射频消融术和冷冻疗法）及光动力学疗法（如采用卟吩姆钠、5-氨基乙酰丙酸或羟苯基苯妥因）则是非手术治疗的代表。抑酸剂、非甾体类抗炎药或 COX-2 抑制剂的化学预防作用正处在临床试验阶段。  
(8,9,14,20,28,44,46,50-52,55,66,67)

传统上，早期食管癌（原位性肿瘤-肿瘤 2 无局部淋巴结转移-1 无远处转移）的处理为食管切除术，酌情辅以化疗和/

或放疗。尽管外科手术被认为是局限性疾病的标准治疗手段，但如果疾病累及局部淋巴节，则长期存活率不超过 25%。对于那些不能或不愿接受手术的患者，联合化放疗比单独放疗要好，可作为手术治疗的一种替代方案。在美国，四个疗程的顺铂 /5-氟尿嘧啶联合化疗配合剂量为 50.4 Gy 的放疗被视作标准治疗，而在欧洲和日本，则通常建议采用 60 Gy 或更高的放疗剂量。近来，旨在改善结局和减轻副作用的研究主要集中在微创内镜治疗，可以在去除病变的同时保留健康组织。<sup>(21,31,39,42,58,63)</sup>

对局部晚期的食管癌患者，单纯手术疗效不佳，即使肿瘤得以切除，长期存活率很少超过 20%。局部晚期鳞状细胞癌患者可以从术前化疗或术前化放疗中获益，而后者获益程度更大，表现为肿瘤完全切除率提高、局部控制率改善以及生存期的

延长。在对术前化放疗 (40-50 Gy) 有响应的患者中，进一步的根治性化放疗尽管伴有更高的局部复发率，却显示了与手术治疗相似的生存数据。因此，对于局部晚期鳞状细胞癌，针对复发在密切监视下进行化放疗和早期补救手术被认为是决定性的治疗。对于**局部晚期腺癌**，围手术期化疗是一种得到接受的标准医护手段。对于特定的患者，除术前化疗外，增加放疗（大约 40 Gy）是一种选择，因为一项近期的随机化 III 期临床试验的结果所支持的荟萃分析显示，对于食管与胃连接部腺癌，术前化放疗的生存率比术前化疗要高。<sup>(30,58,60)</sup> 氟嘧啶（口服或静脉内给药）外加铂类化合物（通常为顺铂）被认可为一种全面的基准，用来提高新药开发的效率。加入第三种细胞毒性药物（欧洲紫杉醇或泛艾霉素）能令总生存期有适度的延

长。合意地选择一种安全、有效和方便的用药方案是当前研究的重点。

包括紫杉烷、伊立替康和备选的铂类药剂（卡铂、奥沙利铂）在内的新化疗药剂联合化疗的做法正在接受临床试验评估。<sup>(2,5,11,12,18,19,24,33,34,38,39,43,45,58,59)</sup>

对于转移性食管癌患者，根据其临床情况，可提供不同的姑息性治疗选择，包括手术、放疗、化疗或对症治疗。对不能手术的食管癌患者，在充分考虑患者状况、肿瘤特征以及医师、患者意愿后，可酌情选择自膨式金属支架与非支架治疗，<sup>(26,56)</sup>部分患者可考虑化疗。联合化疗与单药相比，具有显著更高的缓解率，但生存情况相似。顺铂联合 5-氟尿嘧啶持续输注是目前的标准化疗方案之一。其它可选药物包括口服氟嘧啶类药物（卡培他滨、S-1）、蒽环类药物（阿霉素、泛艾霉素）、紫杉

类药物（太平洋紫杉醇、欧洲紫杉醇）、依托泊苷、伊立替康或长春瑞滨；在合适的患者中，上述药物可与顺铂、卡铂、奥沙利铂或奈达铂联用。<sup>(1,22,23,40,48,58)</sup>但是，食管癌的治疗效果有限，患者的中位生存期不到一年，亟待新的研究和治疗，特别是靶向药物的应用。以表皮生长因子受体为标靶的各种分子（西妥昔单抗、帕尼单抗、小分子酪氨酸激酶抑制剂）已经表现出对晚期食管鳞状细胞癌和胃食管连接部腺癌的活性，值得进一步开展临床调研(SCOPE1 试验)。<sup>(7,13,17,27,37,47,49,53,61)</sup>在无法手术切除的胃食管连接部腺癌患者中，抗血管内皮生长因子的单克降抗体贝伐珠单抗联合化疗，在 II 期研究中已经观察到了可喜的结果。<sup>(15)</sup>在一项最近的单臂 II 期试验中，一种改进的欧洲紫杉醇、顺铂、5-氟尿嘧啶用药方案与贝伐珠单抗

一起看起来可以为患者所耐受，并在患有转移性胃食管腺癌的患者中取得了值得注意的结果，有 79% 的患者获得了半年无进展生存期。<sup>(54)</sup> 单克隆抗体曲妥珠单抗与氟尿嘧啶类药物（5-氟尿嘧啶或卡培他滨）加顺铂的化疗方案联合应用，可以延长 HER2 阳性的胃食管连接部癌患者的生存期。拉帕替尼是一种用于治疗晚期 HER2-阳性乳腺癌的活性药物，目前其用于治疗 HER2-过度表达的食管和胃腺癌的活性正在接受试验。<sup>(4,32)</sup>

小细胞食管癌 (SCEC) 是一种罕见而高度恶性的肿瘤，具有侵袭性，预后很差。小细胞食管癌的治疗策略不定，尚未建立标准的疗法。系统化疗应当是这种癌症多模态治疗的一部分。可以考虑使用铂类药物外加依托泊苷联合放疗作为一种治疗选择。对于局限性疾病患者，行根治

切除术后进行化疗可提供长期存活，对某些患者可考虑用作初步的治疗。<sup>(3,29,35,65)</sup>

## 2. 化-放疗 <sup>(68-75)</sup>

### 2.1 顺铂+ 5-氟尿嘧啶 + 放疗 <sup>(68-71)</sup>

|        |                           |                 |       |
|--------|---------------------------|-----------------|-------|
| 顺铂     | 75 mg/m <sup>2</sup>      | i.v. (输注 30 分钟) | d 1   |
| 5-氟尿嘧啶 | 1000 mg/m <sup>2</sup> /d | i.v. (持续输注)     | d 1-4 |

例如：1, 5, 9, 13 周

|    |         |          |  |
|----|---------|----------|--|
| 放疗 | 50.4 Gy | 28 个片段剂量 |  |
|----|---------|----------|--|

或 <sup>(70)</sup>

|        |                           |                 |       |
|--------|---------------------------|-----------------|-------|
| 顺铂     | 100 mg/m <sup>2</sup>     | i.v. (输注 30 分钟) | d 1   |
| 5-氟尿嘧啶 | 1000 mg/m <sup>2</sup> /d | i.v. (持续输注)     | d 1-4 |

第 1, 5 周 (d 29 开始)

|    |         |                    |  |
|----|---------|--------------------|--|
| 放疗 | 50.4 Gy | 28 个片段剂量, 持续 5.5 周 |  |
|----|---------|--------------------|--|

或 <sup>(71)</sup>

|        |                            |             |       |
|--------|----------------------------|-------------|-------|
| 顺铂     | 80 mg/m <sup>2</sup>       | i.v.        | d 1   |
| 5-氟尿嘧啶 | 1000 mg/m <sup>2</sup> /d* | i.v. (持续输注) | d 1-4 |

每 3 周重复 (2 个周期)。第二个疗程并用

|    |       |                           |  |
|----|-------|---------------------------|--|
| 放疗 | 35 Gy | 15 个片段剂量, 持续 3 周; d 22 开始 |  |
|----|-------|---------------------------|--|

\* 第二个疗程(第 4 周)5-氟尿嘧啶的剂量降低到 800 mg/m<sup>2</sup>/d。

## 2.2 太平洋紫杉醇 + 顺铂+ 放疗 (72)

|        |                                     |                |
|--------|-------------------------------------|----------------|
| 太平洋紫杉醇 | 60 mg/m <sup>2</sup> i.v. (输注 3 小时) | d 1, 8, 15, 22 |
| 顺铂     | 75 mg/m <sup>2</sup> i.v. (输注 2 小时) | d 1            |

注射白血球生长激素

|    |                              |                 |
|----|------------------------------|-----------------|
| 放疗 | 45 Gy, 每日片断剂量为 1.5 Gy b.i.d. | d1-5,8-12,15-19 |
|----|------------------------------|-----------------|

## 2.3 太平洋紫杉醇 + 卡铂 + 放疗 (73)

|        |                                     |                   |
|--------|-------------------------------------|-------------------|
| 太平洋紫杉醇 | 50 mg/m <sup>2</sup> i.v. (输注 1 小时) | d1, 8, 15, 22, 29 |
| 卡铂     | AUC = 2 i.v. (输注 1 小时)              | d1, 8, 15, 22, 29 |

并用

|    |                                      |        |
|----|--------------------------------------|--------|
| 放疗 | 41.4 Gy (每周 5 次, 1.8 Gy/d, 23 个片断剂量) | d 1 开始 |
|----|--------------------------------------|--------|

## 2.4 太平洋紫杉醇 + 卡铂 + 5-氟尿嘧啶 + 放疗 (74)

|        |                                      |        |
|--------|--------------------------------------|--------|
| 太平洋紫杉醇 | 200 mg/m <sup>2</sup> i.v. (输注 1 小时) | d 1,22 |
| 卡铂     | AUC = 6 i.v.                         | d 1,22 |
| 5-氟尿嘧啶 | 225 mg/m <sup>2</sup> /d i.v (持续输注)  | d 1-42 |
| 放疗     | 45 Gy, 每日片断剂量为 1.8 Gy                | 每周 5 天 |

接着在化-放疗完成后 4 至 8 周做手术切除。

## 2.5 奥沙利铂 + 顺铂+ 5-氟尿嘧啶 (OCF) + 放疗 (75)

|        |                         |                    |                   |
|--------|-------------------------|--------------------|-------------------|
| 奥沙利铂   | 85mg/m <sup>2</sup>     | i.v. (输注 2 小时)     | d 1 *             |
| 顺铂     | 55mg/m <sup>2</sup>     | i.v.(输注速度 1mg/min) | d 1*              |
| 5-氟尿嘧啶 | 750mg/m <sup>2</sup> /d | i.v. (持续输注)        | d 1-4*            |
| 放疗     | 45 Gy, 每日片断剂量为 1.8 Gy   |                    | d 1 开始,<br>每周 5 次 |

\* 每 4 周重复 (两个疗程), 6-8 周后进行手术。

## 3. 化疗 (4,76-94)

### 3.1 顺铂 + 5-氟尿嘧啶 (76-78)

|        |                          |                     |        |
|--------|--------------------------|---------------------|--------|
| 顺铂     | 80 mg/m <sup>2</sup>     | i.v.(输注 2 小时或 4 小时) | d 1    |
| 5-氟尿嘧啶 | 1000mg/m <sup>2</sup> /d | i.v. (连续滴注)         | d1-4 或 |
|        | 800mg/m <sup>2</sup> / d | i.v. (持续输注)         | d 1-5  |

每 3 周重复 (可在术前应用 2 个疗程)。

### 或 (78)

|        |                          |                |       |
|--------|--------------------------|----------------|-------|
| 顺铂     | 100 mg/m <sup>2</sup>    | i.v. (输注 1 小时) | d 1   |
| 5-氟尿嘧啶 | 800 mg/m <sup>2</sup> /d | i.v. (持续输注)    | d 1-5 |

每 4 周重复 (术前 2 或 3 个疗程, 如果耐受良好, 并且没有证据表明术前化疗后病情有进展, 术后可进行 3-4 个疗程)。

## 3.2 太平洋紫杉醇 + 顺铂 (79)

|        |                       |                |     |
|--------|-----------------------|----------------|-----|
| 太平洋紫杉醇 | 175 mg/m <sup>2</sup> | i.v. (输注 3 小时) | d 1 |
| 顺铂     | 75 mg/m <sup>2</sup>  | i.v.           | d 1 |

每 3 周重复 (4 个周期)。

## 3.3 太平洋紫杉醇 + 卡培他滨 (80)

|        |                                |      |        |
|--------|--------------------------------|------|--------|
| 太平洋紫杉醇 | 80 mg/m <sup>2</sup>           | i.v. | d 1,8  |
| 卡培他滨   | 900 mg/m <sup>2</sup> (b.i.d.) | p.o. | d 1-14 |

每 3 周重复 (直至疾病恶化或产生无法接受的毒性)。

## 3.4 ECF (81-83)

|        |                         |              |        |
|--------|-------------------------|--------------|--------|
| 泛艾霉素   | 50 mg/m <sup>2</sup>    | i.v. (大剂量输注) | d 1 *  |
| 顺铂     | 60 mg/m <sup>2</sup>    | i.v. (大剂量输注) | d 1 *  |
| 5-氟尿嘧啶 | 200 mg/m <sup>2</sup> d | i.v. (持续输注)  | d 1-21 |

\* 每 3 周重复，5-氟尿嘧啶连续给药。也可用作术前 3 个疗程和术后 3 个疗程的围手术期化疗。<sup>(82)</sup>

## 3.5 EOX (84)

|      |                                |                |       |
|------|--------------------------------|----------------|-------|
| 泛艾霉素 | 50 mg/m <sup>2</sup>           | i.v. (大剂量输注)   | d 1 * |
| 奥沙利铂 | 130 mg/m <sup>2</sup>          | i.v. (输注 2 小时) | d 1 * |
| 卡培他滨 | 625 mg/m <sup>2</sup> (b.i.d.) | p.o.           | 每日    |

\* 每 3 周重复，卡培他滨连续给药。

### 3.6 FLO (85)

|                         |                        |                 |         |
|-------------------------|------------------------|-----------------|---------|
| 奥沙利铂                    | 85 mg/m <sup>2</sup>   | i.v. (输注 2 小时)  | d 1     |
| 亚叶酸                     | 200 mg/m <sup>2</sup>  | i.v. (输注 2 小时)  | d 1, 接着 |
| 5-氟尿嘧啶                  | 2600 mg/m <sup>2</sup> | i.v. (输注 24 小时) | d1 开始   |
| 每 2 周重复 (可在术前应用 2 个疗程)。 |                        |                 |         |

### 3.7 DCF (86-89)

|  |                               |                  |       |
|--|-------------------------------|------------------|-------|
| 欧洲紫杉醇  | 60*或 75mg/m <sup>2</sup>      | i.v. (输注 1 小时)   | d 1   |
| 顺铂   | 70*或 75mg/m <sup>2</sup>      | i.v. (输注 1-3 小时) | d 1   |
| 5-氟尿嘧啶   | 600*或 750mg/m <sup>2</sup> /d | i.v. (持续输注)      | d 1-5 |
| 每隔 3 <sup>(86,87)</sup> 或 4 <sup>(88)</sup> 周重复。 |                               |                  |       |

\* 日本 OGSG 0403 试验中所用的剂量。<sup>(88)</sup>

### 或 (89)

|        |                       |                 |     |
|--------|-----------------------|-----------------|-----|
| 欧洲紫杉醇  | 20 mg/m <sup>2</sup>  | i.v. (输注 30 分钟) | d 1 |
| 顺铂     | 20 mg/m <sup>2</sup>  | i.v. (输注 1 小时)  | d 1 |
| 5-氟尿嘧啶 | 350 mg/m <sup>2</sup> | i.v. (输注 15 分钟) | d 1 |

每周重复，连续 6 周，接着是为期 2 周的休药期。

### 3.8 伊立替康 + 5-氟尿嘧啶 / 亚叶酸 (90-94)

|        |                        |                 |     |
|--------|------------------------|-----------------|-----|
| 伊立替康   | 80 mg/m <sup>2</sup>   | i.v. (输注 30 分钟) | d 1 |
| 亚叶酸    | 500 mg/m <sup>2</sup>  | i.v. (输注 2 小时)  | d 1 |
| 5-氟尿嘧啶 | 2000 mg/m <sup>2</sup> | i.v. (输注 22 小时) | d 1 |

每周重复，连续 6 周后休 1 周。

## 或 (92-94)

|        |   |  |                            |
|--------|---|--|----------------------------|
| 伊立替康   | 180 mg/m <sup>2</sup>   | i.v.(输注 30 或 90 分钟)                                | d 1                        |
| 亚叶酸    | 125 或 200 或<br>400 mg/m <sup>2</sup>                                      |  | d 1                        |
| 5-氟尿嘧啶 | 400 mg/m <sup>2</sup><br>1200 mg/m <sup>2</sup><br>2400 mg/m <sup>2</sup> | i.v. (大剂量输注)<br>i.v. (输注 48 小时)<br>i.v. (输注 46 小时) | d 1 和<br>d 1 开始或<br>d 1 开始 |

每 2 周重复。

## 3.9 顺铂 + 5-氟尿嘧啶或卡培他滨 + 曲妥珠单抗 <sup>(4)</sup>

|        |                                 |             |         |
|--------|---------------------------------|-------------|---------|
| 顺铂     | 80 mg/m <sup>2</sup>            | i.v.        | d 1     |
| 5-氟尿嘧啶 | 800 mg/m <sup>2</sup> /d        | i.v. (持续输注) | d 1-5 或 |
| 卡培他滨   | 1000 mg/m <sup>2</sup> (b.i.d.) | p.o.        | d1-14   |
| 曲妥珠单抗  | 6 或 8 mg/kg                     | i.v.        | d 1*    |

每 3 周重复 (6 个周期)。

\* 在第 1 疗程 d 1 给予 8 mg/kg, 后续疗程 d 1 给予 6 mg/kg, 直至疾病恶化、出现无法接受的毒性或患者退出疗程。

# 第二十三章 胃癌

## 1. 概述 (1-86)

在世界范围内，胃癌是目前第四常见的恶性肿瘤和造成癌症相关死亡排名第二的病因。它在早期没有症状，因此常较晚才发现。胃癌的发病率和死亡率随地理位置的不同而有所不同，最高的是南美洲和东南亚（日本、中国和韩国），而在西方国家和北美则相对较少。在过去数十年中，发生率、检查诊断和治疗选择已经有了很大变化，但胃癌患者的预后仍令人失望，特别是晚期患者。胃底和远端肿瘤的发病率下降被胃贲门腺癌发病率的升高所抵消，尤其是在西方国家。<sup>(9,23,24,71)</sup>

胃癌的发生与多种因素有关，包括：革兰氏阴性菌、幽门螺旋杆菌感染；饮食不健康，如过多摄入腌制或熏制食品、红

肉和酒精，蔬菜和水果摄入少；吸烟；萎缩性胃炎；部分胃切除；门内特里埃氏病；以及各种遗传因素，如遗传性非息肉性结直肠癌、家族性腺瘤性息肉、李弗劳明综合征和普-杰二氏综合征等。胃癌的一级预防应通过避免曝露于可增加发病风险的因素和促进可降低发病风险的因素来实现。高危人群中抗幽门螺旋杆菌治疗（治疗通常以质子泵抑制剂或枸橼酸雷尼替丁为主，联合阿莫西林、克拉霉素和甲硝唑当中的两种抗生素，用药 7-14 天）的干预期结果显示，这种治疗在预防胃粘膜病变进展方面有益处。正在研发的抗幽门螺旋杆菌的疫苗是一种有前途的预防方法，但尚不可用。研究各种抗氧化剂（如维生素 C、β 胡萝卜素、维生素 E 等）和硒的预防作用的试验结果相互冲突。一项近期的荟萃分析表明，在 10-20 年的随

访期里，服用阿司匹林导致胃癌的风险降低。几乎没有可信服的证据表明他汀类药物对胃癌风险有任何影响。因此，对于胃癌的化学预防，亟需进行更多的试验。

(11,17,18,20,22,33,34,51,61,67,73)

在所有的胃肿瘤中约 90% 为腺癌，其中又分为两种主要组织学类型：肠型（分化良好）和弥漫型（未分化）。更少见的胃恶性肿瘤包括胃肠道间质瘤、淋巴瘤和神经内分泌瘤。优化胃癌治疗概念的基础是准确的肿瘤扩散评估和准确分期。胃癌患者的预后与诊断时新生物的分期密切相关，包括肿瘤的以下特点：侵入胃壁的厚度、扩散到局部淋巴节的情况和产生远处转移的能力，如 TNM 分类中所述。早期诊断能够改善治愈的机会并延长存活时间，因为预后与疾病的分期是成反比

的。但对于使用超声内镜和/或腹腔镜来确定胃癌的术前分期仍存有争议。<sup>(15,51,77)</sup>

| 分期分组 (AJCC UICC) <sup>(9,51)</sup> |         |             |        |
|------------------------------------|---------|-------------|--------|
| 分期                                 | 肿瘤      | 淋巴结         | 远处转移   |
| 第 0 期                              | 原位性肿瘤   | 无局部淋巴结转移    | 无远处转移  |
| 第 I 期 A                            | 肿瘤 1    | 无局部淋巴结转移    | 无远处转移  |
|                                    | B 肿瘤 1  | 局部淋巴结转移 1   | 无远处转移  |
|                                    | 肿瘤 2a/b | 无局部淋巴结转移    | 无远处转移  |
| 第 II 期                             | 肿瘤 1    | 局部淋巴结转移 2   | 无远处转移  |
|                                    | 肿瘤 2a/b | 局部淋巴结转移 1   | 无远处转移  |
|                                    | 肿瘤 3    | 无局部淋巴结转移    | 无远处转移  |
| 第 III 期 A                          | 肿瘤 2a/b | 局部淋巴结转移 2   | 无远处转移  |
|                                    | 肿瘤 3    | 局部淋巴结转移 1   | 无远处转移  |
|                                    | 肿瘤 4    | 无局部淋巴结转移    | 无远处转移  |
| B 肿瘤 3                             |         | 局部淋巴结转移 2   | 无远处转移  |
| 第 IV 期                             | 肿瘤 4    | 局部淋巴结转移 1-3 | 无远处转移  |
|                                    | 肿瘤 1-3  | 局部淋巴结转移 3   | 无远处转移  |
|                                    | 任何肿瘤    | 任何局部淋巴结转移   | 远处转移 1 |

彻底手术切除原发肿瘤仍然是胃癌唯一可能获得治愈的方法。然而，即便完全切除是可能的，但还是经常能观察到胃癌患者癌症复发。早期胃癌 (IA 期) 患者只需局部切除，可通过内镜或腹腔镜进

行的。所有分期更晚的肿瘤都要考虑到会有较高比例的淋巴结受侵。在局部 IB 期、II 期和 IIIA 期的肿瘤患者中，标准的治疗建议为切缘阴性的手术切除，至少进行 D1 切除手术，并至少切除 15 个淋巴结。在东亚，对于可治愈的胃癌，进行 D2 淋巴结清扫的胃切除术是标准治疗，但在可治愈的胃癌中，与单独进行 D2 手术相比，扩大的淋巴结清扫术（D2 加腹主动脉旁淋巴结清扫）并未带来存活率的改善。

Dutch D1D2 试验的长期随访结果表明，与 D1 手术相比，D2 淋巴结清扫术的局部复发率和胃癌相关死亡率更低，因此，对于胃癌可切除（可治愈）的患者，推荐采用该治疗（在一些专科中心可进行更安全的保留脾脏的 D2 切除术）。对于诊断时已侵入粘膜或粘膜下层的局限性肿瘤，只使用手术治疗的 5 年存活率为

70%-95%；然而，当侵入胃壁更深或累及局部淋巴结时，5年存活率下降到20%-30%。<sup>(7,41,43,51,56,60,64,79,82)</sup>

有荟萃分析和大规模的 III 期随机试验表明，采用手术加术前放疗、围手术期化疗、或术后化放疗等多种模式的联合治疗可能会降低复发的风险。对于局限性胃癌，世界各地所采用的治疗手段各异。在美国，Intergroup 0116 试验将术后化放疗确立为治疗胃癌时先接受手术的患者的一项标准治疗。在欧洲，MAGIC 试验对使用 ECF 方案（泛艾霉素、顺铂和 5-氟尿嘧啶 [5-FU]）进行围手术期化疗进行了研究，结果表明胃癌患者的生存率可从中获益。在 ECF 方案中，输注给药的 5-氟尿嘧啶也可以改用口服氟嘧啶的前体药物卡培他滨，因后者不劣于输注 5-氟尿嘧啶且易于给药。

最后，亚洲的 ACTS-GC 和 CLASSIC 试验对术后化疗进行了研究，将术后化疗确立为包括 D2 淋巴结清扫术在内的初级手术后的医护标准。切除术后的预后取决于胃癌的病理学分期。长期存活率在西方为 <50%，在许多亚洲国家则为 <70%，并且局部和全身复发常见。

(5,7,37,43,48,51,56,68,75,77)

对随机试验的荟萃分析也证实，与纯手术相比，以氟尿嘧啶方案为基础的辅助化疗对生存率的益处不大。口服氟嘧啶类药物 S-1 和 UFT 是一种有效的辅助治疗，常用于亚洲患者。5 年随访数据表明，服用 S-1 作为一种术后辅助疗法被证实可改善接受过 D2 胃切除术的 II 期或 III 期胃癌患者的总生存期 (OS) 和无复发生存期。<sup>(27,39,46,51,53,58,59,74,86)</sup>

**IIIB 期的晚期肿瘤通常已经不能完**

全切除。由于局部复发、转移扩散和患者死亡的风险较高，在治疗这些患者时，采用包括全身治疗在内的多模态治疗就很合理了。对于**转移性肿瘤**，手术所起的作用已不再那么突出（如在肿瘤引起狭窄和/或肿瘤出血时进行缓解手术），而化疗则表现得能比单纯的最佳支持治疗更显著地提高患者的生存质量和生存时间。<sup>(51,80)</sup>

目前没有公认的治疗标准，但在欧洲和美国，常用的治疗是基于铂类和氟尿嘧啶类化合物的联合方案，可加用或不加用第三种药物（通常为欧洲紫杉醇或泛艾霉素）。对于三药联用方案是否比毒性可能更低的两药联用方案更有效，至今仍然有争议。业已证实，向 CF 方案中加入欧洲紫杉醇在统计学上显著地改善了疗效终点（包括患者的生存质量），但也造成了毒性增加。因此，DCF 方案已经成为晚期胃癌的一

种新的有效的治疗选择，但只是对某些体力状态和器官功能较好的患者而言。  
(1,10,51,54,77,78) 一项随机化的 II 期试验显示，每周一次欧洲紫杉醇给药与 CF 联用方案的血液学毒性低于 3 周一次的 DCF 方案。<sup>(70)</sup> 亦可使用口服维给药的氟嘧啶类似物，如卡培他滨、S-1 或 UFT。  
(3,8,31,36) 随着伊立替康和奥沙利铂等新的活性药物的出现，疗效有望进一步提高。一项更新后的荟萃分析提供了强有力的证据，表明采用含有伊立替康的用药方案作为一线方案治疗晚期胃癌对生存率有助益。<sup>(55,81)</sup> 一项对 5 份随机对照试验的结果数据的荟萃分析也提示，对于晚期胃癌患者，在标准化疗的基础上加用香菇多糖进行免疫化学治疗延长了患者的总生存期。<sup>(26,29,47)</sup>

最近在模范治疗方面的一项突破是，

曲妥珠单抗被批准用于 HER2-阳性的转移性胃癌。在 ToGA（曲妥珠单抗用于胃癌）研究中，曲妥珠单抗被添加到 HER2 过度表达/放大的晚期胃癌患者所用的化疗用药方案中（氟嘧啶，加上 5-氟尿嘧啶或卡培他滨之一，再加上顺铂），结果显示，该方案在统计学上显著优于单独化疗，患者的中位总生存期增加了近 3 个月（加曲妥珠单抗后为 13.8 个月，未加时为 11.1 个月数）。

此外，在 HER2 蛋白表达水平较高的患者中也观察到了曲妥珠单抗带来的益处：中位总生存期从化疗治疗组的 11.8 个月增加到化疗加曲妥珠单抗组的 16.0 月。因此，所有符合一线化疗条件的转移性胃腺癌患者均应接受 HER2-neu 状态检测，发现有 HER2 受体过度表达的肿

瘤患者应使用顺铂/氟嘧啶外加曲妥珠单抗的联合方案进行治疗。<sup>(4,10,77)</sup>

大多数对一线化疗有应答的患者会最终经历疾病进展并需要接受二线治疗。但各国间二线化疗方案的使用情况均有所不同，这反映了二线方案益处的不确定性。根据各种 II 期研究，在使用一线的 5-氟尿嘧啶/铂方案（并用或不并用卡培他滨）后，给予含伊立替康的二线疗法（并用或不并用欧洲紫杉醇），结果表明这种做法在晚期胃癌患者中是有效而安全的。由德国肿瘤医学协会（AIO）呈述的第一项关于二线化疗的随机化 III 期研究显示，对于在接受一线化疗期间或之后 6 个月内病情出现进展的转移性或局限性胃腺癌患者，接受二线的伊立替康比接受最佳支持治疗（BSC）能显著地延长总生存期。在另一项随机化 III 期试验中，预

先受过治疗的晚期胃癌患者对其最佳支持治疗中所加入的欧洲紫杉醇或伊立替康补救化疗耐受良好，并且其总生存期与单独接受最佳支持治疗相比得到了显著的改善。因此，可以把二线化疗当作转移性或局限性晚期胃癌的一种经过证实的治疗选择，并与每一位体力状态良好的患者讨论它。<sup>(2,25,32,35,66,69,72)</sup>

在不久的将来，现有的一线化疗方案与生物靶向制剂的联合有望取得显著的进展，这些生物靶向制剂包括单克隆抗体（如：西妥昔单抗、贝伐珠单抗、帕尼单抗）、酪氨酸激酶抑制剂（如：拉帕替尼、索拉非尼、舒尼替尼）、以及哺乳动物雷帕霉素靶蛋白（mTOR）抑制剂（如：依维莫司等）。尽管贝伐珠单抗在AVAGAST试验中未能到达主要的终点，但将其添加到化疗中有可能可以显著地

提高晚期胃癌一线治疗中的无进展生存期和总体应答率。使用曲妥珠单抗治疗 HER2 阳性的胃癌已经显著地增加了总生存期，而使用新的抗 HER2 靶向制剂帕妥珠单抗和 T-DM1 来补充拉帕替尼的双重 EGFR/HER2 阻断有可能会产生积极的结果。与此形成对比的是，截至目前，在未经专门选定的患者中使用表皮生长因子受体途径靶向制剂并联用化疗并未取得丰硕的成果，也未表现出比标准化疗更显著的收益。有效的靶向疗法要求患者根据预测性的分子生物标记作出选择。多数 III 期临床试验在实施时并未进行患者选择；因此，难以达成个人化的治疗并针对患者个人监测其结局。故此，未来临床试验的趋势要求利用生物标记，根据当前对胃癌生物学的理解来确定患者选择方法。希望依据分子对患者分组和治疗

会比当前的模范治疗在生存率方面有显著的进步。<sup>(6,12-14,16,30,38,40,45,49,50,52,57,63,65,76,83)</sup>

**腹膜播散**是胃癌患者中最常见且威胁生命的转移和复发模式。这些患者的预后极差。最近的一项 II 期研究显示，对于有腹膜播散的晚期的或反复发作的胃癌患者，S-1 和欧洲紫杉醇联合化疗是一种可以耐受且有效的治疗。然而，尽管现代综合化疗法改善了存活率，但结果仍然无法令人满意。术前腹腔内化疗、腹膜切开、术中腹腔内温热化疗 (HIIC) 及早期术后腹腔内化疗 (EPIC) 专为消除腹膜播散和进展而设计的治疗模态。一项包含 10 份已发表的随机对照试验的荟萃分析报告单独使用术中腹腔内温热化疗或与早期术后腹腔内化疗联用的情况下，患者的生存情况得到了显著的改善。另一项对各种随机对照试验的荟萃分析提示，与单

纯手术相比，手术联合术中腹腔内温热化疗可改善存活率并降低复发率，产生可以接受的安全性结局。然而，腹腔内化疗可增加骨髓抑制、腹内脓肿和发热的风险。因此，需要进行进一步前瞻性随机化试验来确定作为跨学科治疗概念一部分的细胞减灭术和腹腔热灌注化疗的作用。

(19,21,28,42,44,62,84,85)

## 2. 化疗 <sup>(5,87-104)</sup>

### 2.1 CF，例如 <sup>(87)</sup>

|        |                           |            |       |
|--------|---------------------------|------------|-------|
| 5-氟尿嘧啶 | 1000 mg/m <sup>2</sup> /d | i.v.(持续输注) | d 1-5 |
| 顺铂     | 100 mg/m <sup>2</sup>     | i.v.       | d 1   |

每 4 周重复。

### 2.2 顺铂 + 卡培他滨 <sup>(88-90)</sup>

|      |                                 |      |        |
|------|---------------------------------|------|--------|
| 顺铂   | 60 或 75 或 80 mg/m <sup>2</sup>  | i.v. | d 1    |
| 卡培他滨 | 1000 mg/m <sup>2</sup> (b.i.d.) | p.o. | d 1-14 |

每 3 周重复 (6 个疗程 <sup>(89)</sup>)。

## 2.3 ECM<sup>(91)</sup>

|        |                          |              |       |
|--------|--------------------------|--------------|-------|
| 泛艾霉素   | 50 mg/m <sup>2</sup>     | i.v. (大剂量输注) | d 1 * |
| 顺铂     | 60 mg/m <sup>2</sup>     | i.v.         | d 1 * |
| 5-氟尿嘧啶 | 200 mg/m <sup>2</sup> /d | i.v. (持续输注)  | 每日    |

\* 每 3 周重复，5-氟尿嘧啶连续给药。可用作术前和术后各三个周期的围手术期化疗方案。

## 2.4 ECX<sup>(90,92)</sup>

|      |                                       |      |        |
|------|---------------------------------------|------|--------|
| 泛艾霉素 | 50 mg/m <sup>2</sup>                  | i.v. | d 1    |
| 顺铂   | 60 或 75 mg/m <sup>2</sup>             | i.v. | d 1    |
| 卡培他滨 | 825 或 1000 mg/m <sup>2</sup> (b.i.d.) | p.o. | d 1-14 |

每 3 周重复。

## 2.5 奥沙利铂 + 卡培他滨<sup>(5,93,94)</sup>

|      |                                 |                |        |
|------|---------------------------------|----------------|--------|
| 奥沙利铂 | 130 mg/m <sup>2</sup>           | i.v. (输注 2 小时) | d 1    |
| 卡培他滨 | 1000 mg/m <sup>2</sup> (b.i.d.) | p.o.           | d 1-14 |

每 3 周重复（直至疾病恶化或出现不可接受的毒性；最多 8 个疗程）。

## 2.6 EOX<sup>(95)</sup>

|      |                                |                |       |
|------|--------------------------------|----------------|-------|
| 泛艾霉素 | 50 mg/m <sup>2</sup>           | i.v. (大剂量输注)   | d 1 * |
| 奥沙利铂 | 130 mg/m <sup>2</sup>          | i.v. (输注 2 小时) | d 1 * |
| 卡培他滨 | 625 mg/m <sup>2</sup> (b.i.d.) | p.o.           | 每日    |

\* 每 3 周重复，卡培他滨连续给药（最多 8 个疗程）。

## 2.7 FLO (96)

|        |                        |                 |         |
|--------|------------------------|-----------------|---------|
| 奥沙利铂   | 85 mg/m <sup>2</sup>   | i.v. (输注 2 小时)  | d 1     |
| 亚叶酸    | 200 mg/m <sup>2</sup>  | i.v. (输注 2 小时)  | d 1, 接着 |
| 5-氟尿嘧啶 | 2600 mg/m <sup>2</sup> | i.v. (输注 24 小时) | d1 开始   |

每 2 周重复（直至疾病恶化或产生无法接受的毒性）。

## 2.8 S-1 + 顺铂 (97-99)

|     |                      |      |        |
|-----|----------------------|------|--------|
| S-1 | 40-60 mg* (b.i.d.)   | p.o. | d 1-21 |
| 顺铂  | 60 mg/m <sup>2</sup> | i.v. | d 8    |

每 5 周重复。

\* 取决于患者的身体表面积。

## 或 (98,99)

|     |                               |                |        |
|-----|-------------------------------|----------------|--------|
| S-1 | 25 mg/m <sup>2</sup> (b.i.d.) | p.o.           | d 1-21 |
| 顺铂  | 75 mg/m <sup>2</sup>          | i.v. (输注 2 小时) | d 1    |

每 4 周重复。

## 2.9 DCF (100) / TCF (101)

|        |                          |                  |       |
|--------|--------------------------|------------------|-------|
| 欧洲紫杉醇  | 75 mg/m <sup>2</sup>     | i.v. (输注 1 小时)   | d 1   |
| 顺铂     | 75 mg/m <sup>2</sup>     | i.v. (输注 1-3 小时) | d 1   |
| 5-氟尿嘧啶 | 750 mg/m <sup>2</sup> /d | i.v. (持续输注)      | d 1-5 |

每 3 周重复。

## 或 (101)

|        |                          |                |        |
|--------|--------------------------|----------------|--------|
| 欧洲紫杉醇  | 85 mg/m <sup>2</sup>     | i.v. (输注 1 小时) | d 1    |
| 顺铂     | 75 mg/m <sup>2</sup>     | i.v. (输注 4 小时) | d 1    |
| 5-氟尿嘧啶 | 300 mg/m <sup>2</sup> /d | i.v. (持续输注)    | d 1-14 |

每 3 周重复 (最多 8 个周期)。

## 2.10 ILF / IF (102-104)

|        |                        |                      |     |
|--------|------------------------|----------------------|-----|
| 伊立替康   | 80 mg/m <sup>2</sup>   | i.v. (输注 30 至 90 分钟) | d 1 |
| 亚叶酸    | 500 mg/m <sup>2</sup>  | i.v. (输注 1 至 2 小时)   | d 1 |
| 5-氟尿嘧啶 | 2000 mg/m <sup>2</sup> | i.v. (输注 22 至 24 小时) | d 1 |

每周一次，共 6 周，之后休 1-2 周。

## 3. 联合靶向疗法 (105)

|   |                                 |             |         |
|---|---------------------------------|-------------|---------|
| 顺铂 + 5-氟尿嘧啶或卡培他滨 + 曲妥珠单抗 (105)<br>(对于 HER2-阳性的疾病) |                                 |             |         |
| 顺铂  | 80 mg/m <sup>2</sup>            | i.v.        | d 1     |
| 5-氟尿嘧啶  | 800 mg/m <sup>2</sup> /d        | i.v. (持续输注) | d 1-5 或 |
| 卡培他滨  | 1000 mg/m <sup>2</sup> (b.i.d.) | p.o.        | d 1-14  |
| 曲妥珠单抗   | 6 或 8 mg/kg                     | i.v.        | d 1*    |

每 3 周重复 (6 个周期)。

\* 在第 1 疗程 d1 给予 8 mg/kg, 后续疗程 d 1 给予 6 mg/kg,  
直至疾病恶化、出现无法接受的毒性或患者退出疗程。

## 4. 化放疗 (89,106,107)

### 4.1 5-氟尿嘧啶 + 亚叶酸 + 放疗 (106)

5-氟尿嘧啶 425 mg/m<sup>2</sup>d i.v. d 1-5

亚叶酸 20 mg/m<sup>2</sup>d i.v. d 1-5

联合化放疗前给予 1 个疗程，联合化放疗后再给予 2 个疗程。所有疗程间隔一个月。

5-氟尿嘧啶 400 mg/m<sup>2</sup>d i.v. d 1-4 和 33-35

亚叶酸 20 mg/m<sup>2</sup>d i.v. d 1-4 和 33-35

放疗 180 cGy/d 每周 5d×5 周 (总共 4500cGy)

### 4.2 5-氟尿嘧啶 + 亚叶酸 + 顺铂 + 放疗 (107)

5-氟尿嘧啶 2000mg/m<sup>2</sup> i.v. (输注 24 小时) d 1

亚叶酸 500mg/m<sup>2</sup> i.v. (输注 2 小时) d 1

顺铂 50mg/m<sup>2</sup> i.v. d 1, 15, 29

每周重复，共 6 周，之后休 2 周 (化疗疗程)。放化疗前给予第一个疗程，放疗结束后 2 周再给予第二个疗程。

放射疗法 45Gy，每日片断剂量为 1.8 Gy 每周 5d×5 周

5-氟尿嘧啶 225 mg/m<sup>2</sup> i.v. (输注 24 小时) 放疗时每天给予距上次放疗 2 周后开始。

## 4.3 顺铂 + 卡培他滨 + 放疗 (89)

|      |                                 |      |        |
|------|---------------------------------|------|--------|
| 顺铂   | 60 mg/m <sup>2</sup>            | i.v. | d 1    |
| 卡培他滨 | 1000 mg/m <sup>2</sup> (b.i.d.) | p.o. | d 1-14 |

每 3 周重复 (2 个周期)。

接着

|      |                                |              |
|------|--------------------------------|--------------|
| 放射疗法 | 45 Gy, 每日片断剂量为 1.8 Gy          | 每周 5d×5 周    |
| 卡培他滨 | 825 mg/m <sup>2</sup> (b.i.d.) | p.o. 放疗时每天给予 |

接着

|      |                                 |      |        |
|------|---------------------------------|------|--------|
| 顺铂   | 60 mg/m <sup>2</sup>            | i.v. | d 1    |
| 卡培他滨 | 1000 mg/m <sup>2</sup> (b.i.d.) | p.o. | d 1-14 |

每 3 周重复 (2 个周期)。

## 5. 挽救性治疗方案 (32,72)

### 5.1 伊立替康 (32,72)

|      |                       |      |     |
|------|-----------------------|------|-----|
| 伊立替康 | 150 mg/m <sup>2</sup> | i.v. | d 1 |
|------|-----------------------|------|-----|

每 2 周重复 (直至疾病恶化、出现不可接受的毒性或患者退出疗程)。

或 (72)

|      |                              |                 |     |
|------|------------------------------|-----------------|-----|
| 伊立替康 | 250 (350)* mg/m <sup>2</sup> | i.v. (输注 30 分钟) | d 1 |
|------|------------------------------|-----------------|-----|

每 3 周重复 (最多 10 个周期)。

\* 第一疗程 250 mg/m<sup>2</sup>, 在后续的疗程中增加到 350 mg/m<sup>2</sup> (视毒性情况而定)。最大剂量限制在 2.0m<sup>2</sup> 的身体表面积以内。

## 5.2 欧洲紫杉醇 <sup>(32)</sup>

欧洲紫杉醇 60 mg/m<sup>2</sup> i.v. d 1

每 3 周重复（直至疾病恶化、出现无法接受的毒性或患者退出疗程）。

# 第二十四章 生殖细胞肿瘤

## 1. 女性生殖细胞瘤 (1-21)

### 1.1 一般注意事项 (1-17)

卵巢非上皮性恶性肿瘤占所有卵巢癌的大约 10%。其中，恶性的卵巢生殖细胞瘤 (OGCT) 占所有卵巢新生物的 5%，通常出现于十几岁。它们几乎均为单侧性的，并且对化疗很敏感。无性细胞瘤和内胚层癌（也称作卵黄囊瘤）是卵巢生殖细胞瘤最常见的组织学亚型。性索间质细胞瘤 (SCST) 占所有卵巢恶性肿瘤的 3%-5%，衍生自性索和卵巢间质。性索间质细胞瘤 s 和类固醇细胞瘤构成异质性组的肿瘤，其产生临床显著性数量的类固醇激素的能力各异。它们可发生于广泛的年龄范围，很多病例出现在围绝经期或绝经后的妇女中。<sup>(1,5,6,15)</sup>

## 卵巢生殖细胞瘤 (OGCT) 的分类 (改写自文献 1, 14)

### 原始生殖细胞瘤

- 无性细胞瘤
- 卵黄囊瘤
- 胚胎性癌
- 其他
- 混合型

### 二阶段或三阶段畸胎瘤

- 未成熟型畸胎瘤
- 成熟型畸胎瘤

### 单胚层性畸胎瘤和与畸胎瘤有关联的身体型肿瘤

## 性索间质细胞瘤 (SCST) 和类固醇细胞瘤<sup>(1)</sup> 的分类

### 伴性索元素的卵巢间质瘤

- 成人型粒层细胞瘤
- 少年型粒层细胞瘤
- 塞-莱细胞瘤
- 两性胚细胞瘤
- 伴环状小管的性索瘤
- 其他

### 单纯间质瘤

- 典型的有丝分裂活跃的细胞型纤维瘤和泡膜细胞瘤
- 恶性肿瘤 (纤维肉瘤)

### 其它卵巢间质瘤

- 伴微量性索元素的卵巢间质瘤
- 硬化性间质瘤

- 印戒细胞间质瘤
  - 微小囊性间质瘤
  - 卵巢粘液瘤
  - 间质-睾丸间质细胞瘤
- 类固醇细胞瘤
- 间质黄体瘤，睾丸间质细胞瘤
  - 类固醇细胞瘤，未特指型

**恶性卵巢生殖细胞瘤属高度可治愈的癌症。大多数患者可使用保存生育力的单纯手术或手术联合化治疗愈。**

对于早期的癌症患者，治愈率接近100%，而对于晚期的癌症患者，治愈率仍可达至少 75%。对于 I 期的癌症患者，推荐使用保留生育力的外科手术，应避免进行根治性手术。对于 IA 期 I 级未成熟型畸胎瘤和无性细胞瘤患者（可能还有 I 期和 II 期未成熟型畸胎瘤患者），术后应密切监控。所有其他患者必须采用顺铂方案辅助性化疗，因为单纯手术治疗难以获得良好的预后。博来霉素、依托泊苷和顺

铂 (BEP [PEB]) 联合化疗被认为辅助治疗的金标准。然而，对于辅助化疗的最优持续时间仍有争议；通常，对于肿瘤完全切除的患者为三个疗程循环的 BEP(PEB)，对于有肉眼可见肿瘤残留的患者，则四到五个疗程比较适宜（应去掉博来霉素以降低肺毒性的风险）。尽管无性细胞瘤是对放疗非常敏感；然而，放疗的使用仅限于某些病例，因为放疗对生育力有负面影响。在晚期癌症中，进攻性的细胞减灭的作用仍不是很清楚，而摘除双侧卵巢也并不能保证结局有所改善。 (1-4,7-9,11-13,15)

10% 到 20% 的患者会复发，其中很大一部分患者可以使用化疗来挽救性。对于那些先前接受过铂类药物治疗并在 >6 个月的无疾病间期后复发的患者，应考虑使用异环磷酰胺/铂联用或不联用太平洋紫杉醇来作为二线治疗。其它用作

挽救性治疗方案的活性药物组合方案包括长春碱、异环磷酰胺和顺铂方案 (VeIP) 或顺铂、长春碱和博来霉素方案 (PVB)。对以顺铂为基础的联合用药方案耐药的复发的患者可接受长春花新碱、更生霉素和环磷酰胺方案 (VAC) 或太平洋紫杉醇和吉西他滨方案。对于二次肿瘤细胞减灭术在患有反复发作的或进行性卵巢生殖细胞瘤的患者中的作用仍然存有争议。对于有些患者群体，二次肿瘤细胞减灭术可能有一些益处，尤其是那些患有未成熟型畸胎瘤和畸胎瘤增长综合征的患者。<sup>(1,11,12)</sup>

对接受保守的外科手术和化疗后恶性卵巢生殖细胞瘤患者的卵巢和生殖能力进行评估的多项研究一致表明预后很好，这些妇女恢复了正常的月经功能和生殖率而畸形发生的风险并未升高。一项近期的研究对过去 20 年里的 145 名接受

保留生育力治疗的恶性卵巢生殖细胞瘤患者进行了回顾性分析，结果发现患者的总体五年存活率为 90.3%，在各种不同的肿瘤组织学类型、外科手术类型、化疗过程和化疗用药方案之间并未确切地发现有任何统计学差异。<sup>(10,16,17)</sup>

大多数性索间质细胞瘤（60%-95%）是在早期被诊断出来的。IA 期粒层细胞瘤在单纯手术后有出色的预后，不需要进行辅助治疗。对于选择早期性索间质细胞瘤患者进行术后治疗，目前仍有争议，而辅助化疗的相对好处仍然有待证明。BEP 方案（PEB）是最常用的用药方案，可供替代的备选组合包括依托泊苷和顺铂、环磷酰胺、阿霉素和顺铂或太平洋紫杉醇和卡铂。以铂类药物为基础的化疗目前被用于患有晚期或如反复发作癌症的患者，然

而，大多数晚期癌症患者没有取得持久的缓和。

至少三个疗程的 BEP(PEB)用药方案或太平洋紫杉醇和卡铂联合用药方案目前被推荐用于反复复发性索间质细胞瘤患者和用作术后辅助化疗。<sup>(1,3)</sup>

## 1.2 PEB (BEP)<sup>(18,19)</sup>

|      |                          |                |       |
|------|--------------------------|----------------|-------|
| 顺铂   | 100 mg/m <sup>2</sup>    | i.v. (输注 4 小时) | d 1   |
| 依托泊昔 | 100 mg/m <sup>2</sup> /d | i.v.           | d 1-3 |
| 博来霉素 | 10-15 mg/d*              | i.v. (持续输注)    | d 1-3 |

每 4 周重复 (3-6 个疗程)。

\* 对于儿童和体型较小的成人患者，选择较低的剂量范围。

## 或<sup>(19)</sup>

|      |                           |      |          |
|------|---------------------------|------|----------|
| 顺铂   | 20 mg/m <sup>2</sup> /d   | i.v. | d 1-5    |
| 依托泊昔 | 100 mg/m <sup>2</sup> /d* | i.v. | d 1-5    |
| 博来霉素 | 30 mg                     | i.v. | d 1,8,15 |

每 3 周重复 (3 个疗程)。

\* 对于出现中性粒细胞减少性发热的患者，依托泊昔的剂量要减少 20%。

## 1.3 挽救疗法<sup>(20,21)</sup>

### 1.3.1 太平洋紫杉醇 + 吉西他滨<sup>(20)</sup>

|        |                        |                 |            |
|--------|------------------------|-----------------|------------|
| 太平洋紫杉醇 | 100 mg/m <sup>2</sup>  | i.v. (输注 1 小时)  | d 1, 8, 15 |
| 吉西他滨   | 1000 mg/m <sup>2</sup> | i.v. (输注 30 分钟) | d 1,8,15   |

每 4 周重复(最多 6 个周期)。

### 1.3.2 PEI<sup>(21)</sup>

|              |                           |      |       |
|--------------|---------------------------|------|-------|
| 顺铂           | 20 mg/m <sup>2</sup> /d   | i.v. | d 1-5 |
| 异环磷酰胺        | 1200 mg/m <sup>2</sup> /d | i.v. | d 1-5 |
| 采用硫乙磺酸泌尿系统保护 |                           |      |       |
| 依托泊苷         | 75 mg/m <sup>2</sup> /d   | i.v. | d 1-5 |

每 3 周重复。

## 2. 男性生殖细胞瘤<sup>(22-118)</sup>

### 2.1 概述<sup>(22-86)</sup>

睾丸生殖细胞瘤 (TGCT) 是 15~35 岁男性中最常见的肿瘤，一般占男性肿瘤的 1%-1.5%，泌尿系统肿瘤的 5%。睾丸生殖细胞瘤的发病率随地理位置和种族因素的不同而有很大的不同。发病率最高的是北欧，几乎是北美、英国和澳大利亚

的两倍，发病率最低的则为日本、泰国和西班牙。睾丸癌很好治疗，治愈率大约为95%。最主要的两种组织学亚型是精原细胞瘤型（40%-50% 的病例）和非精原细胞瘤型（NSGCT）（50%-60% 的病例）。精原细胞瘤对以顺铂为基础的化疗和放疗极为敏感，治愈率高。但非精原细胞瘤则更具侵袭性，对伴有转移的患者，通常需要化疗联合手术的综合治疗。目前，造成大多数睾丸生殖细胞瘤对化疗极为敏感的生物学基础仍然未知。

包括各种有机氯化物、多氯联苯、聚氯乙烯、邻苯二甲酸酯、大麻和烟草在内的多种环境毒素与睾丸生殖细胞瘤的形成有牵连并发挥了未明但重要的作用。

(24,54,56,64,74,75)

欧洲生殖细胞肿瘤共识组 (EGCCCG) 推荐男性生殖细胞瘤的分期应以国际抗

癌联盟 (UICC) 的 TNM 2009 分期系统为基础。国际生殖细胞瘤协作组 (IGCCCG) 通过辨识一些临床独立的有害因素为转移性睾丸肿瘤制订了一项以预后因素为基础的分级系统。这一分期系统已被纳入 TNM 分类系统，它使用组织学类型、原发性肿瘤位置和转移、以及化疗前血清标记物水平 ( $\alpha$ -胎蛋白、 $\beta$ -人体绒毛膜促性腺激素、乳酸脱氢酶) 作为预后因素来将患者分成预后良好、预后中等或预后不良等类别。<sup>(24,25,74,75)</sup>

## TNM (UICC/AJCC) 分类: NSGCT<sup>(75)</sup>

| 分期      | 肿瘤                                     | 淋巴结         | 远处转移         |
|---------|--|-------------|--------------|
| 第 0 期   | pTis                                   | 无局部淋巴结转移    | 无远处转移 S0     |
| 第 I 期   | 肿瘤 1-4<br>A 肿瘤 1<br>B 肿瘤 2-4<br>S 任何肿瘤 | 无局部淋巴结转移    | 无远处转移 SX     |
|         |  | 无局部淋巴结转移    | 无远处转移 S0     |
|         |  | 无局部淋巴结转移    | 无远处转移 S0     |
|         |  | 无局部淋巴结转移    | 无远处转移 S1-3   |
| 第 II 期  | 任何肿瘤                                   | 局部淋巴结转移 1-3 | 无远处转移 SX     |
|         | A 任何肿瘤                                 | 局部淋巴结转移 1   | 无远处转移 S0-1   |
|         | B 任何肿瘤                                 | 局部淋巴结转移 2   | 无远处转移 S0-1   |
|         | C 任何肿瘤                                 | 局部淋巴结转移 3   | 无远处转移 S0-1   |
| 第 III 期 | 任何肿瘤                                   | 任何局部淋巴结转移   | 远处转移 1 SX    |
|         | A 任何肿瘤                                 | 任何局部淋巴结转移   | 远处转移 1a S0-1 |
|         | B 任何肿瘤                                 | 局部淋巴结转移 1-3 | 无远处转移 S2     |
|         | 任何肿瘤                                   | 任何局部淋巴结转移   | 远处转移 1a S2   |
|         | C 任何肿瘤                                 | 局部淋巴结转移 1-3 | 无远处转移 S3     |
|         | 任何肿瘤                                   | 任何局部淋巴结转移   | 远处转移 1a S3   |
|         | 任何肿瘤                                   | 任何局部淋巴结转移   | 远处转移 1b 任何 S |

M1a = 非区域淋巴结； M1b = 其它部位的远处转移；

S0 = 血清标记物水平未升高； SX = 血清标记物水平不详或未检测。

在治疗睾丸癌患者时，尽管早期检测、诊断和治疗均为治疗该疾病的重要因素，但生育力和生存质量也很重要。对生殖细

胞瘤患者的治疗必须以完整的分期为基础，并且应当针对风险进行调适。<sup>(84)</sup>

对于睾丸癌患者，行睾丸切除术并在内部腹股沟环截断精索仍然是首选的治疗方法，但在某些情况下，可以进行保留睾丸的手术。在播散性的疾病和威胁生命的肺转移中，应立即开始前沿化疗并推迟进行睾丸切除术，直到临床稳定。<sup>(25,40)</sup> 近来研发的一个重点是，根据预后的严重程度量身订制积极的后续治疗，并把重点放在减少后期并发症上。<sup>(41,59,67,71,74,75)</sup>

## 转移性生殖细胞癌的预后 (IGCCCG 分类标准)

| 非精原细胞性生殖细胞瘤   | 精原细胞瘤  |
|---|--|
| <b>预后良好</b>   |  |
| 原发部位为睾丸或腹膜后<br>且<br>无肺外内脏转移<br>且<br>低血清浓度的 $\alpha$ -胎蛋白、<br>$\beta$ -人体绒毛膜促性腺激素，<br>或乳酸脱氢酶 | 任何原发部位<br>且<br>无肺外内脏转移<br>且<br>任何肿瘤标记物，伴正常的<br>$\alpha$ -胎蛋白 |
| <b>预后中等</b>   |  |
| 原发部位为睾丸或腹膜后<br>且<br>无肺外内脏转移<br>且<br>中等浓度的肿瘤标记物  | 任何原发部位<br>且<br>无肺外内脏转移<br>且<br>任何肿瘤标记物，伴正常的<br>$\alpha$ -胎蛋白 |
| <b>预后不良</b>   |  |
| 原发部位为纵隔膜，或<br>肺外内脏转移，或<br>高浓度的肿瘤标记物   | 无患者被归类为预后不良  |

对于，**早期非精原细胞瘤型睾丸癌**患者在睾丸切除术后应根据预后、复发或转移风险程度的不同选择密切随访或辅助治疗方案：a) 对那些风险较低、没有血管

侵入的患者（IA 期）进行密切随访，如果做不到，可以行两个疗程的 BEP(PEB) 方案辅助化疗；b) 对那些复发风险高的患者（IB 期）行两个疗程的 BEP(PEB) 方案辅助化疗，或以密切随访作为备选方案；或 c) 对于低/高风险的 I 期患者，如果患者拒绝密切随访或辅助化疗，则行保留神经的腹膜后淋巴结清除术 (RPLND)。一些临床试验的证据表明一个疗程的 BEP(PEB) 方案辅助化疗可以使低危或高危的 I 期非精原细胞瘤型生殖细胞瘤患者的复发风险降低约 90%。不推荐使用放疗作为辅助治疗。（25,26,30,44,67,71,75,80,81,86）

对于低危的 I 期精原细胞瘤患者，睾丸切除术后密切随访是标准方案。对于那些依从性差或复发风险高的患者，可采用一个疗程的卡铂（AUC =7）辅助化疗，或以中等剂量的辅助放疗（每天 20 Gy，每

次照射 2 Gy，连续 2 周，腹主动脉旁)作为等效的备选方案。采用这三种方案中的任何一种生存率都可达到 98% 或更高。对于 I 期精原细胞瘤，不推荐使用腹膜后淋巴结清除术 (RPLND) 作为初级治疗。  
(25,28,29,33,55,58,66,79)

转移性非精原细胞瘤型生殖细胞瘤的标准治疗是以铂类为基础的联合化疗，总体治愈率为大约 80%。对于预后良好的患者，按经典的 3 天或 5 天时间表给予三个疗程的 BEP (PEB) 方案化疗已经成为一线治疗的金标准，治愈率约为 90%。如果博来霉素禁忌（肺毒性），可以采用四个疗程的 PE 方案来代替 BEP (PEB) 方案。对于预后中等或预后不良的患者，标准治疗是四个疗程的 BEP(PEB) 方案是标准方案，按 5 天的时间表给药。如果博来霉素不适合，可用四个疗程的 PEI

方案（顺铂、依托泊苷、异环磷酰胺）来代替 BEP (PEB) 方案。

预后较差的患者很有可能会对传统化疗无响应，对这些患者可以采用多药化疗（如 POMB/ACE）、强烈诱导化疗（如 CBOP/PEB）、或自体干细胞支持下的高剂量化疗 (HDCT) 作为一线治疗。

(32,45,47,68,73,75) 多数患者需要切除残留病灶。

(36) 几项单臂的 II 期临床试验结果表明，预后较差的患者一线接受高剂量化疗的耐受性相对良好、无复发时间和总生存期均优于历史对照，提示高剂量化疗是一种有前途的方案。然而，随机对照 III 期临床试验的结果表明，对于中危和高危患者而言，与四个疗程 BEP (PEB) 的标准治疗相比，两个 BEP (PEB) 疗程后采用自体干细胞移植支持的高剂量化疗并不能改善生存。 (42,43,48,53,57,60,76,85)

转移性的精原细胞瘤 II<sub>A</sub>-B 期的治疗方案为主动脉旁和同侧髂血管淋巴结引流区放疗，II<sub>A</sub> 期采用的是 30 Gy 的辐射剂量，II<sub>B</sub> 期采用的则是 36 Gy 的辐射剂量。在 II<sub>B</sub> 期，上述放疗的备选方案是三个疗程的 BEP (PEB) 化疗，如果博来霉素禁忌，则采用四个疗程的顺铂和依托泊苷 (PE) 化疗；备选方案继发癌症的风险可能较低，但急性毒性更大。不应尝试采用卡铂单药化疗。对于预后良好的 II<sub>C</sub>-III 期患者，标准治疗方案为按照 3 天或 5 天给药的 BEP (PEB) 方案化疗三个疗程，如果使用博来霉素引起肺毒性发生的风险较高，可以采用四个疗程的 PE 方案代替。对于预后中等的患者，标准治疗方案是按照 5 天给药的 BEP(PEB) 方案治疗四个周期，如果博来霉素禁忌，可用异环磷酰胺来代替博来霉

素。<sup>(25,27,39,73,74)</sup>

对于一线化疗失败的复发/难治性非精原细胞瘤型生殖细胞瘤 (NSGCT)，综合应用多种治疗手段可以改善预后，包括常规剂量的化疗、手术和放疗。在一些研究中，常规剂量的化疗如四个疗程的依托泊苷-异环磷酰胺-顺铂 (VIP)、四个疗程的太平洋紫杉醇-异环磷酰胺-顺铂 (TIP)、或四个疗程的长春碱-异环磷酰胺-顺铂 (VeIP) 在作为二线或三线治疗方案时的治愈率约为 25%。目前尚不知道使用高剂量化疗在早期强化一线挽救性治疗是否比常规剂量的以顺铂为基础的联合化疗更可取。为澄清这一疑问，研究者计划了一项国际性随机化研究 (TIGER 试验)，在接受一线治疗时复发的患者身上对常规剂量化疗和高剂量化疗进行比较。<sup>(25,50-52)</sup> 另一些化疗药物也可能取得完全

缓解，包括口服给药的依托泊苷、紫杉烷、吉西他滨、奥沙利铂和伊立替康。该研究已经在先前经过大量治疗的患者身上对多种用药方案进行了临床评估，如吉西他滨-太平洋紫杉醇、奥沙利铂-太平洋紫杉醇或奥沙利铂-吉西他滨。结果观察到了较高的应答率，尤其是在后一种用药组合中。一些试验正在对多种三药联合方案进行评估，如吉西他滨-太平洋紫杉醇-奥沙利铂等，还有一些试验对被认为有前途的针对 Ras 信号传导通路下游蛋白和血管内皮生长因子 (VEGF) 的靶向疗法进行了评估。<sup>(31,34,35,48,61,62,69,70,78,82,83)</sup>

复发/难治性精原细胞瘤患者在使用放疗进行一线治疗后预后良好，他们应接受在 IIC-III 期中有简要描述的以顺铂为基础的化疗。

对于局限性复发且肿瘤体积较小的

患者，可以采用放疗代替化疗。初始化疗后复发的患者，一线挽救化疗可选择标准剂量的 VIP、VeIP 或 TIP。最近，在首次患上或最近复发精原细胞瘤型生殖细胞瘤的患者身上进行的试验显示，使用卡铂和依托泊苷进行高剂量化疗外加自体周围血液干细胞移植可带来较高的完全应答率和总生存期。对化疗反应差的那些局限性或后期复发患者，手术切除应当成为其治疗策略的一部分。<sup>(22,52,65,74)</sup>

在晚期转移性生殖细胞瘤患者中，有大约 10% 的人会发生脑转移。组织学亚型为非精原细胞瘤且有肺转移和高水平的  $\beta$ -人体绒毛膜促性腺激素的患者在初次诊断时出现同步脑转移的风险较高，并且在成功接受以顺铂为基础的化疗后脑转移复发的风险也较高。伴脑转移的患者应接受多模态的治疗策略。采用以顺铂为

基础的联合化疗作为初始治疗，并给予一定的支持以强化放疗（单次剂量 2 Gy，总剂量 45-50 Gy）。视患者的全身状态、原发性肿瘤组织学和肿瘤位置的情况，手术切除可适用于持续的单独转移。但这些策略的最优组合和顺序仍不清楚，而且各亚组之间可能会有所不同。但在所有的情况下，化疗均必须是患者治疗的一部分，即使是仅有单独的大脑复发而没有全身疾病的患者。<sup>(25,63,73)</sup>

大约 2%-5% 的生殖细胞恶性肿瘤源于生殖腺外，这意味着这些肿瘤位于生殖腺外。性腺外的生殖细胞瘤 (EGCT) 主要影响三十到四十岁的男子。纵隔前生殖细胞瘤是最常见的性腺外的生殖细胞瘤。由于性腺外生殖细胞瘤代表了一类独特的实体，对它们需要专门的治疗。无论发生部位在何处，组织学类型为纯精原细胞

瘤的患者治愈的长期机会接近 90%。但性腺外的非精原细胞瘤型生殖细胞瘤的报告预后较差，尤其是位于纵隔的肿瘤（40%-50% 总生存期）。以顺铂为基础的化疗联合或不联合二期手术是基本治疗方案。对于纵隔膜的非精原细胞瘤型生殖细胞瘤，推荐用来预防肺并发症的是四个疗程的 VIP 方案而不是四个疗程的 BEP (PEB) 方案，因为这些患者需要广泛的胸部手术切除。复发的患者结局很不好，长期存活率只有 10%。对于晚期的性腺外非精原细胞瘤型生殖细胞瘤，挽救性的常规剂量化疗对长期存活没有显著的影响，但是，尽早采用高剂量化疗联合手术切除残留病灶，或一线应用高剂量化疗联合外周血干细胞移植可能是不错的选择。腹膜后生殖细胞瘤可以用与原发性睾丸癌相似的方式治疗。（23,38,46,49,72,77）

由于治疗过程复杂，且往往需要多学科的综合治疗，因此，应建议晚期生殖细胞肿瘤患者在大型、具有丰富临床经验的医疗中心就诊。<sup>(37)</sup>

## 2.2 非精原细胞瘤型睾丸肿瘤 <sup>(26,86-111)</sup>

### 2.2.1 BEP (PEB) <sup>(26,86-95)</sup>

|      |                          |                 |             |
|------|--------------------------|-----------------|-------------|
| 顺铂   | 20 mg/m <sup>2</sup> /d  | i.v. (输注 30 分钟) | d 1-5 或     |
|      | 40 mg/m <sup>2</sup> /d  | i.v.            | d 1-3 或     |
|      | 50 mg/m <sup>2</sup> /d  | i.v. (输注 30 分钟) | d 1,2       |
| 依托泊苷 | 100 mg/m <sup>2</sup> /d | i.v. (输注 1 小时)  | d 1-5 或     |
|      | 120 mg/m <sup>2</sup> /d | i.v.            | d 1-3 或     |
|      | 165 mg/m <sup>2</sup> /d | i.v. (输注 1 小时)  | d 1-3       |
| 博来霉素 | 15 mg/d                  | i.v.            | d 或         |
|      | 30 mg                    | i.v. (大剂量输注)    | d1(或2),8,15 |

每 3 周重复 (2-4 个疗程)。

### 2.2.2 PE <sup>(96)</sup>

|      |                          |      |       |
|------|--------------------------|------|-------|
| 顺铂   | 20 mg/m <sup>2</sup> /d  | i.v. | d 1-5 |
| 依托泊苷 | 100 mg/m <sup>2</sup> /d | i.v. | d 1-5 |

每 3 周重复 (4 个周期)。

## 2.2.3 预后不良患者的强化方案 (97-99)

### POMB / ACE<sup>(97)</sup>

|       |   |                 |       |
|-------|---|-----------------|-------|
| 长春花新碱 | 1mg/m <sup>2</sup> (最大 i.v. (大剂量输注)<br>剂量 2 mg) |                 | d 1   |
| 叶酸拮抗剂 | 300 mg/m <sup>2</sup>                           | i.v.            | d 1   |
| 亚叶酸   | 15 mg(b.i.d.)                                   | i.v.            | d 2,3 |
| 博来霉素  | 15 mg   | i.v. (输注 24 小时) | d 2   |
| 顺铂    | 120 mg/m <sup>2</sup>                           | i.v. (输注 12 小时) | d 3   |

间隔 2 周后

|      |                          |                 |       |
|------|--------------------------|-----------------|-------|
| 更生霉素 | 0.5 mg/d                 | i.v. (大剂量输注)    | d 1-3 |
| 环磷酰胺 | 500 mg/m <sup>2</sup>    | i.v. (输注 30 分钟) | d 3   |
| 依托泊苷 | 100 mg/m <sup>2</sup> /d | i.v.            | d 1-3 |

先予 POMB 化疗 2 个疗程，之后 POMB 和 ACE 交替进行。

### T-BEP<sup>(98,99)</sup>

|        |                          |                |                     |
|--------|--------------------------|----------------|---------------------|
| 太平洋紫杉醇 | 175 mg/m <sup>2</sup>    | i.v. (输注 3 小时) | d1 或 d2             |
| 顺铂     | 20 mg/m <sup>2</sup> /d  | i.v. (输注 3 小时) | d1-5                |
| 依托泊苷   | 100 mg/m <sup>2</sup> /d | i.v.           | d 1-5               |
| 博来霉素   | 30 mg                    | i.v.           | d2,8,15<br>或 d1,3,5 |

每 3 周重复 (4-6 个疗程)，注射白血球生长激素。

## 2.2.4 造血干细胞支持下的高剂量化疗 (100-104)

| 剂量递增 VIP <sup>(100)</sup> |                           |      |       |
|---------------------------|---------------------------|------|-------|
| 顺铂                        | 20 mg/m <sup>2</sup> /d   | i.v. | d 1-5 |
| 依托泊苷                      | 300 mg/m <sup>2</sup> /d  | i.v. | d 1-5 |
| 异环磷酰胺                     | 2000 mg/m <sup>2</sup> /d | i.v. | d 1-5 |
| 采用硫乙磺酸泌尿系统保护              |                           |      |       |

每 3 周重复(标准 VIP 方案 1 个疗程后,共 3-4 个疗程)。  
注射白血球生长激素 (5μg/kg s.c./d) 和自体干细胞支持。

| CEI <sup>(101)</sup> |                           |                 |        |
|----------------------|---------------------------|-----------------|--------|
| 卡铂                   | 375 mg/m <sup>2</sup> /d  | i.v. (输注 1 小时)  | d 1-4* |
| 依托泊苷                 | 600 mg/m <sup>2</sup> /d  | i.v. (输注 1 小时)  | d 1-4* |
| 异环磷酰胺                | 2500 mg/m <sup>2</sup> /d | i.v. (输注 22 小时) | d 1-4* |
| 采用硫乙磺酸泌尿系统保护         |                           |                 |        |

\*如出现严重的皮肤、肾脏或 CNS 毒性反应需降低药物剂量。

| CE <sup>(102)</sup> |                          |      |       |
|---------------------|--------------------------|------|-------|
| 卡铂                  | 700 mg/m <sup>2</sup> /d | i.v. | d 1-3 |
| 依托泊苷                | 750 mg/m <sup>2</sup> /d | i.v. | d 1-3 |

在 d 6 输注外周血干细胞。在粒细胞和血小板计数恢复后重  
复治疗一次。

## CEC (103,104)

|      |                          |                   |                |
|------|--------------------------|-------------------|----------------|
| 卡铂   | 600 mg/m <sup>2</sup>    | i.v.(输注 45-90 分钟) | d -8, -6, -4 或 |
|      | 667 mg/m <sup>2</sup>    | i.v. (输注 1 小时)    | d -6,-5,-4     |
| 依托泊昔 | 600 mg/m <sup>2</sup>    | i.v.(输注 45-90 分钟) | d -8,-6,-4 或   |
|      | 800 mg/m <sup>2</sup> /d | i.v. (持续输注)       | d -6,-5,-4     |
| 环磷酰胺 | 50 mg/kg                 | i.v.(输注 45-90 分钟) | d -8, -6, -4 或 |
|      | 60 mg/kg                 | i.v. (输注 2 小时)    | d -3,-2        |

接着在 d 0 给予造血干细胞支持。

有响应的患者倘无造成禁止用药的毒性，在造血功能复原后 4-6 周可重复。<sup>(82)</sup>

## 2.2.5 挽救疗法 (105-111)

### VIP (PEI) <sup>(105,106)</sup>

|              |                           |                 |       |
|--------------|---------------------------|-----------------|-------|
| 异环磷酰胺        | 1200 mg/m <sup>2</sup> /d | i.v. (输注 1 小时)  | d 1-5 |
| 采用硫乙磺酸泌尿系统保护 |                           |                 |       |
| 依托泊昔         | 75 mg/m <sup>2</sup> /d   | i.v. (输注 1 小时)  | d 1-5 |
| 顺铂           | 20 mg/m <sup>2</sup> /d   | i.v. (输注 30 分钟) | d 1-5 |

每 3 周重复。

### VeIP <sup>(107)</sup>

|              |                           |      |       |
|--------------|---------------------------|------|-------|
| 长春碱          | 0.11 mg/kg                | i.v. | d 1,2 |
| 异环磷酰胺        | 1200 mg/m <sup>2</sup> /d | i.v. | d 1-5 |
| 采用硫乙磺酸泌尿系统保护 |                           |      |       |
| 顺铂           | 20 mg/m <sup>2</sup> /d   | i.v. | d 1-5 |

每 3 周重复 (4 个周期)。

## TIP<sup>(108)</sup>

|        |                           |                                |       |
|--------|---------------------------|--------------------------------|-------|
| 太平洋紫杉醇 | 250 mg/m <sup>2</sup>     | i.v. (输注 24 小时)                | d 1   |
| 顺铂     | 25 mg/m <sup>2</sup> /d   | i.v. (输注 30 分钟)                | d 2-5 |
| 异环磷酰胺  | 1500 mg/m <sup>2</sup> /d | i.v. (输注 1 小时)<br>采用硫乙磺酸泌尿系统保护 | d 2-5 |

每 3 周重复 (4 个疗程) 并注射白血球生长激素。

## TI-CE<sup>(109,110)</sup>

|        |                           |                                |       |
|--------|---------------------------|--------------------------------|-------|
| 太平洋紫杉醇 | 200 mg/m <sup>2</sup>     | i.v. (输注 24 小时)                | d 1   |
| 异环磷酰胺  | 2000 mg/m <sup>2</sup> /d | i.v. (输注 4 小时)<br>采用硫乙磺酸泌尿系统保护 | d 2-4 |

每 2 周重复 (2 个周期 = 第 1-2 疗程), d 11-14 执行白细胞清除术,接着

|      |                          |                |       |
|------|--------------------------|----------------|-------|
| 卡铂   | AUC = 8*/d               | i.v. (输注 1 小时) | d 1-3 |
| 依托泊苷 | 400 mg/m <sup>2</sup> /d | i.v. (输注 4 小时) | d 1-3 |

每 2-3 周重复 (3 个周期 = 第 3-5 疗程), d 5 输注外周血干细胞。

\* 对既往接受含顺铂方案化疗已超过 6 个周期的患者, AUC 降到 7。

## GEMOX<sup>(111)</sup>

|      |                        |                 |       |
|------|------------------------|-----------------|-------|
| 吉西他滨 | 1000 mg/m <sup>2</sup> | i.v. (输注 30 分钟) | d 1,8 |
| 奥沙利铂 | 130 mg/m <sup>2</sup>  | i.v. (输注 2 小时)  | d 1   |

每 3 周重复 (最多 6 个周期)。

## 2.3 精原细胞瘤 (112-118)

### 2.3.1 卡铂 (112,113)

|    |         |      |     |
|----|---------|------|-----|
| 卡铂 | AUC = 7 | i.v. | d 1 |
|----|---------|------|-----|

I 期精原细胞瘤的辅助治疗，不适用于转移性精原细胞瘤患者。

### 2.3.2 EP (114-116)

|      |                          |                 |         |
|------|--------------------------|-----------------|---------|
| 顺铂   | 20 mg/m <sup>2</sup> /d  | i.v. (输注 30 分钟) | d 1-5 或 |
|      | 40 mg/m <sup>2</sup> /d  | i.v.            | d 1-3   |
| 依托泊昔 | 100 mg/m <sup>2</sup> /d | i.v. (输注 1 小时)  | d 1-5 或 |
|      | 120 mg/m <sup>2</sup> /d | i.v. (输注 1 小时)  | d 1-3   |

每 3 周重复 (I 期患者 2 个疗程)。

### 2.3.3 VIP (116)

|              |                           |      |       |
|--------------|---------------------------|------|-------|
| 依托泊昔         | 100 mg/m <sup>2</sup> /d  | i.v. | d 1-5 |
| 异环磷酰胺        | 1200 mg/m <sup>2</sup> /d | i.v. | d 1-5 |
| 采用硫乙磺酸泌尿系统保护 |                           |      |       |
| 顺铂           | 20 mg/m <sup>2</sup> /d   | i.v. | d 1-5 |

每 4 周重复 (晚期转移性精原细胞瘤的一线疗法)。

## 2.3.4 VeIP<sup>(117)</sup>

|       |                          |      |                       |
|-------|--------------------------|------|-----------------------|
| 长春碱   | 0.11 mg/kg               | i.v. | d 1,2                 |
| 异环磷酰胺 | 1200 mg/m <sup>2</sup> d | i.v. | d 1-5<br>采用硫乙磺酸泌尿系统保护 |
| 顺铂    | 20 mg/m <sup>2</sup> d   | i.v. | d 1-5                 |

每 3 周重复（挽救疗法）。

## 2.3.5 造血干细胞支持下的高剂量化疗

| CE <sup>(118)</sup> |                       |      |            |
|---------------------|-----------------------|------|------------|
| 卡铂                  | 700 mg/m <sup>2</sup> | i.v. | d -5,-4,-3 |
| 依托泊苷                | 750 mg/m <sup>2</sup> | i.v. | d -5,-4,-3 |

在 d 0 输注外周血干细胞。在粒细胞和血小板计数恢复后重复治疗一次(对第一个疗程无反应或发生 4 级非血液学毒性的患者除外)。

# 第二十五章 妊娠滋养细胞疾病

## 1. 一般注意事项 (1-31)

妊娠滋养细胞病 (GTD) 是一组互相关联的异质性病变，源于胎盘滋养层细胞的异常增生。它是少数晚期仍可治愈的人类恶性肿瘤之一。妊娠性滋养层细胞病由一定范围的各种异常构成，从恶变前的完全和部分葡萄胎到妊娠性滋养层细胞瘤 (GTN)，包括侵袭性葡萄胎(IM)、绒毛膜癌(CCA)、胎盘部位滋养细胞肿瘤(PSTT) 和罕见的上皮样滋养层细胞瘤(ETT)。侵袭性葡萄胎和绒毛膜癌占这些肿瘤的大多数，它们对化疗高度敏感，总治愈率超过 90%，通常可以治愈并保留生殖功能。胎盘部位滋养细胞肿瘤和上皮样滋养层细胞瘤很少发生，对化疗耐受性较高，外科手术是主要治疗手段，仅在当肿瘤有转移时才使用化疗。应根据预后因素将患者

分层，以选择合适的治疗方案，最大程度地提高治愈率，同时将毒性降至最低。

(11,15,20,24,30)

### 1982 年妊娠滋养细胞疾病的 FIGO 解剖学分期\*<sup>(9)</sup>

#### 分期 描述

- |     |                   |
|-----|-------------------|
| I   | 病变局限于子宫。          |
| II  | 病变超出子宫但局限于生殖器官。   |
| III | 病变转移至肺，伴或不伴生殖道转移。 |
| IV  | 所有的其他部位转移。        |

\* FIGO 分期中未考虑葡萄胎。

### 修订后的 WHO/FIGO 2000 预后评分系统<sup>(1)</sup>

| 评分                | 0       | 1              | 2              | 4           |
|-------------------|---------|----------------|----------------|-------------|
| 年龄 (岁)            | <40     | ≥40            | -              | -           |
| 前次妊娠              | 葡萄胎     | 流产             | 足月妊娠           | -           |
|                   |         |                | 怀孕             |             |
| 索引间隔 (月数)<br>妊娠   | <4      | 4-6            | 7-12           | >12         |
| 治疗前 hCG 值(IU/l)   | $<10^3$ | $10^3 - <10^4$ | $10^4 - <10^5$ | $\geq 10^5$ |
| 肿瘤最大直径，包<br>括子宫病变 | <3 cm   | 3-5 cm         | >5 cm          | -           |
| 转移部位              | 肺       | 脾脏、肾           | 胃肠道            | 脑、肝         |
| 发现的转移瘤数目          | 0       | 1-4            | 5-8            | >8          |
| 既往失败的化疗           | -       | -              | 单药化疗           | 两种或多<br>种化疗 |

将每个预后因素的独立分值相加，得出总分。总分 0-6 为低危， $\geq 7$  为高危。

葡萄胎的主要治疗措施是清宫术，随后监测人绒毛膜促性腺激素(hCG)水平。对于年龄较大、无生育要求的患者，可选择子宫切除术，并发重度感染或不可控制的出血的患者，可能需要进行子宫切除术。目前不推荐进行预防性化疗，因为它可能会增加抗药性、延误妊娠性滋养层细胞瘤的治疗并让患者曝露于不必要的毒副作用。<sup>(10,14,27)</sup>

非转移性（FIGO I 期）和低危转移性（FIGO II 和 III 期，0-6 分）患者的治疗主要取决于患者是否希望保留生育功能。对于无妊娠意愿的患者，主要治疗措施为子宫切除术加术后辅助化疗。对于希望保留生育功能者，可以采用单药化疗。最常用的化疗药物是叶酸拮抗剂，并用或

不并用亚叶酸钙抢救，此外还有更生霉素（更生霉素 D），生存率几乎为 100%。因用药剂量、给药频率、给药途径以及患者适应症的不同，治疗方案多种多样。一项近期更新的对多项随机对照试验的荟萃分析显示，脉冲给药的更生霉素在用于低危的妊娠性滋养层细胞瘤的一线疗法时，与叶酸拮抗剂相比，的治愈率更好而副作用范围则至少相当。<sup>(2)</sup> 然而，大约 30% 的低危患者变得对单药化疗耐药，需要联合化疗。如果发生了耐药，可以将 hCG 水平作为选择挽救性化疗方案的依据。如果对叶酸拮抗剂耐药且 hCG 小于 100 IU/L，则选择更生霉素进行治疗。如果初治药物为更生霉素，则改为叶酸拮抗剂可能治愈。如果更生霉素挽救治疗失败并发生了叶酸拮抗剂耐药，且 hCG 大于 100 IU/L，则可以采用依托泊苷、叶酸拮抗剂

和更生霉素联合方案与环磷酰胺、长春花新碱联合方案隔周交替应用的治疗方法(EMA/CO)。为了缩短治疗周期或彻底清除子宫内的顽固性、耐药的病灶，可以在化疗的同时辅以子宫切除术。<sup>(7,19,23,25,26,29-31)</sup>

**转移性高危病变**需要采用强度较大的综合治疗，包括 EMA/CO 方案化疗，联合 (FIGO IV 期) 或不联合 (FIGO II 期或 III 期， $\geq 7$  分) 辅助放疗或手术。应用集落刺激因子可以避免治疗推迟或剂量减低。一项近期的报告显示，在将 EMA/CO 方案单独治疗改为 EMA/CO 方案联用低剂量的依托泊苷/顺铂 (EP) 诱导治疗时，高危妊娠性滋养层细胞瘤患者的存活率显著地增加近 9%，从 85.4% 增加到 94.3%。基于这些数据，当有任何特征(包括 FIGO 预后评分高于 12 分和 hCG 水平高于 1,000,000 IU/L) 表明妊娠

性滋养层细胞瘤患者在出现高疾病负荷时，强烈推荐对这些患者使用低剂量 EP 诱导治疗。<sup>(3)</sup> 以顺铂为基础的联合化疗（依托泊苷、叶酸拮抗剂、环磷酰胺、更生霉素和顺铂，简称 EMACP 方案）被发现对高危妊娠性滋养层细胞瘤有效，缓解率与 EMA/CO 方案相当。尽管达到疾病缓解所需的 EMACP 方案治疗疗程较少，但 EMACP 方案化疗的持续时间仅仅稍短些。<sup>(22)</sup> 约 30% 的高危患者初始治疗无效或复发，但挽救疗法最终能使存活率达到 80%-90%。二线化疗方案主要包括隔周交替使用铂-依托泊苷方案与 EMA 方案 (EP-EMA)、铂-依托泊苷方案与博来霉素方案 (BEP) 或铂-依托泊苷方案与异环磷酰胺方案 (VIP, ICE)，以及耐药病灶的手术切除。含有太平洋紫杉

醇的用药方案 (TP/TE) 和高剂量化疗可能也会发挥一定的作用。<sup>(12,18)</sup>

最近，每周应用高剂量叶酸拮抗剂-依托泊苷方案的初步结果表现出比 EP-EMA 方案更好的毒性特征和鼓舞人心的疗效，对某些高危妊娠性滋养层细胞瘤患者，该方案可以作为一个治疗选项。使用氟尿苷、更生霉素、依托泊苷和长春花新碱 (FAEV) 的挽救疗法被发现对患有复发的/耐化疗的妊娠性滋养层细胞瘤患者有效且毒性可控，值得进一步调研。新的治疗药物如拓扑异构酶 I 抑制剂、吉西他滨、培美曲塞或贝伐珠单抗还需要进一步评估。<sup>(4,6,8,13,19,21,23,25,26,29)</sup>

**胎盘部位滋养细胞肿瘤 (PSTT)** 是罕见的 GTD 种类，特征为中间滋养细胞的瘤样转化。胎盘部位滋养细胞肿瘤 (PSTT) 与其他类型的妊娠性滋养层细胞

瘤的生物学行为和治疗方法均不同。它对化疗相对不敏感，并且一半以上患者的病变局限于子宫内。在一项对胎盘部位滋养细胞肿瘤患者的回顾性分析中发现，FIGO 分期，具体地说是 IV 期，是总生存期最重要的预测因子。对于病变局限于子宫内者，治疗时子宫切除术即已足够。这些患者的结局通常很好，而病变穿透至子宫外的患者虽然经过手术和高强度化疗，大部分仍然最终死于疾病恶化。胎盘部位滋养细胞肿瘤的最佳化疗方案尚不确定，EP/EMA 是目前对转移性和复发性胎盘部位滋养细胞肿瘤最有效的一线化疗方案。对于妊娠性滋养层细胞病患者，耐多种药物的转移性胎盘部位滋养细胞肿瘤仍然是最重要的死亡原因。<sup>(5,16,17,28)</sup>

## 2. 低危患者 (25,32-41)

### 2.1 叶酸拮抗剂 ± 亚叶酸 (25,32-34)

|       |                       |                 |       |
|-------|-----------------------|-----------------|-------|
| 叶酸拮抗剂 | 100 mg/m <sup>2</sup> | i.v. (输注 30 分钟) | d 1 和 |
|       | 200 mg/m <sup>2</sup> | i.v. (输注 12 小时) | d 1   |

仅在血清叶酸拮抗剂水平达到 10 μmol/l 时才使用亚叶酸。  
未达到完全响应者加用更生霉素。

### 或 (33,34)

|       |                      |      |              |
|-------|----------------------|------|--------------|
| 叶酸拮抗剂 | 30 mg/m <sup>2</sup> | i.m. | 每周一次或        |
|       | 0.4 mg/kg            | i.m. | 每日一次，连续 5 天* |

\* 每 3 周重复。 (33)

### 或 (25)

|       |       |      |            |
|-------|-------|------|------------|
| 叶酸拮抗剂 | 50 mg | i.m. | d 1,3,5,7  |
| 亚叶酸   | 15 mg | p.o. | d 2,4,6,8* |

每 2 周重复

\* 使用叶酸拮抗剂后 30 小时

### 2.2 更生霉素 (35-40)

|      |                          |              |         |
|------|--------------------------|--------------|---------|
| 更生霉素 | 1.25 mg/m <sup>2</sup>   | i.v. (大剂量输注) | d 1 或   |
|      | 0.5 mg/m <sup>2</sup> /d | i.v. (大剂量输注) | d 1-5 或 |
|      | 10 μg/kg/d               | i.v.         | d 1-5   |

每 2 周重复。

## 2.3 依托泊苷 (41)

|      |                         |      |       |
|------|-------------------------|------|-------|
| 依托泊苷 | 100 mg/m <sup>2</sup> d | i.v. | d 1-5 |
|------|-------------------------|------|-------|

以 10-14 天间隔重复，直到 hCG 水平完全正常化 (<5 mIU/mL)。

## 3. 高危患者 (22,42-44)

### 3.1 EMA/CO (42,43)

#### 第 1 疗程

|                               |                       |                    |       |
|-------------------------------|-----------------------|--------------------|-------|
| 依托泊苷                          | 100 mg/m <sup>2</sup> | i.v. (输注 30 分钟)    | d 1,2 |
| 叶酸拮抗剂                         | 100 mg/m <sup>2</sup> | i.v. (大剂量输注)       | d 1 和 |
|                               | 200 mg/m <sup>2</sup> | i.v. (输注 12 小时)    | d 1   |
| 更生霉素                          | 0.5 mg                | i.v. (大剂量输注)       | d 1,2 |
| 亚叶酸                           | 15 mg                 | b.i.d. p.o. 或 i.m. | 2 d   |
| 第一次 MTX 给药后 24 小时开始，每 12 小时一次 |                       |                    |       |

#### 第 2 疗程

|       |                            |                          |     |
|-------|----------------------------|--------------------------|-----|
| 长春花新碱 | 0.8 或 1.0mg/m <sup>2</sup> | i.v. (大剂量输注)<br>(最多 2mg) | d 8 |
| 环磷酰胺  | 600 mg/m <sup>2</sup>      | i.v. (输注 30 分钟)          | d 8 |

第 1 疗程和第 2 疗程每隔 6 天重复一次（除非出现粘膜炎），直到完全响应或出现耐药。第 2 疗程的 d 1 (即每隔一个疗程) 鞘内给予 12.5 mg 叶酸拮抗剂，预防脑转移。

### 3.2 EMACCP<sup>(22)</sup>

|       |                         |      |       |
|-------|-------------------------|------|-------|
| 依托泊苷  | 100 mg/m <sup>2</sup> d | i.v. | d 1-5 |
| 叶酸拮抗剂 | 300 mg/m <sup>2</sup>   | i.v. | d 1   |
| 环磷酰胺  | 600 mg/m <sup>2</sup>   | i.v. | d 1   |
| 更生霉素  | 0.6 mg/m <sup>2</sup>   | i.v. | d 2   |
| 顺铂    | 60 mg/m <sup>2</sup>    | i.v. | d 4   |

每 3 周重复。

在血清 hCG 浓度正常化之后，通常还要再给予两个疗程以防止疾病复发。

### 3.3 EP-EMA<sup>(44)</sup>

|       |                       |                 |       |
|-------|-----------------------|-----------------|-------|
| 依托泊苷  | 100 mg/m <sup>2</sup> | i.v. (输注 1 小时)  | d 1   |
| 顺铂    | 60 mg/m <sup>2</sup>  | i.v. (输注 3 小时)  | d 1   |
| 依托泊苷  | 100 mg/m <sup>2</sup> | i.v. (输注 1 小时)  | d 8   |
| 叶酸拮抗剂 | 100 mg/m <sup>2</sup> | i.v. (大剂量输注)    | d 8 和 |
|       | 200 mg/m <sup>2</sup> | i.v. (输注 12 小时) | d 8   |
| 更生霉素  | 0.5 mg                | i.v. (大剂量输注)    | d 8   |

亚叶酸，15 mg i.v. (大剂量输注) 每日两次，连续 2 天，并且鞘内给予叶酸拮抗剂 (12 mg)。

## 4. 挽救疗法<sup>(12,25,32-40,42,43,45-47)</sup>

### 4.1 低危患者：叶酸拮抗剂，更生霉素，或 EMA/CO<sup>(25,32-40,42,43)</sup>

## 4.2 高危患者 (12,45-47)

### 4.2.1 EP/EMA (12,45,46)

| EP   |                        |                 |     |
|------|------------------------|-----------------|-----|
| 依托泊苷 | 150 mg/m <sup>2</sup>  | i.v. (输注 30 分钟) | d 1 |
| 顺铂   | 3x25 mg/m <sup>2</sup> | i.v. (输注 4 小时)  | d 1 |

| EMA   |                       |                                |       |
|-------|-----------------------|--------------------------------|-------|
| 依托泊苷  | 100 mg/m <sup>2</sup> | i.v. (输注 30 分钟)                | d 1   |
| 叶酸拮抗剂 | 300 mg/m <sup>2</sup> | i.v. (输注 12 小时)                | d 1   |
| 更生霉素  | 0.5 mg                | i.v. (大剂量输注)                   | d 1   |
| 亚叶酸   | 15 mg(b.i.d.)         | p.o. 或 i.m.<br>(MTX 开始后 24 小时) | d 2,3 |

EP 和 EMA 隔周交替。

### 4.2.2 TP/TE (47)

| TP     |                       |                |     |
|--------|-----------------------|----------------|-----|
| 太平洋紫杉醇 | 135 mg/m <sup>2</sup> | i.v. (输注 3 小时) | d 1 |
| 顺铂     | 60 mg/m <sup>2</sup>  | i.v. (输注 3 小时) | d 1 |

### 与 TE 交替使用

|        |                       |                |      |
|--------|-----------------------|----------------|------|
| 太平洋紫杉醇 | 135 mg/m <sup>2</sup> | i.v. (输注 3 小时) | d 15 |
| 依托泊苷   | 150 mg/m <sup>2</sup> | i.v. (输注 1 小时) | d 15 |

TP 和 TE 隔 2 周交替使用一次，形成一个疗程。

当 hCG 达到正常水平并持续 8 周时停止治疗。

# 第二十六章 头颈癌

## 1. 一般注意事项 (1-124)

头颈癌是一组异质性的恶性肿瘤，包括各种上呼吸消化道（含口腔、口咽、喉头和下咽）肿瘤，是世界第六常见的肿瘤。西方国家中 90% 以上的头颈部恶性肿瘤是鳞状细胞癌，而未分化的淋巴上皮癌/鼻咽部的间变癌症主要存在于中国南方、东南亚、地中海盆地和北极。流行病学资料表明，头颈部鳞状细胞癌 (HNSCC) 的病因受环境和生活方式相关因素的影响，如吸烟、酗酒等。酒精和烟草的致癌作用对 75% 以上的患者发病负有责任。研究表明，人乳头状病毒 (HPV) 感染，主要是 HPV 16 型，在头颈部鳞状细胞癌（尤其是口咽部癌症）的发生过程中发挥了一定的作用。在过去三十年里，人乳头状瘤病毒感染成了头颈部鳞状细胞癌发展的

一种明确的风险因素，流行病学研究表明，25% 以上的头颈部鳞状细胞癌是由人乳头状瘤病毒引起的。肿瘤的 HPV 状态是口咽部癌症患者一个强烈而独立的预后因素。DNA 修复系统和致癌代谢酶能够增加发病的风险。公认的鼻咽癌 (NPC) 风险因素包括 EB 病毒抗体滴度升高、食用咸鱼、鼻咽癌家族史和某些人白血球抗原 I 类基因型。其它因素中，饮食也被发现与头颈癌风险有关。近来的研究提示，富含动物产品、谷类和脂肪的饮食与喉癌正相关，而富含水果和蔬菜的饮食则与口腔和咽癌负相关。<sup>(2,8,30,37,54,58,74,100,103,107)</sup>

根据解剖部位的不同（唇、口腔、口咽、下咽、鼻咽、喉头、上颌窦），头颈癌的分期有多种方法。美国癌症联合委员会 (AJCC) 和国际抗癌联盟 (UICC) 有一套通行的分期系统，该系统将与治疗选

择有关的局部解剖特征细节考虑在内。<sup>(48)</sup>

| 头颈部鳞状细胞癌的分期分组 <sup>(48)</sup> |        |           |        |
|-------------------------------|--------|-----------|--------|
| 分期                            | 肿瘤     | 淋巴结       | 远处转移   |
| 第 0 期                         | 原位性肿瘤  | 无局部淋巴结转移  | 无远处转移  |
| 第 I 期                         | 肿瘤 1   | 无局部淋巴结转移  | 无远处转移  |
| 第 II 期                        | 肿瘤 2   | 无局部淋巴结转移  | 无远处转移  |
| 第 III 期                       | 肿瘤 3   | 无局部淋巴结转移  | 无远处转移  |
|                               | 肿瘤 1-3 | 淋巴结转移 1   | 无远处转移  |
| 第 IV 期 A                      | 肿瘤 1-3 | 淋巴结转移 2   | 无远处转移  |
|                               | 肿瘤 4a  | 淋巴结转移 0-2 | 无远处转移  |
| B                             | 肿瘤 4b  | 任何局部淋巴结转移 | 无远处转移  |
|                               | 任何肿瘤   | 淋巴结转移 3   | 无远处转移  |
| C                             | 任何肿瘤   | 任何局部淋巴结转移 | 远处转移 1 |

口腔白斑是一种相对常见的癌前病变，一定比例的患者会恶变成头颈部鳞状细胞癌。因此，强烈建议在其发展成为侵袭性癌以前采取预防性的措施。

据报道，有若干种外科手术可用于口腔白斑的治疗，如激光消融、电灼和冷冻治疗等。化学预防，例如，给予胡萝卜素和维甲酸类、抗坏血酸、绿茶提取物或选

择性的环氧化酶 2 抑制剂，是另一种有效的可以逆转、阻止和延迟疾病的恶性转化、降低第二原发癌发生率的治疗策略。尽管化学预防总体的治疗反应较好，但复发率仍然很高，不良反应很常见。根据试验资料，到目前为止尚无应用化学预防药物进行干预的方法建议，需要进一步的研究来验证或改善现用药品和策略的治疗效果。进一步的研究还可以包括新生物标记/靶标的发现、生物利用度或组织穿透力的改善、联用不同化合物（或开发双重作用的药物）来作用于多个途径、以及针对与吸烟无关的病因或其它非传统病因的专门研究等。早期临床结果显示，厄洛替尼与塞来考昔联用可通过抑制表皮生长因子受体 (EGFR) 和哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mTOR) 途径来提供有效化学预防手段，值得进一步调研。<sup>(39,60,96,99)</sup>

在治疗头颈癌患者时，组成一个[多学科小组](#)是最重要的。该小组的目的是提供最佳的诊断协作、肿瘤分期和治疗。头颈部鳞状细胞癌的治疗不仅要提高存活率，有时还要保留器官功能，这取决于原发肿瘤的位置以及侵犯范围。<sup>(6,30,86)</sup> 在疾病的早期（I 期和 II 期），该多学科小组主要包括外科医生和放疗专家。手术治疗代表了主要的治疗手段，而放疗（外部放疗或近距离放疗）则是适宜的替代方案，尤其在治疗年龄较老、体能状态不佳和有并存病的患者时。研究发现，每周六次的加速照射放疗方案优于传统的分次照射，可能成为新的世界范围内的标准放疗方案。现代放疗方案也应该考虑 3D 适形和/或增强放疗（IMRT）。<sup>(47,48,81,82,94,108,111)</sup>

传统上，较为晚期的可切除肿瘤（III 和 IV 期）更适合采用手术治疗、局部重

建和术后放疗。对于预后较差的情况，基于单药顺铂的术后放化疗已成为标准方案。随机试验的汇总分析肯定了在局部复发和总生存期 (OS) 方面，化放疗比单独放疗能产生更好的疗效。有报道称，联合治疗会发生更多的严重急性粘膜毒性。诱导化疗（新辅助化疗）后进行放疗或化放疗能使传统上需要进行手术治疗的喉、下咽和口咽癌患者保留器官功能。

(11,26,35,41,48, 64,88,89,114,119)

一项荟萃分析比较了并用或不并用化疗情况下的局部治疗方案，结果表明，局部区域治疗同时联合化疗能够使 5 年存活率绝对值提高 4.5%，化疗时间（辅助、诱导或同步）和疗效存在显著的相互作用。

基于铂类药物的同步放化疗 (CCRT) 成为目前最常用的标准治疗方案。一项为

期 10 年的随访研究表明，联合非铂类药物的同步放化疗能够降低之前未施行手术的患者的复发率、新肿瘤发生率和死亡率。然而回顾性研究表明，由于缺乏全身控制，全身复发率仍然较高。有鉴于此，人们重新开始考虑在治疗方案中加入诱导化疗 (ICT)。作为局部晚期头颈癌多形态疗法的一个组成部分，诱导化疗代表了一种在决定性治疗前降低肿瘤负荷和瞄准远处转移的治疗策略。在 III 期研究的基础上，一种联合欧洲紫杉醇、顺铂和 5-氟尿嘧啶 (TPF) 的用药方案脱颖而出，成为标准的诱导化疗方案，并确立了其相对于经典的顺铂/5-氟尿嘧啶诱导用药方案的优越性。在既有可切除的病灶又有不可切除的病灶的患者中，TPF 方案有其益处。最近，两项随机临床试验 (PARADIGM 试验和 DeCIDE 试验) 的结果表明，与单

独的同步化放疗相比，诱导化疗后进行同步化放疗并没有明显的好处。然而，试验发现远处转移的发生率较低，这提示肿瘤转移风险较高的患者可受益于诱导化疗。包含西妥昔单抗等靶向药物的“下一代”序贯方案正在崭露头角，是一种在增加活性的同时降低毒性的疗法。研究显示，在局部晚期肿瘤患者中，抗表皮生长因子受体单克隆抗体西妥昔单抗与放疗和化疗联用可明显地改善生存率，这些结果在临幊上提供了将西妥昔单抗纳入化放疗方案的理由。临床试验结果提示，在诱导化治疗试验中加入西妥昔单抗是有前途的做法，反应率几乎一致地高于历史对照。然而，加入西妥昔单抗也意味着一定的毒性增加（单一局部和全身毒性）。（3,10,12,13,15,25, 28, 48,51,52,59,78,79,83,84,87,106）

对于局部复发和转移性的患者，部分

情况下可以采用手术和/或再次放疗。大多数肿瘤不能切除的患者可以使用系统性治疗，但治愈的机会（如果有的话）很小。由于与单药治疗（包括叶酸拮抗剂、顺铂或 5-氟尿嘧啶）相比，联合化疗未显示出总生存期的改善，因此，除临床试验以外，联合化疗不适用于临床状态较好的年轻患者和需要提高症状缓解程度的患者。诸如紫杉类药物等新的细胞生长抑制剂的出现增加了可供选择的治疗方案。铂类联合紫杉类（顺铂/太平洋紫杉醇）或基于氟尿嘧啶的方案（顺铂/5-氟尿嘧啶）能产生 30% 的有效率，中位总生存期时间为六到八个月。根据最近一项 III 期试验的结果，在不能手术的复发性或转移性头颈部鳞状细胞癌患者中，顺铂/培美曲塞组合并不比顺铂单一疗法更有效，但在体力状态得分为 0 分或 1 分的患者中和口咽癌患者中，

该组合的疗效比顺铂单一疗法有所提高。新的三药化疗方案产生的响应率范围在 40%-50%，但未能显著地延长总生存期。对于合适的患者，一线疗法方案应包括西妥昔单抗与顺铂/卡铂和 5-氟尿嘧啶的组合。可供选择的新的有效的二线化疗方案（例如基于培美曲塞或卡培他滨的方案）有限，目前仍在使用单药叶酸拮抗剂。

一项 II 期试验显示，在复发性和/或转移性肿瘤患者中，西妥昔单抗和每周一次太平洋紫杉醇的组合这一一线治疗方法有效且耐受良好，可供选择用于医学上不适合甚至是禁忌铂类的患者。尽管第三代化疗剂和靶向疗法已投入使用，转移性或复发性头颈癌患者的中位总生存期仍然少于 1 年。因此，亟需开发新的治疗手段。目前正在研究的新治疗药物包括血管生成抑制剂或表皮生长因子受体-靶向

治疗药物（舒尼替尼、索拉非尼、贝伐珠单抗、尼妥珠单抗、帕尼单抗、扎芦木单抗）、蛋白酶体抑制剂（硼替佐米）、哺乳动物雷帕霉素靶蛋白抑制剂（西罗莫司、依维莫司）或多功能酪氨酸激酶抑制剂（厄洛替尼、吉非替尼、阿法替尼）。

(4,5,9,13,27,29,32,40,44,48,55,72, 75,85,90,93,98,109,113,118)

对于上呼吸消化道浅表恶性的或恶化前的损害，（替莫泊芬介导的）光动力学疗法（PDT）是一种有前途的替代方案，尽管这种疗法尚未广泛使用，而且也还没有载入药品的使用说明。对于那些在手术后或放疗后表面复发肿瘤的患者，这种疗法可能也有用。它可以单独使用或与其它治疗联用，通过自由基对病损产生细胞毁坏作用。用光动力学疗法进行姑息治疗似乎能够改善无法治疗患者的生存质量。

(24,34,46,104)

现已明确，人乳头状瘤病毒感染是口咽癌的一种主要病原学因子。人乳头状瘤病毒阳性的口咽癌代表着一种独特的与烟草或酒精有关的头颈部鳞状细胞癌，具有不同折肿瘤行为，特点是患者发病年龄较年轻、男性为主、与性行为强烈相关。此外，相对于人乳头状瘤病毒阴性的患者，与人乳头状瘤病毒有关的口咽癌患者对化疗和放疗更敏感，因此，在这些患者中，保留器官的策略可能会更成功。根据一项近期的荟萃分析，人乳头状瘤病毒阳性的头颈部鳞状细胞癌患者的总生存期比人乳头状瘤病毒阴性的患者好 54%。因此，应将这一患者亚群的治疗和非 HPV 相关的头颈部鳞状细胞癌独立开来。近来对癌症登记资料的分析表明，在世界的一些地方，过去 15-20 年里口咽癌的发病率急剧增加，这凸显了制订预防策略的需要。

现有的预防性人乳头状瘤病毒疫苗如果被证明有效，用于与人乳头状瘤病毒有关的口咽癌的初级预防将会大有前途。

(2,20,23,31,80,91)

鼻咽癌 (NPC) 又名施明克瘤，是一种罕见的发生于鼻咽上皮的肿瘤。其发病率随年龄、地理因素和人种因素的不同而有所不同。鼻咽癌最常见于成人。在儿童年龄组，大部分青少年都可受其影响。鼻咽癌相对常见于中国、东南亚、阿拉斯加、北非和地中海盆地的一部分。鼻咽癌可被划分为三种不同的组织学亚型：局部生长更具侵袭性的角化性鳞状细胞癌 (WHO 1 型)；非角化性鳞状细胞癌 (WHO 2 型)；和更常发生淋巴和血行扩散的未分化型鳞状细胞癌 (WHO 3 型)。鼻咽癌通常在诊断时已处于较晚阶段，但与其它头颈癌相比，它对化疗也更敏感。EB 病毒感染

在流行地区和非流行地区鼻咽癌的发生过程中均发挥了重要作用，这一说法已被广泛接受。<sup>(14,19,95)</sup>

鼻咽癌是临幊上是根据国际抗癌联盟(UICC)和美国癌症联合委员会(AJCC)的癌症分期系统进行分期的。<sup>(16,19)</sup>

国际抗癌联盟 (UICC)/美国癌症联合委员会 (AJCC) 的鼻咽癌分期系统<sup>(16,19)</sup>

| 分期      | 肿瘤     | 淋巴结       | 远处转移   |
|---------|--------|-----------|--------|
| 第 0 期   | 原位性肿瘤  | 无局部淋巴结转移  | 无远处转移  |
| 第 I 期   | 肿瘤 1   | 无局部淋巴结转移  | 无远处转移  |
| 第 II 期  | 肿瘤 1   | 淋巴结转移 1   | 无远处转移  |
|         | 肿瘤 2   | 淋巴结转移 0-1 | 无远处转移  |
| 第 III 期 | 肿瘤 1-2 | 淋巴结转移 2   | 无远处转移  |
|         | 肿瘤 3   | 淋巴结转移 0-2 | 无远处转移  |
| 第 IV 期  | A 肿瘤 4 | 淋巴结转移 0-2 | 无远处转移  |
|         | B 任何肿瘤 | 淋巴结转移 3   | 无远处转移  |
|         | C 任何肿瘤 | 任何局部淋巴结转移 | 远处转移 1 |

鼻咽癌对放疗高度敏感，因此，在鼻咽癌的早期 (I 期和 IIA 期)，放疗是治愈的主要手段。单独放疗即可导致高达

95% 的 5 年总生存率。增强放疗正成为一种标准的放疗技术，以较低的毒性率（通过保护腮腺来降低放疗口干症）确保较高的局部和区域控制。IIB 期患者也有中度风险，通常采用适用于 III-IV 期疾病的治疗策略，例如同期化疗和放疗。对于未曾治疗的**局部晚期** III、IVa 和 IVb 期的患者，目前的标准治疗是化疗（顺铂）联合放疗，伴或不伴辅助化疗。尽管三个疗程的辅助顺铂-5-氟尿嘧啶已经是目前许多同步化放疗方案的一个标准组成部分，但其益处仍然是不确定的，而毒性作用则是实实在在的。采用耐受性更好、最具潜力的系统性治疗联合新辅助化疗和同期放化疗，是比较有吸引力的多学科治疗方案。一项随机化 II 期试验表明，和单独的顺铂-放疗相比，采用欧洲紫杉醇-顺铂新辅助化疗后再行顺铂-放疗，耐受性

良好，总体生存也得到改善。使用卡铂和吉西他滨进行诱导化疗，接着进行化放疗是另一种有前途的方案，其毒性可以接受。对于局部晚期鼻咽癌患者，同步化放疗之前采用欧洲紫杉醇、顺铂和 5-氟尿嘧啶(TPF) 新辅助化疗，表现出了良好的疗效，并且毒性可以控制，III 期临床研究已经启动。一项近期的对来自 11 项随机对照试验的 1,096 名患者所作的荟萃分析显示，对于局部区域性晚期鼻咽癌，诱导化疗后进行同步化放疗耐受良好，但就总生存期、局部区域无失败存活率或远处转移无失败存活率而言，则未能显著地改善预后。近来，研究显示向局部区域性晚期鼻咽癌的标准化放疗（顺铂、5-氟尿嘧啶、放疗）方案中加入血管生成抑制剂贝伐珠单抗是可行的，可能能够延迟临床症状不明显的远处转移的进展。

(7,16,19,42,45,49, 57,62,63,65,67,69,76,95,97,115,121-124)

小灶性局部复发是有可能通过手术（鼻咽切除术、近距离放疗、放射性手术）、立体定向放疗、增强放疗或者手术联用放疗，伴或不伴同步化疗来治愈的。治疗决策应考虑复发肿瘤的体积、位置和程度。如果病变是可以切除的，区域性复发可以通过根治性颈部清扫进行处理。对于转移性鼻咽癌，如果患者的体力状态可以耐受，应该考虑化疗。过去通常采用铂类/5-氟尿嘧啶联合方案，但是研究表明，采用更新的药物例如吉西他滨或紫杉类（太平洋紫杉醇、欧洲紫杉醇）药物组成的含铂两药联用方案能够获得更好的耐受性，有效率与过去的多药方案相似。异环磷酰胺、阿霉素、卡培他滨、长春瑞滨、伊立替康和奥沙利铂在用作单药治疗或联合使用时也表现出活性，并且综合化学疗法比单一

疗法更有活性。对于复发性和/或转移性鼻咽癌，研究显示，太平洋紫杉醇、顺铂和5-氟尿嘧啶三联化疗是一种有效而安全的第一线治疗选择，表现出鼓舞人心的结果，具有高响应率和长总生存期。当需要缩小肿瘤时，尤其应当考虑这一治疗方案。对于诊断时有远处转移的鼻咽癌患者，向四到六个疗程的基于太平洋紫杉醇的化疗加入放疗可显著改善无进展生存期(PFS) 和总生存期。传统化疗尽管开始时有反应，但其益处很少是持久的，并且其毒性对于对大多数患者是不可耐受的。因此，基于鼻咽癌分子目标的新疗法已成为研发的重点。抗表皮生长因子受体单克隆抗体西妥昔单抗当用在先前经过重度治疗的鼻咽癌患者以及当在放疗期间与化疗联用时，有希望恢复疾病对化疗的敏感性。诸如舒尼替尼和索拉非尼等血管生成

抑制剂还在临床研究之中。最后，转化医学研究证明，表观遗传治疗药物可以恢复鼻咽癌细胞中 EB 病毒的免疫原性，目前，对表观遗传治疗药物的早期临床试验正在进行当中。<sup>(16-18,21,22,33,68,71,92,97,101,105,120)</sup>

对于复发性或持续性鼻咽癌，光动力学疗法有潜力成为一种有效的局部治疗方法；有若干研究报告，光动力学治疗后诱导出现了免疫响应。<sup>(117)</sup>

鳞状细胞癌或鼻咽癌之外的头颈部肿瘤的最佳治疗方案仍然待定。<sup>(66)</sup> 唾液腺癌是人体中是最多样化的癌症，由高达 24 种不同病理学亚型组成。尽管这些癌症发生于头颈区域的常见腺体，其临床行为有实质性的不同。手术切除是主要的治疗方法，在疾病的早期可以根治。尽管恶性肿瘤腮腺癌的切除边缘应  $\geq 5$  mm，但只要面部神经尚未被浸润，就应当予以保

留。对于具有术后复发风险的患者，进行术后放疗可以获得绝佳的局部和区域控制。化疗主要用于局部复发或转移疾病的姑息治疗。治疗的客观的响应率为 15% 到 50%，持续时间通常为 6 到 9 个月。基于铂类的化疗方案能独立产生较长生存时间。对恶性唾液腺癌的潜在分子改变的了解让人们辨识出若干种潜在的治疗靶标。

尽管有很大百分比的唾液腺癌患者的酪氨酸激酶 c-Kit 受体过度表达，但临幊上用伊马替尼单药进行治疗的试验却并未观察到疗效。ErbB1 和 ErbB2 也经常会出现过度表达，这为进行酪氨酸激酶抑制剂（吉非替尼、拉帕替尼）和单克隆抗体（曲妥珠单抗、西妥昔单抗）的临幊试验提供了理论基础。对使用硼替佐米后接着用阿霉素的研究正在进行当中，同样

靶向疗法单用或与放疗联用的进一步研究也在进行当中，但需要进行更多的试验来确定它们的疗效。（1,38,43,50,61,70,77,102,112）

鼻腔和副鼻窦恶性肿瘤较为罕见，仅占头颈部癌的 3%，诊断时大部分患者已经是晚期。手术和放疗联用仍然是最好的治疗方法，在该方法中增强放疗的耐受良好，并表现出良好的临床结果。对于鼻窦腺癌患者，使用内镜切除后进行放疗作为初步治疗正成为开鼻切除的一种有效的替代方案。尽管化疗对于侵袭性新生物而言是一种重要的疗法，但要等到有可以局部应用的新药出现才能得到广泛的应用，因为大部分复发病例仍然以局部为主。一项单中心 II 期临床研究表明，超选择性动脉内给予顺铂同时联合放疗能够有效地保留器官功能，并治愈大部分晚期患者。最近的数据表明，对于副鼻窦晚期鳞癌患

者而言，如果肿瘤对诱导化疗有反应，则有可能获得更高的生存率，保留器官功能的可能性也会更大。<sup>(36,53,56,73,110,116)</sup>

## 2. 鳞状细胞癌 <sup>(10,125-151)</sup>

### 2.1 叶酸拮抗剂单药化疗 <sup>(125-128)</sup>

|       |                         |             |      |
|-------|-------------------------|-------------|------|
| 叶酸拮抗剂 | 40-60 mg/m <sup>2</sup> | i.v. (快速输注) | 每周一次 |
|-------|-------------------------|-------------|------|

### 2.2 西妥昔单抗靶向疗法 <sup>(129)</sup>

|       |                       |                |          |
|-------|-----------------------|----------------|----------|
| 西妥昔单抗 | 400 mg/m <sup>2</sup> | i.v. (输注 2 小时) | d 1 初始剂量 |
| 接着    | 250 mg/m <sup>2</sup> | i.v. (输注 1 小时) | 每周       |

持续给药直至病情进展。

### 2.3 联合化疗 <sup>(130-138)</sup>

#### 2.3.1 TPF <sup>(130-132)</sup>

|        |                            |                      |         |
|--------|----------------------------|----------------------|---------|
| 欧洲紫杉醇  | 75 mg/m <sup>2</sup>       | i.v. (输注 1 小时)       | d 1     |
| 顺铂     | 75 或 100 mg/m <sup>2</sup> | i.v. (输注 0.5 至 3 小时) | d 1     |
| 5-氟尿嘧啶 | 1000 mg/m <sup>2</sup> /d  | i.v. (持续输注)          | d 1-4 或 |
|        | 750 mg/m <sup>2</sup> /d   | i.v. (持续输注)          | d 1-5   |

每 3 周重复（诱导治疗 3 个疗程；<sup>(130)</sup> 对于不能切除的疾病，治疗 4 个疗程<sup>(132)</sup>）。

## 2.3.2 PF<sup>(133)</sup>

|        |                           |              |       |
|--------|---------------------------|--------------|-------|
| 顺铂     | 100 mg/m <sup>2</sup>     | i.v. (大剂量输注) | d 1   |
| 5-氟尿嘧啶 | 1000 mg/m <sup>2</sup> /d | i.v. (持续输注)  | d 1-4 |

每 3 至 4 周重复。

## 2.3.3 TP<sup>(134)</sup>

|       |                      |                 |     |
|-------|----------------------|-----------------|-----|
| 欧洲紫杉醇 | 75 mg/m <sup>2</sup> | i.v. (输注 1 小时)  | d 1 |
| 顺铂    | 75 mg/m <sup>2</sup> | i.v. (输注 30 分钟) | d 1 |

每 3 周重复。

## 2.3.4 CP<sup>(135)</sup>

|        |                       |                |     |
|--------|-----------------------|----------------|-----|
| 太平洋紫杉醇 | 175 mg/m <sup>2</sup> | i.v. (输注 3 小时) | d 1 |
| 顺铂     | 75 mg/m <sup>2</sup>  | i.v.           | d 1 |

每 3 周重复 (直至疾病恶化或至少进行 6 个疗程)。

## 2.3.5 TIP<sup>(136)</sup> / TIC<sup>(137,138)</sup>

|        |                           |                |                       |
|--------|---------------------------|----------------|-----------------------|
| 太平洋紫杉醇 | 175 mg/m <sup>2</sup>     | i.v. (输注 3 小时) | d 1                   |
| 异环磷酰胺  | 1000 mg/m <sup>2</sup> /d | i.v. (输注 2 小时) | d 1-3<br>采用硫乙磺酸泌尿系统保护 |
| 顺铂     | 60 mg/m <sup>2</sup>      | i.v.           | d 1                   |

每 3 至 4 周重复。

## 或 (137,138)

|             |                           |                                |       |
|-------------|---------------------------|--------------------------------|-------|
| 太平洋紫杉醇      | 175 mg/m <sup>2</sup>     | i.v. (输注 3 小时)                 | d 1   |
| 异环磷酰胺       | 1000 mg/m <sup>2</sup> /d | i.v. (输注 2 小时)<br>采用硫乙磺酸泌尿系统保护 | d 1-3 |
| 卡铂          | AUC = 6                   | i.v. (输注 30 分钟)                | d 1   |
| 每 3 至 4 周重复 |                           |                                |       |

## 2.4 顺铂 + 同步放疗 (139-144)

|    |                       |                   |             |
|----|-----------------------|-------------------|-------------|
| 顺铂 | 100 mg/m <sup>2</sup> | i.v.              | d 1,22,43 或 |
|    | 40 mg/m <sup>2</sup>  | i.v.              | 每周          |
| 放疗 | 60-70 Gy              | (每次 2 Gy, 每周 5 次) |             |

## 或 (144)

|    |                         |                         |        |
|----|-------------------------|-------------------------|--------|
| 顺铂 | 20 mg/m <sup>2</sup> /d | i.v.                    | d 1-5* |
| 放疗 | 72-76.8 Gy              | (1.2 Gy b.i.d., 每周 5 次) |        |

\* 在放疗的第 1 周和第 5 周或第 6 周 (在下午放疗前 1.5 小时)。

## 2.5 太平洋紫杉醇 + 顺铂 + 放疗 (145)

|        |                       |                |        |
|--------|-----------------------|----------------|--------|
| 太平洋紫杉醇 | 175 mg/m <sup>2</sup> | i.v. (输注 3 小时) | d 1 *  |
| 顺铂     | 75 mg/m <sup>2</sup>  | i.v.           | d 2*   |
| 放疗     | 66-70 Gy              | (每次 2 Gy) 同时** |        |
| 太平洋紫杉醇 | 40 mg/m <sup>2</sup>  | i.v.           | 每周 *** |

\* 每 3 周重复 (3 个诱导疗程)。

\*\* 根治放疗始于最后一个化疗疗程后 4-5 周。

\*\*\* 持续 6 个疗程, 如果可行的话。

## 2.6 西妥昔单抗 + 放疗 (10,146)

|       |                       |                   |      |      |
|-------|-----------------------|-------------------|------|------|
| 西妥昔单抗 | 400 mg/m <sup>2</sup> | i.v. (输注 2 小时)    | d 1* | 接着   |
|       | 250 mg/m <sup>2</sup> | i.v. (输注 1 小时)    |      | 每周** |
| 放疗    | 70 Gy                 | (每次 2 Gy, 每周 5 次) |      |      |

\* 放疗前一周使用负荷剂量。

\*\* 放疗期间。

## 2.7 顺铂 + 5-氟尿嘧啶 + 西妥昔单抗 + 放疗 (147)

|        |                          |                 |        |        |
|--------|--------------------------|-----------------|--------|--------|
| 顺铂     | 20 mg/m <sup>2</sup> /d  | i.v. (输注 15 分钟) | d 1-5* |        |
| 5-氟尿嘧啶 | 200 mg/m <sup>2</sup> /d | i.v. (大剂量输注)    | d 1-5* |        |
| 放疗     | 50-70 Gy                 | (每次 2 Gy) 同时**  |        |        |
| 西妥昔单抗  | 400 mg/m <sup>2</sup>    | i.v.            | d 1    | 接着     |
|        | 250 mg/m <sup>2</sup>    | i.v.            |        | 每周 *** |

\* 在第 1, 4, 7 周。

\*\* 在第 2-3, 5-6 周和 8-10 周的第 1-5 天。

\*\*\* 在第 2-10 周的第 1 天。

## 2.8 PCC + 放疗 (148,149)

|        |                       |                               |           |
|--------|-----------------------|-------------------------------|-----------|
| 西妥昔单抗  | 400 mg/m <sup>2</sup> | i.v.                          | 第 1 周, 接着 |
|        | 250 mg/m <sup>2</sup> | i.v.                          | 每周        |
| 太平洋紫杉醇 | 135 mg/m <sup>2</sup> | i.v.                          | 每周        |
| 卡铂     | AUC = 2               | i.v.                          | 每周        |
| 放疗     | 66* 或 72** Gy         | (30* 或 40-42** 个片断剂量, 持续 6 周) |           |

持续 6 周。

\* T1 期肿瘤。

\*\* T2-4 期肿瘤。

化疗后 2-3 周开始放疗。

## 或 (149)

|        |                       |  |    |
|--------|-----------------------|--|----|
| 西妥昔单抗  | 400 mg/m <sup>2</sup> | i.v. (输注 2 小时) 第 1 周, 接着<br>250 mg/m <sup>2</sup> i.v. | 每周 |
| 太平洋紫杉醇 | 40 mg/m <sup>2</sup>  | i.v.   | 每周 |
| 卡铂     | AUC = 2               | i.v.   | 每周 |
| 放疗     | 70.2 Gy**             | (39 个片段剂量, 1.8 Gy/次/天)                                 |    |

在治疗期间的星期一或星期二放疗前给予同期化疗。

\* 负荷剂量, 同期化疗前 1 周。

\*\* 所有大体肿瘤。未受累的淋巴结链接受 50 Gy, 严重受累的淋巴结链则接受 60 Gy。

## 2.9 ACPF + 放疗 (150)

|                    |                          |                       |   |             |
|--------------------|--------------------------|-----------------------|---|-------------|
| 西妥昔单抗              | 400 mg/m <sup>2</sup>    | i.v.                  | 第 1 周的 d1, 接着<br>250 mg/m <sup>2</sup> i.v. | 每周*         |
| 纳米白蛋白—太平洋紫杉醇       | 100 mg/m <sup>2</sup>    | i.v.                  |   | d 1, 8, 15* |
| 顺铂                 | 75 mg/m <sup>2</sup>     | i.v.                  |   | d 1*        |
| 5-氟尿嘧啶             | 750 mg/m <sup>2</sup> /d | i.v. (持续输注)           |   | d 1-3*      |
| 放疗                 | 56**-70*** Gy            | (分成 35 次, 分配到 7 周的时间) | 联合  |             |
| 顺铂 <sup>a</sup>    | 100 mg/m <sup>2</sup>    | i.v.                  |   | d 1,22,43   |
| 西妥昔单抗 <sup>b</sup> | 400 mg/m <sup>2</sup>    | i.v.                  | d 1 负荷剂量 <sup>c</sup> 之后                    |             |
|                    | 250 mg/m <sup>2</sup>    | i.v.                  |   | 每周          |

\* 每 2 周重复（3 个诱导疗程）。肿瘤有较好响应的患者在最后的化放疗前接受一次为期三个疗程的 ACPF 方案治疗。

\*\* 颈部肿瘤的同侧或对侧有肉眼不可见残存肿瘤风险的区域。

\*\*\* 大体肿瘤。

<sup>a</sup> 血清肌酸酐 <2.0 mg/dL 的患者。

<sup>b</sup> 血清肌酸酐 ≥2.0 mg/dL，且先前对西妥昔单抗未出现严重过敏反应的患者。

<sup>c</sup> 放疗一周前。

<sup>d</sup> 7 个剂量。

## 2.10 叶酸拮抗剂 + 顺铂 + 5-氟尿嘧啶 + 放疗<sup>(151)</sup>

|        |                          |                   |             |
|--------|--------------------------|-------------------|-------------|
| 叶酸拮抗剂  | 40 mg/m <sup>2</sup>     | i.v.              | d 1, 8, 15* |
| 顺铂     | 25 mg/m <sup>2</sup> /d  | i.v. (持续输注)       | d 1-4*      |
| 5-氟尿嘧啶 | 750 mg/m <sup>2</sup> /d | i.v. (持续输注)       | d 1-4*      |
| 放疗     | 70 Gy                    | (2 Gy/次/天，每周 5 次) | 联合          |
| 顺铂     | 20 mg/m <sup>2</sup>     | i.v.              | 每周          |
| 5-氟尿嘧啶 | 400 mg/m <sup>2</sup>    | i.v.              | 每周          |

\* 每 4 周重复（2 个诱导疗程）。

### 3. 鼻咽癌 (21,152-163)

#### 3.1 顺铂 + 同期放疗 (152-154)

|    |                           |                |            |
|----|---------------------------|----------------|------------|
| 顺铂 | 30 或 40 mg/m <sup>2</sup> | i.v. (输注 2 小时) | 每周         |
| 放疗 | 66-70 Gy*                 |                | (2 Gy/次/天) |

\* 淋巴结转移阳性和淋巴结转移阴性的颈部组织分别接受总剂量为 60-62 Gy 和 50 Gy 的放疗。<sup>(154)</sup>

#### 3.2 顺铂 + 5-氟尿嘧啶 + 放疗 (155-157)

|        |                           |               |                           |
|--------|---------------------------|---------------|---------------------------|
| 顺铂     | 100 mg/m <sup>2</sup>     | i.v.(输注 1 小时) | d 1,22,43                 |
| 放疗     | 70 Gy                     |               | (分成 35-39 次)              |
| 接着     |                           |               |                           |
| 顺铂     | 80 mg/m <sup>2</sup>      | i.v.(输注 2 小时) | d 71,99,127               |
| 5-氟尿嘧啶 | 1000 mg/m <sup>2</sup> /d | i.v. (持续输注)   | d71-74,99-102,<br>127-130 |

#### 3.3 吉西他滨 + 顺铂 (158,159)

|      |                        |      |          |
|------|------------------------|------|----------|
| 吉西他滨 | 1000 mg/m <sup>2</sup> | i.v. | d 1,8,15 |
| 顺铂   | 70 mg/m <sup>2</sup>   | i.v. | d 2      |

每 4 周重复。

#### 3.4 吉西他滨 + 顺铂 + 序贯放疗 (160)

|      |                         |      |       |
|------|-------------------------|------|-------|
| 吉西他滨 | 800 mg/m <sup>2</sup>   | i.v. | d 1,8 |
| 顺铂   | 20 mg/m <sup>2</sup> /d | i.v. | d 1-5 |

每 4 周重复 (4 个周期)。

序贯化放疗包括合计 4 个疗程的化疗，第一疗程在 I 期放疗 (RT) 前给药，第二个疗程在 I 期放疗结束后 2-3 天给药，最后两个疗程在 II 期放疗结束后 7-10 天给药。欲了解放疗的全部详情，请参阅有关文献。

### 3.5 西妥昔单抗 + 顺铂 + 同期放疗 <sup>(161)</sup>

|       |                                    |              |
|-------|------------------------------------|--------------|
| 西妥昔单抗 | 400mg/m <sup>2</sup> i.v.          | d1 负荷剂量*之后   |
|       | 250mg/m <sup>2</sup> i.v.(输注 1 小时) | 每周**         |
| 顺铂    | 30 mg/m <sup>2</sup> i.v.(输注 1 小时) | 每周**         |
| 放疗    | 56-74 Gy***                        | (35 个每日片段剂量) |

6-7 个一周治疗周期。

\* 增强放疗开始前一周。

\*\* 从增强放疗的第一周开始。

\*\*\* 分别给予大体肿瘤、原发肿瘤的计划目标、肿大淋巴结、上颈淋巴和下颈淋巴 74, 70, 62 和 56 Gy 的辐照。

### 3.6 欧洲紫杉醇 + 顺铂 <sup>(162)</sup>

|       |                                     |       |
|-------|-------------------------------------|-------|
| 欧洲紫杉醇 | 35 mg/m <sup>2</sup> i.v. (输注 1 小时) | d 1,8 |
| 顺铂    | 70 mg/m <sup>2</sup> i.v. (输注 1 小时) | d 1   |

每 3 周重复（最多 6 个周期）。

## 3.7 太平洋紫杉醇 + 顺铂 + 5-氟尿嘧啶 (21)

|        |  |                |       |
|--------|--|----------------|-------|
| 太平洋紫杉醇 | 135 mg/m <sup>2</sup>                  | i.v. (输注 3 小时) | d 1   |
| 顺铂     | 25 mg/m <sup>2</sup> /d                | i.v.           | d 1-3 |
| 5-氟尿嘧啶 | 600 或 800 或 1000 mg/m <sup>2</sup> /d* | i.v. (持续输注)    | d 1-5 |

每 3 周重复 (最多 6 个周期)。

\* 5-氟尿嘧啶的剂量随之前的放疗情况而有所不同：对于在一年内接受过放疗的患者，5-氟尿嘧啶的剂量为 600 mg/m<sup>2</sup> /d；对于已经有超过一年未接受放疗的患者，5-氟尿嘧啶的剂量为 800 mg/m<sup>2</sup> /d；对于从未接受过放疗的患者，5-氟尿嘧啶的剂量为 1000 mg/m<sup>2</sup>/d。

## 3.8 IFL (作为二线疗法) (163)

|              |                            |                 |       |
|--------------|----------------------------|-----------------|-------|
| 异环磷酰胺        | 1200 mg/m <sup>2</sup> /d* | i.v. (输注 4 小时)  | d 1-5 |
| 采用硫乙磺酸泌尿系统保护 |                            |                 |       |
| 亚叶酸          | 20 mg/m <sup>2</sup> /d    | i.v. (大剂量输注)    | d 1-5 |
| 5-氟尿嘧啶       | 375 mg/m <sup>2</sup> /d** | i.v. (输注 20 小时) | d 1-5 |

每 3 周重复 (最多 6 个周期)。

\* 根据骨髓毒性在接着的疗程中增加至 1400 mg/m<sup>2</sup>/d - 1600 mg/m<sup>2</sup>/d。

\*\*根据粘膜炎的严重程度在接着疗程中增加至 450 mg/m<sup>2</sup>/d - 525 mg/m<sup>2</sup>/d。

## 4. 涎腺癌 (164,165)

### 4.1 PF (164)

|        |                           |             |       |
|--------|---------------------------|-------------|-------|
| 顺铂     | 100 mg/m <sup>2</sup>     | i.v.        | d 1   |
| 5-氟尿嘧啶 | 1000 mg/m <sup>2</sup> /d | i.v. (持续输注) | d 1-4 |

每 3 周重复 (最多 6 个周期)。

### 4.2 顺铂 + 双羟蒽醌 (165)

|      |                         |                 |       |
|------|-------------------------|-----------------|-------|
| 顺铂   | 30 mg/m <sup>2</sup> /d | i.v. (输注 90 分钟) | d 1-3 |
| 双羟蒽醌 | 12 mg/m <sup>2</sup>    | i.v.            | d 1   |

每 4 周重复 (最多 6 个周期)。

# 第二十七章 肝细胞癌

## 1. 一般注意事项 (1-76)

肝细胞癌 (HCC) 是世界第六常见的癌症和第三大癌症相关死亡原因。该疾病大部分负荷 (80%-90%) 由发展中国家承担，发病率最高的地区是乙型肝炎病毒 (HBV) 感染流行的地方：东南亚和撒哈拉以南非洲。除乙型肝炎病毒外，肝细胞癌的主要的病原学风险因素包括丙型肝炎病毒 (HCV) 感染、黄曲霉毒素、酗酒、肥胖症和糖尿病，该病常与慢性非酒精性脂肪肝、恶性肝脏肿瘤和各种遗传性代谢肝病（血色沉着病、 $\alpha$ -1 -抗胰蛋白酶缺乏症）有关联。该病最重要的临床风险因素是肝硬化，约 80% 的肝细胞癌发展自肝硬化。肝细胞癌的发病率在所有的人群中均随着年龄的增长而逐渐增加，患者大多为男性。 (12-14,18,21,24,49,55,68)

HCC 的诊断和治疗都有明确的规范可供遵循，比如欧洲肝脏研究协会和美国肝脏疾病研究协会制定的指南。肿瘤分期是很重要的，因为治疗的选择依赖于肝脏的功能状态、肿瘤生长的范围以及患者的体力状态。一些临床分期系统被用于指导初始治疗，包括 Okuda 分期系统、意大利肝癌协作组 (CLIP) 评分系统、巴塞罗那肝癌工作组 (BCLC) 分期系统、美国癌症联合委员会 (AJCC) / 国际抗癌联盟 (UICC) TNM 分期系统、日本整合分期 (JIS) 评分以及东京评分系统。各系统均有其优点和缺点，目前所使用的分期系统没有哪一种能满足将肝细胞癌患者准确划分为不同预后组和相应治疗建议的所有要求。巴塞罗那临床肝癌工作组分期系统和意大利肝癌协作组分期系统在欧洲最常使用，日本整合分期 (JIS) 评分系统

则成了日本的标准。巴塞罗那临床肝癌工作组分期系统将患者识别为可受益于根治疗法的早期肝细胞癌患者（0 期和 A 期），可受益于姑息治疗的中期（B 期）或晚期（C 期）患者，以及预期寿命很差的患者（D 期）。<sup>(12,18,27,29,46,56,68,72)</sup>

| 巴塞罗那临床肝癌工作组肝细胞癌分期和治疗策略 <sup>(18,68)</sup> |                     |     |                         |                |
|---|---------------------|-----|-------------------------|----------------|
| 分期  | Child-Pugh<br>肝功能分级 | PS  | 诊断                      | 治疗             |
| 0 (非常<br>早期)                              | A                   | 0   | 单个瘤<2 cm                | 切除术、消<br>融、肝移植 |
| A (早期)                                    | A-B                 | 0   | 单个瘤<5 cm<br>或 3 个瘤<3 cm | 切除术、消<br>融、肝移植 |
| B (中间)                                    | A-B                 | 0   | 较大，多个瘤                  | 经动脉的<br>化学栓塞   |
| C (晚期)                                    | A-B                 | 1-2 | 门脉侵袭、肝外<br>扩散           | 索拉非尼           |
| D (终末期)                                   | C                   | 3-4 |                         | 最佳支持<br>治疗     |

PS：体力状态。

肝细胞癌患者的预后总的来说很差。应该根据是否存在肝硬化、疾病的程度、

肿瘤生长的模式、肝脏的储备功能以及患者的体力状态来制定治疗计划。

治疗选择包括手术切除、肝脏移植、局部消融治疗和系统性治疗（包括化疗、免疫治疗、激素治疗和联合治疗）。

(15,18,44,58,61,68)

HCC 的唯一根治性方法就是肝切除和肝脏移植；然而，这些方法仅限于那些患有局灶性可切除肿瘤的少数患者。对于满足米兰标准（定义为单个肿瘤  $<5\text{cm}$ ；多发肿瘤数目  $<3$  个、最大直径  $<3\text{ cm}$ ，不伴有血管及淋巴结侵袭）伴有肝硬化的肝癌患者，原位肝脏移植是最好的长期有效的治疗手段，可提供  $>65\%$  的 5 年无病生存率 (DFS) 和总生存率 (OS)。对于肝硬化，当处在巴塞罗那临床肝癌工作组分期的 (0 和 A) 期时，只要患者只有单一的病灶、体力状态良好且没有出现临床

重要的门脉高压，切除是有效而安全的治疗方法（术后死亡率 <5%）。然而，术后 5 年的复发率仍然很高，达 50%-70%。目前已对各种辅助治疗手段进行了研究，包括系统性化疗、伴有或不伴有化疗的介入治疗以及细胞因子治疗。尽管看起来有一些证据表明辅助治疗可能有助于延长无疾病生存期，但其确切地位仍不能被肯定。不推荐使用新辅助疗法或辅助疗法来改善经过切除手术或局部消融治疗的患者结果。近期的数据表明，对于那些有指征进行手术切除的早期肝细胞癌患者而言，射频消融 (RFA) 具有与手术切除相似的局部控制率和生存率。由于器官紧缺，肝移植候选者要面临长时间的等待，造成肿瘤进展超出米兰标准。如果预期等待时间较长 (>6 个月)，患者可能要接受切除术、局部消融或经动脉化疗栓塞，以减少

肿瘤发展的风险并为移植提供“桥梁”。

(28,32,37,38,42,43,47,64,68)

对于那些肿瘤不大但又不能进行手术切除或肝脏移植的患者而言，局部消融技术被认为是手术的替代方案。其中，射频消融和经皮乙醇注射(PEI)是研究最多且最常应用的治疗方法。对于巴塞罗那临床肝癌工作组分期的0期，这两种技术均能够在病例中获得>90%的完全响应率，患者长期结果良好，可考虑将其作为切除术的备选方案。与手术切除相比，射频消融的创伤性更小，而且相关并发症的发生率比较低。射频消融仅限于那些结节数小于3个或者结节最大直径小于5cm的肿瘤，对大肝癌的确切疗效仍存有疑问。经皮局部治疗，如经皮乙醇注射、微波凝固治疗和冷冻治疗，作为射频消融的替代治疗方法也引起了医生的兴趣。经

皮乙醇注射适用于肿瘤直径小于 5 cm 并且肿瘤结节数少于 3 个或 4 个的肝细胞癌患者。虽然经皮乙醇注射对于 <2 cm 的小肿瘤而言与射频消融的疗效相似，但是对于 >5 cm 的肿瘤而言，明显劣于射频消融。值得指出的是，这些局部治疗方法仅仅适用于病灶局限于肝脏的肿瘤患者。（10,11,22,35,39,41,58,68）

对于巴塞罗那肝癌工作组肝癌分期中期（B 期，也就是那些有出色的肝功能且没有肉眼可见的血管侵袭或肝外扩散的证据的多结节肝细胞癌），经皮肝动脉化疗栓塞（TACE）为推荐的姑息治疗的方法。

经皮肝动脉化疗栓塞是一种局部治疗，在其治疗过程中，一些细胞毒性药物比如顺铂、阿霉素、丝裂霉素或上述药物联合治疗，通常与碘化的罂粟种子油（碘

化油) 混合, 通过动脉直接注射到肿瘤, 接着再采用凝胶泡沫或微粒对动脉血管进行栓塞。与常规的方案相比, 引入药物洗脱微球可以增加药物在瘤内的浓度, 并且减少全身暴露, 从而增强药物的抗癌活性以及经皮肝动脉化疗栓塞的安全性。在一项最近的比较研究中, 用装有阿霉素的药物洗脱微球进行经动脉化疗栓塞显示出比传统的经动脉化疗栓塞更好的治疗响应并延迟了肿瘤的进展(分别为 11.7 个月和 7.6 个月), 似乎是一种可行且有前途的肝细胞癌治疗手段。作为肝脏切除术前的新辅助治疗, 以及某些情况下作为肝脏移植前的过渡治疗, 经皮肝动脉化疗栓塞与经皮乙醇注射或射频消融的联合治疗也取得了极好的结果。另外一种经肝动脉治疗方法就是近期 FDA 批准的采用动脉内注射钇-90( $^{90}\text{Y}$ ) 微球的经动脉

放射栓塞治疗。由于 90Y 微球的微小栓塞效应，所以这种治疗可以在有门静脉血栓形成的患者中安全地使用。在近期的一项双队列研究中，对经皮肝动脉化疗栓塞与 90Y 微球的疗效进行了比较，发现在用作那些晚期、手术不能切除的肝细胞癌患者的姑息性治疗手段时，这两种方法具有同等的效果。<sup>(2,6,8,18,20,36,39,41,42,50,59,62,68,69)</sup>

对于晚期患者（即具有血管侵袭和/或肝外转移）而言，传统的细胞毒药物的抗肿瘤活性很低，而且患者没有生存获益。细胞毒类药物（阿霉素或顺铂）疗法产生的客观响应率较低 (<10%)，其它的治疗方法，如它莫西芬、免疫疗法（干扰素、白介素-2）、抗雄性激素或生长激素抑制素类似物（奥曲肽）等，在随机对照研究中也没有显示出对患者的明确疗效。尽管含有蒽环类的化疗或以顺铂为基础的联合

化疗提高了缓解率，但是没有显示出任何的生存获益。研究显示，皮下注射干扰素与经动脉灌注 5-氟尿嘧啶的联合治疗方案对于伴有门静脉血栓形成的难治性肝细胞癌具有显著疗效。口服的多靶点酪氨酸激酶抑制剂索拉非尼代表了这一领域的一项突破，它是首个能改善生存的药物，而且证实了分子靶向药物在晚期肝细胞癌中的作用。随机化双盲多中心 III 期试验显示，使用索拉非尼治疗的患者的中位存活时间和取得放疗进展的时间比安慰剂的要长近 3 个月。基于这些结果，索拉非尼如今已成为肝功能保存较好的晚期肝细胞癌患者（巴塞罗那临床肝癌工作组分级 C 期）和在经动脉化疗栓塞后病情有所发展的中期肝细胞癌患者的标准系统性治疗药物。此外，根据一项双盲、随机化 II 期研究，在阿霉素基础上加用

索拉非尼，能够使晚期肝细胞癌患者获得更长的中位疾病进展时间、总生存期和无进展生存期。不断涌现的数据提示，肝细胞癌的肿瘤发展是受一些去调节信号通路和/或表观遗传机制所驱动的。因此，研究人员把很多精力放在发现以这些失调的通路为靶标的新药物上。

跟索拉非尼一样，其他抗血管形成的多靶点酪氨酸激酶抑制剂，比如舒尼替尼、利尼伐尼、阿西替尼、西地拉尼、帕唑帕尼、布利伐尼、TSU-68、多韦替尼、凡德他尼，和瑞格非尼、以 EGFR 为靶点的靶向药物（厄洛替尼、吉非替尼和拉帕替尼）以及单克隆抗体贝伐珠单抗、雷莫芦单抗和西妥昔单抗在各个阶段的临床研究中也显示出了较显著的抗肿瘤活性。其它正在进行的临床研究探索的是以新通路和生长因子为靶标药物的活性，如

PI3K/Akt/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白通路（依维莫司、西罗莫司）、Wnt/β-连环蛋白通路、肝细胞生长因子/c-间充质细胞-上皮转化因子（ARQ197、氟瑞替尼）、RAS/RAF/MAPK 通路（司美替尼），以及 Jak/STAT 细胞信号发送等。在一项最近的 III 期临床试验 (BRISK-FL) 中，与索拉非尼作比较的 FGFR 酪氨酸激酶抑制剂布利伐尼在用作中晚期肝细胞癌患者的一线治疗药物时未能成功，然而，一项 II 期试验的结果显示，布利伐尼在之前使用索拉非尼治疗过的晚期肝细胞癌患者中表现出前景光明的抗肿瘤活性。靶向治疗药物和经动脉化疗栓塞或其它不同的治疗药物的组合也有希望改善治疗结果并超越索拉非尼的治疗结果。最近，一项大型的 II 期随机化双盲安慰剂对照试验 (SPACE 研究) 显示，药物洗脱微球-经

动脉化疗栓塞 (DEB-TACE) 和索拉非尼同时给药表现出可控的安全性，研究还所提示，仅药物洗脱微球-经动脉化疗栓塞就有可能改善肿瘤发展时间、肿瘤侵入血管的时间或肝外的扩散。

(1,3,5,9,16,19,23, 25,26,31,34,39,40,45,53,54,65,71,73,75,76)

据估计，大约有 75% 至 80% 的肝细胞癌是由于慢性乙肝病毒和慢性丙肝病毒感染所致。因此，预防肝细胞癌最有效的措施就是避免感染乙肝病毒和丙肝病毒。乙肝病毒疫苗接种能够降低乙肝病毒相关肝细胞癌的发生风险，但是目前还没有任何针对丙肝病毒的疫苗。在感染慢性乙型肝炎和丙型肝炎的患者中，药物治疗能够降低肝癌的发生风险。目前用于治疗慢性乙型肝炎药物包括免疫调节剂（干扰素）和抗病毒药物（核苷和核苷类似物）。聚乙二醇干扰素 (Peg-IFN) 似乎比传统

的阿法干扰素疗效更好，尤其是在难治性慢性乙型肝炎患者中。对于感染乙肝病毒的患者，拉米夫定、阿德福韦酯和恩替卡韦都已被证实是有效的抗病毒药物。聚乙二醇阿法干扰素 2a/2b 联合或不联合利巴韦林治疗，在丙肝病毒相关肝硬化患者的肝细胞癌预防方面产生了最好的结果。一种联用特拉匹韦和乙二醇阿法干扰素和利巴韦林的三联疗法是基因型 1 病毒患者的慢性丙肝患者的新标准。近期的一项荟萃分析显示，抗病毒治疗可以看作是改善乙肝病毒/丙肝病毒相关肝细胞癌患者预后的一种成本效益好而且有效的替代治疗。一些非根治性治疗（包括类胡萝卜素并用或不并用肌醇、维生素 K 和多萜醇酸）同样显示出降低慢性丙肝病毒感染患者罹患肝细胞癌风险的作用。流行病学研究的荟萃分析表明，在每天饮用两杯

或更多杯咖啡的肝病患者中，肝细胞癌的发生风险有所降低。一项进行中的 II 期临床研究正在探索能否使用 S-腺苷甲硫氨酸 (SAMe) 作为丙型肝炎肝硬化的化学预防药物。<sup>(4,7,14,17,30,33,48,51,52,57,60,63,66,67,70,74)</sup>

## 2. 系统化疗（免疫治疗）<sup>(77-89)</sup>

### 2.1 阿霉素<sup>(77,78)</sup>

|          |                      |      |     |
|----------|----------------------|------|-----|
| 阿霉素      | 60 mg/m <sup>2</sup> | i.v. | d 1 |
| 每 3 周重复。 |                      |      |     |

### 2.2 5-氟尿嘧啶 + 阿法干扰素<sup>(79,80)</sup>

|        |                                    |                      |         |
|--------|------------------------------------|----------------------|---------|
| 5-氟尿嘧啶 | 200 mg/m <sup>2</sup> /d           | i.v. (持续输注)          | d 1-21* |
| 阿法干扰素  | 4x10 <sup>6</sup> U/m <sup>2</sup> | s.c. 每周 3 次** 持续 3 周 |         |

每 4 周重复。

\* 使用便携式输液泵。 \*\*星期一、星期三和星期五。

### 或<sup>(80)</sup>

|        |                      |                      |         |
|--------|----------------------|----------------------|---------|
| 5-氟尿嘧啶 | 500 mg/d             | i.v. (持续输注)          | 连续 5 天* |
| 阿法干扰素  | 5x10 <sup>6</sup> IU | s.c. 每周 4 次** 持续 3 周 |         |

每 4 周重复 (1-4 个疗程)。

\* 持续 2 周，随后间隔 2 周给药。

\*\*每隔一天。

## 2.3 5-氟尿嘧啶 + 阿法干扰素 + 顺铂<sup>(81)</sup>

|        |                          |                  |               |
|--------|--------------------------|------------------|---------------|
| 顺铂     | 20 mg/m <sup>2</sup>     | i.v. (输注 1.5 小时) | d 1,8*        |
| 5-氟尿嘧啶 | 300 mg/m <sup>2</sup> /d | i.v. (持续输注*)     | 连续 5 天**      |
| 阿法干扰素  | 3x10 <sup>6</sup> IU     | i.m.             | 每周 3 次，持续 4 周 |

每 6 周重复。

\* 通过肝动脉给药（使用输液泵持续输注 5-氟尿嘧啶）。

\*\*在第一周和第二周。5 天里输注 5-氟尿嘧啶的最大数量为 2500 mg。

## 2.4 PIAF<sup>(82,83)</sup>

|        |                                       |                |       |
|--------|---------------------------------------|----------------|-------|
| 顺铂     | 20 mg/m <sup>2</sup> /d               | i.v. (输注 1 小时) | d 1-4 |
| 阿霉素    | 40 mg/m <sup>2</sup>                  | i.v.           | d 1   |
| 5-氟尿嘧啶 | 400 mg/m <sup>2</sup> /d              | i.v.           | d 1-4 |
| 阿法干扰素  | 5x10 <sup>6</sup> U/m <sup>2</sup> /d | s.c.           | d 1-4 |

每 3 至 4 周重复。

## 2.5 GEMOX<sup>(84,85)</sup>

|      |   |           |
|------|---|-----------|
| 吉西他滨 | 1000 mg/m <sup>2</sup> i.v. (以 10 mg/m <sup>2</sup> /min 速度<br>输注或输注 30 分钟) | d 1       |
| 奥沙利铂 | 100 mg/m <sup>2</sup> i.v. (输注 2 小时)  | d 1 或 d 2 |

每 2 周重复。

## 2.6 吉西他滨 + 聚乙二醇阿霉素脂质体 (PLD) <sup>(86)</sup>

|                     |                        |                 |       |
|---------------------|------------------------|-----------------|-------|
| 吉西他滨                | 1000 mg/m <sup>2</sup> | i.v. (输注 30 分钟) | d 1,8 |
| PLD                 | 30 mg/m <sup>2</sup>   | i.v. (输注 1 小时)  | d 1   |
| 每 4 周重复 (最多 8 个疗程)。 |                        |                 |       |

## 2.7 卡培他滨 + 顺铂 <sup>(87)</sup>

|                             |                           |      |        |
|-----------------------------|---------------------------|------|--------|
| 卡培他滨                        | 2000 mg/m <sup>2</sup> /d | p.o. | d 1-14 |
| 顺铂                          | 60 mg/m <sup>2</sup>      | i.v. | d 1    |
| 每 3 周重复 (直至疾病恶化或产生无法接受的毒性)。 |                           |      |        |

## 2.8 FOLFOX 4 <sup>(88,89)</sup>

|        |                        |                 |              |
|--------|------------------------|-----------------|--------------|
| 亚叶酸    | 200 mg/m <sup>2</sup>  | i.v. (输注 2 小时)  | d 1          |
| 奥沙利铂   | 85 mg/m <sup>2</sup>   | i.v. (输注 2 小时)  | d 1 并用亚叶酸，接着 |
| 5-氟尿嘧啶 | 400 mg/m <sup>2</sup>  | i.v. (大剂量输注)    | d 1 与        |
|        | 2400 mg/m <sup>2</sup> | i.v. (输注 48 小时) | d 1,2        |

每 2 周重复 (直至疾病恶化或产生无法接受的毒性)。

## 3. 索拉非尼-靶向疗法 <sup>(90-92)</sup>

|                         |                |      |    |
|-------------------------|----------------|------|----|
| 索拉非尼                    | 400 mg (b.i.d) | p.o. | 每日 |
| 持续治疗直至疾病恶化或发生不可接受的不良事件。 |                |      |    |

# 第二十八章 非小细胞肺癌 (NSCLC)

## 1. 一般注意事项 (1-135)

原发性肺癌是排在非黑素细胞性皮肤癌后最常见的恶性肿瘤。在所有癌症中，西方国家男性和女性肺癌都具有最高的死亡率。总体预后仍然欠佳，仅有 15% 的患者能够存活 5 年。在世界范围内，肺癌的流行率和死亡率均仍在升高。在发达国家，肺癌在男性中的死亡率已经开始下降，这反映了男性吸烟在减少，但在大多数欧洲国家和美国，肺癌在女性中的死亡率正在达到一个高水平，在美国女性肺癌的死亡率正在接近男性的肺癌死亡率。吸烟和从香烟烟雾中摄入的致癌物是 80% 以上肺癌的发病原因。有关非吸烟者发生肺癌的病因学研究的资料还很有限。一些可能的病因包括曝露于氡、砷、石棉、重金属、环境中的香烟烟雾、室内空气污染

(例如：煤炉和炊烟)、人乳头瘤病毒感染和遗传性基因易感性等。(33,86,94,122)

非小细胞肺癌 - 有三种主要的组织学亚型鳞状细胞癌、腺癌（包括细支气管肺泡癌亚型）以及大细胞癌-约占所有肺癌的 80-85%（其他属于小细胞肺癌 — 参见第二十九章）。绝大部分非小细胞肺癌患者就诊时表现为局部晚期或转移性疾病，治愈率非常低。近来，人们观察到非吸烟的非小细胞肺癌患者比例增加，尤其是在亚洲国家。这些新的流行病学数据让研究人员考虑将“与吸烟无关的肺癌”视作一种截然不同的疾病，从中已发现了一些特定的分子和遗传肿瘤特征。近来的分子生物学发现已经识别出了一些可能造成非小细胞肺癌形成、发展和生长的病原学原因以及癌症细胞对辐射和其它细胞毒性药物产生耐药的分子途径。非小细胞

肺癌的分子目标包括表皮生长因子 (EGF) 和其受体 (EGFR)、血管内皮生长因子 (VEGF) 和其受体 (VEGFR)、间变型淋巴瘤激酶 (ALK) 融合蛋白 (EML4-ALK)、B-Raf、PIK3CA 基因、ErbB2(Her2/neu) 基因扩增或基因变异、哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mTOR) 和各种其它在信号转导途径的不同步骤起调节作用的分子。<sup>(31,62,94)</sup>

非小细胞肺癌患者的准确分期对于确定最优的治疗策略和预测预后非常关键。疾病的分期和 ECOG 体力状态 (PS) 评分是两个最重要的预后标志物。最常用的癌症分期系统是 TNM 分期系统，该系统是由美国癌症联合委员会 (AJCC) 和国际抗癌联盟 (UICC) 制定的。一体化正电子发射断层摄影 (PET)/计算机断层摄影 (CT) 综合了正电子发射断层摄影和计算机断层摄影的优点并减少了限制，是

一种非小细胞肺癌分期的有力工具。它可以减少无益的治疗及相关发病率和成本，改善生存质量，提高经济性。<sup>(25,94,125)</sup>

| AJCC 和 UICC 分期 <sup>(94,125)</sup> |                     |             |        |
|------------------------------------|---------------------|-------------|--------|
| 分期                                 | 肿瘤                  | 淋巴结         | 远处转移   |
| 隐性癌                                | TX                  | 无局部淋巴结转移    | 无远处转移  |
| 第 0 期                              | 原位性肿瘤               | 无局部淋巴结转移    | 无远处转移  |
| 第 I 期 A                            | 肿瘤 1a,b             | 无局部淋巴结转移    | 无远处转移  |
|                                    | 肿瘤 2a               | 无局部淋巴结转移    | 无远处转移  |
| 第 II 期 A                           | 肿瘤 2b               | 无局部淋巴结转移    | 无远处转移  |
|                                    | 肿瘤 1a,b             | 局部淋巴结转移 1   | 无远处转移  |
|                                    | 肿瘤 2a               | 局部淋巴结转移 1   | 无远处转移  |
|                                    | B 肿瘤 2b             | 局部淋巴结转移 1   | 无远处转移  |
|                                    | 肿瘤 3                | 无局部淋巴结转移    | 无远处转移  |
| 第 III 期 A                          | 肿瘤 1a、b、<br>肿瘤 2a、b | 局部淋巴结转移 2   | 无远处转移  |
|                                    | 肿瘤 3                | 局部淋巴结转移 1、2 | 无远处转移  |
|                                    | 肿瘤 4                | 无局部淋巴结转移 1  | 无远处转移  |
|                                    | B 肿瘤 4              | 局部淋巴结转移 2   | 无远处转移  |
|                                    | 任何肿瘤                | 局部淋巴结转移 3   | 无远处转移  |
| 第 IV 期                             | 任何肿瘤                | 任何淋巴结转移     | 远处转移 1 |

非小细胞肺癌的标准治疗包括手术、放疗、化疗或这些治疗方法的综合治疗。

系统性治疗（化疗和靶向疗法）构成非小细胞肺癌多模态疗法的一个基本元素。在早期的非小细胞肺癌中，80% 以上的疾病复发发生在根治性手术后的两年以内。然而，超过 70% 的患者在出现症状时疾病已经是局部晚期或出现转移，因此需要系统治疗。<sup>(18,31)</sup>

手术仍然是早期非小细胞肺癌（I 期、II 期以及某些 IIIA 期）的基本治疗方法。然而，这种治疗模态仅对没有累及纵隔膜淋巴结迹象的局部癌症患者有益。这种癌症的预计五年存活率介于 I 期患者的 50% - 70% 到 IIIA 期患者的 10%-30%。包括系统性淋巴结清扫在内的肺叶切除术为 I 期和 II 期非小细胞肺癌患者的首选治疗方法，但全肺切除术很少用于这些期别的患者。根据近期一项对手术治疗的 I 期和 II 期非小细胞肺癌患者的多因素分析研

究发现，年龄、肿瘤大小、手术类型和性别被认为是生存期重要的临床病理学预后指标。对于那些因医学原因不能手术的早期非小细胞肺癌患者而言，分割或立体定向适形放射治疗可以作为一种根治性的替代治疗。<sup>(1,31,54,64,127,128,135)</sup>

早期非小细胞肺癌患者即使做了手术切除，仍然有一定的风险复发并死于肺癌。因此，研究人员对辅助化疗进行了探索，目标是消除隐性的转移并从而降低复发的风险；安大略省癌症治疗指南以及美国临床肿瘤协会指南推荐完全切除术后的 II-IIIA 期非小细胞肺癌患者接受基于顺铂的两药辅助化疗（三到四个疗程）。最好选择顺铂而不是卡铂，并应与一种第三代细胞毒性药物合用，最好是长春瑞滨。尽管可手术的非小细胞肺癌患者术后增加辅助化疗让其 5 年存活率增加约 5%，

如今已广为 II-IIIA 期患者接受，但对于 I 期的患者，辅助化疗的益处则不甚明显并且仍然有争议。

一项荟萃分析表明，顺铂辅助化疗对于 IA 期患者有潜在的害处，而且对 IB 期患者没有生存获益。来自癌症和白血病研究组 B 9633 研究的更新结果同样显示，除了较大肿瘤的子组外，IB 期患者接受辅助化疗没有获得有统计学意义的生存获益。辅助放射治疗对于 IB 和 II 期患者的生存可能是有害的，但对 IIIA 期患者，可能有一定的生存获益。目前临床试验正在进行，以确定诸如表皮生长因子受体 (EGFR) 抑制剂、血管发生抑制剂等新的靶向治疗药物和抗癌免疫疗法在辅助治疗策略中的作用。研究人员希望，这些进步及治疗范例的改变将最终导致早期非小细胞肺癌患者有更高的存活率。

(14,15,18,21,31,55,56,66,75,83,96,100)

I - II A 期非小细胞肺癌的新辅助化疗或术前化疗目前仍然是一种试验性的治疗手段。一项 III 期随机研究表明，手术加术前化疗或辅助化疗，两组的无疾病生存期 (DFS) 并没有显著的统计学差异。西南肿瘤研究组 (SWOG) S9900 研究对 IB-IIIA 期非小细胞肺癌患者接受太平洋紫杉醇/卡铂诱导化疗之后进行手术治疗与单纯手术治疗的情况进行了比较。尽管术前化疗组的总体生存期 (OS) 和无进展生存期 (PFS) 延长，但没有显著的统计学差异，而且目前关于早期非小细胞肺癌的术后化疗存在着级别更强的证据。基于目前的结果，新辅助化疗方案应该是含铂的，并且至少进行 3 个周期。EORTC 08941 研究和 Intergroup 0139 研究的结果表明，IIIA 淋巴结转移 2 期的非小细

胞肺癌患者采用新辅助化疗/化放疗缩小肿瘤体积后，存活率有所改善。最近，一项名为早期化疗试验 (CHEST) 的随机化 III 期研究显示，在早期非小细胞肺癌中进行术前顺铂和吉西他滨化疗可行、可耐受、有效。尽管有早期终止招募的局限性，该研究的总体结果提示术前化疗有正面作用，这种作用在 IIIB/IIIA 期非小细胞肺癌患者组中尤为明显，3 年存活率收益为 23.4%。但 IB/IIA 组中的差异则不显著。考虑到其发病率和死亡率低，放疗而不是手术可能是这些患者首选的后续局部治疗。<sup>(2,19,31,40,44,66,99,114,123,126)</sup>

约三分之一的非小细胞肺癌患者被诊断出局部晚期、不能切除的 III 期疾病。对于体力状态良好的患者，化疗联合胸部放疗是现行的标准治疗，而同步化放疗则是最佳的治疗手段。在大多数研究中，同

步放化疗在生存方面都要优于放化疗序贯治疗，然而，随之的代价就是毒性增加（血液学和食道炎）。最常见的与放疗同时使用的化疗剂为长春瑞滨、长春碱和依托泊苷与顺铂或每周一次的太平洋紫杉醇和卡铂合用。不同的放疗策略包括超分割与常规分割，三维技术的应用，以及变更总的放疗剂量，高剂量（生物学等效量 74 Gy）胸内放疗的作用广受关注。目前还没有最后确定诱导放化疗后手术治疗的作用。

对于体力状态较差的有症状的患者，姑息性放疗可以缓解症状。将靶向疗法与放化疗方案用于 III 期非小细胞肺癌有望以有限的毒性取得预后改善。主要涉及表皮生长因子受体和血管内皮生长因子抑制剂的针对放疗与靶向疗法联用的第一代临床试验已经证明了这一方法的安

全性。然而，将靶向疗法以最优的方式集成进现行的化放疗范例仍待确定，需要进行进一步的 III 期随机研究来搞清楚在治疗局部晚期非小细胞肺癌时这一策略的效果与作用。<sup>(6,23,31,45,77,87,112,116,124,129,133)</sup>

两药化疗目前是体力状态 0-1 分的转移性疾病（IV 期）患者的标准治疗。含铂两药化疗优于单纯的支持治疗，可延长生存期、缓解症状并改善生活质量。铂类与第三代药物（如紫杉类、长春瑞滨、吉西他滨、伊立替康和培美曲塞）联合应用通常比旧的含铂方案响应率更高。它们能增加生存获益，使用更方便，毒性更低。一项荟萃分析表明：基于顺铂的化疗方案稍优于含卡铂的化疗方案，能产生更高的响应率，在非鳞癌子组中可延长生存时间，但不会增加严重毒性作用。对于不适合接受铂类化疗的患者，可以考虑不含铂的第

三代药物联合化疗。根据近期一项对 9 项随机试验的荟萃分析，在晚期非小细胞肺癌的一线治疗中，基于非铂制剂的吉西他滨联合欧洲紫杉醇用药方案可获得与基于铂类药物的治疗方案相似的存活率。因此，在晚期非小细胞肺癌的治疗中，尤其是在当患者肿瘤的 ERCC1 切除核酸酶水平高/表达为阳性时，吉西他滨联合欧洲紫杉醇可能成为基于铂类的治疗方案的替代方案。应当在患者的体力状态良好时启动化疗。对于多数患者，推荐使用四个疗程的化疗，特别的是，当考虑维持治疗时，最多进行六个疗程的化疗。另一项近期的荟萃分析显示，对于晚期非小细胞肺癌患者，当延长化疗疗程至超出标准的治疗周期时，疾病的进展显著延迟，但对总生存期的作用不大。<sup>(4,13,19,39,52,53,67,88,90,94,106,117,134)</sup>

为试图提高晚期疾病的存活时间，研

究人员对体力状态为 0-1 级且器官功能保存良好的患者启动了维持化疗试验，结果显示存活时间延长了 2-3 个月。有任何程度的临床获益的适宜患者接受了 4-6 个周期的治疗，然后继续使用其中一个活性药物，直到出现最佳的响应或毒性（持续维持治疗）或改为另一种无交叉耐药的单一药物（切换维持治疗或序贯疗法）。在 III 期临床试验中使用培美曲塞和厄洛替尼的切换维持治疗策略证实总生存期有改善。在一项近期的大型 III 期随机化试验 (PARAMOUNT) 中，患者在接受四个周期的顺铂联合培美曲塞化疗后，使用培美曲塞与安慰剂进行了持续维持试验，结果显示总生存期得到了延长。用于预测维持化疗获益的因素包括对一线疗法的响应程度、体力状态、疾病进展时接受进一步治疗的可能性、肿瘤组织学和分

子特性。

根据一项近期的荟萃分析，非鳞癌子组的非小细胞肺癌患者似乎更适合维持疗法。肿瘤携带有激活（敏化）表皮生长因子受体变异的任何患者如果未曾接受过表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂（TKI）作为一线治疗，均应接受其作为维持治疗。SATURN 试验显示，与安慰剂相比，厄洛替尼维持疗法可显著地延长患者的无进展生存期而没有损害其健康相关的生存质量。另一项 III 期试验的结果证明，吉西他滨持续维持治疗或厄洛替尼切换维持治疗显著降低了用顺铂-吉西他滨进行一线化疗的晚期非小细胞肺癌患者的疾病进展。考虑到酪氨酸激酶抑制剂的毒性比化疗单纯经口给药的毒性更低，这一治疗策略看起来有值得进一步研究的重要临床价值。（10,11,20,28,29,43,61,92-94,120）

体力状态 2 分或老年（大于 70 岁）的转移性癌症患者也能从系统治疗中获益：单药化疗（吉西他滨、长春瑞滨、紫杉类）或靶向治疗（厄洛替尼、吉非替尼）可导致比仅行姑息治疗更好的疗效。体力状态较佳的患者也可以考虑含卡铂或低剂量顺铂的两药方案。在近期一项前瞻性 III 期试验中，体力状态不佳的晚期非小细胞肺癌患者被随机分入培美曲塞单药组和卡铂联用培美曲塞组；与培美曲塞单药组相比，联合用药组的总生存期有显著改善（9.1 个月与 5.6 个月），对于那些患者，该联合用药方案代表了一种新的医疗标准。一项对随机化对照试验的荟萃分析结果显示，对于老年晚期非小细胞肺癌患者，两药疗法优于第三代细胞毒性药物单药疗法，但基于铂的双重疗法的最优剂量和用药时程安排仍有待研究。基于吉西

他滨的两药疗法可考虑用于不适合以铂类药物为基础的化疗的老年患者。在另一项随机化试验 (IFCT-0501) 中，在年龄为 70-89 岁，体力状态为 0-2 分的非小细胞肺癌患者身上，与长春瑞滨或吉西他滨单药疗法相比，卡铂-太平洋紫杉醇双药化疗有生存获益。在  $\geq 75$  岁，体力状态 0-1 分，有表皮生长因子受体变异的晚期非小细胞肺癌患者中，吉非替尼一线治疗表现出强烈的抗肿瘤活性和温和的毒性，有可能成为这一人群合意的标准化疗方案。  
(32,35,39,50,69,71,74,78,84,103,105)

近来，分子靶向治疗药物扩大了晚期非小细胞肺癌患者的治疗用药选项。特别是表皮生长因子受体和血管内皮生长因子通路这两个靶点，得到了较广泛的研究。表皮生长因子受体突变（第 19 和/或第 21 外显子）的转移性非小细胞肺癌患者

应考虑用酪氨酸激酶抑制剂（厄洛替尼或吉非替尼）作为一线治疗，因为与一线化疗相比，酪氨酸激酶抑制剂治疗的响应率更高，无进展生存期更长，生存质量也更佳。但酪氨酸激酶抑制剂与化疗同步使用并不能产生比单独化疗更高的生存获益。相反，近期一项来源于随机对照临床试验的荟萃分析认为，在初治和晚期或转移性非小细胞肺癌患者中，与单用化疗相比，西妥昔单抗（表皮生长因子受体的单克隆抗体）联合含铂化疗能够显著提高总体响应率，无进展生存期与总生存期。不推荐表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂作为一线疗法用于表皮生长因子受体野生型患者中，因为在这种情况下，其疗效劣于化疗。

最近，一项对随机化 II 期和 III 试验的荟萃分析显示，当将贝伐珠单抗（一种

重组的人血管内皮生长因子单克隆抗体)加入基于铂类的一线化疗方案时，可显著延长晚期非小细胞肺癌患者的总生存期和无进展生存期而没有明显的预料之外的毒性。间变型淋巴瘤激酶重排可在约4%-5% 的非小细胞肺癌病例中发现，当这种重排存在时，应考虑使用最近获批的口服选择性间变型淋巴瘤激酶和间叶上皮生长因子酪氨酸激酶抑制剂克唑替尼。

(16,17,22,24,27,30,42,47,48,58-60,76,80,85,89,94,97,98,111,115,118,130)

约一半的非小细胞肺癌患者发生脑转移(BM)，而脑转移是导致患者发病和死亡的一个重要原因。脑转移患者的治疗不断地得到改善：以往全脑放疗和手术一直是标准治疗，但很多临床研究已经表明这些脑转移对系统化疗也是敏感的。因此，作为多学科治疗理念的一部分，化疗也应被推荐来处理脑转移。近期的一项 II 期

临床研究表明，培美曲塞和顺铂方案一线治疗不可切除、无症状脑转移的 NSCLC 患者，有效而且耐受性良好。培美曲塞与全脑化疗联用可在多数患者中获得可观的临床改善和肿瘤响应，而总体神经毒性却相当低，值得进一步研究。近年来报告的使用表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂治疗并产生部分或完全响应的脑转移患者数量越来越多。来自回顾性系列研究和 II 期研究的数据还提示，对于脑转移患者，尤其是那些有表皮生长因子受体变异的患者，使用表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂可以取得响应。在一项 II 期试验中，厄洛替尼与全脑放疗联用表现出了有利的客观响应率。然而，在以全脑放疗加立体定向放射手术治疗 1 到 3 级脑转移的非小细胞肺癌患者时，加用能穿透血脑屏障的药物替莫唑胺或厄洛替

尼并没有改善存活时间。在难治性非小细胞肺癌患者中，与单独使用厄洛替尼相比，厄洛替尼与多靶位酪氨酸激酶抑制剂舒尼替尼联用可产生统计学显著延长的无进展生存期和更大的客观的响应率，但却并没有改善总生存期。<sup>(8,9,26,110,113,119,131)</sup>

对于体力状态为 0-2 分、在接受一线化疗后病情有临床或放射学进展的患者，不管其使用的是维持化疗还是辅助化疗，应向其提供二线化疗。欧洲紫杉醇、培美曲塞（仅用于非鳞癌）的单药化疗或吉非替尼可改善疾病相关的症状和存活时间，推荐用于这些患者。一项随机研究显示出欧洲紫杉醇与培美曲塞治疗具有相似的生存期，但是培美曲塞的不良反应较少。最近的数据表明，与培美曲塞单药相比，使用培美曲塞加卡铂作为二线治疗并未改善存活。近期一项配对病例对照研究的

结果表明，在既往治疗过的转移性或复发非小细胞肺癌患者中，吉非替尼和厄洛替尼在响应率和总体生存方面似乎具有相似的抗肿瘤作用。口服拓扑替康比欧洲紫杉醇活性相当，对于复发患者、局部晚期患者、不能切除的非小细胞肺癌患者，如果想要口服的治疗方法，可以用它来作为一种治疗选择。同样地，吉西他滨与每周一次的紫杉类也是具有活性的二线化疗药物。

一项荟萃分析的结果指出，当晚期非小细胞肺癌患者进行二线治疗时，两药化疗方案显著地提高了响应率和无进展生存期，然而，与单药化疗相比，它的毒性更强，并不能进一步改善患者的总体生存期。研究显示，酪氨酸激酶抑制剂厄洛替尼可改善各种不适宜做进一步化疗的所有组织学类型的非小细胞肺癌患者（包括

体力状态为 3 分的患者) 在使用二线或三线药物治疗时的总生存期。在作为二线或三线治疗时，吉非替尼未能表现出其优于安慰剂，但研究显示，它并不劣于欧洲紫杉醇。使用厄洛替尼后达到部分响应的患者或病情稳定的患者也可受益于服用吉非替尼，但对于服用厄洛替尼后病情进展的患者，不推荐使用该药。肿瘤携带有激活(敏化)表皮生长因子受体变异的任何患者如果未曾接受过表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂作为一线治疗，均应接受其作为维持治疗。除积极治疗外，最佳支持治疗对所有患者都是很重要的，但是对那些不适合进行更积极治疗的患者而言，则是唯一的治疗选择。如果未曾接受克唑替尼作为一线治疗的一部分，当有间变型淋巴瘤激酶重排存在时，应考虑使用克唑替尼进行二线治疗。

(3,36,38,41,51,63,65,85,91,94,101,102,108)

新的化疗药物需要克服会限制目前常见抗肿瘤药物疗效的天然或获得性耐药。近来的研究把焦点放在联用靶向药物和已批准的各种治疗药物，包括以表皮生长因子受体为靶点的广谱多激酶抑制剂和以血管内皮生长因子受体、血小板衍生生长因子受体、成纤维细胞生长因子受体等多个靶标为靶点的血管生成抑制剂。正在研究的药品包括小分子的表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂（阿法替尼）、多酪氨酸激酶抑制剂（培利替尼、来那替尼、卡奈替尼、拉帕替尼、达可替尼）、多靶点血管生成抑制剂（舒尼替尼、索拉非尼、凡德他尼、西地拉尼、帕唑帕尼、莫特沙尼、阿西替尼）、法呢酰基转移酶抑制剂洛那法尼、c-Met 激酶抑制剂tivantinib、组蛋白脱乙酰基酶抑制剂、类

视黄醇贝沙罗汀、埃坡霉素 B 类似物伊沙匹隆、长春氟宁、以及各种疫苗。在 LUX-Lung 3 研究的结果基础上，阿法替尼已经被 FDA 批准用于治疗表皮生长因子受体变异试验阳性的转移性非小细胞肺癌。<sup>(12,34,46,49,57,68,70,79, 81,95,104,108,109)</sup>

**细支气管肺泡癌 (BAC)** 最近被改名为原位腺癌或微浸润腺癌，它是非小细胞肺癌的一种亚型，相对于其它亚型，具有独特的影像特点和沿革，占非小细胞肺癌所有病例的大约 5%。和非小细胞肺癌的其它子集一样，手术切除唯一可能获得治愈的治疗方法。培美曲塞和铂双药化疗和以紫杉类为基础的化疗已经表现出对晚期支气管肺泡癌一定的活性，尽管响应率仍然较低。支气管肺泡癌患者与非小细胞肺癌的其它亚型患者相比更有可能对吉非替尼和厄洛替尼有响应。然而，采用以

皮生长因子受体胞外区为靶点的西妥昔单抗治疗，对晚期支气管肺泡癌仅显示出轻微的疗效。研究显示，立体定向放疗对局部化的支气管肺泡癌有出色的局部控制能力，与非支气管肺泡癌类型的非小细胞肺癌相比，其失效模式相似。

(5,7,37,72,73,82,107,132)

## 2. 单药化疗 (92,93,136-157)

### 2.1 欧洲紫杉醇 (136-145)

欧洲紫杉醇 60\* 或 75 mg/m<sup>2</sup> i.v. (输注 1 小时) d 1  
每 3 周重复。 \* 日本推荐使用的剂量。 (140,142)

或 (143-145)

欧洲紫杉醇 33.3-36 mg/m<sup>2</sup> i.v. (输注 30 至 每周一次  
60 分钟)

重复 3 周休息 1 周<sup>(145)</sup>，或重复 6 周休息 2 周。 (143,144)

### 2.2 培美曲塞 (92,146-148)

培美曲塞 500 mg/m<sup>2</sup> i.v. (输注 10 分钟) d 1  
每 3 周重复 (同时使用维生素 B<sub>12</sub>、叶酸和迪皮质醇)。

## 2.3 吉西他滨 (93,149-151)

吉西他滨  $1000-1250 \text{ mg/m}^2$  i.v. (输注 30 分钟) d 1,8  
每 3 周重复 (最多 6 个疗程)。

## 2.4 太平洋紫杉醇 (每周一次) (152-154)

太平洋紫杉醇  $80 \text{ mg/m}^2$  i.v. (输注 1 小时) 每周  
连用 6 周, 休息 2 周。

或 (154)

太平洋紫杉醇  $90 \text{ mg/m}^2$  i.v. (输注 1 小时) d 1,8,15  
每 4 周重复 (4 个周期)。

## 2.5 长春瑞滨 (154-157)

长春瑞滨  $30 \text{ mg/m}^2$  i.v. (输注 20 分钟) d 1,8,15  
每 4 周重复。

或 (156)

长春瑞滨  $60 \text{ mg/m}^2$  p.o. d 1,8,15 接着  
 $80 \text{ mg/m}^2$  p.o. 每周\*

\* 直至疾病恶化或出现不可接受的毒性。

或 (157)

长春瑞滨  $60 \text{ mg/m}^2$  p.o. d 1-8  
每 3 周重复 (最多 9 个周期)。

或 (154)

|      |                      |      |          |
|------|----------------------|------|----------|
| 长春瑞滨 | 60 mg/m <sup>2</sup> | p.o. | d 1,8,15 |
|------|----------------------|------|----------|

每 4 周重复 (4 个周期)。

### 3. 联合化疗 (8,114,158-200)

#### 3.1 基于铂的方案 (8,158-194)

##### 3.1.1 欧洲紫杉醇 + 顺铂 (158-160)

|       |                      |                |     |
|-------|----------------------|----------------|-----|
| 欧洲紫杉醇 | 75 mg/m <sup>2</sup> | i.v. (输注 1 小时) | d 1 |
|-------|----------------------|----------------|-----|

|    |                      |                |     |
|----|----------------------|----------------|-----|
| 顺铂 | 75 mg/m <sup>2</sup> | i.v. (输注 1 小时) | d 1 |
|----|----------------------|----------------|-----|

每 3 周重复。

##### 3.1.2 欧洲紫杉醇 + 卡铂 (158,161-163)

|       |                      |                |     |
|-------|----------------------|----------------|-----|
| 欧洲紫杉醇 | 75 mg/m <sup>2</sup> | i.v. (输注 1 小时) | d 1 |
|-------|----------------------|----------------|-----|

|    |         |      |     |
|----|---------|------|-----|
| 卡铂 | AUC = 6 | i.v. | d 1 |
|----|---------|------|-----|

每 3 周重复 (5 至 6 个疗程)。

左氧氟沙星预防 (500 mg/d p.o., d 5-11) 减少感染率。 (162)

或 (163)

|       |                      |                |        |
|-------|----------------------|----------------|--------|
| 欧洲紫杉醇 | 50 mg/m <sup>2</sup> | i.v. (输注 1 小时) | d 1,15 |
|-------|----------------------|----------------|--------|

|    |         |                 |        |
|----|---------|-----------------|--------|
| 卡铂 | AUC = 4 | i.v. (输注 90 分钟) | d 1,15 |
|----|---------|-----------------|--------|

每 4 周重复 (最多 6 个周期)。

### 3.1.3 吉西他滨 + 顺铂 (114,164-168)

吉西他滨 1000 mg/m<sup>2</sup> i.v.(输注 30 至 60 分钟) d 1, 8, 15

顺铂 100 mg/m<sup>2</sup> i.v. (输注 30-120 分钟) d 1

每 4 周重复。

### 或 (114,165-168)

吉西他滨 1200 或 1250 mg/m<sup>2</sup> i.v. d 1,8

顺铂 75 或 80 mg/m<sup>2</sup> i.v. d 1

每 3 周重复 (最多 6 个周期)。

在术前化疗的病例中，只进行 3 周期的术前放疗，并且患者在最后一剂化疗后 2 到 6 周之间接受肿瘤的完全切除。<sup>(114)</sup>

### 3.1.4 吉西他滨 + 卡铂 (169-171)

吉西他滨 1000 或 1250 mg/m<sup>2</sup> i.v. (输注 30-60 分钟) d 1,8

卡铂 AUC = 5 或 5.5 i.v.(输注 15 至 60 分钟) d 1

每 3 周重复。

### 3.1.5 太平洋紫杉醇 + 顺铂 (159)

太平洋紫杉醇 135 mg/m<sup>2</sup> i.v. (输注 24 小时) d 1

顺铂 75 mg/m<sup>2</sup> i.v. (输注 1 小时) d 2

每 3 周重复。

### 3.1.6 太平洋紫杉醇 + 卡铂 (159,172-179)

太平洋紫杉醇 200 或 225mg/m<sup>2</sup> i.v. (输注 3 小时) d 1

卡铂 AUC = 6 i.v.(输注 15 至 60 分钟) d 1

每 3 周重复（最多 4-6 个周期）。

或 (177)

|        |                      |      |             |
|--------|----------------------|------|-------------|
| 太平洋紫杉醇 | 75 mg/m <sup>2</sup> | i.v. | 每周一次 × 12 周 |
|--------|----------------------|------|-------------|

|    |         |      |      |
|----|---------|------|------|
| 卡铂 | AUC = 6 | i.v. | d 1* |
|----|---------|------|------|

\* 每 3 周重复（4 个周期）。

### 3.1.7 纳米白蛋白—太平洋紫杉醇 + 卡铂 (180)

|        |                       |                 |          |
|--------|-----------------------|-----------------|----------|
| 纳米白蛋白— | 100 mg/m <sup>2</sup> | i.v. (输注 30 分钟) | d 1,8,15 |
|--------|-----------------------|-----------------|----------|

|        |  |  |  |
|--------|--|--|--|
| 太平洋紫杉醇 |  |  |  |
|--------|--|--|--|

|    |         |      |     |
|----|---------|------|-----|
| 卡铂 | AUC = 6 | i.v. | d 1 |
|----|---------|------|-----|

每 3 周重复。

### 3.1.8 长春瑞滨 + 顺铂 (160,181-184)

|      |                           |      |             |
|------|---------------------------|------|-------------|
| 长春瑞滨 | 25 或 30 mg/m <sup>2</sup> | i.v. | d 1,8,15,22 |
|------|---------------------------|------|-------------|

|    |                       |      |     |
|----|-----------------------|------|-----|
| 顺铂 | 100 mg/m <sup>2</sup> | i.v. | d 1 |
|----|-----------------------|------|-----|

每 4 周重复。

或 (183)

|      |                      |      |             |
|------|----------------------|------|-------------|
| 长春瑞滨 | 25 mg/m <sup>2</sup> | i.v. | 每周一次 × 16 周 |
|------|----------------------|------|-------------|

|    |                      |      |         |
|----|----------------------|------|---------|
| 顺铂 | 50 mg/m <sup>2</sup> | i.v. | d 1, 8* |
|----|----------------------|------|---------|

\* 顺铂每 4 周重复（4 个周期的辅助化疗）。

## 或 (184)

|      |  |           |
|------|--|-----------|
| 长春瑞滨 | 25 mg/m <sup>2</sup> (最大 i.v.(输注 6-10 分钟)<br>剂量 50 mg) | d 1 和     |
|      | 60 mg/m <sup>2</sup> (最大 p.o.<br>剂量 120 mg)            | d 8,15,22 |
| 顺铂   | 100 mg/m <sup>2</sup> i.v.                             | d 1       |

每 4 周重复。

## 或 (160)

|      |  |       |
|------|--|-------|
| 长春瑞滨 | 25 mg/m <sup>2</sup> (30* mg/m <sup>3</sup> ) i.v. | d 1 和 |
|      | 60 mg/m <sup>2</sup> (80* mg/m <sup>3</sup> ) p.o. | d 8   |
| 顺铂   | 80 mg/m <sup>2</sup> i.v.                          | d 1   |

每 3 周重复。

\*如果没有 3-4 级血液学毒性，作为随后周期的用量。

### 3.1.9 培美曲塞 + 顺铂 (8,167)

|      |                            |     |
|------|----------------------------|-----|
| 培美曲塞 | 500 mg/m <sup>2</sup> i.v. | d 1 |
| 顺铂   | 75 mg/m <sup>2</sup> i.v.  | d 1 |

每 3 周重复。

### 3.1.10 培美曲塞 + 卡铂 (185-187)

|      |                                       |     |
|------|---------------------------------------|-----|
| 培美曲塞 | 500 mg/m <sup>2</sup> i.v. (输注 10 分钟) | d 1 |
| 卡铂   | AUC = 5 i.v. (输注 10 至 30 分钟)          | d 1 |

每 3 周重复 (最多 4-6 个周期)。

≥75 岁的患者剂量减少 25%。<sup>(186)</sup>

周期胸部放疗 (70 Gy, 35 次, 每日片断剂量为 2 Gy), 始于化疗的 d1。<sup>(185)</sup>

### 3.1.11 伊立替康 + 顺铂 <sup>(188,189)</sup>

|      |                      |                 |                           |
|------|----------------------|-----------------|---------------------------|
| 伊立替康 | 80 mg/m <sup>2</sup> | i.v. (输注 60 分钟) | d 1,8 <sup>(188)</sup> 或  |
|      | 60 mg/m <sup>2</sup> | i.v.            | d 1,8,15 <sup>(189)</sup> |
| 顺铂   | 60 mg/m <sup>2</sup> | i.v. (输注 30 分钟) | d 1 <sup>(188)</sup> 或    |
|      | 80 mg/m <sup>2</sup> | i.v.            | d 1 <sup>(189)</sup>      |

每隔 3<sup>(188)</sup> 或 4<sup>(189)</sup> 周重复一次。

### 3.1.12 NIP (VIP) <sup>(190,191)</sup>

|       |                        |                |                     |
|-------|------------------------|----------------|---------------------|
| 长春瑞滨  | 25 mg/m <sup>2</sup>   | i.v. (缓慢大剂量)   | d 1,5 或 d 1,8       |
| 异环磷酰胺 | 3000 mg/m <sup>2</sup> | i.v. (输注 2 小时) | d 1<br>采用硫乙磺酸泌尿系统保护 |
| 顺铂    | 80 mg/m <sup>2</sup>   | i.v. (输注 1 小时) | d 1                 |

每 3 周重复。

### 3.1.13 MIC <sup>(192-194)</sup>

|       |                        |                |                     |
|-------|------------------------|----------------|---------------------|
| 丝裂霉素  | 6 mg/m <sup>2</sup>    | i.v. (大剂量输注)   | d 1                 |
| 异环磷酰胺 | 3000 mg/m <sup>2</sup> | i.v. (输注 3 小时) | d 1<br>采用硫乙磺酸泌尿系统保护 |
| 顺铂    | 50 mg/m <sup>2</sup>   | i.v. (输注 1 小时) | d 1                 |

每 3-4 周重复 (最多 3-4 个疗程)。

### 3.1.14 MVP<sup>(192)</sup>

|      |                      |              |     |
|------|----------------------|--------------|-----|
| 丝裂霉素 | 6 mg/m <sup>2</sup>  | i.v. (大剂量输注) | d 1 |
| 长春碱  | 6 mg/m <sup>2</sup>  | i.v. (大剂量输注) | d 1 |
| 顺铂   | 50 mg/m <sup>2</sup> | i.v.         | d 1 |

每 3 周重复 (4 个周期)。

### 3.2 不含铂方案 <sup>(171,195-200)</sup>

#### 3.2.1 吉西他滨 + 长春瑞滨 <sup>(195-197)</sup>

|      |                            |                 |          |
|------|----------------------------|-----------------|----------|
| 吉西他滨 | 900-1000 mg/m <sup>2</sup> | i.v. (输注 30 分钟) | d 1,8,15 |
| 长春瑞滨 | 25 mg/m <sup>2</sup>       | i.v. (输注 10 分钟) | d 1,8,15 |

每 4 周重复 (6 个疗程)。

#### 3.2.2 GIN <sup>(198)</sup>

|       |                        |                |       |
|-------|------------------------|----------------|-------|
| 吉西他滨  | 1000 mg/m <sup>2</sup> | i.v. (输注 2 小时) | d 1 和 |
|       | 800 mg/m <sup>2</sup>  | i.v. (输注 2 小时) | d 4   |
| 异环磷酰胺 | 3000 mg/m <sup>2</sup> | i.v. (输注 2 小时) | d 1   |
| 长春瑞滨  | 25 mg/m <sup>2</sup>   | i.v. (缓慢大剂量)   | d 1 和 |
|       |                        |                |       |

每 3 周重复。

#### 3.2.3 太平洋紫杉醇 + 吉西他滨<sup>(171,199,200)</sup>

|        |                        |                  |       |
|--------|------------------------|------------------|-------|
| 太平洋紫杉醇 | 100 mg/m <sup>2</sup>  | i.v. (输注 >1 小时)  | d 1,8 |
| 吉西他滨   | 1000 mg/m <sup>2</sup> | i.v. (输注 >30 分钟) | d 1,8 |

每 3 周重复。

**或 (171,200)**

太平洋紫杉醇 200 mg/m<sup>2</sup> i.v. (输注 3 小时) d 1

吉西他滨 1000 mg/m<sup>2</sup> i.v. (输注 30 分钟) d 1,8

每 3 周重复 (最多 6 个周期)。

## **4. 靶向疗法 (78,93,111,113,201-233)**

### **4.1 厄洛替尼 (93,111,113,201-213)**

厄洛替尼 150 mg p.o. 每日

直至疾病恶化或产生无法接受的毒性。

也可作为常规化疗后的维持治疗。 (202,204)

患者要在进食前 1 小时或更早口服厄洛替尼，或进食后 2 小时口服厄洛替尼。 (207)

### **4.2 吉非替尼 (78,214-228)**

吉非替尼 250 mg/d p.o. 每日

不断持续至疾病恶化或出现不可耐受的毒性。

也可作为常规一线化疗后的维持治疗。 (228)

注：吉非替尼可能会导致患者发生严重的急性间质性肺炎，尤其是以前有胸部照射或体力状态差的患者。 (220)

### **4.3 克唑替尼 (229)**

克唑替尼 250 mg (每日两次) p.o. 每日

## 4.4 阿法替尼 (230)

|      |       |      |    |
|------|-------|------|----|
| 阿法替尼 | 40 mg | p.o. | 每日 |
|------|-------|------|----|

持续至研究者评价出现进展

在为期 21 天的第一周期后，如果患者未出现皮疹、腹泻、粘膜炎或任何严重程度 >1 级的其它药物相关不良反应，允许其逐步调升剂量至每天 50 mg。

## 4.5 贝伐单抗与太平洋紫杉醇 + 卡铂 (231,232)

|        |                       |                      |     |
|--------|-----------------------|----------------------|-----|
| 太平洋紫杉醇 | 200 mg/m <sup>2</sup> | i.v. (输注 3 小时)       | d 1 |
| 卡铂     | AUC = 6               | i.v. (输注 15 至 30 分钟) | d 1 |
| 贝伐单抗   | 15 mg/kg              | i.v. (输注 90 分钟)      | d 1 |

每 3 周重复（最多 6 个周期）。

## 4.6 贝伐单抗与吉西他滨 + 顺铂 (233)

|      |                        |      |       |
|------|------------------------|------|-------|
| 吉西他滨 | 1250 mg/m <sup>2</sup> | i.v. | d 1,8 |
| 顺铂   | 80 mg/m <sup>2</sup>   | i.v. | d 1   |
| 贝伐单抗 | 7.5 或 15 mg/kg         | i.v. | d 1   |

每 3 周重复（最多 6 个周期）。

## 4.7 贝伐单抗与培美曲塞 + 卡铂 (234)

|      |                       |      |     |
|------|-----------------------|------|-----|
| 培美曲塞 | 500 mg/m <sup>2</sup> | i.v. | d 1 |
| 卡铂   | AUC = 5               | i.v. | d 1 |
| 贝伐单抗 | 15 mg/kg              | i.v. | d 1 |

每 3 周重复（6 个周期）。稳定/有响应的患者继续使用贝伐单抗直到疾病恶化。

## 5. 节拍化疗 (235)

### 欧洲紫杉醇 + 曲磷胺 (235)

|       |                      |                |           |
|-------|----------------------|----------------|-----------|
| 欧洲紫杉醇 | 25 mg/m <sup>2</sup> | i.v. (输注 1 小时) | d 1,8,15* |
|-------|----------------------|----------------|-----------|

|     |       |      |    |
|-----|-------|------|----|
| 曲磷胺 | 50 mg | p.o. | 每日 |
|-----|-------|------|----|

\* 每 4 周重复，在门诊给药。

# 第二十九章 小细胞肺癌 (SCLC)

## 1. 一般注意事项 (1-74)

小细胞肺癌 (SCLC) 约占世界上所有新诊断肺部肿瘤的 13%，而且与吸烟密切相关。90% 以上的小细胞肺癌患者为现在或过去大量吸烟的老年人，其患病风险随吸烟的持续时间和强度的增加而升高。典型的小细胞肺癌仅累及小细胞，占所有病例的约 90%。余下的病例被归类为合并肿瘤，其肿瘤中含有大细胞成分。本病涉及若干重要的遗传的突变，包括含有肿瘤抑制基因 FHIT 部位的 3p 缺失 (14-23)、抑制视网膜母细胞瘤的肿瘤抑制基因 RB1 丢失和发生频率比小细胞肺癌患者高的 TP53 突变。小细胞肺癌是一种侵袭性的疾病，特点是肿瘤生长迅速，早期即有局部淋巴结和远处转移，并且对化疗和放疗均高度敏感。 (11,47,64,72)

多年来，小细胞肺癌均使用美国退伍军人肺癌研究组(VALSG)制定的分期系统进行分期，该系统将患者分为局限期和广泛期。用于非小细胞肺癌的 TNM 分期系统对于小细胞肺癌也有预后作用，应将其纳入小细胞肺癌患者的分期方案。国际肺癌研究协会(IASLC)所推荐的这种 TNM 分期可轻易地转换为局限期（I-III 期）和扩散期（IV 期）。<sup>(26,27,71)</sup>

### VALSG 分期系统<sup>(27,64)</sup>

局限期（0-IIIB 期）：疾病局限于单侧胸廓

- 伴有或没有同侧或对侧肺门、纵隔或锁骨上淋巴结转移，
- 伴有或没有同侧胸腔积液，而不论细胞学情况如何。

扩散期（IV 期）：超出局限期所定义部位的任何情况。

## IASLC TNM 分期系统<sup>(27,71)</sup>

| 分期        | 肿瘤        | 淋巴结       | 远处转移   |
|-----------|-----------|-----------|--------|
| 第 0 期     | 原位性肿瘤     | 无局部淋巴结转移  | 无远处转移  |
| 第 I 期 A   | 肿瘤 1a、1b  | 无局部淋巴结转移  | 无远处转移  |
|           | 肿瘤 2a     | 无局部淋巴结转移  | 无远处转移  |
| 第 II 期 A  | 肿瘤 1a、1b  | 局部淋巴结转移 1 | 无远处转移  |
|           | 肿瘤 2a     | 局部淋巴结转移 1 | 无远处转移  |
|           | 肿瘤 2b     | 无局部淋巴结转移  | 无远处转移  |
|           | B 肿瘤 2b   | 局部淋巴结转移 1 | 无远处转移  |
|           | 肿瘤 3      | 无局部淋巴结转移  | 无远处转移  |
| 第 III 期 A | 肿瘤 1、肿瘤 2 | 局部淋巴结转移 2 | 无远处转移  |
|           | 肿瘤 3      | 局部淋巴结转移 1 | 无远处转移  |
|           |           | 局部淋巴结转移 2 |        |
|           |           | 无局部淋巴结转移  | 无远处转移  |
|           | 肿瘤 4      | 局部淋巴结转移 1 |        |
|           |           |           |        |
| B         | 肿瘤 4      | 局部淋巴结转移 2 | 无远处转移  |
|           | 任何肿瘤      | 局部淋巴结转移 3 | 无远处转移  |
| 第 IV 期    | 任何肿瘤      | 任何局部淋巴结转移 | 远处转移 1 |

由于小细胞肺癌具有早期远处扩散的倾向性，所以局部治疗对于小细胞肺癌益处很小。对于少数（小于 10%）很早的局限期（T1-2，无局部淋巴结转移，无远处转移）患者，可以考虑手术切除，之后

采用辅助化疗和预防性颅脑照射 (PCI) 降低颅内转移的发生率，但只有在内窥镜超声波或纵隔镜分期确认淋巴结为阴性后才采取这一方案。然而，目前还缺少比较外科手术加辅助化疗与联合化放疗在治疗淋巴结为阴性的小细胞肺癌中的作用的随机化临床试验。<sup>(24,55,56,64,66,72)</sup>

约三分之一的小细胞肺癌患者表现为局限期，化疗和胸部照射的联合治疗手段是目前公认的标准治疗方法，可导致 80% 左右的客观响应率。标准的化疗方案仍然为顺铂和依托泊苷，但那些不能耐受顺铂或者禁忌应用顺铂的患者则常用卡铂。与单纯化疗相比，化疗联合胸部放疗可改善局部控制和生存期。对于化疗和放疗后取得完全缓解的患者，预防性颅脑照射已经成为标准治疗。大规模的荟萃分析和使用早期同步含铂化放疗的随机化临

床试验表明，患者的 5 年生存率为 20%-25%。临床证据提示，早期放疗联合含铂化疗比晚期放疗优越。受到荟萃分析支持的是，在化疗过程中进行同步放疗的最佳时间为第一或第二周期化疗期间。尽管胸部照射具有明确的作用，最佳的放疗剂量-分割方案仍然有争议，但 1.5Gy 每日两次（总共 45Gy）和 1.8-2.0Gy 每日一次（总共 55-70Gy）是常用的治疗方法。探索最优剂量和剂量划分的试验正在进行之中。使用增强大化疗和生长因子的维持治疗尚没有经过证实的显著疗效。有研究提示维持化疗和阿法干扰素具对于生存期有优势，但其临床效果需要在其他研究中进一步证实。<sup>(3,6,9,16,28,33,43,44,47-50,57,62,64,65,67-69,73)</sup>

约三分之二的小细胞肺癌患者表现为扩散期，预后很差，中位生存期为 10 个月，而 2 年生存率仅有 10%。对于体力

状态良好的患者，化疗是最基础的治疗。尽管有不一致之处，但大多数证据支持推荐依托泊苷/铂作为标准治疗。一项荟萃分析提示，在扩散期患者中，伊立替康/铂方案和依托泊苷/铂方案相当，在高加索人群中的进一步研究提示，伊立替康/顺铂方案不亚于依托泊苷/顺铂方案。一项近期的荟萃分析表明，在小细胞肺癌患者的一线治疗中，顺铂和卡铂效果相同，在临床实践中选择铂类化合物时，应考虑预期毒性、患者的年龄、器官功能和并存病。研究表明四到六个周期的化疗与更长时间的化疗同样有效，而且至今为止都没有显示出增加剂量的治疗具有显著的生存优势。近期一项随机化 III 期临床研究表明，预防性颅脑照射能够改善患者生存，所以不管扩散期小细胞肺癌的具体期别如何，只要

一线化疗后有效，所有患者都应该进行预防性颅脑照射治疗。<sup>(4,8,22,23,34,47,49,52,58,60-62,64,65)</sup>

约三分之一新诊断的小细胞肺癌病例都发生在年龄大于 70 岁的患者中。只要体力状况和功能良好，那么老年患者也可以遵循为年轻患者所制定的治疗原则。然而，这些老年患者通常对含顺铂的方案耐受性差，而卡铂的非血液学毒性轻微，因此该药被广泛地用来替代顺铂。一项近期的汇总分析结果提示，有显著比例的老年患者能够耐受化疗并从中有生存受益，而对于那些出现毒性的患者，相对于停止治疗，降低化疗剂量也可能有生存受益。此外，还有多种的第三代药物可供选用。氨柔比星联合卡铂的方案疗效不错，毒性反应可以接受，甚至也适合老年患者。此外，对于患有难治的复发性小细胞肺癌的老年患者，氨柔比星单药疗法可作为有效

的二线或三线化疗。但有必要进行更多针对老年患者的前瞻性临床试验，为治疗该特殊小细胞肺癌患者群体提供基于循证医学的建议。<sup>(2,10,19,21,40,42,53,59)</sup>

约 10% 到 18% 的小细胞肺癌患者在诊断时的表现为脑部转移，另有 40% 到 50% 的患者在其病程的某些时候病情会进展累及中枢神经系统。截至目前，对小细胞肺癌脑部转移的标准治疗仍有争论。脑部转移的主要治疗方法一直以来都是全脑放疗，可以一定程度的延长患者的生存期，而且能够改善患者的神经系统症状。一篇近期的综述表明，化疗未能改善小细胞肺癌患者的特定脑无进展生存期和总生存期。替尼泊苷联合脑部放疗可促进完缓解率增加和疾病恶化时间的缩短，但对总生存期没有益处。在仅有脑部转移的未受过治疗的小细胞肺癌患者中，依托

泊音/顺铂化疗联合全脑放疗有可能取得与限制期小细胞肺癌患者相当的较好的生存结局，值得进一步研究。<sup>(5,6,32,45)</sup>

尽管最初的化疗响应率很高，约 80% 局限期患者和几乎所有的扩散期小细胞肺癌患者都会在一线治疗中或一线治疗后短期内复发（敏感的患者）或进展（难治的患者）。局限期患者选择放疗，体力状态良好的广泛期患者选择挽救性化疗或联合治疗手段。（对敏感患者）再诱导化疗或者（对难治性和敏感患者）新药/联合化疗都是可行的。二线化疗的疗效比一线治疗要低得多，但它能够为许多患者带来显著的缓解并延长生存时间。拓扑替康是研究最广泛的药物，对于那些不适合采用一线方案再治疗的复发小细胞肺癌患者，可采用拓扑替康单药治疗。与安慰剂相比，拓扑替康对客观有效率和生存均

有获益，但该药与环磷酰胺/阿霉素/长春花新碱方案相比，毒性也更大。氨柔比星是一种新型的拓扑异构酶 II 抑制剂，在作为对一线含铂化疗敏感的小细胞肺癌患者的二线治疗时，与拓扑替康相比，其总体响应率显著更高，安全性相当，毒性则有所改善。

另一项对氨柔比星和拓扑替康两药疗法的 II 期试验显示该疗法有较好的疗效和适中的安全性，尤其是在复发的扩散期小细胞肺癌患者中。在与卡铂联用时，氨柔比星对敏感的或难治性复发小细胞肺癌患者有效。氨柔比星的 III 期试验正在进行之中。<sup>(7,13,14,17,18,25,29,37-39,41,46,54,64)</sup>

为改善小细胞肺癌的预后，已经有许多新药加入了化疗药物的阵容，如伊立替康、太平洋紫杉醇、欧洲紫杉醇、吉西他滨、苯达莫司汀、长春瑞滨、贝洛替康、

替拉扎明、培美曲塞和异环磷酰胺等。在与依托泊苷或含铂药物联用时，上述部分药物能够带来生存获益。有几种靶向药物也进入了临床试验，包括血管生成抑制剂（贝伐单抗、沙利度迈、索拉非尼、凡德他尼）、受体酪氨酸激酶抑制剂（吉非替尼、达沙替尼）、法尼酰基转移酶抑制剂（替吡法尼）、蛋白酶体抑制剂、哺乳动物雷帕霉素靶蛋白抑制剂（西罗莫司、依维莫司）或反义 Bcl-2 抑制剂（Oblimersen）和疫苗（Mitumomab）。尽管某些新的靶向药物有望带来结局的改善，但这类药物的治疗结果更多的是负面的而不是正面的，截止到目前，尚没有靶向治疗药物被批准用于小细胞肺癌患者的治疗。

(1,12,15,20,30,31,35,36,51,63,67,70,74)

## 2. EP (PE) (39,75-80)

|      |                               |                |       |
|------|-------------------------------|----------------|-------|
| 顺铂   | 75 或 80 mg/m <sup>2</sup>     | i.v. (输注 1 小时) | d 1   |
| 依托泊苷 | 80 或 100 mg/m <sup>2</sup> /d | i.v. (输注 1 小时) | d 1-3 |

每隔 3 周重复一次 (4-6 个疗程)。

## 或 (79)

|      |                       |      |       |
|------|-----------------------|------|-------|
| 顺铂   | 80 mg/m <sup>2</sup>  | i.v. | d 1   |
| 依托泊苷 | 120 mg/m <sup>2</sup> | i.v. | d 1 和 |
|      | 240 mg/m <sup>2</sup> | p.o. | d 2,3 |

每 3 周重复。

## 或 (80)

|      |                          |      |       |
|------|--------------------------|------|-------|
| 顺铂   | 60 mg/m <sup>2</sup>     | i.v. | d 1   |
| 依托泊苷 | 120 mg/m <sup>2</sup> /d | i.v. | d 1-3 |

每 3 周重复 (4 个周期), 并同步进行每天两次的胸部放疗 (总剂量 45 Gy)。

## 3. EC (CE) (63,77,81,82)

|      |                                  |      |       |
|------|----------------------------------|------|-------|
| 顺铂   | 450 mg/m <sup>2</sup> 或 AUC = 5* | i.v. | d 1   |
| 依托泊苷 | 100 mg/m <sup>2</sup> /d         | i.v. | d 1-3 |

每 3\* 或 4 周重复 (4-6 个疗程)。

## 或 (82)

|      |                          |                 |       |
|------|--------------------------|-----------------|-------|
| 卡铂   | AUC = 5                  | i.v. (输注 1 小时)  | d 1   |
| 依托泊苷 | 140 mg/m <sup>2</sup> /d | i.v. (输注 90 分钟) | d 1-3 |

每 3 周重复。

## 4. CAV (83)

|       |                                 |      |     |
|-------|---------------------------------|------|-----|
| 环磷酰胺  | 1000 mg/m <sup>2</sup>          | i.v. | d 1 |
| 阿霉素   | 40 mg/m <sup>2</sup>            | i.v. | d 1 |
| 长春花新碱 | 1 mg/m <sup>2</sup> (最大剂量 2 mg) | i.v. | d 1 |

每 3 周重复 (6 个疗程)。

## 5. CAE (CDE, ACE) (84,85)

|      |                        |      |                    |
|------|------------------------|------|--------------------|
| 环磷酰胺 | 1000 mg/m <sup>2</sup> | i.v. | d 1                |
| 阿霉素  | 45 mg/m <sup>2</sup>   | i.v. | d 1                |
| 依托泊苷 | 100 mg/m <sup>2</sup>  | i.v. | d 1,3,5 或<br>d 1,2 |
|      | 150 mg/m <sup>2</sup>  | i.v. |                    |

每 3-4 周重复 (5-6 个疗程)。

## 6. (V)-ICE (34,86-89)

|       |   |                                 |                           |
|-------|---|---------------------------------|---------------------------|
| 卡铂    | 300 mg/m <sup>2</sup>   | i.v.                            | d 1                       |
| 异环磷酰胺 | 5000 mg/m <sup>2</sup>  | i.v. (输注 24 小时)<br>采用硫乙磺酸泌尿系统保护 | d 1                       |
| 依托泊苷  | 120 mg/m <sup>2</sup><br>240 mg/m <sup>2</sup><br>180 mg/m <sup>2</sup> | i.v.<br>p.o.<br>i.v.            | d 1-2 和<br>d 3 或<br>d 1,2 |
| 长春花新碱 | 0.5-1.0 mg  | i.v.                            | d 15 或 d 14               |

每隔 3-4 周重复一次 (6 个周期)。

在用粒细胞或粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子/造血干细胞的支持下, 间歇期可减少到两周或三周 (期间停用长春花新碱!)。 (86-88)

## 7. VIP (90,91)

|       |                           |                      |       |
|-------|---------------------------|----------------------|-------|
| 依托泊苷  | 75 mg/m <sup>2</sup> /d   | i.v.                 | d 1-4 |
| 异环磷酰胺 | 1200 mg/m <sup>2</sup> /d | i.v.<br>采用硫乙磺酸泌尿系统保护 | d 1-4 |
| 顺铂    | 20 mg/m <sup>2</sup> /d   | i.v.                 | d 1-4 |

每 3 周重复 (4 个疗程)。

## 8. “较新的”药物 (92-111)

### 8.1 拓扑替康 (92-95)

拓扑替康 1.5 mg/m<sup>2</sup>d i.v. (输注 30 分钟) d 1-5

每 3 周重复。

或 (94,95)

拓扑替康 2.3 mg/m<sup>2</sup>d p.o. d 1-5

每 3 周重复。

### 8.2 太平洋紫杉醇 (96,97)

太平洋紫杉醇 250 mg/m<sup>2</sup> i.v. (输注 24 小时) d 1, 8, 15

或 (97)

太平洋紫杉醇 175 mg/m<sup>2</sup> i.v. (输注 3 小时) d 1

每 3 周重复。

### 8.3 太平洋紫杉醇 + 卡铂 (98,99)

太平洋紫杉醇 175 mg/m<sup>2</sup> i.v. (输注 3 小时) d 1

卡铂 AUC = 7 i.v. (输注 30 分钟) d 1

每 3 周重复 (5 个周期)。

## 8.4 太平洋紫杉醇 + 顺铂 + 依托泊苷 (100)

|        |                                     |                 |     |
|--------|-------------------------------------|-----------------|-----|
| 太平洋紫杉醇 | 135 mg/m <sup>2</sup>               | i.v. (输注 3 小时)  | d 1 |
| 顺铂     | 75 mg/m <sup>2</sup>                | i.v. (输注 2 小时)  | d 1 |
| 依托泊苷   | 120 mg/m <sup>2</sup> (最大剂量 200 mg) | i.v. (输注 30 分钟) | d 1 |

每 3 周重复 (6 个周期)。

## 8.5 伊立替康 + 顺铂 (101-104)

|      |                            |      |          |
|------|----------------------------|------|----------|
| 伊立替康 | 40* 或 60 mg/m <sup>2</sup> | i.v. | d 1,8,15 |
| 顺铂   | 60 mg/m <sup>2</sup>       | i.v. | d 1      |

每 4 周重复 (4 个周期)。

\* 在各化疗周期的 d2 开始每天一次的 2 Gy/d 分疗程胸部放疗，在第一和第二周期分别给予 26 Gy 和 24 Gy 的放疗。<sup>(101)</sup>

## 或 (104)

|      |                      |      |       |
|------|----------------------|------|-------|
| 伊立替康 | 65 mg/m <sup>2</sup> | i.v. | d 1,8 |
| 顺铂   | 30 mg/m <sup>2</sup> | i.v. | d 1,8 |

每 3 周重复。

## 8.6 伊立替康 + 卡铂 (82,105,106)

|      |                       |      |     |
|------|-----------------------|------|-----|
| 伊立替康 | 175 mg/m <sup>2</sup> | i.v. | d 1 |
| 卡铂   | AUC = 4               | i.v. | d 1 |

每 3 周重复 (4 个周期)。

**或** (82,106)

|      |                      |                 |           |
|------|----------------------|-----------------|-----------|
| 伊立替康 | 50 mg/m <sup>2</sup> | i.v. (输注 30 分钟) | d 1,8,15* |
|------|----------------------|-----------------|-----------|

|    |         |                |     |
|----|---------|----------------|-----|
| 卡铂 | AUC = 5 | i.v. (输注 1 小时) | d 1 |
|----|---------|----------------|-----|

每 3\* 或 4 周重复 (4\* 或 6 个疗程)。

\* 对于老年患者 (年龄 ≥ 70 岁), 伊立替康只在 d 1, 8 给药, 该化疗方案每 3 周重复 (最多 4 个疗程)<sup>(106)</sup>。

## 8.7 拓扑替康 + 顺铂 (75,107-109)

|      |                           |                 |       |
|------|---------------------------|-----------------|-------|
| 拓扑替康 | 0.75 mg/m <sup>2</sup> /d | i.v. (输注 30 分钟) | d 1-5 |
|------|---------------------------|-----------------|-------|

|    |                      |                      |     |
|----|----------------------|----------------------|-----|
| 顺铂 | 60 mg/m <sup>2</sup> | i.v. (输注 15 至 60 分钟) | d 1 |
|----|----------------------|----------------------|-----|

每 3 周重复。

**或** (108)

|      |                          |      |       |
|------|--------------------------|------|-------|
| 拓扑替康 | 1.7 mg/m <sup>2</sup> /d | p.o. | d 1-5 |
|------|--------------------------|------|-------|

|    |                      |      |     |
|----|----------------------|------|-----|
| 顺铂 | 60 mg/m <sup>2</sup> | i.v. | d 5 |
|----|----------------------|------|-----|

每 3 周重复。

**或** (75)

|      |                        |      |       |
|------|------------------------|------|-------|
| 拓扑替康 | 1 mg/m <sup>2</sup> /d | i.v. | d 1-5 |
|------|------------------------|------|-------|

|    |                      |      |     |
|----|----------------------|------|-----|
| 顺铂 | 75 mg/m <sup>2</sup> | i.v. | d 5 |
|----|----------------------|------|-----|

每 3 周重复 (6 个疗程)。

**或** (109)

|      |                        |                 |       |
|------|------------------------|-----------------|-------|
| 拓扑替康 | 2 mg/m <sup>2</sup> /d | i.v. (输注 30 分钟) | d 1-3 |
|------|------------------------|-----------------|-------|

|    |                      |      |     |
|----|----------------------|------|-----|
| 顺铂 | 50 mg/m <sup>2</sup> | i.v. | d 3 |
|----|----------------------|------|-----|

每 3 周重复（6 个周期）。

## 8.8 拓扑替康 + 卡铂 (110,111)

|      |                          |      |       |
|------|--------------------------|------|-------|
| 拓扑替康 | 1.25 mg/m <sup>2</sup> d | i.v. | d 1-3 |
|------|--------------------------|------|-------|

|    |         |      |     |
|----|---------|------|-----|
| 卡铂 | AUC = 5 | i.v. | d 3 |
|----|---------|------|-----|

每 3 周重复（6 个周期）。

或 (111)

|      |                     |      |       |
|------|---------------------|------|-------|
| 拓扑替康 | 4 mg/m <sup>2</sup> | i.v. | d 1,8 |
|------|---------------------|------|-------|

|    |         |      |     |
|----|---------|------|-----|
| 卡铂 | AUC = 5 | i.v. | d 1 |
|----|---------|------|-----|

每 3 周重复（最多 6 个周期）。

# 第三十章 恶性黑色素瘤

## 1. 一般注意事项 (1-91)

恶性黑色素瘤是起源于黑色素细胞的恶性肿瘤，好发于皮肤，在过去 10 年里，黑色素瘤在世界范围的发病率迅速增加，几乎翻了一番。从全球看，黑色素瘤发病率最高的是澳大利亚，紧随其后的是美国和欧洲的某些地区。儿童及青年时期短期内高强度的太阳紫外线照射以及重度晒伤都被认为与黑色素瘤的发病显著相关。世界卫生组织估计，在世界范围内，每年有 48,000 人由于单纯曝露于紫外辐射有关的恶性黑色素瘤而死亡。其他的危险因素还包括色素痣增多、出现发育不良的色素痣或者两者皆有、以及皮肤类型、家族史和既往患有恶性黑色素瘤病史等。恶性黑色素瘤虽然是一类相对少见的皮肤癌，但由于其恶性程度高，术后容易出现复发。

及远处转移，加上其对传统化疗不敏感，因此是最致命的皮肤恶性肿瘤。目前尚无相应药物能明确有效地预防黑色素瘤（已经对降血脂药物、非甾体类抗炎药、饮食营养、免疫调节剂、维甲酸、二氟甲基鸟氨酸和 T4 核酸内切酶 V 进行了研究），因此使用防晒霜、避免晒伤和过度的阳光照射仍然是预防黑色素瘤的主要方法。

(6,21,25,29,43,55,74)

恶性黑色素瘤的组织学特点，如（据 Breslow 法测量的）肿瘤厚度、溃疡的存在以及肿瘤细胞有丝分裂率，是其预后及分期的非常重要的因素，现行的美国癌症联合委员会（AJCC）黑色素瘤分期系统中已经纳入了这些指标。<sup>(4)</sup>

## 皮肤黑色素瘤的分期 (AJCC)<sup>(4)</sup>

| 分期    | 肿瘤                                 | 淋巴结      | 远处转移  | 临床病理特征   |
|-------|------------------------------------|----------|-------|--|
| 第0期   | 原位性肿瘤                              | 无局部淋巴结转移 | 无远处转移 | 原位癌  |
| 第I期   | A 肿瘤 1a<br>B 肿瘤 1b<br>肿瘤 2a        | 无局部淋巴结转移 | 无远处转移 | ≤1 mm* 无溃疡，且有丝分裂率 < 1/mm <sup>2</sup> 。<br>≤1 mm 有溃疡或有丝分裂率 ≥ 1/mm <sup>2</sup> 。<br>1.01-2.0 mm，无溃疡。       |
| 第II期  | A 肿瘤 2b<br>肿瘤 3a<br>肿瘤 3b<br>肿瘤 4a | 无局部淋巴结转移 | 无远处转移 | 1.01-2.0 mm，有溃疡。<br>2.01-4.0 mm，无溃疡。<br>2.01-4.0 mm，有溃疡。   |
| 第III期 | C 肿瘤 4b<br>任何肿瘤                    | 无局部淋巴结转移 | 无远处转移 | >4.0 mm，无溃疡。<br>>4.0 mm，有溃疡。<br>1 枚淋巴节 (N1) / 2-3 枚淋巴节 (N2) / 4 枚转移性的淋巴节，或簇样转移结节，或移行转移/卫星灶 (N3)，无远处转移(M0)。 |

|                  |          |                   |                 |                      |
|------------------|----------|-------------------|-----------------|----------------------|
| 第<br>I<br>V<br>期 | 任何<br>肿瘤 | 任何局部<br>淋巴结转<br>移 | 远处转<br>移 1<br>移 | 远处转移, LDH 正常或<br>升高。 |
|------------------|----------|-------------------|-----------------|----------------------|

\* 根据 Breslow 法测量的肿瘤厚度。 LDH：乳酸脱氢酶。

对于局限性疾病患者，根据 Breslow 法测量的肿瘤厚度选择切缘 1-2 cm 的广泛切除是被广泛认可的治疗手段。对于原位黑色素瘤，推荐使用 0.5 cm 的安全切缘。不建议对区域淋巴结进行常规的选择性淋巴结清扫或辐照。

但对于不能进行手术或者手术切缘不够合理的患者，如颜面部的恶性黑色素瘤，放疗对于肿瘤的局部控制能够起到一定的作用。<sup>(5,20,21,53,70)</sup> 对于许多临床淋巴结阴性的侵袭性黑色素瘤患者，前哨淋巴结活检 (SLNB) 是一项标准分期程序，对于某些适宜的患者可提供出色的预后信息。前哨淋巴结活检被广泛接受纳入临床

实践的结果是，大量的患者被发现有显微镜下才能看见的淋巴结转移。对于前哨淋巴结阳性的患者，完全的淋巴结清扫 (CLND) 是现行的医疗标准。确定在前哨淋巴结活检阳性后立即进行治疗性的淋巴结清扫是否能改善总生存期是正在进行的多中心选择性淋巴结清扫试验 II (MSLT-2) 的主题，在该试验中，患者被随机地分到完全的淋巴结清扫组或观察组。<sup>(20,37,49,61,87,90)</sup>

一些临床试验研究了辅助治疗对高危原发性黑色素瘤患者 (IIB/C 期) 或完全切除了淋巴结转移的患者 (III 期) 的影响。然而，在各随机试验中系统性辅助治疗的疗效并不一致且有争议。已有报道各种不同剂量的阿法干扰素 (IFN) 能够显著改善无病生存期，而且一些随机化研究和个别长期随访患者数据的荟萃分析

表明，阿法干扰素辅助治疗能够改善患者的总体生存。然而，最佳的阿法干扰素剂量与疗程并没有明确。一项聚乙二醇阿法干扰素 2b 用于 III 期黑色素瘤辅助治疗的大样本研究结果表明，所有患者的无复发生存期均得到显著延长，而且亚组分析显示肿瘤负荷较低的患者，无远处转移生存也有显著获益。使用各种非异性免疫刺激药物（如槲寄生提取物、卡介苗、短小棒状杆菌、左旋咪唑）进行的辅助化疗和免疫疗法未显示任何治疗效果，而使用其它细胞因子（ $\gamma$  干扰素、白介素-2、粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子）和黑色素瘤特异性疫苗的疗法仍在实验阶段，尚不能用于非临床研究的治疗。近期在转移性疾病治疗方面的进展确定了细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原 4(CTLA-4) 阻断剂和 BRAF 基因抑制剂的作用，提高了人们对

这些药物在辅助治疗中可能发挥作用的希望。目前，若干项研究新型药物与现有的免疫调节剂联用的试验正在进行之中。  
(1-3,15,21,23,31,32,59,60,66,76,81)

对于局部区域淋巴结转移，可以手术切除受侵病灶以及周围的淋巴结，或者切除实质脏器的孤立转移灶，包括中枢神经系统的孤立病灶。对于对不能切除的移行转移患者或没有额外转移的不能手术的肢体原发性肿瘤患者，隔离肢体灌注化疗(ILP) 是一种有吸引力的治疗选择。隔离肢体灌注化疗是一种专门设计的给药方法，可将高剂量的化疗药物投放到局部区域，这些化疗药物通常为美法仑和/或  $\alpha$  肿瘤坏死因子，可伴随或不伴随高温并能避免化疗药物的全身毒性。隔离肢体灌注化疗是一项大手术，因此仅限于有经验的治疗中心进行。还可以使用放疗作为替代，

尽管没有数据显示，放疗在任何结局指标上有正面的作用。而对于局部转移经完全手术切除后的辅助治疗，与早期恶性黑色素瘤术后的辅助治疗一样。<sup>(9,11,17,18,21,50,63)</sup>

**晚期/转移性恶性黑色素瘤（IV期）**的治疗主要是姑息性的，包括系统化疗，可使用单药化疗或多药联合化疗和/或生物治疗。但这些患者很少能够获得完全响应和治愈。单药化疗主要使用达卡巴嗪(DTIC)，但也可使用替莫唑胺、铂类药物(顺铂、卡铂)、紫杉类药物(太平洋紫杉醇、欧洲紫杉醇)、长春碱类(长春地辛、长春碱)或亚硝胺类(卡氮芥、司莫司汀、福莫司汀)，治疗响应率通常约为15%至20%，而且持续时间较短。常用的联合化疗有Dartmouth方案(DTIC、顺铂、卡氮芥和他莫昔芬)、CVD(顺铂、长春碱和DTIC)以及BOLD(博来霉素、

长春花新碱、洛莫司汀和 DTIC)，其响应率可达 30%-50%，但副作用明显，而且除了在极个别情况下，与单药化疗比较，并没有改善患者的总生存率。由于黑色素瘤是具有免疫原性的实体瘤，因此对于晚期恶性黑色素瘤的一线治疗，单药阿法干扰素、白介素-2 (IL-2) 或两药联合的免疫治疗也发挥了越来越重要的作用。由于高剂量白介素-2 治疗具有剂量相关的不良反应，因此该治疗仅限于体力状态良好以及脏器功能正常的患者。化疗药物与白介素-2 和/或阿法干扰素的联合应用，即所谓的生物化学治疗或化学免疫疗法，似乎能够取得较高的响应率；然而，与单独化疗相比，并没有显示出总体生存的获益，而不良反应的发生率却都明显增高。某些患者可受益局部转移性肿瘤的手术切除或放疗：对于某些体力状态良好且呈孤立

性肿瘤表现的病例，手术切除内脏转移有可能是适宜的治疗。原则上，对这些患者的目标是完整切除 (R0)。可考虑使用姑息放疗，尤其是对于出现脑部转移、局限性转移或痛苦的骨转移症状的患者。

(8,10,14,21,30,36,39,41,44,45,51,62,67,69,89)

有好几项针对如免疫系统、凋亡或肿瘤-微环境交互作用的关键调控因素的新治疗药物已经在临床试验中表现出令人印象深刻的抗肿瘤活性。这些治疗药物包括各种单克隆抗体，如阻断细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原 4 (CTLA4) 的易普利姆玛和曲美目单抗，各种选择性 BRAF 基因抑制剂如威罗菲尼和达拉非尼，以及酪氨酸激酶 c-Kit 受体抑制剂（伊马替尼）和丝裂原活化蛋白激酶抑制剂 (MEK；曲美替尼)。在前瞻性随机化试验中，易普利姆玛和威罗菲尼、达拉非尼和曲美替尼

均能实质性地改善患者人群的响应率和/或生存时间。易普利姆玛和威罗菲尼已经被批准用作晚期不能切除的黑色素瘤患者的一线治疗药物（后者在当存在有 BRAF 基因 V600 突变时使用）。此外，易普利姆玛还被欧洲药物管理局（EMA）批准用作晚期黑色素瘤患者的二线治疗药物。最近，达拉非尼和曲美替尼均被 FDA 批准用于治疗其肿瘤有 BRAF V600E 基因突变（达拉非尼，曲美替尼）或 V600K 基因突变（曲美替尼）表达的转移性黑色素瘤患者或不可切除性黑色素瘤患者。目前还在开发一些黑色素瘤疫苗（如 gp100 肽疫苗），可以单用或者与免疫调剂联合用于黑色素瘤的治疗。新型分子靶向药物与细胞毒性治疗药物联用已经表现出一些益处，目前，有关的验证性试验正在进行之中。此外，还有旨在开

发能增加 T 细胞效应物和中枢记忆功能的大量基础和临床研究。

因此，单药疗法与 T-细胞导向抗体联用、各种抗体组合或各种抗体与 IL-21、IL-15 和 IL-2 等细胞因子联用可为晚期黑色素瘤患者带来更持久和更高的响应率。 (12-14,16,19,24,27,34,35,38,45-48,51,52,54,62,65,68,71,77,80,84,86)

在播散性黑色素瘤患者中常常会发生脑部转移，而脑部转移的发展会令肿瘤发病率和死亡率达到不相称的程度。脑部转移患者的预后非常差，尽管接受各种治疗，但其预期生存通常小于 1 年的时间。用切除术或立体定向放射手术进行决定性的治疗介入已经改善了患者的结局并成为治疗黑色素瘤脑部转移的标准手段。对于转移数量有限的患者，单剂量立体定向放疗（伽马刀）是一种日益得到应用的技术，可作为颅骨切开术的一种微创替代

方案。随着全脑放疗被纳入这些介入治疗方案，局部复发率出现了下降，但总生存期没有得到改善。对于出现脑部转移的黑色素瘤患者，研究人员已对若干化疗药物在单用或与放疗联用时的疗效进行了试验，但没有哪种药物表现得比达卡巴嗪显著更好。最近，易普利姆玛、威罗菲尼和达拉非尼显示出对脑部转移的临床活性，并在临床试验中接受进一步的评估。因此，必须将靶向治疗药物纳入黑色素瘤脑部转移的多模态治疗之中。

(21,26,28,33,56-58,70,72,73,78)

**皮肤以外的恶性黑色素瘤很少见，仅占所有原发性黑色素瘤的 4%-5%，包括葡萄膜黑色素瘤和女性生殖道恶性黑色素瘤。** (42)

**葡萄膜黑色素瘤**发生于间质中的黑色素细胞，它是成人中最常见的眼部原发

性癌症。原发性葡萄膜黑色素瘤即使治疗成功，仍有高达 50% 的患者会最终发生远处转移。转移是通过血行扩散的，患者有高达 90% 的个体的肝会受到影响，据报道，患者的中位生存时间为 4-5 个月，1 年生存率为 10-15%。这种原发性肿瘤最常见的眼科治疗选择是保留眼睛的外部放疗和斑块放疗。可进行经瞳孔温热疗法治疗小的和色素性的黑色素瘤；对于小的虹膜和睫状体黑色素瘤，可进行肿瘤切除。如今只是在该疾病属局部晚期时才推荐进行剜出术，尤其是当有证据表明肿瘤已累及眼外时。已经证实各种用于控制肝脏肿瘤进展的局部治疗手段，如对单独小病灶进行射频消融、肝部经动脉化疗、经动脉化学栓塞和免疫栓塞以及肝动脉灌注等，能够改善患者的预后。但转移性葡萄膜黑色素瘤的现行治疗则受限于缺少

有效的系统性疗法。只有少数化疗药物（二十二碳六烯酸-紫杉醇，长春化新碱硫酸盐脂质体）表现出对转移性葡萄膜黑色素瘤的某些临床活性。

葡萄膜黑色素瘤对常规系统化疗的内在耐药性导致研究人员对使用诸如硼替佐米、塞来考昔、达卡巴嗪、血管生成抑制剂（贝伐珠单抗、索拉非尼、舒尼替尼）、西罗莫司、MEK 抑制剂、易普利姆玛、司美替尼和 AEB071 等各种分子靶向药物的各种新治疗手段进行评估，目前，各项研究正在进行之中，以确定这些药物对葡萄膜黑色素瘤的治疗效果。

(7,22,40,75,79,88,91)

**女性尿道原发性恶性黑色素瘤是非常罕见的肿瘤，占所有黑色素瘤的 0.1%-0.2 %。它们的预后一般比皮肤黑色素瘤要差。因为其早期症状不可见并且缺**

乏特异性，尿道黑色素瘤的诊断通常会被延误。对于局限性的尿道黑色素瘤，推荐采用切缘为 2.5 cm 的局部切除术，该病的患者没有基础支持根治性手术。此外还推荐使用化疗和免疫疗法。对于局部晚期疾病，预后不良，而且根治性手术不会显著地改善生存时间。对于手术切缘离肿瘤很近的患者、有局部淋巴结转移的患者、或肿瘤不能切除的患者，放疗可能会起到一定的作用。可以考虑根据辅助免疫治疗、化疗或生化治疗在晚期恶性黑色素瘤患者中的临床结果推断出这些疗法在女性生殖道黑色素瘤治疗中临床结果，这种推断值得进一步的研究。<sup>(64,82,85)</sup>

## 2. 单药化疗 <sup>(92-96)</sup>

### 2.1 达卡巴嗪 (DTIC) <sup>(92-96)</sup>

|          |                        |              |     |
|----------|------------------------|--------------|-----|
| 达卡巴嗪     | 1000 mg/m <sup>2</sup> | i.v. (短时间输注) | d 1 |
| 每 3 周重复。 |                        |              |     |

**或 (95,96)**

达卡巴嗪 250 mg/m<sup>2</sup>d i.v. (短时间输注) d 1-5

每 3 至 4 周重复。

## 2.2 替莫唑胺 (96)

替莫唑胺 200 mg/m<sup>2</sup>d p.o. d 1-5

每 4 周重复。

# 3. 单药生物治疗 (97-114)

## 3.1 阿法干扰素 (97-108)

**低剂量阿法干扰素 (97-100)**

阿法干扰素 3 MU s.c. 每周 3 次，持续 18-24 个月

**中间剂量阿法干扰素 (101)**

阿法干扰素 10 MU s.c. 5 d/周，持续 4 周，接着  
10 MU s.c. 每周 3 次，持续 12 个月

**高剂量阿法干扰素 (102-105)**

阿法 15-20MU/m<sup>2</sup> i.v. (或 i.m.) 5 d/周，持续 4 周，之后  
干扰素 10 MU/m<sup>2</sup> s.c. 每周 3 次，持续 48 周

## 聚乙二醇阿法干扰素 (106-108)

聚乙二醇 6 µg/kg s.c. 每周一次，持续 8 周，接着  
阿法干扰素 3 µg/kg s.c. 每周一次，持续 5 年，或  
最高 450 µg s.c. 每周一次，持续 24 周

## 3.2 白介素-2 (109-112)

白介素-2 600,000 或 i.v. (15 分钟) 每 8 小时一次，如  
720,000 IU/kg 果耐受良好，则在 5  
天内连续给药 14 次

休息 1-2 周后，再在 5 天内连续给药 14 次；这样算为一  
个疗程。各疗程之间通常休息 6-12 周（最多 5 个疗程）。

或 (111)

白介素-2 9 MIU/m<sup>2</sup> (每日两次) s.c. 第 1、3 周的 d 1,2 和  
2 MIU/m<sup>2</sup> (每日两次) s.c. 第 2、4 周的 d 1-5  
每 6 周重复 (在 12 个月中最多 8 个周期)。

或 (112)

白介素-2 720,000 IU/kg i.v. 每 8 小时一次  
(大剂量输注) 最多 12 剂量/周期

每个周期使用 gp100:209-217(210M) 肽疫苗一次。  
每 3 周重复一个治疗周期，每两个周期后多加 1 周的时间  
来评估响应。病情稳定的患者再继续治疗两个周期。

### 3.3 抗 CTLA-4 单克隆抗体易普利姆玛 (113,114)

|   |         |      |     |
|---|---------|------|-----|
| 易普利姆玛                                       | 3 mg/kg | i.v. | d 1 |
| 每 3 周重复 (4 个周期), 伴随或不伴随糖蛋白 100 (gp100) 肽疫苗。 |         |      |     |

或 (114)

|   |          |                 |     |
|---|----------|-----------------|-----|
| 易普利姆玛   | 10 mg/kg | i.v. (输注 90 分钟) | d 1 |
| 每 3 周重复 (4 个诱导治疗周期)。如果耐受良好, 合格的患者可每 12 周接受一次易普利姆玛 10 mg/kg 的维持治疗。 |          |                 |     |

### 4. 联合化疗 (93,115-122)

#### 4.1 Dartmouth 方案(CBDT) (93,115,116)

|      |                          |                    |        |
|------|--------------------------|--------------------|--------|
| 顺铂   | 25 mg/m <sup>2</sup> /d  | i.v. (输注 30-45 分钟) | d 1-3  |
| 亚硝氮芥 | 150 mg/m <sup>2</sup>    | i.v. (输注 2-3 小时)   | d 1*   |
| 达卡巴嗪 | 220 mg/m <sup>2</sup> /d | i.v. (输注 1 小时)     | d 1-3  |
| 它莫西芬 | 20-40 mg                 | p.o.               | 每天一次** |

每 3 周重复。

\* 在 3 周周期里每到单周即重复给予 BCNU

\*\*化疗前 1 周开始用药, 只要患者接受治疗就继续使用。加入它莫西芬并没有带来有意义的临床优势!

## 4.2 CVD<sup>(117,118)</sup>

|      |                             |                 |       |
|------|-----------------------------|-----------------|-------|
| 顺铂   | 20 mg/m <sup>2</sup> d      | i.v. (输注 30 分钟) | d 1-4 |
| 长春碱  | 1.2 或 2 mg/m <sup>2</sup> d | i.v.            | d 1-4 |
| 达卡巴嗪 | 800 mg/m <sup>2</sup>       | i.v. (输注 1 小时)  | d 1   |

每 3 周重复。

## 4.3 顺铂 + 长春地辛 + 达卡巴嗪<sup>(119)</sup>

|      |                         |      |       |
|------|-------------------------|------|-------|
| 顺铂   | 30 mg/m <sup>2</sup> d  | i.v. | d 1-3 |
| 长春地辛 | 2.5 mg/m <sup>2</sup>   | i.v. | d 1   |
| 达卡巴嗪 | 250 mg/m <sup>2</sup> d | i.v. | d 1-3 |

每 3 周重复（最多 6 个周期或直到疾病恶化或出现严重的毒性）。

## 4.4 GeT<sup>(120)</sup>

|      |                        |      |       |
|------|------------------------|------|-------|
| 吉西他滨 | 1000 mg/m <sup>2</sup> | i.v. | d 1,8 |
| 苏消安  | 3500 mg/m <sup>2</sup> | i.v. | d 1,8 |

每 4 周重复。

## 4.5 CGT<sup>(121,122)</sup>

|      |                        |      |       |
|------|------------------------|------|-------|
| 顺铂   | 40 mg/m <sup>2</sup>   | i.v. | d 1,8 |
| 吉西他滨 | 1000 mg/m <sup>2</sup> | i.v. | d 1,8 |
| 苏消安  | 2500 mg/m <sup>2</sup> | i.v. | d 1,8 |

每 5 周重复（直到出现疾病恶化）。

## 5. 生物化疗 (123-127)

### 5.1 达卡巴嗪 + 阿法干扰素 (123)

|          |                                    |        |
|----------|------------------------------------|--------|
| 达卡巴嗪     | 800 mg/m <sup>2</sup> i.v. (短时间输注) | d 1    |
| 阿法干扰素    | 9 MIU s.c.                         | 每周 3 次 |
| 每 3 周重复。 |                                    |        |

### 5.2 易普利姆玛 + 达卡巴嗪 (124)

#### 诱导期

|       |                            |                   |
|-------|----------------------------|-------------------|
| 易普利姆玛 | 10 mg/kg i.v.              | 每周, 在第 1、4、7、10 周 |
| 达卡巴嗪  | 850 mg/m <sup>2</sup> s.c. | 每周, 在第 1、4、7、10 周 |

#### 接着

|      |                            |                   |
|------|----------------------------|-------------------|
| 达卡巴嗪 | 850 mg/m <sup>2</sup> s.c. | 每 3 周一次, 直到第 22 周 |
|------|----------------------------|-------------------|

#### 维持期 (第 24 周)

|                |               |          |
|----------------|---------------|----------|
| 易普利姆玛          | 10 mg/kg i.v. | 每 12 周一次 |
| 直到疾病恶化或出现毒性作用。 |               |          |

### 5.3 替莫唑胺 + 阿法干扰素 (125)

|       |                               |        |
|-------|-------------------------------|--------|
| 替莫唑胺  | 200 mg/m <sup>2</sup> /d p.o. | d 1-5* |
| 阿法干扰素 | 5 MU/m <sup>2</sup> s.c.      | 每周 3 次 |

\* 每 4 周重复。

## 5.4 达卡巴嗪 + 顺铂 + 白介素-2 + 阿法干扰素<sup>(126)</sup>

|       |                          |                 |                |    |
|-------|--------------------------|-----------------|----------------|----|
| 达卡巴嗪  | 250 mg/m <sup>2</sup> /d | i.v. (输注 30 分钟) | d 1-3          | 接着 |
| 顺铂    | 25 mg/m <sup>2</sup> /d  | i.v. (输注 1 小时)  | d 1-3          |    |
| 阿法干扰素 | 5 MU/m <sup>2</sup>      | s.c.            | d 6,8,10,13,15 |    |
| 白介素-2 | 18 MU/m <sup>2</sup> /d  | i.v. (输注 15 分钟) | d 6-10,13-15   |    |

每 4 周重复（可作为门诊治疗）。

## 5.5 达卡巴嗪 + 顺铂 + 长春碱 + 阿法干扰素 + 白介素-2<sup>(127)</sup>

| 同时递减生物化疗 |                          |                 |        |  |
|----------|--------------------------|-----------------|--------|--|
| 达卡巴嗪     | 800 mg/m <sup>2</sup>    | i.v. (输注 1 小时)  | d 1    |  |
| 顺铂       | 20 mg/m <sup>2</sup> /d  | i.v. (输注 1 小时)  | d 1-4  |  |
| 长春碱      | 1.5 mg/m <sup>2</sup> /d | i.v.            | d 1-4  |  |
| 阿法干扰素    | 5 MU/m <sup>2</sup> /d   | s.c.            | d 1-5  |  |
| 白介素-2    | 18 MU/m <sup>2</sup>     | i.v. (输注 24 小时) | d 1 和  |  |
|          | 9 MU/m <sup>2</sup>      | i.v. (输注 24 小时) | d 2 和  |  |
|          | 4.5 MU/m <sup>2</sup>    | i.v. (输注 24 小时) | d 3, 4 |  |

每隔 3 周重复一次（门诊治疗）。注射白血球生长激素（500 μg/d，持续 10 天，从第 6 天开始）。

## 维持生物疗法

|       |                      |                 |         |
|-------|----------------------|-----------------|---------|
| 白介素-2 | 2 MU/d               | s.c.            | d 1-5 和 |
|       | 18 MU/m <sup>2</sup> | i.v. (输注 6 小时)  | d 1* 和  |
|       | 18 MU/m <sup>2</sup> | i.v. (输注 12 小时) | d 1* 和  |
|       | 18 MU/m <sup>2</sup> | i.v. (输注 24 小时) | d 2 *   |

每 4 周重复(12 个门诊治疗周期)。注射白血球生长激素 (d 1-14; 250 μg/d s.c.)。

\*仅在 1-6、8、10 和 12 周期。

## 6. BRAF V600E 基因突变 <sup>(38,128,129)</sup>

### 6.1 威罗菲尼 <sup>(128,129)</sup>

|                   |               |      |    |
|-------------------|---------------|------|----|
| 威罗菲尼              | 960 mg (每日两次) | p.o. | 每日 |
| 直至疾病恶化或产生无法接受的毒性。 |               |      |    |

### 6.2 达拉非尼 <sup>(38)</sup>

|                   |               |      |    |
|-------------------|---------------|------|----|
| 达拉非尼              | 150 mg (每日两次) | p.o. | 每日 |
| 直至疾病恶化或产生无法接受的毒性。 |               |      |    |

## 7. BRAF V600E/K 基因突变 <sup>(130)</sup>

### 曲美替尼

|                   |      |      |    |
|-------------------|------|------|----|
| 曲美替尼              | 2 mg | p.o. | 每日 |
| 直至疾病恶化或产生无法接受的毒性。 |      |      |    |

## 8. 脑部转移 (131-133)

替莫唑胺 (131-133)

替莫唑胺 150\*-200\*\* mg/m<sup>2</sup>d p.o. d 1-5

每 4 周重复 (最多持续 1 年)。

\* 复治患者。

\*\*初治患者。

或 (133)

替莫唑胺 150 mg/m<sup>2</sup>d p.o. d 1-7,15-21

每 4-5 周重复 (空腹给予替莫唑胺的患者)。

# 第三十一章 恶性间皮瘤

## 1. 一般注意事项 (1-60)

恶性间皮瘤 (MM) 是一种罕见的、具有高度侵袭性的肿瘤，通常累及胸腔、腹腔的间皮表面，偶尔可以累及心包膜和鞘膜的间皮面。其最常见的组织学亚型是恶性胸膜间皮瘤 (MPM)，大概占到所有恶性间皮瘤病例的 70%。恶性间皮瘤大多数情况下通常与石棉 (占约 80%) 和其他矿物纤维相关，比如毛沸石，但这并不是绝对的。在发病过程中可能的危险因素包括基因易感性、饮食缺少水果和蔬菜、病毒 (比如猿猴病毒 40)、射线暴露、免疫抑制以及反复发生的浆膜炎症。总的来说恶性间皮瘤发病率较低，疾病发展有 20-40 年的潜伏期，但是由于人群对石棉的广泛暴露，预计在下一个 10 年里该疾病在欧洲和发展中国家的发生率都会增

加。由于其侵袭性的局部生长并且对现代抗癌治疗敏感性不太大，恶性间皮瘤是胸部肿瘤学所面临的最困难的挑战之一。  
(3,13,18,24,39,42,58)

医学上对恶性间皮瘤的分期仍然缺乏的共识，这反映在对该疾病同时存在有多种分期系统，如国际间皮瘤兴趣组(IMIG) 和 Brigham 分期系统、以及癌症和白血病组 B 和欧洲癌症研究治疗组织的预后评分系统等。然而，所有这些分期系统都是基于手术基础上的，都能够在准确预测那些不能进行手术切除患者的预后。应用最广泛的是由国际间皮瘤兴趣组指定的 TNM 分期，该分期系统着重于术后疾病扩散的程度，并且根据不同的预后将患者分组。<sup>(26,44)</sup>

## 分期分组 (IMIG) <sup>(19,33)</sup>

| 分期      | 肿瘤      | 淋巴结         | 远处转移     |
|---------|---------|-------------|----------|
| 第 I 期   | A 肿瘤 1a | 无局部淋巴结转移    | 无远处转移    |
|         | B 肿瘤 1b | 无局部淋巴结转移    | 无远处转移    |
| 第 II 期  | 肿瘤 2    | 无局部淋巴结转移    | 无远处转移    |
| 第 III 期 | 任何肿瘤 3  |             | 无远处转移    |
|         |         | 任何 N1       | 无远处转移    |
|         |         | 任何 N2       | 无远处转移    |
| 第 IV 期  | 任何肿瘤 4  | 任何局部淋巴结转移 3 | 任何远处转移 1 |
|         |         |             |          |

恶性间皮瘤患者的生存时间仍然有限，高度取决于患者的年龄、间皮瘤亚型和部位。研究已经表明，手术、放疗、化疗和免疫治疗等单一的治疗方法在改善生存方面获益有限，因此，需要开展多学科治疗。<sup>(10,15,16,30,53,56)</sup>

胸膜外肺切除 (EPP) 的手术技术涉及肺、胸膜、心包和膈膜的整块切除，在潜在可切除的胸膜疾病中，联合新辅助化疗或辅助化疗和/或辅助放疗，目前看起来是成功的。这种三联疗法可用于那些体力

状态良好、疾病处于早期阶段（局限于胸壁局部）以及心肺功能良好的特定患者。

在另一方面，胸膜切除术/剥脱术(P/D)是涉及切除腔壁和内脏胸膜、心包和膈（必要时）同时保持肺的完整的手术技术。可以用于老年、肿瘤只是浅表扩散而没有累及肺脏和肺裂的患者或胸膜外肺切除术后有肉眼可见肿瘤残留的患者。目前，新辅助化疗、胸膜切除术/剥脱术和辅助增强放疗的组合看起来是一种有前景的多模态治疗方法，但需要更多的研究来改进这一方法，尤其是在各种药的给药时机和途径以及高温的使用等方面。  
(6,8,28,44,46,52,59)

放疗有可能治愈疾病，但疗效常受限于较大的照射面积和对周围肺组织造成的潜在损伤。目前，放疗主要有以下三种方式：活检术后预防性照射、缓解症状的

姑息放疗以及胸膜外肺切除术后进行辅助放疗。增强放疗 (IMRT) 可以把更多的辐射投放到肿瘤处而不伤害正常的周围组织，然而，在应用时必须要谨慎，因为增强放疗可以引起对侧肺脏发生严重的毒性，包括可引起致命的肺炎。在姑息治疗的情况下，可以进行局部放疗，目的是缓解患者胸壁结节或局部浸润引起的疼痛。<sup>(2,5,11,17,20,44,55,59)</sup>

大多数间皮瘤患者无法治愈，此时系统治疗是唯一的选择。过去只有少数细胞毒药物的响应率可达到 10-20%。长期以来顺铂被认为是最好的单药，顺铂与阿霉素联合是最有效的化疗方案。多靶向抗叶酸剂培美曲塞（需要补充维生素 B12 和叶酸）和胸腺合成酶抑制剂雷替曲塞的应用改善了该疾病的治疗预后。应用这些药物能改善患者的生存质量和生存时间。在

晚期恶性间皮瘤的一线治疗中，顺铂联合培美曲塞以及维生素补充已经成为了标准的治疗方法。在随机研究中，与单用顺铂相比，这种联合化疗方案可以改善生存、疾病相关症状和肺功能，雷替曲塞联合顺铂治疗也有相同的效果，但程度较轻。可以考虑使用培美曲塞和卡铂联合用药作为合理的替代治疗方案。当吉西他滨单药或者与培美曲塞或顺铂联合使用时，能够改善患者的生活质量，而单药长春瑞滨也可以起到缓解症状的作用，且毒性较低。近来有研究表明，长春瑞滨联合顺铂治疗在不能手术切除的初治恶性胸膜间皮瘤患者中有非常好的疗效。

(16,22,29,32,35,36, 41,43,44,47,50,54,59)

在临床实践中越来越多地用到了二线化疗，因为患有恶性间皮瘤的患者在疾病恶化时通常体力状态良好。然而，一线

顺铂类化疗失败后最佳的治疗方案目前还没有定论。在某些患者中，重新使用含培美曲塞的用药方案，最好与铂类化合物联用，看起来可作为二线治疗的选择。有一项 III 期研究对二线培美曲塞与最佳支持治疗进行了比较，发现化疗组的至疾病恶化时间较长一些，但是总体生存方面没有显著差异。

由于长春瑞滨具有一线治疗活性，所以在恶性胸膜间皮瘤的二线治疗中也可以是一个合理的选择，有一项 II 期临床研究表明，每周一次长春瑞滨具有 16% 的响应率，而且毒性反应可以接受。两周一次的欧洲紫杉醇和吉西他滨也是一种安全、可耐受、并且方便的化疗方案，因此，对于既往治疗过的恶性胸膜间皮瘤患者而言可能是一种可行的选择。在一项最近的 II 期试验中，多靶向酪氨酸激酶抑

制剂舒尼替尼在一个复治患者子集合中有活性，值得进一步研究。

(9,33,41,44,45,49,59,60)

为改善对化疗方案的响应率，应向临床实践中引入新的生物药品，以在肿瘤缩小和低毒性方面取得最佳的结果。正在进行的看起来前景光明的研究有，在一线治疗中向培美曲塞和顺铂中加入贝伐珠单抗、使用组蛋白脱乙酰基酶抑制剂伏立诺他作这二线治疗药物、以及评估维持疗法在间皮瘤中的实用性等。针对恶性胸膜间皮瘤发病过程中所涉及到的主要分子途径的各种选择性抑制剂，如凡德他尼、依维莫司、达沙替尼、细胞周期素依赖性激酶抑制剂、以及 c-Met 和胰岛素样生长因子-1 受体抑制剂均为未来药品开发最具有前景的领域。此外，对免疫疗法和基因疗法与化疗联用进行研究的临床试验也

可能会改善间皮瘤患者的预后。豹蛙酶是一种正处于临床开发阶段的细胞毒性核糖核酸，III期临床试验表明，在未经化疗或仅经过一种化疗方案治疗的患者亚组中，多柔比星联合豹蛙酶较阿霉素单药具有明显的生存优势。据报道，在一些接受若干种靶向治疗的患者中，疾病出现了稳定化，这种稳定化对某些患者亚组或在与经典化疗联用时可能会有益。然而，目前为止所研究的靶向治疗没有哪种可推荐用作恶性间皮瘤的标准治疗。

(9,23,25,34,37,38,40,41,54)

除了胸膜以外，腹膜是间皮瘤第二常见的发生部位，约占全部患者的10%-20%。几乎所有的腹膜间皮瘤都会在腹腔内播散、进展，对该肿瘤的治疗与卵巢癌的治疗类似，目前常用的方法有腹膜切开肿瘤减灭术、术中腹腔内热化疗、术

后早期腹腔内化疗（最常用的是顺铂联合阿霉素，接着序贯紫杉醇）以及二次探查肿瘤减灭术。<sup>(1,12,14,19,57)</sup> 在无法切除的腹膜间皮瘤患者中进行的非对照研究数据表明，培美曲塞或雷替曲塞单用或与顺铂联用所产生的抗肿瘤效果与胸膜间皮瘤患者的疗效相近。其它有效的细胞毒药物包括长春瑞滨和吉西他滨，可单独应用或与铂类联合应用。最近一项 II 期研究的结果显示，在细胞减灭术和腹腔热灌注化疗后，可用顺铂辅助化疗和腹膜内培美曲塞化疗来治疗发病率低的扩散恶性腹膜间皮瘤。<sup>(4,7,27,31,48,51)</sup>

累及心包或来源于鞘膜的间皮瘤非常少见，心包间皮瘤患者的预后是非常差的，所以姑息治疗通常是唯一的选择。<sup>(21)</sup>

## 2. 单药化疗 (61-64)

### 2.1 培美曲塞 (61-63)

培美曲塞  $500 \text{ mg/m}^2$  i.v. (输注 10 分钟) d 1

每 3 周重复，同时补充维生素（首次给药前 1-2 周开始每天口服叶酸  $350 - 1000 \mu\text{g}$ ，持续整个治疗过程；首剂培美曲塞前 1-2 周肌注维生素 B12  $1000 \mu\text{g}$ ，约每 9 周一次，持续整个治疗过程）<sup>(62)</sup>

### 2.2 雷替曲塞 (64)

雷替曲塞  $3 \text{ mg/m}^2$  i.v. (大剂量输注) d 1

门诊患者每 3 周重复（最多 8 个周期）。

## 3. 联合化疗 (4,65-77)

### 3.1 培美曲塞 + 顺铂 (4,65,66)

培美曲塞  $500 \text{ mg/m}^2$  i.v. (输注 10 分钟) d 1

顺铂  $75 \text{ mg/m}^2$  i.v. (输注 2 小时) d 1

每 3 周重复（同时补充维生素 - 见 2.1）。

或 (4)

培美曲塞  $500 \text{ mg/m}^2$  i.p. d 1

顺铂  $50 \text{ mg/m}^2$  i.v. d 1

每 3 周重复（6 个周期）。

### **3.2 培美曲塞 + 卡铂 (65,67-70)**

|      |                       |                 |     |
|------|-----------------------|-----------------|-----|
| 培美曲塞 | 500 mg/m <sup>2</sup> | i.v. (输注 10 分钟) | d 1 |
| 卡铂   | AUC = 5               | i.v. (输注 30 分钟) | d 1 |

每 3 周重复(最多 6 个周期, 同时补充维生素 - 见 2.1)。

### **3.3 培美曲塞 + 吉西他滨 (71,72)**

|      |                        |                 |          |
|------|------------------------|-----------------|----------|
| 培美曲塞 | 500 mg/m <sup>2</sup>  | i.v. (输注 10 分钟) | d1 或 d 8 |
| 吉西他滨 | 1250 mg/m <sup>2</sup> | i.v. (输注 30 分钟) | d 1,8    |

每 3 周重复(最多 6 周期, 同时补充维生素 - 见 2.1)。

### **3.4 雷替曲塞 + 顺铂 (73)**

|      |                      |                    |     |
|------|----------------------|--------------------|-----|
| 雷替曲塞 | 3 mg/m <sup>2</sup>  | i.v. (输注 15 分钟)    | d 1 |
| 顺铂   | 80 mg/m <sup>2</sup> | i.v. (输注 1 至 2 小时) | d 1 |

每 3 周重复。

### **3.5 顺铂 + 吉西他滨 (74-77)**

|      |                        |                 |           |
|------|------------------------|-----------------|-----------|
| 顺铂   | 75 mg/m <sup>2</sup>   | i.v.            | d 1 或 d 2 |
| 吉西他滨 | 1250 mg/m <sup>2</sup> | i.v. (输注 30 分钟) | d 1,8     |

每 3 周重复(最多 6 个周期)。

## 或 (76)

|      |                       |                |       |
|------|-----------------------|----------------|-------|
| 顺铂   | 75 mg/m <sup>2</sup>  | i.v.           | d 2   |
| 吉西他滨 | 250 mg/m <sup>2</sup> | i.v. (输注 6 小时) | d 1,8 |

每 3 周重复 (4 个周期)。

未出现恶化和严重毒性的患者，继续使用低剂量吉西他滨以延长的输注时间再进行两个周期的单药化疗。

## 或 (77)

|      |                        |                 |          |
|------|------------------------|-----------------|----------|
| 顺铂   | 30 mg/m <sup>2</sup>   | i.v. (输注 30 分钟) | d 1,8,15 |
| 吉西他滨 | 1000 mg/m <sup>2</sup> | i.v. (输注 30 分钟) | d 1,8,15 |

每 4 周重复。

# 第三十二章 神经内分泌肿瘤

## 1. 一般注意事项 (1-33)

神经内分泌肿瘤 (NET) 由一组在病理学和生物学上有异质性的少见肿瘤组成，可发生于各种不同的内分泌腺体（如垂体、甲状旁腺或肾上腺）、内分泌胰腺以及散在分布于消化道和呼吸道外分泌细胞中间的内分泌细胞。尽管神经内分泌肿瘤被认为是少见的，但最近的数据表明，在过去几十年里，其发病率 ( $5.1/100,000/\text{年}$ ) 和流行率 ( $35/100,000/\text{年}$ ) 均有显著的升高。神经内分泌肿瘤可发生于甲状腺、肺脏、胰腺和胃肠道，以及一些罕见部位，如卵巢、心脏和耳朵。它们可分泌多种有生物活性的产物，如各种激素和生物胺在，可引起全身的（类癌瘤）综合征。神经内分泌肿瘤发生最常发生于胃肠道（约 60%），第二常见的发病位置为支气管和肺

系统（约 27%）。在消化系统中，小肠神经内分泌肿瘤是最常见的肿瘤，紧随其后的是胰腺神经内分泌肿瘤。<sup>(11,16,23,24)</sup>

神经内分泌肿瘤既有分化良好的表现型，也有分化不良的表现型，这些表现型决定了该病的生物学和预后特点。分化良好的神经内分泌肿瘤与正常的神经内分泌细胞很像，常具有怠惰的自然病程。在有些病例中，起源细胞的功能活性得到保存与扩增，导致激素分泌过高和异常，尽管肿瘤生长较慢，却能造成人生病甚至死亡。随着疾病变得分化更差，细胞外观也变得更不像普通细胞，行为变得有侵袭性，增殖和临床过程发展也更快。<sup>(15)</sup>

神经内分泌肿瘤有两种主要的分类和分期系统：世界卫生组织 (WHO) 和 TNM 分期系统，这两种系统各有其优缺点。尽管于 2010 年新颁布的 WHO 分类

系统在明确神经内分泌肿瘤的生物学多样性方面迈出了重要的一步，但是还需要进一步的努力来提高对每一种神经内分泌肿瘤预后的评估。欧洲神经内分泌肿瘤协会 (ENETS) 根据肿瘤的增殖活动 (有丝分裂的 Ki-67 增殖指数) 提出了一种分级系统 (G1、G2 和 G3)。与小细胞肺癌相似，神经内分泌肿瘤的组织学类型介于病程相对怠惰的分化良好型到病程非常具有侵袭性的分化不良型。<sup>(9,17,23,24,27)</sup>

#### 神经内分泌肿瘤的组织学分类 <sup>(9)</sup>

| 分化情况  | 级别 | 有丝分裂计数 | Ki-67 增殖指数 | WHO 分类                   |
|-------|----|--------|------------|--------------------------|
| 良好分化  | G1 | <2     | $\leq 2$   | 神经内分泌肿瘤，<br>1 级          |
| 适中地分化 | G2 | 2-20   | 3-20       | 神经内分泌肿瘤，<br>2 级          |
| 不良分化  | G3 | >20    | >20        | 神经内分泌肿瘤，<br>3 级(小细胞或大细胞) |

近年来，计算机断层摄影、核磁共振

成像、超声扫描和正电子发射断层摄影等多种成像手段增强了神经内分泌肿瘤的识别，新的治疗选择则增强了临床医生检测并适宜地治疗这些恶性肿瘤的能力。最好的治疗方法为包括外科病理学、外科学、肿瘤内科学和核医学在内的多学科治疗。因此，神经内分泌肿瘤应在有经验的医学中心进行治疗！（14,16-18）

外科手术是唯一可能获得治愈的治疗；然而，绝大部分肿瘤在诊断时就已经不适合进行根治性手术。晚期神经内分泌肿瘤的内科治疗主要根据肿瘤的预后特征来进行。对于分化良好的疾病，采用生长抑素类似物（奥曲肽、兰瑞肽）的进行生物治疗是目前能达到减轻症状的最有效的治疗手段。尽管在很多患者中都观察到症状缓解和不同时间的肿瘤稳定，但是肿瘤消退是罕见的。在生长抑素类似物耐

药的患者中，阿法干扰素有一定的作用。根治或姑息外科手术是局限性肿瘤的主要治疗方法。对于早期进展的患者（≤6个月以内）可以进行化疗，而对于进展较慢的患者，优先选择联合生物治疗。神经内分泌肿瘤有一些生物学特征可以在治疗时加以利用，如低级别神经内分泌肿瘤中的异常的肿瘤血管化和高级别神经内分泌肿瘤中的低氧依赖性血管发生等，这些特征与许多促血管新生的分子的显著表达有关。最近，美国 FDA 批准了两种抑制有关分子目标的药品用于分化良好型的胰腺神经内分泌肿瘤的治疗。这两个药物是哺乳动物雷帕霉素靶蛋白（mTOR）抑制剂依维莫司和多靶点受体酪氨酸激酶抑制剂（TKI）舒尼替尼。<sup>(1,8-10,19,21,22,30,31)</sup>

常规化疗在未分化或高度增殖的神经内分泌肿瘤患者中可能有一定的用处，

而且经常会使用顺铂联合依托泊苷的方案。研究结果表明，替莫唑胺单药或与卡培他滨、贝伐珠单抗联合治疗一线化疗失败的转移性分化不良的神经内分泌肿瘤患者，可以使得 71% 的患者取得客观缓解或疾病稳定，从而奠定了替莫唑胺在二线治疗中的地位。替莫唑胺的疗效取决于 O(6)-甲基鸟嘌呤 DNA 转甲基酶的状态，因此，在将来有可能会考虑将该药用于酶特征谱较好的患者。一项近期的 II 期研究结果显示，对局部晚期或转移性神经内分泌肿瘤患者，可以安全地进行替莫唑胺和贝伐珠单抗联合用药，对于胰腺神经内分泌肿瘤患者，这一药物组合较有前景。如有肝脏转移，根据转移灶的大小、部位和数量，可以通过手术切除、（放射）栓塞或射频消融来治疗。放射性标记的肽受体核素治疗对于不能手术或转移性神经

内分泌肿瘤是一种有前景的治疗方法。它们在治疗上的应用能导致肿瘤尺寸变小，但在大部分情况下仅能产生稳定的作用。已在临床应用的  $^{111}\text{In}$ 、 $^{90}\text{Y}$  或  $^{177}\text{Lu}$  标记的生长抑素类似物均能产生一定的症状改善作用。能预测肿瘤缓解的因素有：生长抑素受体显像时肿瘤部位有高摄取率、肝转移数量有限。

因为神经内分泌肿瘤含有大量血管，而且已经证明神经内分泌肿瘤可以表达数种血管生成因子，因此血管内皮生长因子 (VEGF) 途径的靶向药物 (贝伐珠单抗、瓦他拉尼)、受体酪氨酸激酶的靶向药物 (舒尼替尼) 和哺乳动物雷帕霉素靶点的靶向药物 (依维莫司、西罗莫司) 在晚期神经内分泌肿瘤的治疗中已经崭露头角。近来的 RADIANT-2 研究表明，与长效奥曲肽 (LAR) 制剂单用相比，向长效奥曲

肽 (LAR) 制剂中加入依维莫司可延长有进行性晚期神经内分泌肿瘤和类癌瘤综合征病史的患者的无进展生存期达 5.1 个月。新型生长抑素类似物帕西瑞肽与依维莫司联用的早期临床结果证明这种联用对晚期神经内分泌肿瘤患者有抗肿瘤活性，值得进一步研究。

(1-7,12,13,20,22,25,26,28,29,31-33)

## 2. 生物疗法 <sup>(34-42)</sup>

### 2.1 长效奥曲肽 (LAR) 制剂 <sup>(34-37)</sup>

|     |          |      |          |
|-----|----------|------|----------|
| LAR | 20-60 mg | i.m. | 每 4 周一次* |
|-----|----------|------|----------|

\* 直到疾病恶化。在开始使用长效奥曲肽后可能需要补充大约 2 周的奥曲肽，偶尔也可补充奥曲肽作为解救注射。<sup>(35,36)</sup>

### 2.2 兰瑞肽 <sup>(38,39)</sup>

|                      |  |  |  |
|----------------------|--|--|--|
| 缓释制剂 <sup>(38)</sup> |  |  |  |
|----------------------|--|--|--|

|     |           |         |         |
|-----|-----------|---------|---------|
| 兰瑞肽 | 60-120 mg | 深部 s.c. | 每 4 周一次 |
|-----|-----------|---------|---------|

\* 根据响应症状调整剂量 (60, 90, 120 mg)。

|                         |  |  |  |
|-------------------------|--|--|--|
| Autogel <sup>(39)</sup> |  |  |  |
|-------------------------|--|--|--|

|     |        |      |         |
|-----|--------|------|---------|
| 兰瑞肽 | 120 mg | s.c. | 每 6 周一次 |
|-----|--------|------|---------|

## 2.3 阿法干扰素 (40-42)

|       |           |      |         |
|-------|-----------|------|---------|
| 阿法干扰素 | 3 或 5 MIU | s.c. | d 1,3,5 |
|-------|-----------|------|---------|

每周重复（至少重复 6 次；如果有响应，则重复直至疾病恶化）。

## 3. 化疗 (43-46)

### 3.1 依托泊苷 + 顺铂 (43)

|      |                          |             |       |
|------|--------------------------|-------------|-------|
| 依托泊苷 | 130 mg/m <sup>2</sup> /d | i.v. (持续输注) | d 1-3 |
|------|--------------------------|-------------|-------|

|    |                      |             |       |
|----|----------------------|-------------|-------|
| 顺铂 | 45 mg/m <sup>2</sup> | i.v. (持续输注) | d 2,3 |
|----|----------------------|-------------|-------|

每 4 周重复（最多 6 个周期）。

### 3.2 FDE (44,45)

|        |                          |      |       |
|--------|--------------------------|------|-------|
| 5-氟尿嘧啶 | 500 mg/m <sup>2</sup> /d | i.v. | d 1-3 |
|--------|--------------------------|------|-------|

|      |                          |      |       |
|------|--------------------------|------|-------|
| 达卡巴嗪 | 200 mg/m <sup>2</sup> /d | i.v. | d 1-3 |
|------|--------------------------|------|-------|

|      |                         |      |       |
|------|-------------------------|------|-------|
| 泛艾霉素 | 30 mg/m <sup>2</sup> /d | i.v. | d 1-3 |
|------|-------------------------|------|-------|

每 3 周重复（最多 9 个周期）。

### 或 (45)

|        |                          |      |       |
|--------|--------------------------|------|-------|
| 5-氟尿嘧啶 | 500 mg/m <sup>2</sup> /d | i.v. | d 1-5 |
|--------|--------------------------|------|-------|

|      |                          |      |       |
|------|--------------------------|------|-------|
| 达卡巴嗪 | 250 mg/m <sup>2</sup> /d | i.v. | d 1-5 |
|------|--------------------------|------|-------|

|      |                      |      |     |
|------|----------------------|------|-----|
| 泛艾霉素 | 50 mg/m <sup>2</sup> | i.v. | d 1 |
|------|----------------------|------|-----|

每 3 周重复（如果可行的话，至少 6 个周期）。

### 3.3 替莫唑胺 + 沙利窦迈<sup>(46)</sup>

|      |                          |      |             |
|------|--------------------------|------|-------------|
| 替莫唑胺 | 150 mg/m <sup>2</sup> d  | p.o. | d 1-7,15-21 |
| 沙利窦迈 | 50-400 mg/m <sup>2</sup> | p.o. | 每日          |

每 4 周重复。

### 4. 靶向疗法<sup>(25)</sup>

#### 4.1 依维莫司+奥曲肽长效(LAR)制剂<sup>(25)</sup>

|      |       |      |         |
|------|-------|------|---------|
| 依维莫司 | 10 mg | p.o. | 每日      |
| LAR  | 30 mg | i.m. | 每 4 周一次 |

直到疾病恶化或出现不可接受的不良事件。

### 5. 胃肠胰腺神经内分泌肿瘤<sup>(47-78)</sup>

#### 5.1 一般注意事项<sup>(47-71)</sup>

胃 肠 胰 腺 神 经 内 分 泌 肿 瘤  
(GEP-NET) 是一组原发病灶位于胃粘膜、  
胰腺、小肠和大肠的异质性肿瘤。在过去  
数年里，其粗发病率显著升高，现在估计  
为 5.25/100,000/年。通常，临床患 I 型多  
发 性 内 分 泌 肿 瘤 综 合 症 或 von  
Hippel-Lindau 病的患者比散发类型神经

内分泌肿瘤的患者发生胃肠胰腺神经内分泌肿瘤的时间要早约 15-20 年。根据 2010 年提出的 WHO 分类系统，胃肠胰腺神经内分泌肿瘤被分为分化良好的内分泌肿瘤、分化良好的内分泌癌、分化不良的内分泌癌和外分泌和内分泌混合型肿瘤。术前分期应尽可能将生长抑素受体闪烁成像纳入为诊断检查，这种检查如今可由空间分辨率和量化能力更高的镓 68 DOTA-TOC/-NOC/-TATE 正电子发射断层摄影代替，后者的敏感性和特异性更高。最常诊断出的胃肠胰腺神经内分泌肿瘤是胰神经内分泌肿瘤和类癌瘤。这两种亚型均为分化良好的肿瘤，表现为低级或中级。最大的一组胃肠胰腺神经内分泌肿瘤即所谓的分化良好的小肠神经内分泌肿瘤（类癌瘤），约 30% 的患者经常会出现

**类癌瘤综合征，包括潮红、腹泻和心内膜纤维化。** (58,60,61,64,68,69)

### **胃肠胰腺神经内分泌肿瘤的分类<sup>(60)</sup>**

**肠神经内分泌肿瘤（类癌瘤，约占胃肠胰腺神经内分泌肿瘤的 50%）**

- 伴有主要由肝转移而释放的血清素造成的伴类癌瘤综合征 (30% 的类癌瘤)：潮红、腹泻、心内膜纤维化、哮喘
- 不伴类癌瘤综合征 (70% 的类癌瘤)

**胰腺内分泌肿瘤 (PET)（大约 30% 的胃肠胰腺神经内分泌肿瘤）**

无功能性 (45%-60% 的胰腺内分泌肿瘤)

功能性 (40%-55% 的胰腺内分泌肿瘤)

- 胃泌素瘤，胃泌素产生过度，症状为 Zollinger-Ellison 综合征
- 胰岛素瘤，胰岛素产生过度，症状为低血糖综合征
- 胰升糖素瘤，升血糖素产生过度，症状为胰高血糖素瘤综合征
- 血管活性肠肽肿瘤，血管活性肠肽 (VIP) 产生过度，症状为水样腹泻、低钾血-胃酸缺乏综合征
- 胰多肽瘤，胰多肽产生过度，(通常被归类为非功能性的胰腺内分泌肿瘤)
- 生长抑素瘤，症状为过生长抑素产生过度
- 促肾上腺皮质激素释放激素瘤，症状为促肾上腺皮质激素产生过度
- 降钙素瘤，症状为降钙素产生过度

- 生长激素释放激素瘤，症状为生长激素释放激素产生过度
- 神经紧张素瘤，症状为神经紧张素产生过度
- 促肾上腺皮质激素瘤，症状为促肾上腺皮质激素产生过度
- 生长激素释放因子瘤，症状为生长激素释放因子产生过度
- 甲状腺旁腺素相关肽肿瘤

治疗方法根据组织病理学、增殖能力、肿瘤部位和是否存在远处转移（肝、骨、CNS）来确定。随着对胃肠胰腺神经内分泌肿瘤的自然病程和病变生物学的理解增加，对其的治疗也在进化。所有的小肠神经内分泌肿瘤患者均可考虑接受根治性的外科手术。对原发性肿瘤和局部区域淋巴结转移进行根治性的切除可改善这些患者的结局，使得 1 期和 2 期患者的 5 年和 10 年生存率达到 100%，即使是 3 期患者，其结局仍然不错，5 年和 10 年生存率分别高于 95% 和 80%。通常提倡对有远处转移（肝）的患者的原发性肠神经内分泌肿瘤和局部淋巴结转移进行

切除，以防止肠系膜纤维化、小肠梗阻和痛苦的血管包绕征的日后发展。对于胰腺神经内分泌肿瘤患者，如果其肿瘤被认为有可能可以切除的，并且患者能够耐受手术的话，应尽可能考虑实施根治性的外科手术，哪怕已经出现了转移，包括局限于肝的转移。<sup>(47,51,53,54,57,60,63,66,71)</sup>

对于晚期/转移性肿瘤的管理，可以使用消融性或局部区域性的手术程序，如射频消融、激光诱导温热疗法、选择性的肝部经导管动脉栓塞、化学栓塞和选择性内部放疗等，通常与系统的医治联用。对任何尺寸的功能性经内分泌肿瘤，使用生长抑素类似物是标准的疗法。在一项前瞻性随机化安慰剂对照试验（PROMID 试验）中，长效奥曲肽制剂被用于小肠神经内分泌肿瘤，其抗殖的能力得到了确认。基于这些结果，在各种功能性和非功能性小肠

肿瘤（类癌瘤）中，推荐出于抗增殖的目的而使用生长抑素类似物，尤其是长效奥曲肽制剂。

系统细胞毒类药物治疗方案 - 如含有顺铂、依托泊苷、链唑霉素 (STZ) 和 5-氟尿嘧啶 (5-FU) 的联合方案 - 已经成为胰腺内分泌肿瘤的标准治疗，但对低增殖性的胃肠胰腺神经内分泌肿瘤的治疗价值有限。在一项对柔比星联用 5-氟尿嘧啶和链唑霉素联用 5-氟尿嘧啶进行对比的 II 期/III 研究中，与基于阿霉素的方案相比，后一组合改善了生存时间，研究结果提示，当认为化疗可作为某些类癌瘤患者的治疗选择时，可以考虑这种组合。分化不良的肿瘤大部分采用顺铂、奥沙利铂和依托泊苷联合化疗，而且通常是短程化疗。存在有一些证据表明，可使用卡铂来代替顺铂，伊立替康来代替依托泊苷，

而不会降低疗效。单一的回顾性试验表明，在胰腺神经内分泌肿瘤的治疗中，基于替莫唑胺的化疗在单独应用或与卡培他滨联用时，能带来较高的部分缓解率(40%-70%)，是有前景的方案。在使用铱90 和镭 177 标记的生长抑素类似物治疗有肝转移的神经内分泌肿瘤时，多肽受体靶向化疗 (PRRT) 得出了有前景的数据。生长抑素受体闪烁成像阳性的功能性和非功能性神经内分泌肿瘤均可考虑使用多肽受体靶向化疗，无论原发性肿瘤的部位如何。由于胃肠胰腺神经内分泌肿瘤对化疗的响应相对有限且不稳定，利用这些肿瘤的一些生物学特性（如血管质升高和对下游信号转导途径的抑制等），已经开发出了新的分子靶向治疗药物。上述部分药物，如哺乳动物雷帕霉素靶蛋白抑制剂依维莫司和多酪氨酸激酶抑制剂舒尼

替尼等，已经在近来的 III 期研究中得到了验证，产生了改变医疗实践的结果。

(47-50,52,54-56,59,62,65,67)

对于分化不良的内分泌癌，尚没有已经确立的二线疗法，但近期的回顾性研究已经证实了替莫唑胺单药或与卡培他滨联用(加入/不加入贝伐珠单抗)时的效果。静注 5-氟尿嘧啶或口服卡培他滨在与奥沙利铂或伊立替康联用时所产生的鼓舞人心的结果表明，这些方案在未来也可能成为一种治疗选项。 (60,70)

## 5.2 阿霉素 + 链脲霉素 <sup>(72,73)</sup>

|      |                          |              |        |
|------|--------------------------|--------------|--------|
| 阿霉素  | 50 mg/m <sup>2</sup>     | i.v. (大剂量输注) | d 1,22 |
| 链脲霉素 | 500 mg/m <sup>2</sup> /d | i.v. (大剂量输注) | d 1-5  |

每 6 周重复。

## 5.3 5-氟尿嘧啶 (5-FU) + 链脲霉素 <sup>(74,75)</sup>

|        |                          |              |       |
|--------|--------------------------|--------------|-------|
| 5-氟尿嘧啶 | 400 mg/m <sup>2</sup> /d | i.v. (大剂量输注) | d 1-5 |
| 链脲霉素   | 500 mg/m <sup>2</sup> /d | i.v. (短时间输注) | d 1-5 |

每 6 周重复。

5-氟尿嘧啶也可与亚叶酸一起输注给药。<sup>(75)</sup>

## 5.4 5-氟尿嘧啶 + 链脲霉素 + 顺铂 <sup>(76)</sup>

|         |                        |                |     |
|---------|------------------------|----------------|-----|
| 5-氟尿嘧啶* | 500 mg/m <sup>2</sup>  | i.v. (缓慢大剂量)   | d 1 |
| 链脲霉素    | 1000 mg/m <sup>2</sup> | i.v. (输注 2 小时) | d 1 |
| 顺铂      | 70 mg/m <sup>2</sup>   | i.v. (输注 2 小时) | d 1 |

每 3 周重复 (最多 6 个周期)。

\* 附加的亚叶酸输注。

## 5.5 舒尼替尼 <sup>(77)</sup>

|      |         |      |    |
|------|---------|------|----|
| 舒尼替尼 | 37.5 mg | p.o. | 每日 |
|------|---------|------|----|

直至肿瘤恶化或产生无法接受的毒性。

## 5.6 依维莫司 <sup>(78)</sup>

|      |       |      |    |
|------|-------|------|----|
| 依维莫司 | 10 mg | p.o. | 每日 |
|------|-------|------|----|

直至肿瘤恶化或产生无法接受的毒性。

## 6. 支气管肺神经内分泌肿瘤 <sup>(79-84)</sup>

支气管肺神经内分泌肿瘤 (BP-NET) 是一类来源于支气管肺上皮神经内分泌细胞的肿瘤。现行的 WHO 分类方法是根据肿瘤细胞的构造生长模式图案 (器官样

生长与小细胞扩散生长)、有丝分裂指数和是否存在坏死对支气管肺神经内分泌肿瘤进行分类的。

它包括四种组织学亚型：低级典型的类癌瘤 (TC)、中级非典型的类癌瘤 (AC) 和两种高级恶性肿瘤：大细胞神经内分泌肿瘤 (LCNEC) 和小细胞肺癌 (小细胞肺癌，见第二十九章)，它们的生物学特性差异很大。不到 5% 的支气管肺神经内分泌肿瘤患者会出现激素相关症状，如类癌瘤综合征、Cushing 综合征、肢端巨大症，和抗利尿激素分泌异常综合征 (SIADH)。(79,82,83)

#### 支气管肺神经内分泌肿瘤的分类<sup>(83)</sup>

| 组织学类型 | 坏死      | 有丝分裂计数     |
|-------|---------|------------|
| TC    | 缺位      | <2/10 HPF  |
| AC    | 聚焦存在    | 2-9/10 HPF |
| LCNEC | (广泛) 存在 | >9/10 HPF  |
| 小细胞肺癌 | (广泛) 存在 | >50/10 HPF |

HPF：高倍视野。

不幸的是，除小细胞肺癌外，目前尚没有关于肺神经内分泌肿瘤的大型 II 期和 III 试验发表。因此，尽管有若干种治疗手段可用于它们的治疗，但没有哪一种经过合理设计且样本充分的临床试验验证。当前，对典型和非典型的肺类癌患者而言，手术仍然是治疗选择之一，而且是唯一的治愈性方法；手术的原则是完全切除病灶并尽可能地保留正常的肺组织。对于典型的类癌瘤，外科手术所取得的 5 年和 10 年生存率均  $>90\%$ ，对于非典型的类癌瘤，则分别为 70% 和 50%。首选的手术技术是叶切除术或袖状切除术。除特定的病例外，应避免行肺切除术。大多数大细胞神经内分泌肿瘤有局部/全身扩散不适合进行手术切除，因为有局部/全身扩散。但在细胞神经内分泌肿瘤的早期，如果纵中取样未发现淋巴结转移，最好进行叶切

除术或肺切除，因为它们可能可以改善生存时间。对于有症状的局限性肿瘤，外部放疗是一种治疗选项，尤其是在不能进行外科手术时。一些报告显示，对于已完全切除的累及纵隔淋巴结的非典型类癌瘤，应考虑进行辅助治疗（化疗或放疗）。<sup>(79-83)</sup>

对于有可能进行外科切除的转移性肺类癌患者，细胞毒药物联合手术切除已经成为标准的治疗方法。研究人员已对几种化疗药物进行过研究，如阿霉素、5-氟尿嘧啶、达卡巴嗪、顺铂、依托泊苷、链唑霉素和卡铂，所报告的客观响应率为20%-30%。联合化疗通常采取基于铂类或基于链唑霉素的方案。对于典型的类癌瘤和非典型的类癌瘤，可用的化疗方案包括链唑霉素加5-氟尿嘧啶/阿霉素的组合。一项回顾性分析显示，接受基于铂类的新辅助疗法和/或辅助化疗治疗的已进行手

术切除的晚期大细胞神经内分泌肿瘤患者可能有生存优势，对这一患者人群应考虑这种治疗。在低度增殖的肿瘤中，有严重临床症状的功能性肿瘤可选择给予生长抑素类似物和  $\alpha$ -干扰素治疗。但在非功能性肿瘤的治疗中，生长抑素类似物的应用仍然是有争议的。新的药物，比如替莫唑胺、酪胺酸激酶抑制剂（如舒尼替尼）和哺乳动物雷帕霉素（依维莫司），已经表现出一定的临床活性，响应率达 10-15%。在生长抑素受体含量高的肿瘤患者中，可以选择使用肽受体靶向放免治疗。

总的来说，化疗的结果不太理想，而且迄今为止也没有任何随机研究可以用来指导支气管肺神经内分泌肿瘤的治疗。  
(79-84)

## 7. 甲状腺髓样癌 (85-106)

### 7.1 一般注意事项 (85-103)

甲状腺髓样癌 (MTC) 是一种不常见恶性肿瘤，由甲状腺产生降钙素的滤泡旁 C 细胞引起，占所有甲状腺癌的 5%-10%。甲状腺髓样癌病例大部分是散发性 (75%)，余下的 25% 则是遗传性的。几乎所有的遗传性甲状腺髓样癌患者均存在转染重排 (RET) 原癌基因突变，而散发性甲状腺髓样癌患者中仅有 30%-50% 存在转染重排 (RET) 基因突变。遗传性甲状腺髓样癌可能与 2 型多发性内分泌腺瘤 (MEN 2a 或 2b) 或一种被称为家族性甲状腺髓样癌的独特临床实体疾病有关，该临床实体疾病没有相关的综合征。在散发的病例中，M918T 体细胞性突变是最常见的，约 50%-85% 的患者有这一

变异。研究显示它是患者癌症缓解和生存的负面影响因子。<sup>(90,98,100,103)</sup>

外科手术是唯一可治愈甲状腺髓样癌的治疗，但只有 C-细胞增生和早期甲状腺髓样癌能够治愈。由于颈部淋巴结转移经常发生而且会在早期发生，因此甲状腺全切除术应伴随标准化的淋巴结清扫进行。然而，对淋巴结清扫的程度仍然存有争论。甲状腺髓样癌是一种罕见的疾病，对于发现有基因突变的患者，进行预防性外科手术是一种防止癌症出现的医疗标准。在晚期、转移或复发患者中，生长抑素类似物的治疗几乎未见到肯定的疗效，而化疗和放疗的疗效也较差。尽管在转移性 对 碘 剂 耐 药 甲 状 腺 癌 中，<sup>(90Y-DOTA)-TOC</sup> 治疗的反应似乎与患者长期的生存获益相关，但是放射性核素治疗的临床经验仍然有限。<sup>(93,97)</sup>

通过抑制转染重排基因和其它参与血管发生的受体酪氨酸激酶而起作用的靶向分子治疗药物在转移性或局部晚期甲状腺髓样癌的治疗中表现得大有前景，目前有多种药物正在研发之中，包括二磷酸莫特沙尼、阿西替尼、吉非替尼、索拉非尼和舒尼替尼等。初步的结果相当令人鼓舞，可以使 46-87% 的患者达到疾病稳定，毒性可耐受并且易于处理。由于凡德他尼（一种可抑制 VEGFR 2、VEGFR 3、RET 和 EGFR 多靶点抑制剂）在一项最近的 III 期研究表现出显著的优点，该药已获批用于有症状的或进行性甲状腺髓样癌成人患者的治疗。此外，卡博替尼（一种可抑制 VEGFR 1、VEGFR 2、肝细胞生长因子受体 MET、以及 RET 的口服药物）也表现出能够有效地治疗晚期甲状腺髓样癌，延长进行性甲状腺髓样癌患者

的无进展生存期。另外，最近发现，56% 的 RET 阴性的散发甲状腺髓样癌中有 H-RAS 突变，遗传性甲状腺髓样癌中有哺乳动物雷帕霉素靶蛋白（mTOR）细胞内信号发送通道的激活，这提示，附加的或替代的遗传事件对于甲状腺髓样癌的发病机理有其重要性。尽管近期对用于甲状腺髓样癌的靶向治疗药物所作的试验产生了鼓舞人心的结果，仍需要进一步的研究来找出能够促进治愈的新治疗药物或治疗药物组合。（85-89,91,92,94-96,99,101,102）

## 7.2 凡德他尼 <sup>(104,105)</sup>

|                   |        |      |    |
|-------------------|--------|------|----|
| 凡德他尼              | 300 mg | p.o. | 每日 |
| 直至疾病恶化或产生无法接受的毒性。 |        |      |    |

## 7.3 卡博替尼 (XL184) <sup>(106)</sup>

|                             |         |      |    |
|-----------------------------|---------|------|----|
| 卡博替尼                        | 140 mg* | p.o. | 每日 |
| * 游离碱基（如果以盐的形式给药，则为 175 mg） |         |      |    |

直至肿瘤恶化或产生无法接受的毒性。

## 8. 肾上腺皮质癌 (107-135)

### 8.1 一般注意事项 (107-129)

肾上腺皮质肿瘤 (ACT) 很常见，大部分为良、性的肾上腺皮质腺瘤 (ACA)。肾上腺皮质癌 (ACC) 是一种罕见的侵袭性内分泌恶性肿瘤，每年观察到的病例占人群比例为百万分之二。根据最流行的 Weiss 评分系统的九项标准，肾上腺皮质肿瘤被使用组织病理学方法分类为肾上腺皮质腺瘤或肾上腺皮质癌，这九项标准包括核级、有丝分裂速度、是否有坏死、扩散架构等等。肾上腺皮质癌的类型包括嗜酸瘤细胞性肾上腺皮质癌、粘液样肾上腺皮质癌和有肉瘤区的肾上腺皮质癌。高达 60% 患者的表现为类固醇激素过量，例如 Cushing 综合征或男性化、或腹部肿块效应，但越来越高比例的肾上腺皮质癌

患者（目前 >15%）初次诊断时是偶然发现的。（107,109,111,115,116,120,123,124）

由于肾上腺皮质癌的罕见性、异质性和对其发病机理缺乏全面的理解，在其治疗和预后研究方面几乎没有进展。对于局限性肾上腺皮质癌患者，手术完全切除是唯一可能治愈的治疗手段。对于肾上腺皮质癌，切除状态 (R0, R1, R2) 是一种主要的预后预测因素。事实上，切缘阴性无残余的完全切除 (R0) 是唯一可达到长期生存的方式。为能做到对局部晚期肾上腺皮质癌的 R0 切除，往往必须要割除（部分）相邻器官，如腔静脉壁、肝、脾、结肠、胰腺和/或胃。如果肿瘤已超出于肾上腺并且无法进行手术切除，ACC 的结果几乎总是死亡。大概有 25% 的患者在诊断时就已经存在远处转移了，而且绝大部分患者甚至在“根治性手术”后仍会出现远处转移。

局部晚期不能手术的肾上腺皮质癌患者和转移性肾上腺皮质癌患者的预后不佳，5 年总生存期 <15%。因此，并用系统治疗是合理选择。针对不可手术切除、切除不完全或转移性患者的内科治疗是基于 P-糖蛋白拮抗剂米托坦单药治疗，或者与依托泊苷、阿霉素和顺铂联合使用 (EDP-M 方案)，或者与链脲霉素 (SZ-M 方案) 合用作为一线治疗。近来发表的研究结果表明，与 SZ-M 方案相比，EDP-M 方案是更优的方案，患者的响应率和无进展生存时间显著更佳。对于不适合接受 EDP-M 方案治疗的患者，可使用 P-M 方案作为合理的替代。一项对肾上腺皮质癌得到根治性切除的大量患者进行的回顾性分析表明，米托坦辅助治疗能够延长无复发生存时间，米托坦正日益被用作辅助治疗。

(107,108,110,113,114,121,125-127,129)

希望在与肾上腺皮质癌这种致命疾病的斗争中取得进展的研究人员正迫切在寻找新的药品。目前，研究人员正在进行 II 期和 III 期试验（GALACCTIC 试验），对各种靶向药物，尤其是以评胰岛素样生长因子 (IGF) 信号发送途径为目标的靶向药物（西妥木单抗，OSI-906）在单独使用或与米托坦联用时对尽管接受了标准化疗但肿瘤仍有发展的肾上腺皮质癌患者的疗效进行评估。最近发现，转移性肾上腺皮质癌患者对西妥木单抗与哺乳动物雷帕霉素靶蛋白抑制剂西罗莫司的联用方案耐受良好，超过 40% 的患者取得了延长的疾病稳定时间。更多的以其它受体酪氨酸激酶为目标的药品，包括表皮生长因子 (EGF) 靶向药物帕妥珠单抗和厄洛替尼和成纤维细胞生长因子 (FGF) 靶向药物多韦替尼以及血管生成

抑制药物如阿西替尼、舒尼替尼、索拉非尼和瓦他拉尼等，已加入了临床研究和临床试验的行列。（112,117-119,122,125,128,129）

## 8.2 米托坦 (o,p'-DDD,Lysodren) (130-132)

米托坦 最大剂量 6 g/d p.o. 分 3 次口服，持续 2 个月  
需要进行血清浓度的药代动力学监测，浓度 >14 μg/ml 出现肿瘤缓解的机率较大。（<sup>131</sup>）为了避免由米托坦诱发的肾上腺功能不全，在开始米托坦治疗后的第 2 周开始口服氢化可的松（30-60mg/d）和氟氢可的松（50 mg/d）。

## 8.3 SZ-M (133)

|      |                         |      |          |
|------|-------------------------|------|----------|
| 链脲霉素 | 500 mg/m <sup>2</sup> d | i.v. | d 1-5 接着 |
|      | 1000 mg/m <sup>2</sup>  | i.v. | 每 3 周    |
| 米托坦  | 1000-4000 mg*           | p.o. | 每日       |

\* 根据耐受程度每日分 2-3 次服用。

## 8.4 EDP-M (114,134,135)

|      |                         |                |               |
|------|-------------------------|----------------|---------------|
| 阿霉素  | 20 mg/m <sup>2</sup>    | i.v. (大剂量输注)   | d 1,8         |
| 顺铂   | 40 mg/m <sup>2</sup>    | i.v. (输注 1 小时) | d 1,9 或 d 2,9 |
| 依托泊苷 | 100 mg/m <sup>2</sup> d | i.v. (输注 1 小时) | d 5-7         |

每 4 周重复（最多 6 个周期）。

|     |  |
|-----|--|
| 米托坦 | 最高 4 g/d p.o. 或按最大耐受剂量，持续至疾病恶化或出现严重毒性。 |
|-----|--|

## 或 (114)

|      |                          |      |       |
|------|--------------------------|------|-------|
| 阿霉素  | 40 mg/m <sup>2</sup>     | i.v. | d 1   |
| 依托泊苷 | 100 mg/m <sup>2</sup> /d | i.v. | d 2-4 |
| 顺铂   | 40 mg/m <sup>2</sup>     | i.v. | d 3,4 |

每四周重复

米托坦 连续口服给药，目标是达到 14-20 mg/l 的血药浓度。米托坦给药始于细胞毒类药物治疗启动前至少 1 周。

## 9. 嗜铬细胞瘤和副神经节瘤 (107,136-148)

### 9.1 一般注意事项 (107,136-147)

嗜铬细胞瘤 (PHEO) 是产生儿茶酚胺的神经内分泌肿瘤，由肾上腺髓质或肾上腺外副神经节的嗜铬细胞引起。在后一种情况下，更常用的术语是副神经节瘤 (PGL)。它们相对比较罕见，成人年发病率仅为百万分之 2-8。嗜铬细胞瘤和副神经节瘤在组织病理学、流行病学乃至分子病理性方面有共同的特性，但就其行为、侵袭性和转移可能而言也有许多差异，可以

为良性或恶性、散发性或家族性。根据最近的出版物，这些肿瘤有高达 30% 是基因遗传的。

目前已经鉴定的可以引起家族性肿瘤的生殖系细胞突变有导致 von Hippel-Lindau 综合征的 von Hippel-Lindau 基因突变、导致 2 型多发性内分泌腺瘤 (MEN2) 的 RET 基因突变、与 von Recklinghausen 病有关的神经纤维瘤 1 型基因突变、以及线粒体琥珀酸脱氢酶亚单位 B 和 D (SDHB,SDHD) 的编码基因突变。由于这些肿瘤过度分泌激素，经常会导致高血压，伴有潜在的灾难性后果，患者生存质量较差。<sup>(107,140,141,143,146,147)</sup>

嗜铬细胞瘤和分泌型副神经节瘤患者手术期间曝露于高浓度的循环系统儿茶色酚胺可造成高血压危象和心律失常。因此，所有的患者应在术前 10-14 天接受

术前准备。手术切除是嗜铬细胞瘤/副神经节瘤的主要治疗方法，而且大部分嗜铬细胞瘤手术选择的是经腹或经腹膜后途径的腹腔镜下肾上腺切除术。虽然内科治疗和手术技术的提高整体上改善了良性患者的预后，但是恶性肿瘤患者的预后仍然较差。转移性疾病的治疗策略旨在控制儿茶酚胺的过度分泌和患者的肿瘤负荷，但没有根治法。治疗选项包括观望政策、局部区域疗法、系统化疗和放射性药剂。目前除手术以外最好的辅助治疗是使用<sup>131</sup>I-标记的间碘苄胍(<sup>131</sup>I-MIBG)。但是，这种方法也很少是治愈性的。最有效的化疗方案似乎是CVD方案(环磷酰胺、长春花新碱和达卡巴嗪)，而且该方案还可用于转移性疾病的姑息治疗，主要起到缓解症状的效果。单用放射性核素治疗或者与化疗联合使用的效果，目前正在研究当

中。然而，由于这些疗法仅为姑息性的，应务必考虑患者的生存质量和个人喜好。对与嗜铬细胞瘤/副神经节瘤发生有关的分子途径的认识带动了新治疗选项的开发。诸如酪氨酸激酶、促分裂原活化蛋白激酶 (MAPK)、磷脂酰肌醇-3 激酶 (PI3K) 或缺氧性诱导因子抑制剂等药品的单用或联用代表了需在前瞻性临床试验中进行评估的新治疗策略。采用替莫唑胺和沙利氟联合治疗、舒尼替尼单药治疗、依维莫司治疗以及新型生长抑素类似物治疗已经显示出一些有希望的结果，而且很有可能会改善转移性嗜铬细胞瘤/副神经节瘤的预后。<sup>(107,136-139,141,142,144-146)</sup>

## 9.2 CVD<sup>(148)</sup>

|       |                       |      |       |
|-------|-----------------------|------|-------|
| 环磷酰胺  | 750 mg/m <sup>2</sup> | i.v. | d 1   |
| 长春花新碱 | 1.4 mg/m <sup>2</sup> | i.v. | d 1   |
| 达卡巴嗪  | 600 mg/m <sup>2</sup> | i.v. | d 1,2 |

每 3 至 4 周重复。

在 CVD 开始之前需要用药控制儿茶酚胺过量的症状，维持正常的血压和心率。

## 10. 垂体腺瘤<sup>(149-172)</sup>

垂体腺瘤是常见的中枢神经系统肿瘤，约占颅内肿瘤的 15%-20%。这些腺瘤大多都是良性的，通过分泌激素（泌乳素，导致女性闭经或溢乳、男性性欲下降；生长激素，导致肢端肥大症；促肾上腺皮质激素，导致 Cushing 综合征；促甲状腺素，导致甲状腺功能亢进）或抑制激素分泌（垂体功能减退）而产生症状。垂体腺瘤的发病主要与肿瘤的占位效应和/或分泌过量激素有关。<sup>(149,160)</sup>

**泌乳素瘤**（分泌泌乳素的垂体腺瘤）

是最常见的神经内分泌疾病类型，约占所有垂体腺瘤的 40%。通常男性所患的是大腺瘤（直径大于 1 cm），而女性则为微腺瘤。大的腺瘤通常需要进行治疗，而与之相反的是，微小腺瘤通常不需要治疗。对大多数泌乳素瘤患者来说，治疗的主要目的是抑制激素的过度分泌以及产生的临床症状、去除肿瘤而保留残余垂体的功能并尽可能地防止疾病的复发和进展。

目前关于泌乳素瘤患者的治疗选择包括观察、经蝶或经颅手术、传统或立体定向放疗以及采用多巴胺受体激动剂(DA)（比如溴隐亭、麦角乙脲、喹高利特和卡麦角林）进行内科治疗。这些药物被广泛地用于一线治疗，使得泌乳素的水平和排卵周期恢复正常。据报道卡麦角林是最有效的多巴胺受体激动剂，对溴隐亭或喹高利特无效的肿瘤经常会对卡麦角林

有效。新的数据表明，部分患者在催乳素水平正常化且肿瘤消失以后，可以停掉这些药物，这暗示可能患者不需要终生接受内科治疗。尽管如此，在有些病例中，可能会需要多种方式的治疗，包括外科手术、放疗或这二者合用。首选的手术方法是经蝶骨手术，通常用于不能耐受多巴胺受体激动剂或对多巴胺受体激动剂耐药的患者。催乳素瘤的神经外科治疗不如内科治疗有效，高催乳素血症常会复发。在原发性肿瘤的次全切除后，当出现术后激素分泌或肿瘤复发时，可考虑进行放疗。曾有报道称，在所有常规的治疗模式均失败后，替莫唑胺被用于难治性催乳素瘤的治疗。  
(149,153,158,161,164,165,171,172)

肢端巨大症是一种慢性疾病，特点是出现产生脑垂体生长激素 (GH) 的肿瘤、生长激素分泌过度、胰岛素样生长因子 1

(IGF-1) 水平升高，临床症状是肢端肥大。它与患者的疾病发病率和死亡率升高有关，尤其呼吸道和心血管疾病和恶性疾病。生长激素和胰岛素样生长因子 1 是用于诊断肢端巨大症和治疗期间评估疾病活动的经典生化参数。<sup>(149,167)</sup>

治疗可以使用外科手术、内科治疗和放疗，目标是使生长激素和胰岛素样生长因子-I 的过度分泌恢复正常、控制脑垂体肿瘤的占位效应、防止复发和改善病态。经蝶骨手术治疗是最主要的一线治疗方法，可使 42%-65% 的患者疾病缓解。现在有人提出，放疗 (RT) 可用于术后和/或内科治疗期间疾病活动持续的患者。最近，有人将立体定向放疗技术用于肢端巨大症患者，目的是治疗不那么正常的大脑，降低放疗的长期后果并改善疗效。现已发现，生长抑素类似物缓释制剂（奥曲肽长

效可重复剂型、兰瑞肽缓释剂和兰瑞肽凝胶) 可有效地改善很大比例患者的肢端巨大症症状和体征, 诱导 60%-80% 的患者的生长激素和胰岛素样生长因子 1 水平恢复正常。有证据表明, 当给予生长抑素类似物作为一线药物诱导治疗时, 患者出现临床显著的肿瘤缩小, 这种肿瘤体积缩小有助于改善随后的外科手术结局或改善因有风险而不可接受手术的患者的临床综合征, 而当在手术切除和/或放疗后使用这种药物时, 所观察到的肿瘤缩小患者则没有那么多。帕西瑞肽是一种新型多受体配体生长抑素类似物, 在治疗肢端肥大症方面具有较好前景。

由于大多数生长激素分泌型垂体瘤表达生长抑素受体亚型 sst(2) 和 sst(5), 而帕西瑞肽对 sst(1-3) 和 sst(5) 具有亲和力, 所以可能比对 sst(2) 有亲和力的奥

曲肽和兰瑞肽更加有效。培维索孟是目前唯一的生长激素受体拮抗剂，适用于对生长抑素类似物耐药的患者。近期研究表明，培维索孟和生长抑素类似物联合使用，在恢复胰岛素样生长因子 1 (IGF-1) 水平方面有显著疗效，超过 90% 的患者 IGF-1 水平恢复正常，而且该药可以通过控制生化指标而明显改善患者的生活质量。此外，使用生长抑素类似物的联合疗法在大约 20% 的患者中获得了临床相关的肿瘤尺寸缩小，而培维索孟单药疗法则未缩小脑垂体肿瘤的尺寸。近来有数据表明，培维索孟和多巴胺受体激动药卡麦角林的联合治疗比培维索孟或卡麦角林单药疗法在降低患者的 IGF-1 水平方面更有效（68% 的患者），值得进一步研究。

(150-152,154-157,159,162,163,166-170)

## 11. 梅克尔细胞癌 (173-186)

梅克尔细胞癌 (MCC；过去称作小梁癌) 是一种罕见的高度恶性的神经内分泌肿瘤，主要发生于皮肤的暴露部位。最近的证据指出梅克尔细胞癌起源于多能表皮干细胞。它主要发生在年老 (65 岁以上) 的白种人和免疫抑制的人群中，因此认为紫外线暴露和实体器官移植容易诱发该肿瘤的发生。除了皮肤癌外，患有梅克尔细胞癌的患者发生其它恶性肿瘤的风险增加，包括多发性骨髓瘤和非霍奇金淋巴瘤尤其是慢性淋巴细胞白血病。2008 年，在大概 80% 的梅克尔细胞癌肿瘤标本中发现了一种新描述的梅克尔细胞多瘤病毒，该病毒是首个被认为与人类肿瘤相关的多瘤病毒家族的成员。该病毒可能在梅克尔细胞癌的发病机制中起到了重要的作用，而且这可能就是构成免疫抑制

与该疾病发展相关联中缺失的一环。梅克尔细胞癌可能是各种皮肤恶性肿瘤中最致命的一种，其不断升高的发病率有可能令其在将来成为更大的麻烦。

(173,174,177,181,183-185)

通过早期诊断，并且联合手术、放疗和化疗，就可以取得最好的治疗效果。对于尚无转移的疾病，安全切缘为 3cm 的广泛手术切除是主要的治疗方法。来自病例分析和对病例分析的荟萃分析的数据表明，术后对原发部位和受累淋巴结进行辅助放疗能够使患者明显获益，主要表现在减少局部和区域复发，并且延长无疾病生存期。一般而言，目前的文献不支持在这些患者中使用化疗。如果患者的肿瘤不能切除、患者拒绝手术或不能耐受手术，那么就可以采用放疗作为局部控制的主要手段。

有史以来第一项前瞻性随机化试验的结果强烈提示，切除术后对局部淋巴结的系统辅助放疗和对瘤床的放疗对 I 期梅克尔细胞癌患者的疾病局部控制有益，尽管没有出现总生存期的获益。传统上，化疗在梅克尔细胞癌的治疗中用于复发性局部晚期和转移性疾病的缓解治疗和挽救性治疗。尽管梅克尔细胞癌被认为是一种对化疗敏感的肿瘤，但目前尚没有循证的标准化疗疗法。鉴于梅克尔细胞癌在组织学和免疫组化类型上与小细胞肺癌 (SCLC) 相似的事，成功用于治疗小细胞肺癌的化疗方案能够使 70% 的转移性患者出现肿瘤缩小。常用的方案包括蒽环类抗生素、抗代谢类药、博来霉素、环磷酰胺/异环磷酰胺、依托泊苷和铂类单独用药或联合用药。一些病例报告证实，在梅克尔细胞癌的治疗中，分子靶向药物如

伊马替尼和帕唑帕尼等具有引人注目的临床作用。最近对梅克尔细胞多瘤病毒的发现开辟了各种新的治疗途径，如使用具有抗病毒作用的干扰素类或开发免疫治疗策略等。早期报告提示，干扰素类，尤其是阿法干扰素和  $\beta$  干扰素，可作为梅克尔细胞癌的适当治疗药物，但需要进一步的研发。<sup>(175-182,184,186)</sup>

# 第三十三章 非黑色素瘤皮肤癌

## 1. 一般注意事项 (1-58)

非黑色素瘤皮肤癌 (NMSC) 是迄今为止在全球范围的高加索人群中最常见的恶性肿瘤，其发生率在过去数十年中急剧升高。两个主要的亚型，基底细胞癌 (BCC) 和皮肤鳞状细胞癌 (SCC) 分别占到所有非黑色素瘤皮肤癌病例的 75% 和 20%。太阳紫外线照射是非黑色素瘤皮肤癌最主要的致病因素。皮肤鳞状细胞癌与慢性长期的日光暴露有关，而基底细胞癌则与经常导致灼伤的强烈间断性暴露有关。此外，室内晒黑也显著促进了基底细胞癌和鳞状细胞癌的发生风险，当进行室内晒黑的年龄较轻时 (<25 岁)，风险更高。其它可增加非黑色素瘤皮肤癌发生机率的风险因素包括性别为男性、老年、(诱导性或获得性) 免疫抑制、人乳头状瘤病

毒 (HPV)、慢性感染和有性别差异的遗传性皮肤疾病。非黑色素瘤皮肤癌是实体器官移植接受者中最常见的癌症，可能有重大的疾病负担。疾病复发和转移的风险决定了非黑色素瘤皮肤癌是低风险还是高风险，而且这一风险特征影响在疾病治疗中疗法和专业模式的选择。低风险的肿瘤可由初级医生治疗，但高风险的肿瘤则应由经过皮肤肿瘤学专业训练的皮肤科医生或多学科小组进行治疗。<sup>(26,32,34,40,52,55)</sup>

基底细胞癌和鳞状细胞癌均使用美国癌症联合委员会 (AJCC) 推荐的 TNM 分期系统进行分期。<sup>(34)</sup>

## 皮肤基底细胞癌和鳞状细胞癌分期系统 (AJCC)。<sup>(34)</sup>

| 分期      | 肿瘤    | 淋巴结       | 远处转移   |
|---------|-------|-----------|--------|
| 第 0 期   | 原位性肿瘤 | 无局部淋巴结转移  | 无远处转移  |
| 第 I 期   | 肿瘤 1  | 无局部淋巴结转移  | 无远处转移  |
| 第 II 期  | 肿瘤 2  | 无局部淋巴结转移  | 无远处转移  |
|         | 肿瘤 3  | 无局部淋巴结转移  | 无远处转移  |
| 第 III 期 | 肿瘤 4  | 无局部淋巴结转移  | 无远处转移  |
|         | 任何肿瘤  | 局部淋巴结转移 1 | 无远处转移  |
| 第 IV 期  | 任何肿瘤  | 任何局部淋巴结转移 | 远处转移 1 |

非黑色素瘤皮肤癌最常见的类型是基底细胞癌。基底细胞癌是一种发生于表皮基底层、滤泡间上皮和毛囊的一种恶性肿瘤。大多数基底细胞癌都是初次发生，而且具有独特的组织学生长模式。该病通常是一种缓慢生长局部侵犯的肿瘤，而且远处转移非常罕见。考虑到该肿瘤远处转移的发生率低，所以基底细胞癌的治疗以局部控制为主，既可是手术性的，也可是非手术性的。尽管转移罕见，但如果不去治疗，基底细胞癌能够侵入局部，造成实质

性的组织病变。基底细胞癌的复发不常见，90% 的复发病例都发生在头颈部。  
(13,28,34,39,46)

手术切除或破坏仍然是目前的标准治疗方法，但如果肿瘤切除不完全的话复发率会很高。

用电脱水法进行刮除术是另一常见的手术治疗方法，但需要多个治疗周期，并且可能不能产生很令人满意的美容效果（如瘢痕和低色素）。莫氏显微手术的复发率较低，是侵袭性组织病理学亚型的原发性面部基底细胞癌和复发性基底细胞癌的首选治疗方法。作为替代方案，也可以考虑消融性冷冻手术、激光疗法（如二氧化碳和染料激光）、放疗、局部光动力学疗法（PDT）、以及免疫响应调节剂咪喹莫特局部治疗。  
(1,6,13,28,45,54,58)

对于某些非黑色素瘤皮肤癌，光动力学疗法是一种广泛使用的非侵入性治疗，可以治疗大面积和多处病变，具有出色的美容效果。按标准化方案进行的光动力学疗法在非过度角化的光化性角质化病、鲍恩病、浅表基底细胞癌和某些薄的结节状基底细胞癌的治疗中被证实有高的疗效，美容效果比常规的疗法要出色。该疗法通过注入光敏感性药物(如 5-氨基乙酰丙酸或甲基氨基酮戊酸盐)后用匹配光敏感药物吸收光谱波长的光照射来激活药物进行治疗。长期随访研究表明，光动力学疗法治疗浅表性基底细胞癌的疾病复发率与标准治疗相同，但对结节状基底细胞癌的持续疗效低于手术治疗。<sup>(4,8,37,38,44,47,50)</sup>

在一些国家，咪喹莫特 5% (每天一次，每周 5 天) 和 5-氟尿嘧啶 (5-FU) 乳膏 (每天两次，持续 3-6 周) 已被批准作

为治疗浅表性基底细胞癌的局部用药。总的来说，与安慰剂相比，咪喹莫特可以增加浅表基底细胞癌患者的临床和组织学清除率。对于出现边缘侵入的结节状基底细胞癌老年患者，当患者想避免进行更多的手术时，可以使用它。当用电脱水法进行刮除术后浅表基底细胞癌复发或术后在愈合不良的区域发生疾病时，也可使用咪喹莫特。一项前瞻性随机化对照试验的结果显示，5% 咪喹莫特霜剂可以用作莫氏显微手术的预治疗并能显著缩小原发性结节状基底细胞癌的肿瘤尺寸，还能减少手术缺损的大小。然而，局部使用咪喹莫特和 5-氟尿嘧啶治疗会导致很多的副反应，比如说红斑和疼痛。<sup>(19,20,33,51,53)</sup>

由于尚没有临床试验来指导播散性基底细胞癌的治疗，现行的疗法是以轶事性报告为基础的。多年来，含铂细胞毒类

药物化疗是主要的治疗方法。对基底细胞癌的生物学理解方面的进展已经导致了靶向疗法的开发。有报道采用诸如他扎罗汀、西多福韦、巨大戟醇二苯甲酸酯、羟苯磺酸钙、组蛋白去乙酰化酶抑制剂（如丙戊酸、伏立斯他）等其它药物来治疗BCC，但是需要进一步的研究来明确这些药物的疗效与不良反应。维莫德吉是一种强有力的选择性刺猬信号通路抑制剂，也是第一种在美国被批准的靶向药物（2012年），适应症是转移性基底细胞癌成人患者、术后复发的局部晚期基底细胞癌成人患者或不适宜接受手术或放疗的成人患者的治疗。

近期一项在晚期、复发和对既往治疗耐药的基底细胞癌和鳞状细胞癌患者中开展的前瞻性研究结果表明，一种阿法干

扰素和  $\gamma$  干扰素联合协同剂型具有安全性和有效性。<sup>(2,9,18,24,34,41,56)</sup>

光化性角质化病 (AK) 和鲍恩病 (原位癌) 可经过多步骤的癌进展阶段进展成皮肤鳞状细胞癌 (SCC)。光化性角化病是累计紫外线曝露的指示病，大多数侵入性鳞状细胞癌在初期会出现这种病变。鳞状细胞癌的生长可以是局部侵袭性的，但也有转移并导致一定致病率和死亡率的潜在风险。器官移植接受者 (OTR) 有更高的风险发生各种非黑色素瘤皮肤癌，包括鳞状细胞癌、基底细胞癌和癌前表皮萎缩 (原位癌/鲍恩病、光化性角质化病)，并经常发生多发性和侵袭性的肿瘤。研究显示，局部使用巨大戟醇二苯甲酸酯凝胶 2 到 3 天对于光化性角质化病的有效的现场治疗有效，并在最近被 FDA 批准用于这一适应症。<sup>(12,17,29,43,48,52,57)</sup>

大多数鳞状细胞癌病例是非侵袭性的小肿瘤，只需行切除术即可治愈。这些肿瘤的治疗有多种方法，大部分与基底细胞癌的治疗相同。冷冻手术破坏是光化性角质化病最常用的治疗方法。用电脱水法和刮除术进行物理破坏对过度角化病变的患者尤其有效。当患者有多发肿瘤时，需要考虑其它的治疗方法，包括用 5-氟尿嘧啶、双氯芬酸钠凝胶等非甾体类抗炎药、5% 咪喹莫特软膏和光动力治疗。

(7,10,21,27,30,42,54)

大多数原发性鳞状细胞癌患者的预后良好，但鳞状细胞癌可发展成晚期，到那时即无法以手术切除或放疗治疗。对于这些肿瘤，可用的治疗选项很少。常规化疗（如顺铂类联合化疗）有一些疗效，但化疗往往因为患者的年龄或并存病而被排除。由于表皮生长因子受体在鳞状细胞

癌中很常见，而且可能提示预后不良，所以接受西妥昔单抗可以作为有表皮生长因子受体表达的肿瘤的姑息性治疗。一项在未经过化疗、肿瘤不能切除的鳞状细胞癌患者中进行的 II 期临床试验显示，西妥昔单抗单药即可达到 69% 疾病控制率，值得进一步研究。其它以表皮生长因子受体为目标的靶向药物（如酪氨酸激酶抑制剂吉非替尼、厄洛替尼、拉帕替尼和卡奈替尼）在鳞状细胞癌的治疗中的作用仍有待探索。<sup>(11,15,25,36,41)</sup>

由于维甲酸类药物能调节细胞增殖并在若干临床研究中表现出疗效，在潜在的化学预防药物中，对它们的研究是最多的。尽管有很多文献研究是关于维甲酸类用于非黑色素瘤皮肤癌的化学预防方面的，但对于要使用的维甲酸药物的类型、剂量、预防治疗的持续时间、以及在持续

长时间的治疗中如何管理副作用等问题的准确详情仍未统一，无从比较。但想要取得好的结果，就必需要进行长期的治疗。口服或局部使用环氧合酶-2 (COX-2) 抑制剂来进行非黑色素瘤皮肤癌的化学预防显得比较有前景。一项随机化、安慰剂对照的 II-III 期临床研究表明，患有大量光化角化病的患者是非黑色素瘤皮肤癌的高危人群，环氧酶 2 抑制剂塞来昔布对这些患者而言是一种有效的非黑色素瘤皮肤癌化学预防药物。

其它药物(如鸟氨酸脱羧酶抑制剂  $\alpha$ -二氟甲基鸟氨酸单用或与其它药物联用)在预防皮肤癌方面也表现出有前景的结果，应进行进一步的研究。(3,5,14,16,22,23,31)

**表皮附件肿瘤**是一组少见的肿瘤，一般根据它们的附属器分化状态可以分为：外分泌型、顶分泌型、滤泡型和皮脂型。

这类肿瘤一般为良性，但也有恶性的类型。对这类肿瘤的治疗仍然相对缺乏足够的证据。<sup>(35,49)</sup>

## 2. 维莫德吉 (GDC-0449)<sup>(59)</sup>

维莫德吉 150 mg p.o. 每日

直到疾病进展、出现不可接受的毒性，或研究停止。

## 3. 梅克尔细胞癌

见第三十二章 11

# 第三十四章 骨肉瘤及其他恶性骨肿瘤

## 1. 一般注意事项 (1-71)

骨肉瘤尽管罕见，但仍然是相对最常见的原发性恶性骨肿瘤。五岁前的儿童很少诊断出该病，但其发病率随着年龄的增加而升高，直到青春期（在 15-19 岁的人群中发病率每年百万分之 8.2）。在这一主要的峰值后，发病率有所下降，但在 25 岁和 60 岁之间的个体中，发病率有一个平台期。第二个较小的发病率峰值出现于人生的第七个和第八个十年期间（在年龄 $>60$  岁的人群中，每年的发病率是百万分之 1.5-4.5%）；全世界都可以观察到骨肉瘤发病率的这一双峰分布模式。骨肉瘤通常发生在长肢骨的干骺端，最常见于膝盖周围。发生于中轴骨骼和颅面骨骼的病例主要出现在成人中。该病在高个的人中更常见，但未发现骨肉瘤有强烈的环境风

险因素。老年患者中的骨肉瘤常被视为可归因于骨骼佩吉特病肉瘤变形或一些其它良性骨病变的续发性肿瘤。在老年患者中，这种肿瘤更常发生于中轴位置和先前接受过辐照或经历过骨骼异常的区域。在所有的年龄，男性受影响的频率均比女性高。骨肉瘤通常是侵袭性非常强（高级别）的肿瘤，以侵袭、早期转移和高转移率为特点；在初次诊断时，约有 20% 的患者出现可由 X 线摄影检测出来的转移肿瘤。它们最常转移到肺部，但也有在骨内局部转移到其它部位的。从组织学的角度，骨肉瘤可分为三种类型：成骨母细胞型、软骨母细胞型、纤维母细胞型。此外，还有其它（罕见的）高度恶性的亚型，如远处血管扩张瘤和小细胞骨肉瘤。发生骨肉瘤的危险因素包括既往暴露于放射线或烷化剂、遗传性视网膜母细胞瘤、骨骼佩吉

特病（随着年龄增大更常见一些）以及生殖系突变，如 Li-Fraumeni 综合征和 Rothmund-Thomson 综合征。

(11,18,27,37,57,58,61,69,70,77)

尽管数据显示，五十岁以上的患者预后比年轻患者要差得多，但在骨肉瘤患者中，看起来诊断年龄不是预测总生存期 (OS) 或无疾病生存期 (DFS) 的独立变量。老年患者人群中的总生存期和无疾病生存期下降更有可能与诸如肿瘤坏死、肿瘤扩张和肿瘤位置等其它变量有关。<sup>(39,40,45)</sup>

根据恶性级别，骨骼表面的侵及范围，以及是否存在远处转移来对其进行分期。不良预后或预测因子包括近端肢体或轴向的肿瘤部位、肿瘤体积大、血清碱性磷酸酶或乳酸脱氢酶升高、出现转移、对术前化疗的组织学反应差以及年龄较大。现在已有各种新的技术(如 18F-氟脱氧葡萄

糖正电子发射断层摄影 (PET)、动态对比度增强计算机断层摄影或磁共振等) 可用来对患者进行更准确的分期并为肿瘤响应评估提供信息。 (6,27,30,69)

| 分期分组 (AJCC) - TNM 骨内瘤分类和分级 <sup>(69)</sup> |        |           |         |      |
|--|--------|-----------|---------|------|
| 分期   | 肿瘤     | 淋巴结       | 远处转移#   | 级别*  |
| 第 I 期                                      | A 肿瘤 1 | 无局部淋巴结转移  | 无远处转移   | G1,2 |
|  | B 肿瘤 2 | 无局部淋巴结转移  | 无远处转移   | G1,2 |
| 第 II 期                                     | A 肿瘤 1 | 无局部淋巴结转移  | 无远处转移   | G3,4 |
|  | B 肿瘤 2 | 无局部淋巴结转移  | 无远处转移   | G3,4 |
| 第 III 期                                    | 肿瘤 3   | 无局部淋巴结转移  | 无远处转移   | G3,4 |
| 第 IV 期                                     | A 任何肿瘤 | 无局部淋巴结转移  | 远处转移 1a | 任何 G |
|  | B 任何肿瘤 | 局部淋巴结转移 1 | 任何远处转移  | 任何 G |
|  | 任何肿瘤   | 任何局部淋巴结转移 | 远处转移 1b | 任何 G |

\* G1 = 分化良好； G2 = 分化适中； G3 = 分化不良；  
 G4 = 未分化 # 远处转移 1a = 肺；远处转移 1b = 其它远处部位

绝大多数患者表现为局灶期骨肉瘤，最常见的原发部位为股骨远端，胫骨近端和肱骨近端。局部控制对患者的生存至关重要。在过去 30 年里，随着基础医学和临床药物的发展，骨肉瘤的诊断和治疗有了极大的改善。如今，通过使用由新辅助系统综合化疗法和随后的局部手术治疗和术后化疗组成的多模式治疗方法，可以达到高达 50%-70% 的 5 年生存率。因此，（新）辅助化疗联合肿瘤手术全切除被视作经典的高级别肢体骨肉瘤的标准治疗方法。骨肉瘤外科手术的目标必须是完全切除肿瘤。以前，这种手术就是截肢，但是现如今，由于影像学、手术技术、生物医学工程的发展，以及新辅助化疗的应用，有超过 90% 的患者可以进行保肢手术切除及再重建术。放疗在局部治疗中的作用有限，适用于某些不适合手术切除

的患者。然而，现代的放疗技术（如增强放疗、质子束治疗或重离子治疗）使超大剂量的放疗成为可能，并与放疗一道为肿瘤部位无法手术（如脊柱和骨盆）或明确拒绝（不留肢体的）手术的骨肉瘤患者提供了一种现实的治疗方法选项。

(7,11,13,28,35,42,46,51,52,73,76)

目前使用的最有活性的化疗剂包括阿霉素、顺铂、高剂量叶酸拮抗剂(HD-MTX)联合亚叶酸支持和异环磷酰胺联用或不联用依托泊苷。有效的化疗方案就是基于这些药物组成的-通常化疗6-12个月，但是最理想的联合方案和最佳的治疗时程目前还有待于明确。剂量强化不能改善患者预后。年长的骨肉瘤患者(>40岁)的治疗选项更有限，因为高剂量叶酸拮抗剂在年长的患者中经常是高度有毒的(主要是非血液学的毒性)，其

代谢个体差异很大。大约有三分之一的患者尽管有足够的亚叶酸支持仍提前中断了诱导化疗。因此，在成人中常规使用的是阿霉素和顺铂的组合，这与欧洲骨肉瘤组 III 期试验中的非叶酸拮抗剂组一致。  
(4,5,8,9,12,26,27,29,31,32,46,50)

一项大型的 III 期试验（组间研究 0133）显示，向标准的多药化疗中加入非特异性免疫调节剂米伐木肽（化学名为胞壁酰三肽磷脂酰乙醇胺脂质体 [L-MTP-PE]，它是一种合成的亲脂性胞壁酰二肽类似物；胞壁酰二肽为卡介苗细胞壁的一种组成成分），可带来总存期的统计学显著获益。然而，在非转移性骨肉瘤患者中，无事件生存期没有改善。<sup>(2,3,47,56)</sup>

大约 15%-20% 的骨肉瘤患者存在可检出的转移性肿瘤，大多数转移（85%）发生在肺部，最常见的是在肺的周边。转

转移性骨肉瘤的治愈性治疗遵循与局灶性疾病相同的治疗原则，并且力争手术切除所有明确的转移灶，通常通过包括触诊全肺在内的开胸探查来完成。放射学检测到肺部转移具有临床重要性，因为它表明预后较差。在总生存期方面，与有肺部周边转移的患者相比，有中央肺部转移的患者预后非常差，即使接受手术治疗后也一样。约 30% 的原发转移性骨肉瘤患者以及超过 40% 的完成手术全切除的患者能够成为长期生存者。近期一项 III 临床研究的数据表明，在转移性骨肉瘤患者的治疗中，化疗基础上添加胞壁酰三肽磷脂酰乙醇胺脂质体 (L-MTP-PE) 可以改善患者的总体生存和无事件生存，从而使患者受益。

(17,22,25,27,35,47,48,53,64,65)

同样地，复发性骨肉瘤患者的预后较差。对这些患者采用了不同的治疗策略来

控制疾病和延长生存期。包括系统化疗和局部化疗在内的治疗选项有限，并且存有争议。在可行的前提下，手术切除仍然是晚期骨肉瘤的标准治疗方法。完全切除所有局灶性的复发或转移病灶对患者的生存而言至关重要。相对于手术治疗而言，二线化疗的作用目前还没有很好地明确，而且目前没有公认的标准方案。治疗时要考虑到既往的无疾病间期，可选择的药物通常包括异环磷酰胺，依托泊苷和/或卡铂。不能手术切除的部位可以采用放疗来缓解症状。最近，研究显示一种吡柔比星-顺铂化疗方案对难治性和复发性高级别骨肉瘤患者有活性且耐受良好，但仍需进一步的评估。<sup>(10,25,34,59,66,67)</sup>

总之，对于转移性或复发疾病的患者而言，需要有新的（靶向）治疗方法；目前有些正在进行临床研究，包括针对肺转

移的气溶胶治疗(粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子、顺铂、吉西他滨)、基因治疗、双膦酸盐(氨基二磷酸二钠和唑来膦酸)、Src 酪氨酸激酶抑制剂 AZD0530、抗胰岛素样生长因子 1 受体抗体 SCH717454 和 R1507、Wnt 通路抑制剂或分别靶向于 HER-2 和血管内皮生长因子的单克隆抗体曲妥珠单抗和贝伐单抗。最近的研究显示, Raf/MEK/ERK 信号通路的过度表达和异常激活有可能可调节骨肉瘤及其它恶性肿瘤中的肿瘤增殖、迁移和转移。

一项近期的 II 期试验显示, 35 名有复发性和不能切除的高级别骨肉瘤的患者在接受常规细胞毒性药物化疗后, 口服活性的多激酶抑制剂索拉非尼有令人鼓舞的效果, 中位无进展生存期和总生存期分别为 4 个月和 7 个月。索拉非尼是第

一个对骨肉瘤患者表现出活性的靶向治疗药物。<sup>(1,15,16,24,36,38,41,43,49,54,55,67,74)</sup>

患有骨盆或脊柱骨肉瘤的患者预后不良。尽管化疗加上手术能改善局部控制和总生存期，他们的预后仍较相同的临床试验中病灶在其它所有部位的骨肉瘤患者要差得多。骨盆骨肉瘤的治疗仍然具有挑战性，因为它们的位置、局部扩张和较大的尺寸使得难以做到以足够的切缘实现手术完全切除。手术技术（内半侧骨盆切除术）的改善有可能带来预后的改善，尽管许多患者仍然会有不能切除的肿瘤。如果不能进行边缘性切除，加用（以及术前）放疗可能会改善预后。需要改善手术或内科治疗方法，而骨盆骨肉瘤患者可能需要替代或实验性的疗法。<sup>(23,33,44,62,63,71,72)</sup>

软骨肉瘤是第二常见的骨骼梭形细胞肿瘤。它们是发生于软骨组织的恶性肿

瘤，包括四种主要的亚型：间充质细胞亚型、透明细胞亚型、传统亚型和去分化亚型。在大约一半的病例中，肿瘤发展下肢的大骨头，五分之一的病例在出现症状时为转移性的。除对化疗敏感、可以考虑用辅助化疗和新辅助化疗治疗的间充质细胞亚型外，软骨肉瘤根本上是耐常规放疗和化疗的。手术切除仍然是软骨肉瘤最主要治疗方法。手术切除的程度和辅助疗法是取决于病变的临床和组织学特点。对于中间级别和高级别的软骨肉瘤，理想的疗法是大范围的整块切除，而对于低级别的软骨肉瘤，广泛的病变内刮除术加上随后的局部辅助治疗（如：酚、粘固剂、冷冻疗法）已经显示出有前景的长期临床结果和满意的局部控制。放疗在软骨肉瘤治疗中的作用有限，但用于高度特定的病例或用于缓解症状时有可能是适宜的。据报

道，对于颅底和中轴骨骼未完全切除的软骨形成肿瘤，使用质子束放疗结局很好，可达到 80%-90% 的局部控制率。晚期、转移性的软骨肉瘤治疗则具有挑战性，因为常规化疗已被证实大多无效。然而，近期的一份病例报告率先显示，多靶向受体酪氨酸激酶抑制剂舒尼替尼对软骨肉瘤的治疗有益活性，可与质子束放疗安全地联合使用，值得进一步研究。<sup>(19-21,27,68,75)</sup>

**骨恶性纤维组织细胞瘤的治疗方法与骨肉瘤相同。**<sup>(14)</sup> 只有少量资料表明化疗对其它高分化骨梭形细胞内瘤有效。一项前瞻性研究表明，以阿霉素和顺铂进行化疗对转移性肿瘤有一定的疗效。<sup>(60)</sup>

对于骨肉瘤患者的诊断、内科治疗、手术治疗和总体护理而言，在一个综合性的癌症中心进行多学科的治疗是极其重要的。在这些癌症中心，通常是在针对儿

童、青少年和成人进行的大型协作组临床研究的框架下予以治疗的（如欧洲和美国骨肉瘤研究组 EURAMOS I 的国际性随机化研究，或多学科合作的德国、奥地利和瑞士骨肉瘤研究组的 COSS 研究）。<sup>(9,27,28)</sup>

## 2. Cooperative Osteosarcoma Study Group Study COSS-86<sup>(78,79)</sup>

|      |     |    |     |     |    |    |      |    |     |    |    |    |    |      |
|------|-----|----|-----|-----|----|----|------|----|-----|----|----|----|----|------|
| A    | M   | M  | I+P | I+P | S* | A  | M    | M  | I+P | M  | M  | A  | M  | M    |
| 第 1  | 3   | 4  | 5   | 8   | 10 | 11 | 13   | 14 | 15  | 18 | 19 | 20 | 22 | 23 周 |
|      | I+P | M  | M   | A   | M  | M  | I+P# | M# | M#  | A# |    |    |    |      |
| 第 24 | 27  | 28 | 29  | 31  | 32 | 33 | 36   | 37 | 38  | 周  |    |    |    |      |

\* =外科手术

# 对高风险患者追加

|     |                      |                 |       |
|-----|----------------------|-----------------|-------|
| A   |                      |                 |       |
| 阿霉素 | 45 mg/m <sup>2</sup> | i.v. (输注 30 分钟) | d 1,2 |

|        |                                       |      |     |
|--------|---------------------------------------|------|-----|
| M      |                                       |      |     |
| 叶酸拮抗剂* | 12000 mg/m <sup>2</sup> (最高 20000 mg) | i.v. | d 1 |

\* 用亚叶酸抢救法。

**I + P**

异环磷酰胺 3000 mg/m<sup>2</sup> i.v. (输注 1 小时) d 1,2  
采用硫乙磺酸泌尿系统保护

顺铂 120 mg/m<sup>2</sup> i.v. (输注 5 小时) d 3

### 3. 斯堪的纳维亚肉瘤研究组 XIV 方案<sup>(80)</sup>

|      | M   | M  | C+A | M              | M              | C+A            | S* | C+A | M  | M  | C+A | M  | M    |
|------|-----|----|-----|----------------|----------------|----------------|----|-----|----|----|-----|----|------|
| 第 0  | 1   | 2  | 4   | 5              | 6              | 9              |    | 11  | 13 | 14 | 15  | 17 | 18 周 |
|      | C+A | M  | M   | I <sup>#</sup> | I <sup>#</sup> | I <sup>#</sup> |    |     |    |    |     |    |      |
| 第 19 | 21  | 22 | 23  | 26             | 29             | 周              |    |     |    |    |     |    |      |

\* = 外科手术

# 对治疗响应不佳者追加。

**M**

叶酸拮抗剂\* 12000 mg/m<sup>2</sup> i.v. (输注 4 小时) d 1

\* 用亚叶酸抢救法。

**C + A**

顺铂 90 mg/m<sup>2</sup> i.v. (输注 48 小时) d 1 开始

阿霉素 75 mg/m<sup>2</sup> i.v. (输注 4 小时) d 3

**I**

异环磷酰胺 2000-2400 mg/m<sup>2</sup>/d i.v. (持续输注) d 1-5  
采用硫乙磺酸泌尿系统保护

## 4. Intergroup Study 0133 (56,81)

### 用药方案 A

|                       | C+D | M  | M  | C+D | M  | M  | S* | C+D | M  | M  | C+D | M  | M  |
|-----------------------|-----|----|----|-----|----|----|----|-----|----|----|-----|----|----|
| 第                     | 0   | 3  | 4  | 5   | 8  | 9  | 10 | 12  | 15 | 16 | 17  | 20 | 21 |
| 胞壁酰三肽（每周 2 次，持续 12 周） |     |    |    |     |    |    |    |     |    |    |     |    |    |
| D                     |     | M  | M  | D   | M  | M  |    |     |    |    |     |    |    |
| 胞壁酰三肽（每周 1 次，持续 24 周） |     |    |    |     |    |    |    |     |    |    |     |    |    |
| 第                     | 22  | 24 | 25 | 26  | 27 | 30 | 31 | 周   |    |    |     |    |    |

\* = 外科手术

### 用药方案 B

|                       | I+D | M  | M  | I+D | M  | M  | S* | C+D | M  | M  | I+D | M  | M  |
|-----------------------|-----|----|----|-----|----|----|----|-----|----|----|-----|----|----|
| 第                     | 0   | 3  | 4  | 5   | 8  | 9  | 10 | 12  | 15 | 16 | 17  | 20 | 21 |
| 胞壁酰三肽（每周 2 次，持续 12 周） |     |    |    |     |    |    |    |     |    |    |     |    |    |
| C+D                   |     | M  | M  | I+D | M  | M  | C  | I   | C  |    |     |    |    |
| 胞壁酰三肽（每周 1 次，持续 24 周） |     |    |    |     |    |    |    |     |    |    |     |    |    |
| 第                     | 22  | 24 | 25 | 26  | 27 | 30 | 31 | 32  | 35 | 38 | 周   |    |    |

\* = 外科手术

### C

|    |                       |                |     |
|----|-----------------------|----------------|-----|
| 顺铂 | 120 mg/m <sup>2</sup> | i.v. (输注 4 小时) | 1 次 |
|----|-----------------------|----------------|-----|

### D

|     |                      |                 |     |
|-----|----------------------|-----------------|-----|
| 阿霉素 | 75 mg/m <sup>2</sup> | i.v. (输注 72 小时) | 1 次 |
|-----|----------------------|-----------------|-----|

I

异环磷酰胺 1800 mg/m<sup>2</sup>d i.v. 持续 5 天  
采用硫乙磺酸泌尿系统保护

M

叶酸拮抗剂\* 12000 mg/m<sup>2</sup>(最大 i.v. (输注 4 小时) 1 次  
剂量 20000 mg)

\* 用亚叶酸抢救法。

### 胞壁酰三肽 (胞壁酰三肽磷脂酰乙醇胺脂质体)

L-MTP-PE 2 mg/m<sup>2</sup>\* i.v. \*

\* 每周给药两次, 从第 12 周开始, 持续 12 周。接着从第 24 周开始再给药 24 周。

\*\*如果未表现出生物学活性的迹象, 第 2 次胞壁酰三肽的剂量为 2 mg/m<sup>2</sup>, 可再增加 1 mg; 第 3 次的剂量为 2 mg/m<sup>2</sup>, 可再增加 2 mg。不允许再进一步调大剂量。

## 5. 欧洲骨肉瘤组 (EOI) <sup>(82-85)</sup>

阿霉素 25 mg/m<sup>2</sup>d i.v. (大剂量输注或输注 4 小时) d 1-3

顺铂 100 mg/m<sup>2</sup> i.v. (输注 4 或 24 小时) d 1

每 3 周重复(6 个周期; 其中 2 个为术前周期, 手术后有 4 个术后周期) <sup>(84)</sup>

## 6. 诊断时已为转移性肿瘤, (86) 例如

|       |                           |                |                       |
|-------|---------------------------|----------------|-----------------------|
| 依托泊昔  | 100 mg/m <sup>2</sup> /d  | i.v. (输注 1 小时) | d 1-5                 |
| 异环磷酰胺 | 3500 mg/m <sup>2</sup> /d | i.v. (输注 4 小时) | d 1-5<br>采用硫乙磺酸泌尿系统保护 |

3 周后重复, 粒细胞集落刺激因子支持 (始于 d 6)。提供标准化疗。

## 7. 挽救性治疗 (87-89)

### 7.1 异环磷酰胺 + 依托泊昔 (87)

|       |                           |                |                       |
|-------|---------------------------|----------------|-----------------------|
| 异环磷酰胺 | 3000 mg/m <sup>2</sup> /d | i.v. (输注 3 小时) | d 1-4<br>采用硫乙磺酸泌尿系统保护 |
|-------|---------------------------|----------------|-----------------------|

|      |                         |                |       |
|------|-------------------------|----------------|-------|
| 依托泊昔 | 75 mg/m <sup>2</sup> /d | i.v. (输注 1 小时) | d 1-4 |
|------|-------------------------|----------------|-------|

每 3-4 周重复 (2 个疗程)。

### 7.2 环磷酰胺 + 依托泊昔 (88)

|      |                        |                |                     |
|------|------------------------|----------------|---------------------|
| 环磷酰胺 | 4000 mg/m <sup>2</sup> | i.v. (输注 3 小时) | d 1<br>采用硫乙磺酸泌尿系统保护 |
|------|------------------------|----------------|---------------------|

|      |                              |                |       |
|------|------------------------------|----------------|-------|
| 依托泊昔 | 100 mg/m <sup>2</sup> (每日两次) | i.v. (输注 1 小时) | d 2-4 |
|------|------------------------------|----------------|-------|

3 周后重复 (2 个疗程)。

### 7.3 吉西他滨 + 欧洲紫杉醇 (89)

|       |                          |                 |       |
|-------|--------------------------|-----------------|-------|
| 吉西他滨  | 675 mg/m <sup>2</sup>    | i.v. (输注 90 分钟) | d 1,8 |
| 欧洲紫杉醇 | 75-100 mg/m <sup>2</sup> | i.v. (输注 1 小时)  | d 8   |

每 3 周重复。

# 第三十五章 卵巢癌

## 1. 一般注意事项 (1-89)

卵巢癌是世界上妇女中第九常见的癌症（不包括皮肤癌）和妇科癌症的主要死因。在世界范围内，工业化国家和北欧国家人口中的卵巢癌发病率较高，而第三世界国家的发病率则较低。卵巢癌的发病率随着年龄的增长而稳步提高，峰值出现于人生的第 7 个和第 8 个十年。据认为，90% 以上的卵巢癌发病于覆盖卵巢表面的上皮细胞或浆膜下层细胞，后一种情况更常见。上皮性卵巢癌不是一种单一的疾病，而是由一组不同的肿瘤组成，这些肿瘤可根据其特征形态和分子遗传特征进行分类。上皮性卵巢癌有四种主要的组织学亚型，每种均与女性生殖道中找到的某种上皮相似。大多数恶性卵巢肿瘤属于侵入性浆液类，接下来依次为子宫内膜样类、

透明细胞类和粘液癌类。移行细胞癌、混合性癌和未分化癌较少见。目前普遍认为反复排卵的过程导致卵巢上皮细胞基因损伤，最终导致易感个体发生卵巢癌。这就解释了为什么妊娠、哺乳、尤其是口服避孕药对女性具有保护作用，而激素替代治疗增加患卵巢癌的风险。若干风险因素被认为与卵巢癌相关，如肥胖症、爽身粉的使用和某些受胎药等，但没有哪种象不良生育史和生育生涯的持续时间与卵巢癌的相关程度更强。月经初潮早以及绝经年龄晚似乎也能增加卵巢癌的患病风险。有卵巢癌家族史的女性为高危人群，与某些遗传综合征（如 BRCA1/2 突变）有关。  
(4,14,33,37,60,64,69,70,74,78)

上皮性卵巢癌有两类：无痛性的 I 型肿瘤症状出现于早期，生长缓慢，耐常规化疗，但有可能对激素调控有响应；高度

侵袭性的 II 型肿瘤表现为乳头状、粒状的实体，几乎总是在晚期才出现症状，但对化疗有响应。一般而言，I 型肿瘤从基因角度看比 II 型肿瘤更稳定，并在特定的细胞类型中表现出独特的突变模式。II 型肿瘤的形态学和分子同质性更大，在基因上不稳定，出现 TP53 基因突变的频率非常高(>80% 的病例)。有 BRCA1 和 BRCA2 基因突变的遗传性卵巢癌属于 II 型肿瘤。<sup>(14,45)</sup>

#### I 型和 II 型上皮性卵巢癌的特征<sup>(45)</sup>

|       | I 型   | II 型                              |
|-------|---|-----------------------------------|
| 临床特征  | 怠惰的   | 侵袭性的                              |
| 组织学特征 | 低级别浆液型<br>低级别子宫内膜样型<br>透明细胞<br>粘蛋白                  | 高级别浆液型<br>高级别子宫内膜样型<br>未分化<br>癌肉瘤 |
| 分子特征  | KRAS、BRAF 基因,<br>ERBB2、PTEN 基因、<br>CTNNB1、PIK3CA 基因 | TP53、CCNE1 基因                     |

卵巢癌的分期应根据开腹探查所见并采用国际妇产科联盟(FIGO) 分期系统进行。<sup>(14,21)</sup>

## FIGO - 卵巢癌分期 (14,21)

### 分期 定义

#### I 肿瘤局限于卵巢

- A 肿瘤局限于一侧卵巢；未出现含恶性细胞的腹水。外表面无肿瘤；包膜完整
- B 肿瘤局限于双侧卵巢；未出现含恶性细胞的腹水。外表面无肿瘤；包膜完整
- C IA 或 IB 期一侧或双侧卵巢表面有肿瘤，包膜破裂，或在腹水或腹腔冲洗液中找到恶性细胞

#### II 肿瘤累及一侧或双侧卵巢，伴盆腔扩散

- A 病变扩散和/或转移至子宫和/或输卵管
- B 病变扩散至其它盆腔组织
- C IIA 或 IIB 期一侧或双侧卵巢表面有肿瘤，包膜破裂，或在腹水或腹腔冲洗液中找到恶性细胞

#### III 肿瘤累及一侧或双侧卵巢，伴组织病理学证实的盆腔以外的腹腔内种植和/或区域淋巴结转移。肝浅表转移等于 III 期。肿瘤局限于真骨盆，但组织病理学证实肿瘤扩散至小肠或网膜

- A 肿瘤大体所见局限于真骨盆，淋巴结阴性，但腹腔腹膜有镜下种植，组织病理学证实扩散至小肠或肠系膜
- B 一侧或双侧卵巢肿瘤有组织病理学证实的种植瘤，腹腔腹膜表面有腹膜转移，种植瘤直径不 >2 cm；淋巴结阴性
- C 腹膜转移超出盆腔，直径>2 cm，和/或区域淋巴结阳性

#### IV 肿瘤累及一侧或双侧卵巢伴有远处转移。如有胸水需找到瘤细胞。肝实质转移等于 IV 期

由于很大比例的上皮性卵巢癌是在晚期才出现症状，此时存活率已经很差，因此，为降低死亡率，早期发现（尤其是对于浆液亚型的癌症）很重要。根据一项大型随机研究，采用多手段联合筛查，如血清 125 (CA125) 的检测和超声检查，对早期发现卵巢癌似乎有效。此外，在多手段联合筛查中，人副睾蛋白 4 (HE4) 作为 CA125 的一种补充血清标记物，显示出可喜的前景。但今后还需证实这些筛查手段对患者生存的影响，因此，多种手段联合筛查还未成为早期发现卵巢癌的金标准。  
(14,54,79)

绝大部分卵巢癌患者对初始治疗有响应，包括减瘤术及术后含铂类和紫杉类的化疗。手术方式及术后化疗方案取决于肿瘤分期及其他临床病理科预后因素。  
(14,16,68,69)

## **早期患者 (FIGO 分期 I-IIa 期):**

由于缺乏有效的筛选手段，卵巢癌病例只有约 15%-25% 在早期得到诊断。这些病例多数可以用外科手术治愈，五年存活率为大约 90%。在治疗 FIGO I 期上皮性卵巢癌时，保留生育力的外科手术是一种治疗选项。无论肿瘤的级别如何，均可预期接受保留生育力的外科手术的妇女有与接受标准手术治疗的妇女相同的总生存期 (OS) 和无疾病生存期 (DFS)。对于使用辅助化疗治疗早期卵巢癌则仍有争论。一些研究显示，辅助化疗对所有级别的 FIGO Ic 和 IIa 期肿瘤和分化较差、粘连紧密和组织学为透明细胞亚型的 FIGO Ia/b 期患者有益，而组织学不是透明细胞亚型、分化良好并接受过良好手术（根据国际指南进行并进行盆腔和腹膜后评估）的 FIGO Ia/b 期患者则似乎未从化疗中

获益。因此，普遍认为至少这些病例可能可以不接受化疗，而是建议患者接受临床和器械随访。对于所有其它适于接受（辅助）化疗的（早期）患者，三个周期的卡铂和太平洋紫杉醇或六个周期的卡铂（联用或不联用太平洋紫杉醇）似乎比较适宜。

(1,7,14,25,38,39,45,55,60,87)

**晚期患者 (FIGO 分期 IIIb-IV 期)：**初始细胞减数外科手术（减瘤术）和基于铂类药物的辅助化疗已经成为晚期上皮性卵巢癌的标准治疗方法。目前推荐的标准辅助化疗方案为卡铂加太平洋紫杉醇，静脉内给药，每周 3 次，共六个周期，对于减瘤良好的患者，可获得最高可达 22 个月的中位无进展生存期最高可达 57 个月的中位总生存期。从采用不同化疗周期数的随机研究报告中可以看出，任何化疗周期数的生存优势均未超越六个

周期。向这一标准的卡铂/太平洋紫杉醇化疗方案中加入第三种细胞毒类药物的尝试对无进展生存期或总生存期均无影响，并造成毒性作用增加。最近对上皮性卵巢癌的一线疗法和维持疗法所作的研究显示，加入贝伐单抗（一种抗血管内皮生长因子（VEGF）的单克隆抗体）可以获益。美国妇科肿瘤学组（GOG）的 218 和 ICON 7 III 期试验显示，与单独使用卡铂/太平洋紫杉醇方案相比，卡铂/太平洋紫杉醇方案外加贝伐单抗治疗后以贝伐单抗维持治疗显著地延长了无进展生存期。基于这些研究，欧洲药物管理局在 2011 年十二月批准贝伐单抗与太平洋紫杉醇和卡铂联用，用于欧盟中晚期卵巢癌的一线治疗。（14,19,30,45,52,56,73）

目前，对新近诊断出的晚期卵巢癌的治疗还引入了新辅助化疗的概念。在这一

备选治疗方案中，一些晚期肿瘤患者的初始治疗包括三个周期的化疗，随后进行肿瘤细胞减灭术（间隔减瘤术），再进行三个周期的相同化疗。新辅助化疗的优点包括，肿瘤残留优化率升高、手术范围缩小、血液损失变少、致病率下降、住院时间缩短和生存质量改善。尽管对该疗法仍有争议，许多回顾性和前瞻性研究发现，新辅助化疗后的结局不亚于初次肿瘤细胞减灭术后的结局。

尤其是在有多种并存病的老年妇女中，积极的手术切除肿瘤这一选择显著受限，而新辅助化疗后进行间隔减瘤术可作为一种有价值的替代治疗方案。

(12,14,27,48,50,68,80,81,85,86,88)

手术达到满意减瘤和残余病灶较小的女性患者推荐使用腹腔内化疗（顺铂类）。它可以获得近 30% 的外科意义上的

完全缓解率，使小部分患者获得生存期的延长。腹腔内化疗有一些好于系统化疗的优点，包括良好的药物代谢动力学和最优的治疗时间安排。由于腹腔内化疗需要常规静脉治疗以外的器械和经验，并可能发生特有的副作用（如：导管堵塞、腹腔内感染和腹痛等），因此这一方法尚未得到广泛的接受。目前计划进行一项 III 期随机临床研究，对标准的静脉应用卡铂 + 太平洋紫杉醇方案与腹腔化疗进行对比，其中包括以卡铂代替顺铂。腹腔热灌注化疗 (HIPEC) 是另一种有前景的治疗选项。它可以改善整个腹膜表面对于化疗药物的曝露，利用的是细胞毒性药物的直接作用和温度升高对药物的增强效应。早期研究结果显示，对于晚期上皮性卵巢癌，在进行广泛的肿瘤细胞减灭术后进行腹腔热灌注化疗是可行的，可带来可接受的致病

率和死亡率。在不远的将来有待进行临床试验，以充分了解增加腹腔热灌注化疗是否能真正延长有腹膜扩散的原发性和复发性卵巢癌患者的存活期。

(3,17,23,32,35,40,48,52,55,75)

尽管在标准的一线减瘤术后进行铂类联合化疗的初始响应率可高达70%-80%，但由于卵巢癌的复发率高，因此需要进一步的治疗以控制疾病、缓解症状并维持患者的生存质量。对于初次手术后1年以上发生复发的患者，应该考虑再次手术切除复发肿瘤。<sup>(10)</sup> 在预测患者对二线治疗有响应的可能性时，患者完成一线治疗后到疾病复发之间的时间间隔是最重要的预测因子，当患者疾病复发时如何选择适当的化疗药物部分取决于这一“无治疗间隔期”。近期一项荟萃分析表明，卵巢癌初始治疗完成后继续维持化疗

能够改善无病进展期和总生存期，尤其是那些初始治疗后达到完全临床或病理学缓解的患者。<sup>(34)</sup> 然而，许多患者会在完成铂类联合化疗后 6 个月之内复发。尽管她们被认为对“铂类药物耐药”，但可能仍然需要进一步的化疗。在这种情况下，患者对常规的二线铂类药物和非铂类药物的响应率均不高，范围在 5% 和 15% 之间。对于这种情况，有证据苗头表明，可通过不按常规时间表来使用“剂量密集”的含铂类方案和不含铂类方案来增强化疗的活性，将响应率提高到 65%。<sup>(9,65)</sup> 对于复发间隔短的患者或复发第二次或更多的患者，应给予在这种情况下能表现出活性的替代细胞毒性药物，如贝伐单抗、拓扑替康、聚乙二醇阿霉素脂质体 (PLD)、吉西他滨和曲贝替定。

对于联合化疗是否优于单药治疗，目前尚无定论。联合化疗通常毒性较高，因此倾向于应用单药序贯化疗。放疗也有一定的姑息治疗效果。CALYPSO III 期试验在一线或二线治疗后超过 6 个月出现复发的对铂类药物敏感的卵巢癌患者中对 CD 方案（卡铂-聚乙二醇阿霉素脂质体）和 CP 方案（卡铂-太平洋紫杉醇）进行了对比。对 CD 方案的中位随访时间为 49 个月，研究显示，与 CP 方案相比，CD 方案延缓了疾病恶化，总生存期则相近。此外，对 CALYPSO 试验的子集分析结果表明，CD 方案的风险-效益特征好于 CP 方案，应考虑将其用作对铂类药物敏感的复发性卵巢癌患者的有效治疗选项。<sup>(2,6,13-15,26,29-31,41,44,46,53,57,58,63,66,77,84)</sup>

一些新的细胞毒类药物（包括帕妥匹隆、培美曲塞和环磷酰胺）和新的治疗手段

(如疫苗、单克隆抗体、酪氨酸激酶抑制剂、基因疗法和血管生成抑制剂)也在研究之中。此外，一些将聚乙二醇阿霉素脂质体与多聚(ADP-核糖)聚合酶抑制剂、三重血管激酶抑制剂和叶酸盐受体抑制剂联用的临床试验正在招募受试者或正在开发之中，有可能会进一步增强聚乙二醇阿霉素脂质体的治疗效果。

(5,6,11,18,20,24,29,31,43,47,51,52,59,61,67,72,82,83,89)

研究人员还探索了一种治疗策略，使用以亚临床肿瘤残余物为靶标的维持疗法来改善卵巢癌患者的存活时间。在晚期卵巢癌的维持治疗中，贝伐单抗是第一个能够改善无进展生存期的靶向化合物。但总生存期方面的数据尚未确定。尽管免疫疗法也是一种有效的治疗选项，但最近来自 MIMOSA III 期试验的数据表明，使用免疫促进剂阿巴伏单抗进行维持治疗并

没有延长第一次缓解后的卵巢癌患者的无复发生存期和总生存期。从而，对更有活性和可行的治疗药物的需求仍然很高。  
(8,56,62,71)

一半以上诊断出卵巢癌的患者年龄大于 65 岁。在接下来的数十年里，随着人口老龄化和预期寿命的延长，预计这一比例还会升高。年龄被认为是卵巢癌患者存活时间不佳的风险因素之一，常常会影响治疗计划。最近的 SEER 研究的数据估计，年龄大于 65 岁的患者更有可能有晚期卵巢癌（70% 对 55%），5 年存活率也更小（29.1% 对 55.9%）。与较年轻的患者相比，卵巢癌患者年纪越大，出现治疗药物毒性反应的可能性就越高，其接受标准癌症治疗的可能性就越小。因此，小心地权衡化疗药物的剂量、给药时间计划、

给药途径(静脉内 vs. 腹腔内)和时机(新辅助疗法或术后)至关重要。<sup>(22,27,28,36,42,49,76)</sup>

## 2. 一线化疗 <sup>(90-108)</sup>

### 2.1 太平洋紫杉醇 + 卡铂 <sup>(90-101)</sup>

|        |                             |                   |     |
|--------|-----------------------------|-------------------|-----|
| 太平洋紫杉醇 | 175 或 185 mg/m <sup>2</sup> | i.v. (输注 3 小时)    | d 1 |
| 卡铂     | AUC = 5-7.5                 | i.v.(输注 30-60 分钟) | d 1 |

每 3 周重复。

对于出现完全响应的患者，可以选择每 4 周增强一次 135 mg/m<sup>2</sup> 的太平洋紫杉醇，持续时间 ≤12 个月。<sup>(94)</sup>

每周加用 1 小时 40 mg/m<sup>2</sup> 的太平洋紫杉醇作为维持治疗，持续 24 周，未能显著地增加无复发间隔。<sup>(97)</sup>

### 或 <sup>(101)</sup>

|        |                      |                |            |
|--------|----------------------|----------------|------------|
| 太平洋紫杉醇 | 80 mg/m <sup>2</sup> | i.v. (输注 1 小时) | d 1, 8, 15 |
| 卡铂     | AUC = 6              | i.v. (输注 1 小时) | d 1        |

每 3 周重复 (6-9 个周期)。

### 2.2 太平洋紫杉醇 + 顺铂 <sup>(92,102-105)</sup>

|        |                       |                     |         |
|--------|-----------------------|---------------------|---------|
| 太平洋紫杉醇 | 135 mg/m <sup>2</sup> | i.v. (输注 3 或 24 小时) | d 1     |
| 顺铂     | 75 mg/m <sup>2</sup>  | i.v.(1 mg/min)      | d 1 或 2 |

每 3 周重复。

## 2.3 聚乙二醇阿霉素脂质体(PLD) + 卡铂 (99)

|     |                      |                 |      |
|-----|----------------------|-----------------|------|
| 卡铂  | AUC = 5              | i.v. (输注 30 分钟) | d 1  |
| PLD | 30 mg/m <sup>2</sup> | i.v. (输注 60 分钟) | d 1* |

每 3 周重复 (3 个周期)。肿瘤稳定或出现响应的患者再继续接受 3 个周期的治疗。

\* 卡铂输注完成以后。

## 2.4 太平洋紫杉醇 + 卡铂 + 贝伐单抗 (106,107)

|        |                       |      |     |
|--------|-----------------------|------|-----|
| 太平洋紫杉醇 | 175 mg/m <sup>2</sup> | i.v. | d 1 |
| 卡铂     | AUC = 6               | i.v. | d 1 |

每 3 周重复 (6 个周期), 联合

|      |          |      |     |
|------|----------|------|-----|
| 贝伐单抗 | 15 mg/kg | i.v. | d 1 |
|------|----------|------|-----|

每 3 周重复 (从第 2 到第 6 周期), 随后再进行 16 个为期 3 周的治疗周期或直到疾病恶化。第 1 个周期去掉贝伐单抗, 以降低伤口愈合并发症的风险。

或 (107)

|        |                       |      |     |
|--------|-----------------------|------|-----|
| 太平洋紫杉醇 | 175 mg/m <sup>2</sup> | i.v. | d 1 |
| 卡铂     | AUC = 5 或 6 i.v.      |      | d 1 |

每 3 周重复 (6 个周期), 联合

|      |           |      |     |
|------|-----------|------|-----|
| 贝伐单抗 | 7.5 mg/kg | i.v. | d 1 |
|------|-----------|------|-----|

每 3 周重复(5 或 6 个周期), 随后再进行 12 个为期 3 周的治疗周期或直到疾病恶化。如果化疗始于术后 4 周之内, 则在第 1 个周期去掉贝伐单抗, 以避免延误伤口的愈合。

## 2.5 卡铂 (96,108)

|    |           |                |     |
|----|-----------|----------------|-----|
| 卡铂 | AUC = 5-6 | i.v. (输注 1 小时) | d 1 |
|----|-----------|----------------|-----|

每 3 或 4 周重复。

## 3. 挽救性治疗 (109-140)

### 3.1 卡铂 + 太平洋紫杉醇 (109-111)

见第三十五章.2.1

### 3.2 太平洋紫杉醇 (112-118)

|        |                       |                     |     |
|--------|-----------------------|---------------------|-----|
| 太平洋紫杉醇 | 175 mg/m <sup>2</sup> | i.v. (输注 3 或 24 小时) | d 1 |
|--------|-----------------------|---------------------|-----|

每 3 周重复。

或 (116,117)

|        |                      |                |    |
|--------|----------------------|----------------|----|
| 太平洋紫杉醇 | 80 mg/m <sup>2</sup> | i.v. (输注 1 小时) | 每周 |
|--------|----------------------|----------------|----|

一个周期由 4-8 周治疗组成。

或 (118)

|        |                      |      |          |
|--------|----------------------|------|----------|
| 太平洋紫杉醇 | 80 mg/m <sup>2</sup> | i.v. | d 1,8,15 |
|--------|----------------------|------|----------|

每 4 周重复(持续 6-9 个周期或直到疾病恶化)。

### 3.3 拓扑替康 (115,119-125)

|      |                              |                         |       |
|------|------------------------------|-------------------------|-------|
| 拓扑替康 | 1.0-1.5 mg/m <sup>2</sup> /d | i.v. (输注 10 或<br>30 分钟) | d 1-5 |
|------|------------------------------|-------------------------|-------|

每 3 周重复（一项回顾性分析提示对于持续治疗超过 6 个周期无疾病恶化的患者有潜在的迟发疗效和生存获益）。<sup>(123)</sup>

### 3.4 聚乙二醇阿霉素脂质体 (PLD) <sup>(126-130)</sup>

|     |                           |                                     |     |
|-----|---------------------------|-------------------------------------|-----|
| PLD | 40(-50) mg/m <sup>2</sup> | i.v. (以 1 mg/min 的速<br>度输注或输注 1 小时) | d 1 |
|-----|---------------------------|-------------------------------------|-----|

每 4 周重复（直到疾病恶化或最多 1 年）。

### 3.5 聚乙二醇阿霉素脂质体 (PLD) + 卡铂 (131,132)

|     |                      |      |     |
|-----|----------------------|------|-----|
| 卡铂  | AUC = 5              | i.v. | d 1 |
| PLD | 30 mg/m <sup>2</sup> | i.v. | d 1 |

每 4 周重复。

### 3.6 聚乙二醇阿霉素脂质体 (PLD) + 曲 贝替定 <sup>(133)</sup>

|      |                      |                 |         |
|------|----------------------|-----------------|---------|
| PLD  | 30 mg/m <sup>2</sup> | i.v. (输注 90 分钟) | d 1, 接着 |
| 曲贝替定 | 30 mg/m <sup>2</sup> | i.v.            | d 1     |

每 3 周重复（直到疾病恶化或确认有完全响应）。

### 3.7 吉西他滨 (127,129)

吉西他滨  $1000 \text{ mg/m}^2$  i.v. (输注 30 分钟) d 1,8, (15)

每 4 周 (或 3 周) 重复。<sup>(129)</sup>

### 3.8 吉西他滨 + 卡铂 (134,135)

吉西他滨  $1000 \text{ mg/m}^2$  i.v. d 1,8

卡铂 AUC = 4 或 5 i.v. d1

每 3 周重复 (最多 10 个周期)。

### 3.9 吉西他滨 + 卡铂 + 贝伐单抗 (136)

贝伐单抗  $15 \text{ mg/kg}$  i.v. d 1, 接着

吉西他滨  $1000 \text{ mg/m}^2$  i.v. d 1,8

卡铂 AUC = 4 i.v. d 1

每 3 周重复 (最多 10 个周期)。

完成吉西他滨和卡铂治疗后，继续使用贝伐单抗直到疾病恶化或出现不可接受的毒性。

### 3.10 依托泊苷 (137)

依托泊苷  $100 \text{ mg/m}^2 \text{d}$  p.o. d 1-14

每 3 周重复 (直到疾病恶化)。

### 3.11 异环磷酰胺和包含异环磷酰胺的联合化疗 (138-140)

异环磷酰胺  $5000 \text{ mg/m}^2$  i.v. (输注 24 小时) d 1  
采用硫乙磺酸泌尿系统保护

每 3 周重复。

或 (139)

异环磷酰胺  $1000 \text{ mg/m}^2 \text{d}$  i.v. (持续输注) d 1-7  
采用硫乙磺酸泌尿系统保护

每 4 周重复。

异环磷酰胺 + 太平洋紫杉醇 (140)

异环磷酰胺  $1500 \text{ mg/m}^2 \text{d}$  i.v. (输注 1 小时) d 2-5  
采用硫乙磺酸泌尿系统保护

太平洋紫杉醇  $175 \text{ mg/m}^2$  i.v. (输注 3 小时) d 1

每 3 周重复。

### 4. 腹腔内化疗, (141,142) 例如

太平洋紫杉醇  $135 \text{ mg/m}^2$  i.v. (输注 24 小时) d 1 和  
 $60 \text{ mg/m}^2$  i.p. d 8

顺铂  $100 \text{ mg/m}^2$  i.p. d 2

每 3 周重复 (最多 6 个周期)。

或 (142)

|        |                       |      |        |
|--------|-----------------------|------|--------|
| 顺铂     | 100 mg/m <sup>2</sup> | i.p. | d 1    |
| 太平洋紫杉醇 | 120 mg/m <sup>2</sup> | i.p. | d 8,14 |

最后一次太平洋紫杉醇腹腔内化疗后 4 周开始静脉化疗。

## 5. 输卵管癌

### 5.1 一般注意事项 (21,143-153)

原发性输卵管癌是一种非常罕见的肿瘤，约占所有妇科癌症的 0.3% - 1.8%。肿瘤侵入输卵管壁的深度和输卵管伞端是否存在癌瘤（即使没有侵入）是这一疾病的重要预后指标。具有乳头特征的输卵管腺癌是原发输卵管癌最常见的组织学类型 (>90%)。

鉴于临床表现的相似性，输卵管癌的分期方法和治疗策略与卵巢癌相同（见第三十五章 1）。然而，原发性输卵管癌与卵巢癌还是有一些差别的，前者早期病例较多，生存率略高，且易扩散至盆腔外区域。

和淋巴结。

任何期别的输卵管癌均应选择手术治疗，手术方式包括经腹全子宫切除术，双侧输卵管和卵巢切除术，大网膜切除术，选择性盆腔和腹主动脉旁淋巴结切除术。对于早期高危患者和未再行全面手术分期的早期低危患者，可以考虑给予单药卡铂化疗。晚期患者应予铂类-紫杉类联合化疗。一项回顾性病例对照研究表明，晚期原发性输卵管癌应用卡铂和太平洋紫杉醇联合化疗的生存情况与卵巢癌相似。对持续性/复发性肿瘤的二线治疗应该根据无铂类治疗间期的长短来进行选择。二次肿瘤细胞减灭术仅限于严格选择的局灶性，晚期复发患者。

# 第三十六章 胰腺癌（外分泌性）

## 1. 一般注意事项 (1-76)

胰腺癌是欧洲第七常见的肿瘤和造成癌症相关死亡排名第五的病因。胰腺癌根据所起源的组织类型，可以分为外分泌肿瘤或内分泌肿瘤（参见第三十二章 5）。约 95% 的胰腺癌发生在胰腺外分泌腺。外分泌胰腺癌是一种极度侵袭性的恶性肿瘤，特点是广泛侵犯、早期转移和明显恶液质，预后很差。新诊断为胰腺癌的病例数与死亡率重叠，1 年和 5 年生存率分别为 25% 和低于 5%。其发病率随着年龄增长而增加，大多数病例是在 65 岁以后诊断出来的。研究已经发现了该病的一些风险因素，包括吸烟、种族、性别、糖尿病、醇摄入、肥胖症、诸如消耗过多的加工肉类等饮食因素和胰腺癌家族史。

(5,22,31,38,41)

已建立的胰腺癌分期系统是由美国癌症联合委员会 (AJCC) 的 TNM 委员会/国际抗癌联盟 (UICC) 制订的。肿瘤的分期显著影响患者的预后和治疗策略。

(31,60,72)

| AJCC 胰腺癌分期 (31,60,72) |           |               |        |   |
|-----------------------|-----------|---------------|--------|---|
| 分期                    | 肿瘤        | 淋巴结           | 远处转移   | 特性                                      |
| 第 0 期                 | 原位性<br>肿瘤 | 无局部淋<br>巴结转移  | 无远处转移  | 原位癌                                     |
| 第 I 期                 | A 肿瘤 1    | 无局部淋<br>巴结转移  | 无远处转移  | 肿瘤限于胰腺内，<br>最大直径≤2 cm。                  |
|                       | B 肿瘤 2    | 无局部淋<br>巴结转移  | 无远处转移  | 肿瘤限于胰腺内，<br>最大直径>2 cm。                  |
| 第 II 期                | A 肿瘤 3    | 无局部淋<br>巴结转移  | 无远处转移  | 肿瘤扩散至胰腺<br>外，但未累及腹腔<br>干或肠系膜上的<br>动脉。   |
|                       | B 肿瘤 1-3  | 局部淋巴<br>结转移 1 | 无远处转移  | 局部淋巴结转移。                                |
| 第 III 期               | 肿瘤 4      | 任何局部淋<br>巴结转移 | 无远处转移  | 肿瘤累及腹腔干<br>或肠系膜上的动<br>脉（不能切除的原<br>发性肿瘤） |
| 第 IV 期                | 任何<br>肿瘤  | 任何局部淋<br>巴结转移 | 远处转移 1 | 远处转移。                                   |

从分子、病理学和临床水平看，胰腺癌是一种异质性疾病。患者对治疗的响应和结局取决于许多因素，包括其癌症的生物学、其体力状态以及他们疾病恶化模式。胰腺癌唯一能够根治的治疗手段是根治性外科手术。这一方法适合疾病处在早期的患者，主要是 I 期和一些 II 期患者。然而，仅有 10-20% 胰腺癌患者可以进行治愈性手术切除。手术的主要目标是 R0 切除。如果肿瘤发生于胰头，部分胰管十二指肠切除术是首选治疗方法。胰腺体或胰腺尾的癌症通常使用远端胰腺切除术治疗，在有些情况下需要全胰脏切除术。术中和围手术期治疗的改善能够降低胰管十二指肠切除术的死亡率，并使 5 年生存率提高到 20%。切除术切缘阳性、肿瘤分化不良、大肿瘤和淋巴结转移阳性均预示预后不良。<sup>(31,43,51,60,72,73)</sup>

然而，大多数患者在切除了有转移的胰腺癌后出现复发，人们日益认识到，在癌症发生期间，许多胰腺癌在相当早就出现转移了。因此，诸如化疗或化放疗（吉西他滨或 5-氟尿嘧啶 [5-FU]/亚叶酸，伴或不伴放疗）等对于有可切除肿瘤的患者可能有用。单机构的研究结果表明：在相似特征的患者中，与单纯手术和手术加辅助化疗相比，术前新辅助化疗有更好的疗效。但是，根据可获得的资料，这些证据尚不足以得出定论。最优的新辅助疗法策略仍处在研究之中，目前在欧洲尚没有新辅助化放疗的标准方案。对于接受以治愈为目的的胰腺切除术的患者，推荐采用辅助治疗，通常对刚从外科手术恢复(1-2 个月) 的患者给予辅助治疗。辅助治疗以吉西他滨或 5-氟尿嘧啶/亚叶酸化疗为基础，伴或不伴放疗。在北美，化放疗后进行化

疗被认为是最优的疗法，而在欧洲，现行的标准疗法是化疗。尽管随机化对照试验已经证明手术切除后辅助疗法的生存获益，但目前尚没有公认的标准治疗方法。包括新辅助治疗在内的更积极的治疗策略已经表明能够提高患者的长期生存。由于没有记录表明，对于肿瘤很明显可切除的患者，新辅助治疗比辅助疗法更好，而有强烈的证据存在表明辅助疗法可提高生存，大多数治疗中心使用辅助疗法而把新辅助治疗保留用于边缘可切除的疾病患者。为改善可治愈胰腺癌患者的长期生存，需要对如何获得更佳的局部手术控制，围手术期的局部治疗和更有效的系统性辅助治疗进行深入的研究。

(3,8,12,21,23,30,39,40,45,46,55,56,60,61,65,70,71)

对于局部恶化病变不能切除者，最佳治疗方法尚不明确。随机研究荟萃分析发

现，联合使用化疗和外照射治疗和单独使用化疗相比，患者生存时间延长。而化放疗接着再进行化疗和单独化疗相比，并没有获得生存优势。首选化疗药物是吉西他滨或 5-氟尿嘧啶，但最佳方案仍未知。一项回顾性分析的结果显示，局部晚期胰腺癌的新辅助治疗可带来客观的病理学响应，但这并不能显著地改善切除术后的患者生存率。<sup>(4,7,27,32,34,35,37,59,66,67,76)</sup>

对于转移性胰腺癌，化疗比最佳支持治疗有明显生存优势，标准的治疗药物已经从 5-氟尿嘧啶转变为吉西他滨。<sup>(57,60)</sup>然而，单独应用吉西他滨的效果并不令人满意。为提高治疗效果，许多随机临床试验研究了吉西他滨联合另一种作用机制不同的药物，例如铂类似物（顺铂、奥沙利铂）、氟嘧啶类(5-氟尿嘧啶、卡培他滨、S-1)、依托泊苷、伊立替康、欧洲紫杉醇、

培美曲塞，雷替曲塞或依沙替康。  
(1,16,42,47,49,50,55,57,63,66,69) 对比较吉西他滨联合其他细胞毒药物和吉西他滨单药治疗效果的随机试验进行荟萃分析的结果表明，吉西他滨联合奥沙利铂或卡培他滨治疗比吉西他滨单药治疗有生存获益。  
(6,29,32,66,74)

吉西他滨联合厄洛替尼（口服人表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂）和吉西他滨单药治疗相比，延长了生存时间，因此成果具有突破性而得到了美国和欧洲官方批准。然而，目前没有证据支持在胰腺癌治疗中使用任何其它生物药物，包括西妥昔单抗、贝伐珠单抗或其它血管发生抑制剂。一项最近的 III 期试验 (PRODIGE 4/ACCORD 11) 使用了 5-氟尿嘧啶、伊立替康和奥沙利铂 (FOLFIRINOX) 的组合，结果显示

FOLFIRINOX 组的响应率为 31.6%，中位生存时间为 11.1 个月，1 年生存率为 48.4%。这一组合还延迟了生存质量的恶化。尽管 FOLFIRINOX 方案比吉西他滨毒性更大，但该方案显著改善了 IV 期胰腺癌患者的总生存率，可以考虑作为体力状态良好（0 分或 1 分）的  $\leq 75$  岁的患者的新型治疗选择。这些数据支持开发基于氟化嘧啶而不含吉西他滨的一线用药方案，包括使用某些靶向药物的用药方案。在一项近期的回顾性分析中，研究者在晚期胰腺癌患者中观察到吉西他滨、欧洲紫杉醇和卡培他滨的三药方案有显著的生存获益。未接受过化疗的转移性胰腺癌患者和局部晚期胰腺癌患者分别获得了 11.3 个月和 25.0 个月的中位生存时间，该组合值得在这一患者人群中开展进一步的研究。<sup>(13,14,17,18,28,58,68)</sup>

根据目前可用数据，越来越多的证据表明，挽救性化疗对某些患者具有临床和生存获益。然而，对于胰腺癌没有标准的二线治疗存在，因为许多患有晚期胰腺癌的患者对这样的用药方案产生耐药太快了。最近几年许多试验研究了针对受过吉西他滨预治疗的患者的不同治疗方案。在 CONKO-003 试验中，使用吉西他滨一线疗法治疗失败患者如果接受奥沙利铂、氟尿嘧啶和亚叶酸联用方案（OFF 方案），其总生存期优于只接受氟尿嘧啶和亚叶酸的患者。其他治疗选择包括 XELOX(卡培他滨联合奥沙利铂)，该方案似乎和 OFF 方案的治疗效果类似。<sup>(2,9,11,52,72,75)</sup>

到目前为止，胰腺癌的分子靶向治疗似有前景，越来越多的新靶向药物处于临床开发中，但并没有表现出优于标准化疗方案的令人信服的疗效。对多种小分子酪

氨酸激酶抑制剂和单克隆抗体的研究目前正在进展之中。在越来越多的免疫治疗药物中，GV1001 抗端粒酶疫苗引起了人们的兴趣。针对促有丝分裂通路的靶向药物，包括 Ras、MEK/ERK、Src、PI3K/Akt、mTOR、Hedgehog 和 NF-κB，针对组蛋白脱乙酰基酶、多聚(ADP-核糖)聚合酶、热休克蛋白 90 的药物，其他药物 β-拉帕醌和以组织缺氧为目标的药物 TH-302，也有进一步开发的前景。

(10,15,19,24,33,36,43,44,48,53,54,57,62)

姑息疗法是胰腺癌患者的一种重要治疗策略，被用于多种症状的治疗，如疼痛、黄疸、肠梗阻、体重下降、胰腺功能不全、以及肿瘤相关的心理抑郁。

目前最常用的姑息疗法是内镜胆管支架植入术、外科胆道旁路手术联合或不

联合胃空肠吻合术。重度疼痛患者通常口服吗啡缓解疼痛。(20,25,26,60,64)

## 2. 单药化疗 (16,77-81)

### 2.1 吉西他滨 (16,77-80)

吉西他滨  $1000 \text{ mg/m}^2$  i.v. (输注 30 分钟) d1\*或 d1,8,15\*\*

\* 每周一次，7 周后停 1 周；然后每周 1 次，3 周后停 1 周。  
(77-79)

\*\*每 4 周重复（直到疾病恶化或出现不可接受的毒性）。(80)

### 2.2 5-氟尿嘧啶/亚叶酸 (81)

5-氟尿嘧啶  $425 \text{ mg/m}^2$  i.v. (大剂量输注) d 1-5, 接着,

亚叶酸  $20 \text{ mg/m}^2$  i.v. (大剂量输注) d 1-5

每 4 周重复（6 个周期的辅助治疗）。

## 3. 联合化疗 (17,82-90)

### 3.1 吉西他滨 + 顺铂 (82)

吉西他滨  $1000 \text{ mg/m}^2$  i.v. (输注 30 分钟) d 1,15,

顺铂  $50 \text{ mg/m}^2$  i.v. (输注 1 小时) d 1,15

每 4 周重复。

## 3.2 吉西他滨 + 卡培他滨 (83,84)

|      |                        |                 |        |
|------|------------------------|-----------------|--------|
| 吉西他滨 | 1000 mg/m <sup>2</sup> | i.v. (输注 30 分钟) | d 1,8, |
| 卡培他滨 | 650 mg/m <sup>2</sup>  | p.o.<br>(每日两次)  | d 1-14 |

每 3 周重复。

## 或 (84)

|      |                        |                 |           |
|------|------------------------|-----------------|-----------|
| 吉西他滨 | 1000 mg/m <sup>2</sup> | i.v. (输注 30 分钟) | d 1,8,15, |
| 卡培他滨 | 830 mg/m <sup>2</sup>  | p.o.<br>(每日两次)  | d 1-21    |

每 4 周重复 (直到疾病恶化或出现不可耐受的毒性)。

## 3.3 吉西他滨 + 奥沙利铂 (85-87)

|      |                        |                  |     |
|------|------------------------|------------------|-----|
| 吉西他滨 | 1000 mg/m <sup>2</sup> | i.v. (输注 100 分钟) | d 1 |
| 奥沙利铂 | 100 mg/m <sup>2</sup>  | i.v. (输注 2 小时)   | d 2 |

每 2 周重复。

## 3.4 吉西他滨 + 厄洛替尼 (88-90)

|      |                        |                 |         |
|------|------------------------|-----------------|---------|
| 吉西他滨 | 1000 mg/m <sup>2</sup> | i.v. (输注 30 分钟) | 每周一次*   |
|      | 2000 mg/m <sup>2</sup> | i.v. (输注 90 分钟) | 每周两次**  |
| 厄洛替尼 | 100 mg/d               | p.o.            | 每日一次*** |

\* 在第 1 个周期 (8 周) 中, 治疗 7 周, 然后停 1 周;  
接着所有的 4 周周期在 d 1,8,15 给药。

\*\* 至少连续治疗 12 个疗程 (6 个周期)。

\*\*\*直到疾病恶化或出现不可耐受的毒性。

## 3.5 FOLFIRINOX (17)

|        |                        |                 |        |
|--------|------------------------|-----------------|--------|
| 亚叶酸    | 400 mg/m <sup>2</sup>  | i.v. (输注 2 小时)  | d 1    |
| 奥沙利铂   | 85 mg/m <sup>2</sup>   | i.v. (输注 2 小时)  | d 1    |
| 伊立替康   | 180 mg/m <sup>2</sup>  | i.v. (输注 90 分钟) | d 1 接着 |
| 5-氟尿嘧啶 | 400 mg/m <sup>2</sup>  | i.v. (大剂量输注)    | d 1 与  |
|        | 2400 mg/m <sup>2</sup> | i.v. (输注 46 小时) | d 1,2  |

每 2 周重复 (如果有响应, 持续 6 个月)。

## 4. 化放疗 (91-94)

### 4.1 吉西他滨 + 放疗 (91-93)

|  |                       |                 |      |
|--|-----------------------|-----------------|------|
| 吉西他滨   | 400 mg/m <sup>2</sup> | i.v. (输注 30 分钟) | d 1, |
| 每周一次, 治疗 4 周, 结合外放射治疗, 总剂量 30 Gy (每次 3 Gy, 周一至周五, 持续 2 周, 在给予首剂吉西他滨的 48-72 小时后开始)。 |                       |                 |      |

或 (93)

|   |                       |                    |      |
|---|-----------------------|--------------------|------|
| 吉西他滨  | 600 mg/m <sup>2</sup> | i.v. (输注 30-60 分钟) | d 1, |
| 放疗期间每周一次, 放疗总剂量 50.4 Gy (每周 5 天, 每天一次, 每次 1.8 Gy, 在 5.5 周里分 28 次放疗, 放疗 39.6 Gy 后可酌情减少; 放疗始于首剂吉西他滨接着)。 |                       |                    |      |

## 4.2 吉西他滨 + 5-氟尿嘧啶 + 放疗 (94)

吉西他滨 200 mg/m<sup>2</sup> i.v. d 1

5-氟尿嘧啶 200 mg/m<sup>2</sup>/d i.v. (持续输注) d 1-5

放疗期间每周一次，放疗总剂量 50.4 Gy (每周 5 天，每天一次，每次 1.8 Gy，在 5.5 周里分 28 次放疗)，

接着

吉西他滨 1000 mg/m<sup>2</sup> i.v. (输注 30 分钟) 每周

持续 3 周，随后停 1 周，每周期 4 周，持续 4 个周期 (始于放疗完成后 3 周)。

# 第三十七章 阴茎癌

## 1. 一般注意事项 (1-40)

阴茎癌在美国和欧洲是罕见的恶性肿瘤，但在非洲、南美的某些新兴国家和印度，可占所有男性肿瘤的 20%。它通常发生在包皮内侧和龟头，主要影响年龄在 50 岁到 70 岁之间的老年人。高龄、包茎、长期存有包皮垢、卫生不佳和吸烟是重要的危险因素，而新生儿或青春期前行包皮环切有助于预防阴茎癌的发生。主要的组织学类型是鳞状细胞癌 (SCC)，占 95% 以上，而恶性黑色素瘤和基底细胞癌占 3%。目前对发病机理的研究主要聚焦于人乳头状瘤病毒 (HPV) 与阴茎癌的相关性，尤其是与 HPV-16（占病例数的 25%-95%）和 HPV-18（占病例数的 10%-55%）的关系。人乳头状瘤病毒 (HPV) 状态与组织学亚型有关联，其在疣状类基

底细胞癌中的检出率较高，而在角化性癌（例如：疣状、乳头状和寻常鳞状细胞癌）中的检出率较低。淋巴结转移是阴茎癌的一项重要的预后因子。合适的处理和治疗主要依赖于对该病的正确诊断、分级和分期。然而，由于发病率低，病例数少，且缺乏随机对照临床研究，阴茎癌诊断和分期的最佳方法仍然存有很多争议。

(4,5,7,9,13,17,29,33,35,40)

必须要在早期发现和诊断阴茎癌，因为晚期阴茎癌的治愈率很低。重要的是准确地进行局部手术分期和随后的临床分期 (TNM)，以帮助后续的治疗标准化。<sup>(1,9)</sup>

## AJCC/UICC 分期分组<sup>(1)</sup>

| 分期        | 肿瘤       | 淋巴结       | 远处转移   |
|-----------|----------|-----------|--------|
| 第 0 期     | 原位性肿瘤    | 无局部淋巴结转移  | 无远处转移  |
|           | 肿瘤 a     | 无局部淋巴结转移  | 无远处转移  |
| 第 I 期     | 肿瘤 1a    | 无局部淋巴结转移  | 无远处转移  |
| 第 II 期    | 肿瘤 1b    | 无局部淋巴结转移  | 无远处转移  |
|           | 肿瘤 2     | 无局部淋巴结转移  | 无远处转移  |
|           | 肿瘤 3     | 无局部淋巴结转移  | 无远处转移  |
| 第 III 期 a | 肿瘤 1-3   | 局部淋巴结转移 1 | 无远处转移  |
|           | b 肿瘤 1-3 | 局部淋巴结转移 2 | 无远处转移  |
| 第 IV 期    | 肿瘤 4     | 任何局部淋巴结转移 | 无远处转移  |
|           | 任何肿瘤     | 局部淋巴结转移 3 | 无远处转移  |
|           | 任何肿瘤     | 任何局部淋巴结转移 | 远处转移 1 |

阴茎癌的症状常常较晚才出现。通常它会以阴茎原发性病变的形式出现，可伴或不伴腹股沟淋巴结病。最常见的病变部位是龟头（34.5%）、包皮（13.2%）、阴茎（5.3%）、重叠部位（4.5%）和其它非特指的部位（42.5%）。晚期阴茎癌患者可出现与肿瘤转移有关的症状，如全身虚弱、体重减轻或疼痛。<sup>(9)</sup>

**浅表（原位性肿瘤、肿瘤 a 和肿瘤**

1a) 阴茎癌通常是非侵入性的，使用伴或不伴包皮环切术的局部切除术、莫氏显微手术、冷冻疗法、光动力疗法、局部使用5% 5-氟尿嘧啶(5-FU)软膏或5%咪喹莫特软膏等保留器官的技术往往有效。浅表病变的另一种保留器官的治疗选择是激光疗法，可使用二氧化碳(CO<sub>2</sub>)激光或掺钕-钇铝石榴石激光。原位复发的阴茎癌可使用保留阴茎的外科手术重新治疗。

(2,9,12-14,23,29,33,36,37)

**侵入性(肿瘤1b和肿瘤2)阴茎癌通常使用外科手术技术治疗，以根除肿瘤。**对于某些阴茎癌患者，保留阴茎的外科手术，如根治性的包皮环切术和广泛局部切除术是适宜的治疗选项，可保留性和泌尿功能而不显著地增加复发的风险。有些小的颗粒状病变病例可使用激光技术联合包含长春碱、博来霉素和叶酸拮抗剂的新

辅助化疗治疗。诸如外光子束放疗或间质短距离放射疗法等放疗是另一种保留阴茎的治疗方法，对于较小的病变，可取得合理的结局。<sup>(8,9,13,21,22,24,33,36,37)</sup>

**深度侵入性阴茎癌（肿瘤 3 和肿瘤 4）** 患者的治疗涉及外科手术、化疗和/或放疗的联合疗法。根治性的阴茎切除术伴会阴尿道造口术是标准的手术治疗方法。有证据表明新辅助化疗或辅助化疗对 T4 阴茎癌具有一定效果，但这些数据多来自单中心的回顾性研究，病例数量有限。如果对化疗响应不佳则提示为侵袭性的阴茎癌，可强烈考虑姑息放疗。也有报告单药方案，如顺铂、博来霉素、叶酸拮抗剂和太平洋紫杉醇可取得中度响应率。含有顺铂的方案活性最强，患者表现出的平均响应率为 26%（范围在 15%-32%），平均生存时间为 5.5 个月（范围在 4.7 个月-

7个月)。含博来霉素的方案有显著的肺毒性。近来的研究表明，顺铂联合伊立替康或吉西他滨的二药方案效果良好，紫杉烷类联合顺铂及氟尿嘧啶有效率高。最近，TIP(顺铂、异环磷酰胺和太平洋紫杉醇)新辅助治疗方案在治疗伴巨大区域淋巴结转移的阴茎癌时表现出55%的总体响应率。(9-11,13,16,21,25-31,33,38,39)

淋巴结清扫术是阴茎癌治疗过程中必不可少的一部分，尽早切除受累淋巴结可以提高生存率。根据病理特征可以将患者淋巴结受累的危险性划分为低危、中危和高危。对临床未触及肿大淋巴结且依从性良好的低危患者(pTis、pTa 和 pT1G1)，可单独采用密切随诊方案。对于其他未触及肿大淋巴结的患者(包括中危的 pT1G2 疾病)，推荐采用改良的双侧腹股沟淋巴结清扫术。对高危患者(pT2-4、G3 或血

管侵犯) 应采用根治性腹股沟淋巴结清扫术。如果腹股沟淋巴结转移的数目超过两个，应进行盆腔淋巴结清扫。如果腹股沟淋巴结固定，建议先行新辅助化疗再切除淋巴结。<sup>(3,6,18-21,31,32,34)</sup>

阴茎鳞癌与其它部位如头颈部的鳞癌的特性有一些相似之处，新的细胞毒药物和靶向药物在头颈部鳞癌的治疗中取得了成功，也为治疗阴茎癌带来了希望。<sup>(9,15)</sup>

## 2. 单药化疗 <sup>(41)</sup>

### 2.1 博来霉素 <sup>(41)</sup>

博来霉素 10-30 mg/m<sup>2</sup> i.v. (大剂量输注) 每日或每周一次，直到出现粘膜炎。

## 3. 联合化疗 <sup>(42-46)</sup>

### 3.1 PF (42,43)

|        |                           |                |         |
|--------|---------------------------|----------------|---------|
| 顺铂     | 100 mg/m <sup>2</sup>     | i.v. (输注 1 小时) | d 1,    |
| 5-氟尿嘧啶 | 1000 mg/m <sup>2</sup> /d | i.v. (持续输注)    | d 1-5 或 |
|        | 960 mg/m <sup>2</sup> /d  | i.v. (持续输注)    | d 2-6   |

每 3 至 4 周重复。

### 3.2 CMB (44,45)

|       |                      |                |       |
|-------|----------------------|----------------|-------|
| 顺铂    | 75 mg/m <sup>2</sup> | i.v. (输注 1 小时) | d 1   |
| 叶酸拮抗剂 | 25 mg/m <sup>2</sup> | i.v. (大剂量输注)   | d 1,8 |
| 博来霉素  | 10 U/m <sup>2</sup>  | i.v. (大剂量输注)   | d 1,8 |

每 3 周重复。

### 或 (45)

|       |                         |              |        |
|-------|-------------------------|--------------|--------|
| 顺铂    | 20 mg/m <sup>2</sup> /d | i.v.         | d 2-6  |
| 叶酸拮抗剂 | 200 mg/m <sup>2</sup>   | i.v.         | d 1,15 |
| 博来霉素  | 10 mg/m <sup>2</sup> /d | i.v. (大剂量输注) | d 2-6  |

每 3 周重复。

### 3.3 VBM (46)

|       |       |      |         |
|-------|-------|------|---------|
| 长春花新碱 | 1 mg  | i.v. | d 1     |
| 博来霉素  | 15 mg | i.m. | d 1, 2* |
| 叶酸拮抗剂 | 30 mg | p.o. | d 3     |

每周重复 (持续 12 周)。

\* 长春花新碱给药后 6 小时给予第一次, 24 小时后给予第二次。

# 第三十八章 前列腺癌

## 1. 一般注意事项 (1-108)

在世界范围内，前列腺癌是第二常诊断出的癌症和造成男性癌症相关死亡排名第六的癌症。它是一种老年患者占绝大多数的疾病，很少发生于 40-50 岁以前。在包括北美洲、大洋洲、西欧和北欧等世界上的高收入地区，前列腺癌的估计发病率一直是最高的，而在南美洲、加勒比地区和撒哈拉以南非洲等中低收入地区，前列腺癌的死亡率最高。绝大多数前列腺癌是腺癌，通常发生在前列腺的外周带。家族史、黑色人种/族群和较老的年龄是三个公认的前列腺癌发病风险因素。环境因素如饮食和生活方式也有可能导致前列腺发生癌变。尽管人们提出多种评价前列腺癌组织恶性程度的标准，但是只有 Gleason 评分标准的实用性好，评价的准

准确性最高，因此，它是世界范围内使用最为广泛的前列腺癌病理组织学分级的评分标准。如今，美国癌症联合委员会/国际抗癌联盟（AJCC/UICC）2010年修订版的TNM分期系统是前列腺癌最广泛使用的分期系统。（22,30,47,49）

| AJCC/UICC 分期分组 2010 <sup>(23)</sup> |        |          |       |                |                |
|-------------------------------------|--------|----------|-------|----------------|----------------|
| 分期                                  | 肿瘤     | 淋巴结      | 远处转移  | PSA<br>[ng/ml] | Gleason<br>评分* |
| 第I期                                 | 肿瘤 1   | 无局部淋巴结转移 | 无远处转移 | <10            | ≤6             |
|                                     | 肿瘤 2a  | 无局部淋巴结转移 | 无远处转移 | <10            | ≤6             |
| 第II期                                | A 肿瘤 1 | 无局部淋巴结转移 | 无远处转移 | <20            | 7              |
|                                     | 肿瘤 1   | 无局部淋巴结转移 | 无远处转移 | ≥10 - <20      | ≤6             |
|                                     | 肿瘤 2a  | 无局部淋巴结转移 | 无远处转移 | <20            | ≤7             |
|                                     | 肿瘤 2b  | 无局部淋巴结转移 | 无远处转移 | <20            | ≤7             |
| B                                   | 肿瘤 2c  | 无局部淋巴结转移 | 无远处转移 | 任何             | 任何             |

|         |        |           |        |           |          |
|---------|--------|-----------|--------|-----------|----------|
|         | 肿瘤 1-2 | 无局部淋巴结转移  | 无远处转移  | $\geq 20$ | 任何       |
|         | 肿瘤 1-2 | 无局部淋巴结转移  | 无远处转移  | 任何        | $\geq 8$ |
| 第 III 期 | 肿瘤 3   | 无局部淋巴结转移  | 无远处转移  | 任何        | 任何       |
|         | 肿瘤 4   | 无局部淋巴结转移  | 无远处转移  | 任何        | 任何       |
| 第 IV 期  | 任何肿瘤   | 局部淋巴结转移 1 | 无远处转移  | 任何        | 任何       |
|         | 任何肿瘤   | 任何局部淋巴结转移 | 远处转移 1 | 任何        | 任何       |

\* 组织病理学分级：Gleason 评分  $\leq 6$ ：分化良好（轻微间变）；Gleason 评分 7 分：分化适中（中度间变）；Gleason 评分 8-10 分：分化不良/未分化（明显间变）。

近年来，降低前列腺癌发病风险的研究获得了进展。因为前列腺癌具有高流行率、进展缓慢和潜伏期长等特性，对于化学预防而言该癌症是一种合适的目标。化学预防理想的是，在潜伏期即阻止癌症的发展，并降低临床发病率。前列腺内双氢睾丸酮在前列腺癌的发生发展过程

中发挥了重要的作用，是化学预防的有效靶点，其证据来源于用 II 型 5- $\alpha$ -还原酶特异性抑制剂非那雄胺进行的“前列腺癌预防试验”。与安慰剂相比，非那雄胺使前列腺癌的发生率减少了 25%，但非那雄胺组低分化前列腺癌(Gleason 评分 7-10)的发生率稍高。

研究人员使用 I 型和 II 型 5- $\alpha$ -还原酶的双重抑制剂度他雄胺针对前列腺癌和良性前列腺增生的高危人群进行了“度他雄胺预防前列腺癌 (REDUCE)”大型研究；最新的结果表明，度他雄胺可以减少患前列腺癌的风险（经活检病理确认的前列腺癌），同时改善发生良性前列腺增生后的结果。此外，研究人员还在对其它几种药物进行预防前列腺癌的研究，其中包括选择性雌激素受体调节剂（如托瑞米芬）。经试验研究证实，单独使用维生

素和营养物质并不能降低前列腺癌的发生率。在应用硒和维生素 E 预防癌症试验 (SELECT 试验) 和 Physician's Health Study II 试验中发现，应用维生素 E、维生素 C 和硒不能降低前列腺癌的患病风险；事实上，研究显示膳食补充维生素 E 显著增加了健康男性患上前列腺癌的风险。管如此，还是要建议有发生前列腺癌风险的男性改变生活方式。

(5,6,8,39,55,57-59,61,75,78,87,88,99)

检测血液中前列腺特异性抗原 (PSA) 水平是筛查前列腺癌最常用的方法，然而还不能确定通过筛查能否降低前列腺癌的死亡率。与基于前列腺特异性抗原 (PSA) 的筛查和随后的诊断评估相关的伤害常常发生，严重程度为适度。些人可能从来没有前列腺癌的症状，对于这些患者要特别注意过度诊断和过度治疗的问

题。有两项大型随机对照研究（PLCO 与 ERSPC）分别验证了筛查对降低前列腺癌死亡率的效果，但是得到的结果相互矛盾。一项近期的随机化临床试验荟萃分析证实，未观察到筛查对前列腺癌死亡数和总体死亡率有任何有利的显著影响。对于更局部化的分期和侵袭性较小的肿瘤，筛查与较好的前列腺检出率有关联，但理想的筛查策略仍未明确。由于过度诊断和过度治疗比较常见且和治疗相关伤害有关联，在患者决定是否参与前列腺癌筛查时，应将这一点和不良作用的表现告知患者。前列腺癌死亡率的下降可能需要积累 10 年才能看得出来，因此，对于预期寿命低于 10 年到 15 年的患者，应告知他们前列腺癌筛查不大可能对其有益。根据这些研究结果，主要国家的泌尿学会都认为目前不鼓励对无症状的男性进行前列腺特

异性抗原 (PSA) 筛查，也不推荐进行人群筛查。<sup>(4,47,48,51,52,60,90,95)</sup>

绝大多数新近诊断出前列腺癌的男性所患的均属局限性肿瘤（分期为肿瘤 1-3，无局部淋巴结转移，无远处转移）。即便如此，鉴于不同分期的前列腺癌都有有效的治疗方法，决定治疗方案变得越来越复杂。对于局限性前列腺癌患者，很难说哪个是最佳治疗方案，应该根据患者的身体条件、年龄和患者偏好、肿瘤分期、分级及前列腺特异性抗原 (PSA) 的水平制定个体化治疗方案。一项前瞻性随机试验证实，与观察等待相比，根治性前列腺切除术可以提高局限性前列腺癌患者肿瘤特异性生存率。

根治性前列腺切除术后，应当进行前列腺特异性抗原 (PSA) 的监测，如果前

列腺特异性抗原 (PSA) 出现异常，应对前列腺床进行挽救性放疗。 (15,47,49,89,107)

对于低危前列腺癌患者 (PSA <10 ng/ml, 活组织检查 Gleason 评分为 6, 临床分期为 T1-T2a)，可以考虑进行密切随访及延迟干预。对于低危或中危前列腺癌患者 (PSA >10-20 ng/ml 或活组织检查 Gleason 评分为 7 或临床分期为 T2b-c)，进一步的治疗选择包括根治性的前列腺切除术、外光子束放疗、或使用永久性埋植剂的近距离放射疗法，而不推荐单独使用直接激素疗法。对不适合根治性治疗的患者观察等待期间如果症状有进展，可以选用内分泌治疗。近来，前列腺癌干预与观察对比试验 (PIVOT) 的结果显示，在患有临床局限性前列腺癌的男性中，在持续至少 12 年的时间里，与观察等待相比，根治性的前列腺切除术并未显著地降低

患者死于一切病因的死亡率和或死于前列腺癌的死亡率。这一研究的发现支持对患局限性前列腺癌的患者采取观察等待的策略，尤其是那些前列腺特异性抗原(PSA) 检测值低的患者和那些低危的患者。近年来，对局限于前列腺内的前列腺癌的诊断准确率有了显著的改善，这使得可以增加局部治疗技术的使用，如冷冻疗法、高能聚集超声 (HIFU)、激光诱导间质热疗、射频消融和光动力学疗法。作为介于根治性治疗和观察等待策略之间的中间治疗技术，局部治疗在某些早期前列腺癌的治疗中正崭露头角。研究显示，针对有正常组织边缘的单病灶的和多病灶癌变进行选择性局部消融可降低对患者生殖泌尿道和直肠的副作用，为临床显著的前列腺癌的早期治疗带来鼓舞人心的自由度。<sup>(2,17,29,47,49,69,77,106,107)</sup>

高危前列腺癌占所有新诊断病例的比例  $\leq 15\%$ 。与低危和中危前列腺癌相比，高危前列腺癌的治疗失败风险更高。高危或局部晚期前列腺癌患者（PSA  $< 20 \text{ ng/ml}$  或活组织检查 Gleason 评分为 8-10 分或临床分期  $\geq T3a$ ）的最优治疗尚未形成标准。根治性前列腺切除术或外照射放疗加上早期或延时激素疗法均为可能的治疗选项。根本上说，由于淋巴结转移阳性和/或切除术切缘阳性，治疗必须是多管齐下的。因此，如果进行了根治性前列腺切除术，可能还需要扩大范围的盆腔淋巴结清扫。已经发现某些患者手术后进行辅助内分泌治疗可以延缓疾病进展，提高无疾病生存期（DFS）和总生存期（OS）。它可以显著地改善淋巴结转移阳性的患者，对直接雄性激素去势治疗有明显的益处。对于淋巴结转移阴性的病例，则未表现出生存

获益。随机化 III 期临床试验证实：术后辅助放疗可以延长生物化学意义上的无进展生存期、无转移生存期，延长辅助激素治疗的时间并改善总生存率。与替代治疗相比，戈舍瑞林乙酸酯和氟他米特进行新辅助激素治疗，随后进行根治性前列腺切除术可达到长期无进展生存期和总生存期。

此外，在根治性前列腺切除术前对高危前列腺癌患者进行新辅助化疗，对临床和病理学结果可能有利。在各种新辅助治疗方案中，欧洲紫杉醇联用雌莫司汀是得到研究最多的方案。然而，其对于预后的价值尚有待通过随机化对照试验进行调查。<sup>(12,49,56,62,65,91,101,105)</sup> 单独使用外照射放疗治疗局部晚期前列腺癌所带来的生存率并不理想。放疗前进行新辅助激素治疗，可以提高无病生存和局部控制；在根治性

前列腺切除术前行新辅助激素治疗则会减少切缘阳性率。对于接受根治性放疗的高危患者，推荐采用 3-6 个月的新辅助促黄体激素释放激素 (LHRH) 促效剂疗法。对新辅助激素疗法有响应的患者视其治疗前的风险因素而定，还可在放疗后接受辅助激素治疗。尽管促黄体激素释放激素促效剂高度有效，但它们也有若干缺点，包括最初的睾酮水平升高，这在有些患者中可导致临床疾病加剧（可能与骨骼疼痛、输尿管梗阻和脊髓受压有关联）。因此，现行的指南推荐在进行促黄体激素释放激素治疗时短期使用抗雄激素药物。

(9,16,28,31,33,34,49,50,53,63,70,73,80,93,97,100,104)

对于转移性前列腺癌患者，有若干姑息治疗选项可供选择。使用双侧睾丸切除术或促黄体激素释放激素促效剂（如：戈舍瑞林）进行雄性激素去势治疗应作为一

线治疗方法。这一治疗对各种症状有明显的影响，可减轻大约 80% 患者与骨转移有关联的疼痛。就生存期而言，戈舍瑞林治疗的效果似乎与睾丸切除术相似。就生存期而言，抗雄激素药物单药疗法（最好使用氟他米特）似乎不如睾丸切除术有益。总的来说，非类固醇类抗雄激素药物比促性腺激素释放因子促效剂更常出现不良作用，但性功能障碍则较少出现。在导致治疗中断的不良作用方面，类固醇抗雄激素药物去乙酰环丙氯地孕酮似乎比非类固醇类抗雄激素药物少一些。在应用促黄体激素释放激素促效剂之前，短期抗雄激素药物治疗可以预防病情加重。LHRH 拮抗剂如地加瑞克或阿巴瑞克具有些许优势，包括更快地降低睾酮水平，不需要抗雄激素来控制睾酮瞬态升高。然而，在中位数为 22 个月的激素治疗后，疾病对去

势治疗变得不应，并发展成耐去势治疗的前列腺癌 (CRPC)。实际上，所有耐去势前列腺癌患者仍会继续产生前列腺特异抗原，因此需要接受二线（如抗雄激素）、三线（如皮质类固醇）以及四线（如雌激素或酮康唑）内分泌治疗。<sup>(3,27,43,45,49, 71,72,103)</sup>

过去的十年里，与既往应用的双羟蒽醌/去氢可的松方案相比，采用以欧洲紫杉醇为基础的化疗方案，可以使患者生存率得以进一步提高，因此，欧洲紫杉醇联合强的松已经成为治疗耐去势转移性前列腺癌 (mCRPC) 的首选方案。欧洲紫杉醇联合雌莫司汀（与激素和非激素影响共轭的一种雌二醇）也是一种有效的治疗方案，但该方案的胃肠道和血栓性毒性反应较明显。双羟蒽醌联合皮质类固醇方案可以缓解疼痛，提高患者生存质量。研究人员进行了大量临床研究对欧洲紫杉醇和去

氢可的松联合不同药物方案的疗效进行了评估，但已经完成的 III 期临床试验结果均未能改善欧洲紫杉醇的疗效。

向标准的欧洲紫杉醇和去氢可的松疗法加入贝伐单抗尽管可以改善耐去势转移性前列腺癌 (mCRPC) 患者的无进展生存期和客观响应，但未能改善总生存期，并且与更大的毒性有关联。

(25,26,37,38,49,54,64,85)

大约 90% 的转移性前列腺癌患者会出现骨转移。骨转移可造成疼痛、生存质量恶化和严重的骨并发症。耐去势前列腺癌治疗的一个重要组成部分是骨微环境的靶向治疗，旨在缓解疼痛、减少骨并发症和改善总生存期。双磷酸盐类药物（唑来膦酸）可以缓解骨痛，并预防病理性骨折或脊髓压迫，同时也可以减少因为去势治疗造成的骨质丢失，但这类药物也有一

些相关的毒副反应。选择性雌激素受体改良剂或维生素 D 类似物骨化三醇等新药正在研究之中。人源单克隆抗体狄诺塞麦可与核因子  $\kappa$ B 受体活化素配体 (RANKL) 结合并将其中和，已获得 FDA 批准用于预防实体瘤骨转移患者的骨相关事件。与癌症有关的骨疼痛可用外照射放疗（剂量分割为 1x8 Gy 或 10x3 Gy）或亲骨放射性药物如锶-89 或钐-153-乙二胺四甲撑膦酸予以缓解。通过使用新型的产生  $\alpha$  辐射的放射性药物 Alpharadin(镭-223 氯化物)，骨定向疗法第一次表现出能够延长生存期。一项近期的 III 期试验 ALSYMPCA 对镭-223 和安慰剂进行了对比，该试验的数据表明，对于已经转移到骨但未转移到内脏的耐去势前列腺癌患者，镭-223 显著改善中位总生存期达 3.6 个月，大幅提高了生存质量。最近，

镭-223 氯化物获得了 FDA 批准用于这一适应症。<sup>(7,13,18,21,42,44,46,76,79,83, 84,96,98,102)</sup>

欧洲紫杉醇联合去氢可的松是目前治疗转移性耐去势前列腺癌患者的标准治疗方案。至今，仍缺乏在欧洲紫杉醇失败后能提高生存或生活质量的方案。双羟蒽醌联合去氢可的松则为二线治疗方案，尽管疗效轻微。最近，雄性激素生物合成抑制剂阿比特龙乙酸盐酯和半合成紫杉烷类药物卡巴他赛表现出对欧洲紫杉醇治疗失败后的转移性耐去势前列腺癌患者有总生存获益，已经获准用于这一适应症。此外，一项 III 期试验显示阿比特龙乙酸酯联合去氢可的松对先前未接受过化疗的无症状或症状轻微的转移性耐去势前列腺癌患者有益，因此，阿比特龙已获准扩大适应症。口服药物恩杂鲁胺(MDV-3100) 是一种强有力的抗雄激素药

物，可阻断雄性激素受体的核转运，最近获得了美国 FDA 的批准，因为它在 AFFIRM 试验中显著延长了转移性耐去势前列腺癌患者的生存期。西普鲁塞-T 在转移性前列腺癌的治疗中表现出疗效，它是第一个被美国 FDA 批准的治疗性肿瘤疫苗。鉴于其良好的耐受性和可控的给药方式，西普鲁塞-T 也是与内分泌药物、细胞毒药物和生物制剂以及放疗联合使用的理想药物。

一些新药已进行了 I 期和 III 期临床试验，其中包括卡铂联合依托泊苷、抗叶酸制剂（培美曲塞）、埃坡霉素类化合物（伊沙匹隆、帕土匹隆、沙戈匹隆）以及紫杉烷类药物（聚谷氨酸太平洋紫杉醇）。一些靶向药物已经进行了临床试验研究，其中包括细胞保护伴侣抑制剂 (OGX-011)、抗 CTLA-4 抗体 (易普利姆

玛)、血管发生抑制剂(阿柏西普、他喹莫德)、血管内皮生长因子(VEGF)或血管内皮生长因子受体抑制剂(贝伐单抗、索拉非尼、舒尼替尼、西地拉尼、卡博替尼)、Src 酪氨酸激酶抑制剂(达沙替尼)、免疫调节药物(沙利窦迈、来那度胺)、内皮素-A-受体拮抗剂(齐泊腾坦、阿曲生坦、反义寡核苷酸(库思替森)和疫苗(Prostvac-VF、GVAX)。

(1,10,11,14,19,20,24,32,35,36,40,41,66-68,74,81,82,86,92,94,108)

前列腺癌的高流行率、长潜伏期、致病率和依然显著的死亡率令该病成为一种重要的药物预防疾病对象，药物预防的好处是可避免“医疗负担”(焦虑、费用和治疗的医源效应)。通过前列腺特异性抗原检测提高早期检出，继而减少高危前列腺癌的发生并显著地改善诊断和治疗程序，最近已使得前列腺癌死亡率缓慢但不

断地下降并且患者对现有的治疗程序有更好的耐受。<sup>(6)</sup>

## 2. 激素（内分泌）疗法 (82,86,109-136)

### 2.1 促黄体激素释放激素 (LH-RH) 类似物/促性腺激素释放激素 (GnRH) 类似物 (109-120)

#### 2.1.1 促效剂 (109-115)

|         |         |      |          |
|---------|---------|------|----------|
| 亮丙瑞林，例如 | 22.5 mg | s.c. | 每 3 个月一次 |
|         | 45.0 mg | s.c. | 每 6 个月一次 |

或

|         |         |      |          |
|---------|---------|------|----------|
| 曲普瑞林，例如 | 22.5 mg | s.c. | 每 6 个月一次 |
|---------|---------|------|----------|

或

|         |         |      |          |
|---------|---------|------|----------|
| 戈舍瑞林，例如 | 10.8 mg | s.c. | 每 3 个月一次 |
|---------|---------|------|----------|

或

|         |        |      |          |
|---------|--------|------|----------|
| 布舍瑞林，例如 | 6.6 mg | s.c. | 每 2 个月一次 |
|---------|--------|------|----------|

或

|         |       |      |           |
|---------|-------|------|-----------|
| 组氨瑞林，例如 | 50 mg | s.c. | 每 12 个月一次 |
|---------|-------|------|-----------|

为了防止雄激素水平的升高，促黄体激素释放激素促效剂治疗之初应与抗雄激素药物联合应用。

## 2.1.2 拮抗剂 (116-120)

### 例如阿巴瑞克 (116,117)

|      |        |      |                         |
|------|--------|------|-------------------------|
| 阿巴瑞克 | 100 mg | i.m. | d 1,15,29,57,85,113,141 |
|------|--------|------|-------------------------|

如临床需要，24 周后可继续用药，最长 1 年。

### 或地盖瑞利 (118-120)

|      |             |                     |         |
|------|-------------|---------------------|---------|
| 地盖瑞利 | 240 mg      | s.c.(40 mg/ml)      | 每月一次，之后 |
|      | 80 或 160 mg | s.c.(20 或 40 mg/ml) | 每月一次    |

## 2.2 非甾体抗雄激素药物 (82,86,121-130)

### 2.2.1 比卡鲁胺 (121-124)

|      |             |      |       |
|------|-------------|------|-------|
| 比卡鲁胺 | 50 或 80 mg* | p.o. | 每日一次或 |
|      | 150 mg**    | p.o. | 每日    |

\* 用于联合雄激素阻断。

\*\*用于单药疗法。

### 2.2.2 氟他米特 (125-129)

|      |                 |      |    |
|------|-----------------|------|----|
| 氟他米特 | 375* 或 750 mg** | p.o. | 每日 |
|------|-----------------|------|----|

\* 用作二线最大雄激素阻断剂。 (128,129)

\*\*将日剂量分成 3 次服用。至少服用 6 周后评估疗效，直到疾病恶化或产生无法接受的毒性。

## 2.2.3 阿比特龙+ 去氢可的松 (82,130)

|       |             |      |     |
|-------|-------------|------|-----|
| 阿比特龙  | 1000 mg     | p.o. | 每日* |
| 去氢可的松 | 5 mg(b.i.d) | p.o. | 每日  |

直到疾病恶化。

\* 饭前至少 1 小时或饭后至少 2 小时服用四片 250 mg 片剂。

## 2.2.4 恩杂鲁胺 (86)

|      |        |      |    |
|------|--------|------|----|
| 恩杂鲁胺 | 160 mg | p.o. | 每日 |
|------|--------|------|----|

直到疾病恶化。

允许但不要求使用去氢可的松或其它糖皮质激素，不管食物摄入如何均服用恩杂鲁胺。

## 2.3 乙烯雌酚 (DES) (131)

|      |           |      |    |
|------|-----------|------|----|
| 乙烯雌酚 | 最大剂量 3 mg | p.o. | 每日 |
|------|-----------|------|----|

## 2.4 联合雄激素阻断 (132-136)

药物去势或手术去势联合非甾体抗雄激素药物被称为联合（或最大）雄激素阻断治疗，已经进行了约 30 项联合雄激素阻断治疗的随机化试验。与单纯去势治疗相比，联合治疗组患者 5 年生存率和肿瘤特异性生存率稍高，但不良事件的发

生率也有所增加。这些试验中大部分为联合应用氟他米特或尼鲁米特，联合应用比卡鲁胺可能更有效。

### 3. 化疗 (54,137-154)

#### 3.1 欧洲紫杉醇 + 去氢可的松 (54,137-145)

|       |                             |               |            |
|-------|-----------------------------|---------------|------------|
| 欧洲紫杉醇 | 75 mg/m <sup>2</sup>        | i.v.(输注 1 小时) | d 1 或 d2 或 |
|       | 45 或 50 mg/m <sup>2</sup> * | i.v.(输注 1 小时) | d 1 或      |
|       | 35 mg/m <sup>2</sup>        | i.v.(输注 1 小时) | d 2, 9     |
| 去氢可的松 | 5 mg(b.i.d)                 | p.o.          | 每日         |

每 3 周重复。在给予欧洲紫杉醇前 12、3 和 1 小时给予迪皮质醇 8 mg 预处理。

\* 每 2 周重复。

#### 3.2 双羟蒽醌 + 去氢可的松 (146-149)

|       |                      |              |     |
|-------|----------------------|--------------|-----|
| 双羟蒽醌  | 12 mg/m <sup>2</sup> | i.v. (大剂量输注) | d 1 |
| 去氢可的松 | 5 mg(b.i.d)          | p.o.         | 每日  |

每 3 周重复（如果血常规显示粒细胞最低值  $<0.5 \times 10^9/L > 1.0 \times 10^9/L$  和/或血小板最低值  $<50 \times 10^9/L > 100 \times 10^9/L$ ，在随后的疗程中将双羟蒽醌的剂量分别减少/增加 2 mg/m<sup>2</sup>）。

### 3.3 欧洲紫杉醇 + 雌莫司汀 (150-153)

|         |                                 |                |       |
|---------|---------------------------------|----------------|-------|
| 欧洲紫杉醇   | 60* 或 70** mg/m <sup>2</sup>    | i.v. (输注 1 小时) | d 2   |
| 雌莫司汀*** | 280 mg (t.i.d.) 或<br>10 mg/kg/d | p.o.           | d 1-5 |

每 3 周重复 (最多 12 个周期)。

\* 在给予欧洲紫杉醇的前一晚开始先口服给予 60 mg 的地皮质醇，分 3 剂。<sup>(150,153)</sup>

\*\* 输注欧洲紫杉醇 12、3 和 1 小时前，和输注 12、24 和 36 小时后口服去氢可的松龙 (50mg)；<sup>(151)</sup>或输注欧洲紫杉醇前一天口服去氢可的松 50 mg，输注欧洲紫杉醇当天口服去氢可的松 50 mg x 3，并在输注欧洲紫杉醇后一天口服去氢可的松 50 mg x 3。<sup>(152)</sup>

\*\*\*注：当与乳制品或矿质水同时摄入时，雌莫司汀会与钙产生一种复合体，导致对肠道中 EMP 的吸收率下降！

### 3.4 阿比特龙+ 去氢可的松 (154)

|       |                      |                |     |
|-------|----------------------|----------------|-----|
| 卡巴他赛  | 25 mg/m <sup>2</sup> | i.v. (输注 1 小时) | d 1 |
| 去氢可的松 | 10 mg/天              | p.o.           | 每日  |

每 3 周重复 (最多 10 个周期)。

预处理：在使用卡巴他赛 30 分前静脉注射抗组胺药或皮质类固醇（迪皮质醇 8mg 或等量类似药物）以及组胺 H<sub>2</sub> 受体拮抗剂（甲氯咪胍除外）。

## 4. 免疫疗法 (155)

### 4.1 西普鲁塞-T (155)

西普鲁塞-T 最低  $40 \times 10^6$  细胞 i.v. (输注 60 分钟) d 1

每 2 周重复 (总共 3 次输注)

使用对乙酰氨基酚和一种抗组胺剂进行预治疗。输注后观察患者至少 30 分钟。

## 5. 骨-靶向治疗 (156-160)

### 5.1 哒来膦酸 (156,157)

唑来膦酸 4 mg i.v. (输注 15 分钟) d 1

每 3 周重复。

### 5.2 狄诺塞麦 (158,159)

狄诺塞麦 60 mg s.c. (注射 1 ml) 每 6 个月一次或

120 mg s.c. 每 4 周一次

每日补充钙 ( $\geq 500$  mg<sup>(158)</sup> 或  $\geq 1$  g<sup>(159)</sup>) 和维生素 D ( $\geq 400$  IU)。

### 5.3 二氯化镭-223 (160)

二氯化镭-223 50 kBq/kg (1.35 mCi/kg) i.v.\* 每 4 周一次

持续 6 个周期。

\* 超过 1 分钟缓慢注射。

# 第三十九章 肾细胞癌

## 1. 一般注意事项 (1-55)

成人的肾恶性肿瘤包括起源于肾实质和肾盂的恶性肿瘤。肾脏最常见的肿瘤是肾细胞癌 (RCC)，占所有成人恶性肿瘤的 2%-3%。所有肾细胞癌患者中，透明细胞癌约占 75%。虽然肾细胞癌发生率很低，但是在过去的十年里，欧洲和美洲每年肾细胞癌的发病率都在逐步增长。在许多国家，越来越多的肾细胞癌在早期得到诊断，这可能对美国和欧洲国家中肾细胞癌的死亡率曲线变平有贡献。但所有分期的肾细胞癌患者有近 50% 在诊断后五年内去世。主动和被动吸烟、肥胖症和高血压被发现为肾细胞癌的风险因素。大约 2%-3% 的肾细胞癌是遗传的，以 von Hippel-Lindau 肿瘤抑制基因的突变或失活最常见（特别是肾细胞癌患者中的透明

细胞癌)。这导致缺氧诱导因子 (HIF1- $\alpha$  和 HIF2- $\alpha$ ) 的过度积聚，造成下游靶基因包括血管内皮生长因子 (VEGF)、血小板衍生生长因子 (PDGF) 和其他促进血管生成物的增加以及血管内皮细胞的稳定化。(9,12,16,28,29,36)

TNM 分期系统是常用的分期系统，用来提供肾细胞癌患者的预后信息。但是，对于是否需要对该系统进行修订以及引入包括分子肿瘤标志物的新预后因子后该病的治疗是否会有所改善，目前尚有争议。(16,37)

## UICC TNM 2009 分期系统<sup>(16)</sup>

| 分期      | 肿瘤                     | 淋巴结                                 | 远处转移            |
|---------|------------------------|-------------------------------------|-----------------|
| 第 I 期   | 肿瘤 1                   | 无局部淋巴结转移                            | 无远处转移           |
| 第 II 期  | 肿瘤 2                   | 无局部淋巴结转移                            | 无远处转移           |
| 第 III 期 | 肿瘤 1 或<br>肿瘤 2<br>肿瘤 3 | 局部淋巴结转移 1<br>无局部淋巴结转移或<br>局部淋巴结转移 1 | 无远处转移           |
| 第 IV 期  | 肿瘤 4<br>任何肿瘤           | 任何局部淋巴结转移<br>任何局部淋巴结转移              | 无远处转移<br>远处转移 1 |

**局限性肾细胞癌应采取手术治疗。**对小的（肿瘤 1）肿瘤 (<7 cm) 进行部分肾切除术和对大的（肿瘤 2）肿瘤 (>7 cm) 进行腹腔镜下根治性肾切除术仍然是目前的金标准治疗。微创、保留肾的治疗技术如热消融（射频消融或冷冻消融）是可选择的替代治疗方法，旨在减少患者的并发症发生率。对于有实质性并存病的老年患者或预期寿命短、固体肾肿瘤尺寸小于 4 cm 的患者，积极的密切随访是一种替代选项。对于局部晚期肾细胞癌（肿瘤 3

和 4)，开放式的根治性肾切除术仍然是标准的治疗方法，尽管也可以考虑进行腹腔镜下的肾切除术。辅助和新辅助治疗仍处于研究阶段，尚未证明任何一种方法有效。对于局限性再发的患者，可采用观察、消融、保留肾单位手术或根治性肾切除术进行治疗。<sup>(10,16,23,31,33,40,44,47,48,51)</sup>

对于转移性肾细胞癌患者，在开始系统治疗前可选择减瘤性肾切除 (CRN)。前瞻性随机试验证明免疫治疗前进行减瘤性肾切除可以显著提高生存率。但是，在当前的分子靶向治疗时代，需要重新评估减瘤性肾切除的作用。为了回答这个问题，目前一些临床试验正在比较减瘤性肾切除联合靶向治疗与单独靶向治疗的生存情况。对伴有可切除的局限性转移灶患者可以考虑肾切除联合转移灶切除。最近对转移性肾细胞癌患者的回顾性和非随机

化研究显示，那些有异时肺转移且间隔至少两年的患者的中位生存时间延长。必须要考虑进行姑息放疗，尤其是对有症状的骨转移病例。<sup>(4,16,24,27,32,40,41,49)</sup>

肾细胞癌是免疫响应最强的人恶性肿瘤之一。尽管免疫疗法（主要是细胞因子阿法干扰素和白介素-2 (IL-2)）以前被广泛用于治疗转移性肾细胞癌，但其疗效仍然是有争议的。高剂量白介素-2 的作用仍然不清楚，但仍然是预后良好患者可选择的一种治疗方法。由于大多数患者不能耐受细胞因子治疗的严重毒副反应，因此这一治疗手段只适用于可能有效的患者（比如良好的体力状态、没有贫血、良好的器官功能）。<sup>(18,20,34,40)</sup>

大多数转移性肾细胞癌对传统的细胞毒性化疗、放疗和激素治疗抗拒。但是过去十年，对于转移性肾癌的治疗产生了

革命性变化，靶向治疗取得了巨大的进展，一线治疗发生了改变：针对 VEGF 和血小板衍生生长因子受体靶点的口服多激酶抑制剂舒尼替尼和帕唑帕尼，针对 VEGF 的单克隆抗体贝伐单抗。这三个药物所取得的无进展生存期均显著优于阿法干扰素或安慰剂。哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mTOR) 位于 VEGF 通路的下游，是替西莫司和依维莫司的作用靶点。根据斯隆—凯特琳癌症中心的标准，对于低危和中危患者，首选的一线治疗可以是舒尼替尼、贝伐单抗联合阿法干扰素或帕唑帕尼。当其他药物不能安全地给药或对于非常特殊的病例，索拉非尼、阿法干扰素和白介素-2 可作为替代选项。对于高危患者，替西莫司是首选的治疗药物，舒尼替尼则是另一种可替代选择的药物。对于免疫治疗失败后的二线治疗，建议使用索拉非尼、

帕唑帕尼和最近推出的阿西替尼，舒尼替尼仍然是可供备选的药物。在使用血管内皮生长因子靶向药物进行一线治疗后，依维莫司和阿西替尼均仍然有效，可以推荐。除二线治疗药物外，如果可能，建议参与临床试验。对于已经使用过两种酪氨酸激酶抑制剂（TKI）或一种酪氨酸激酶抑制剂联合贝伐单抗治疗的患者，建议使用依维莫司。对于之前使用血管内皮生长因子靶向治疗药物和哺乳动物雷帕霉素靶蛋白抑制剂治疗的患者，酪氨酸激酶抑制剂是一种可能的治疗选择。

(1-3,16,21,25,26,30,35,39,40,52-55)

## 转移性肾细胞癌系统治疗的规范<sup>(8,16)</sup>

| 组织学和背景       | 风险分组            | 标准                           | 选项                            |
|--------------|-----------------|------------------------------|-------------------------------|
| 透明细胞<br>1 线  | 较低或<br>中等<br>风险 | 舒尼替尼<br>贝伐单抗+<br>IFN<br>帕唑帕尼 | 细胞因子 (包括<br>高剂量 IL-2)<br>索拉非尼 |
|              | 预后不良            | 替西莫司                         | 舒尼替尼<br>索拉非尼                  |
|              |                 |                              |                               |
| 透明细胞<br>2 线  | 细胞因子治<br>疗后     | 索拉非尼<br>帕唑帕尼<br>阿西替尼         | 舒尼替尼                          |
|              | TKI 治疗后         | 依维莫司<br>阿西替尼                 | 索拉非尼                          |
| 透明细胞<br>3 线  | 2 种 TKI<br>治疗后  | 依维莫司                         |                               |
| 不透明细胞<br>组织学 |                 |                              | 替西莫司<br>舒尼替尼<br>索拉非尼          |

TKI：酪氨酸激酶抑制剂； IFN：阿法干扰素； IL-2：白介素-2。

肾细胞癌的靶向治疗研究不断深入。正在研究的新药包括新的抗血管内皮生长因子药物（卡博替尼、Tivozanib、西地拉尼）、HGF/c-Met 信号通道抑制剂

(XL184)、疫苗、血管生成抑制剂、细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原 4 (CTLA4) 阻断剂和单克隆抗体（易普利姆玛、MDX-1106）。此外，目前临床研究的焦点还包括，抗血管生成的耐药机制、已获批药物和其他靶向药物之间的联合应用、最佳的用药顺序和疗程等。采用分子靶向治疗（舒尼替尼、索拉非尼）作为辅助治疗是有希望的方法（舒尼替尼、索拉非尼），相关的临床试验正在进行之中，以解决中危或高危肾细胞癌患者这一尚未满足的需求。（1,7,8,17,19,22,38,43,46,50）

**非透明细胞肾癌**约占所有肾细胞癌的 25%，包括乳头状 1 型和 2 型癌、嫌色细胞癌、嗜酸细胞瘤、集合管癌等组织学亚型。免疫疗法对这些组织学类型的肿瘤无效。尽管疗效有限，但索拉非尼和舒尼替尼还是被推荐为可供选择的手段。一项

关键性 III 期临床试验的亚组分析结果提示，替西莫司是一种有希望的药物。一些前瞻性临床研究正在考察针对组织学特异通路的靶向药物（比如 c-MET 通路）治疗非透明细胞肾癌是否有效。<sup>(5,6,11,13-15,42,45)</sup>

## 2. 靶向疗法 <sup>(56-79)</sup>

### 2.1 舒尼替尼 <sup>(56-61)</sup>

|                           |    |
|---------------------------|----|
| 舒尼替尼 37.5* 或 50 mg** p.o. | 每日 |
|---------------------------|----|

\* 持续每天一次，早晨给药。直到疾病恶化或完成 1 年的研究。

\*\*一个疗程包括 4 周治疗和 2 周间歇。直至疾病恶化或产生无法接受的毒性。

### 2.2 贝伐单抗 + 干扰素 <sup>(62-64)</sup>

|               |      |         |
|---------------|------|---------|
| 贝伐单抗 10 mg/kg | i.v. | 每 2 周一次 |
|---------------|------|---------|

|             |      |        |
|-------------|------|--------|
| 阿法干扰素 9 MIU | s.c. | 每周 3 次 |
|-------------|------|--------|

直至疾病恶化或产生无法接受的毒性。

### 2.3 索拉非尼 <sup>(65-71)</sup>

|                     |      |    |
|---------------------|------|----|
| 索拉非尼 400 mg (b.i.d) | p.o. | 每日 |
|---------------------|------|----|

直至肿瘤恶化或产生无法接受的毒性。

## 2.4 替西莫司 <sup>(72,73)</sup>

替西莫司 25 mg i.v. (输注 30 分钟) 每周

直至肿瘤恶化或产生无法接受的毒性。

在每次输注前约 30 分钟静脉给予苯海拉明 25-50 mg 或一种类似的 H<sub>1</sub> 阻断剂以预防过敏反应。<sup>(72)</sup>

## 2.5 依维莫司 <sup>(74,75)</sup>

依维莫司 10 mg p.o. 每日

直至肿瘤恶化或产生无法接受的毒性。

## 2.6 帕唑帕尼 <sup>(76,77)</sup>

帕唑帕尼 800 mg p.o.\* 每日

\*饭前至少 1 小时或饭后至少 2 小时。

## 2.7 阿西替尼 <sup>(78,79)</sup>

阿西替尼 5 mg (b.i.d.) p.o. 每日

对于既没有高血压 (血压 ≤150/90 mm Hg)，也未出现 2 级以上不良反应的患者，容许将剂量增加到 7 mg，随后增加到 10 mg，每日两次。

### 3. 免疫疗法 (55,80-85)

#### 3.1 阿法干扰素 (IFN α) (55,80,81)

阿法干扰素 5-10 MU/m<sup>2</sup> s.c. 或 i.m. 每日一次或每周 3 次  
直到肿瘤进展（有响应者最多使用 1 年）。

#### 3.2 白介素-2 (IL-2) (82-85)

白介素-2 600,000-720,000 i.v. (输注 15 分钟) 5 d/周  
IU/kg (t.i.d.)

可耐受剂量的最多用药次数（例如 d 1-5 和 d 15-19，每 12 周最多给药 28 次）。<sup>(84)</sup>

# 第四十章 软组织肉瘤（包括胃肠间质瘤、卡波西肉瘤和恶性混合间皮瘤）

## 1. 一般注意事项 (1-66)

软组织肉瘤 (STS) 包括一组异质性的罕见而复杂的恶性肿瘤，发病于间质组织，占成人所有癌症的大约 1%。这些肿瘤可在身体的任何地方发生，但主要在四肢、肢带和腹腔发展而少在躯干、腹膜后腔、头颈和内脏发展。尽管软组织肉瘤由 50 多种不同组织病理学亚型组成，它们有若干临床病理学特征是共同的，由于诊断和治疗的目的，这些肿瘤通常被视作一类的，但某些特定的亚型诸如横纹肌肉瘤、胃肠间质瘤 (GIST)、骨外骨肉瘤和尤因肉瘤除外。软组织肉瘤可发生于任何年龄，尽管更常见于中老年人，但它们在儿童和青年人中也相对常见，占儿科恶性肿瘤的 7%-10%。软组织肉瘤患者的 5 年总体生

存率为成人大约 50%-60%，儿童 75%，视肿瘤级别、尺寸、深度、部位和组织学亚型而定。<sup>(5,12,18,21,43)</sup>

### 软组织肉瘤的主要组织学亚型\*

- 恶性纤维组织细胞瘤
- 脂肪肉瘤
- 平滑肌肉瘤
- 滑膜肉瘤
- 恶性周围神经鞘瘤
- 横纹肌肉瘤
- 纤维肉瘤
- 尤因肉瘤
- 血管和淋巴管内皮肉瘤（血管肉瘤、淋巴血管肉瘤、卡波西肉瘤）
- 软骨肉瘤
- 血管外皮肉瘤（血管外皮细胞瘤）
- 间皮肉瘤（见间皮瘤）
- 神经肉瘤（恶性神经鞘瘤；也参见成神经细胞瘤、间质来源脑肿瘤）
- 梭形细胞肉瘤
- 其它

\* 改编自 Jones 著作<sup>(31)</sup>

通常使用法国全国癌症防治中心(FNCLCC)分级系统，该系统根据肿瘤的

分化情况（组织学特异性，1-3分）、有丝分裂活动（1-3分）和坏死程度（0-2分）将恶性肿瘤分为三级(G1-G3)。在可能的情况下，单独提供有丝分裂速度。应作出努力按实际记录改善有丝分裂计数的可靠性。FNCLCC 系统最易变和最客观的层面是肿瘤分化情况。由于术前内科治疗后肿瘤组织经历了与治疗有关的主要变化，故术前内科治疗后就不能再进行分级。

(12,31)

| FNCLCC 组织学分级标准 <sup>(12)</sup> |          |            |
|--------------------------------|----------|------------|
| 肿瘤分化[评分]                       | 坏死[评分]   | 有丝分裂计数[评分] |
| 良好 [1]                         | 缺位 [0]   | n <10 [1]  |
| 中度 [2]                         | <50% [1] | 10-19 [2]  |
| 不良 [3]                         | ≥50% [2] | n ≥20 [3]  |

\*用三项标准的评分总和确定恶性肿瘤的级别：1 级：2、3 分；2 级：4、5 分；3 级：6, 7, 8 分。

美国癌症联合委员会 (AJCC) 系统是软组织肉瘤最广泛使用的分期系统。其中，法国全国癌症防治中心的三级系统已

已经成为了一项标准和肿瘤深度、尺寸、是否和存在淋巴结转移或远处转移等公认的预后因素的描述。AJCC 分期系统适用于除波西肉瘤、胃肠间质瘤、纤维瘤病(硬纤维瘤病) 和婴儿性纤维肉瘤以外的所有软组织肉瘤。<sup>(12,31)</sup>

| AJCC 分期分类系统 <sup>(12)</sup> |          |           |        |        |     |
|-----------------------------|----------|-----------|--------|--------|-----|
| 分期                          | 肿瘤       | 淋巴结       | 远处转移   | 级别*    | 级别* |
| 第 I 期                       | A 肿瘤 1a  | 无局部淋巴结转移  | 无远处转移  | G1, GX |     |
|                             | I 肿瘤 1b  | 无局部淋巴结转移  | 无远处转移  | G1, GX |     |
|                             | B 肿瘤 2a  | 无局部淋巴结转移  | 无远处转移  | G1, GX |     |
|                             | 肿瘤 2b    | 无局部淋巴结转移  | 无远处转移  | G1, GX |     |
| 第 II 期                      | A 肿瘤 1a  | 无局部淋巴结转移  | 无远处转移  | G2, G3 |     |
|                             | II 肿瘤 1b | 无局部淋巴结转移  | 无远处转移  | G2, G3 |     |
|                             | B 肿瘤 a   | 无局部淋巴结转移  | 无远处转移  | G2     |     |
|                             | 肿瘤 2b    | 无局部淋巴结转移  | 无远处转移  | G2     |     |
| 第 III 期                     | 肿瘤 2a    | 无局部淋巴结转移  | 无远处转移  | G3     |     |
|                             | 肿瘤 2b    | 无局部淋巴结转移  | 无远处转移  | G3     |     |
|                             | 任何肿瘤     | 局部淋巴结转移 1 | 无远处转移  | 任何 G   |     |
| 第 IV 期                      | 任何肿瘤     | 任何局部淋巴结转移 | 远处转移 1 | 任何 G   |     |

\* FNCLCC 分级系统：GX=无法评定级别；G1=1 级；G2=2 级；G3=3 级。

目前对于软组织肉瘤的最佳治疗策略还没有达成共识。软组织肉瘤治疗方案通常需要用多学科治疗手段共同进行治疗；方案要在共享多学科经验并且每年治疗大量患者的软组织肉瘤参考中心和/或参考网络平台上实施，这样做可改善软组织肉瘤患者的结果。<sup>(5,18)</sup>

外科手术是所有成人型、局限性软组织肉瘤患者的标准治疗方法。高级别(G2-3)、直径大于5 cm的深部肿瘤的治疗倾向于进行切缘阴性的广泛切除(R0)并在术前(50 Gy)或术后(50-60 Gy，最高可增加到66 Gy)进行放疗。对某些低级别或高级别的、浅表型、直径大于5 cm的肿瘤患者和低级别、直径小于5 cm的深部肿瘤患者也可以加入放疗。总的来说，研究显示放疗可改善局部控制但未能改善总生存期(OS)。由于新辅助化疗和辅

助化疗对生存期缺少可再现的影响，因此它们目前不被视作标准的治疗方法，其价值仍有待最终明确。辅助化疗可以降低或至少可以延迟高危患者的远处转移和局部复发。一项最近的荟萃分析也验证了辅助化疗能给患者带来一定的生存获益，尤其是基于阿霉素联合异环磷酰胺的方案。

术前辅助化疗可使软组织肉瘤局部缩小，从而达到手术切除。一项近斯的随机化 III 期试验显示，在高危局限性软组织肉瘤患者中，使用泛艾霉素和异环磷酰胺进行 3 个（术前）周期的全剂量化疗和进行 5 个（术前和术后）周期的全剂量化疗之间没有差异。因此，当为高危软组织肉瘤患者选择了辅助化疗时，可考虑三个周期的蒽环类抗生素联合异环磷酰胺治疗。另一项大型的 III 期临床研究显示，局部热疗(RHT)可以增加高危软组织肉瘤

(G2-3，直径大于 5 cm 的深部病变) 从化疗的获益，包括腹腔和腹膜后的软组织肉瘤。基于以上研究结果，再加上局部热疗相关的毒性很小，局部热疗合并术前或者术后化疗应该被考虑为治疗局部晚期高危软组织肉瘤的标准的多学科方案。使用肿瘤坏死因子和美法仑进行隔离肢体灌注化疗是一种保肢手术的新辅助疗法。一项最近的探索性研究的结果显示，抗血管内皮生长因子单克隆抗体贝伐单抗改善了直径大于或等于 5 cm 的中等级别或高级别软组织肉瘤患者在手术切除前的放疗疗效，有可能可降低局部复发的发病率。(1,5,9-13,22-24,26,28,33,34,37,42,47,50,51,65,66)

晚期转移性软组织肉瘤患者的预后不良，在 20 世纪的最后两个十年里这些患者的总生存期保持不变。晚期软组织肉瘤的治疗取决于转移的程度。在四肢软组

织肉瘤患者中，肺是最常见转移部位，而肺外转移的发展通常是广泛扩散的软组织肉瘤的晚期表现。在腹腔有软组织肉瘤的患者中也经常能遇到肝转移。对于转移有限且局限于单一器官或局部淋巴结的患者，只要可能，应考虑进行手术切除，并在随后按高级别软组织肉瘤相同的方式进行治疗。但对转移扩散的患者则应考虑进行系统的姑息治疗。肺外转移的软组织肉瘤使用化疗作为标准治疗方法进行治疗。成人软组织肉瘤一般对化疗的响应很差，对蒽环类抗生素（阿霉素、阿霉素脂质体或泛艾霉素）和异环磷酰胺的响应率大于  $>20\%$ 。就总生存期而言，没有正式的证据表明多药化疗优于使用阿霉素的单药化疗。但多药化疗预期能产生较高的响应率，尤其是在一些敏感的组织学类型中。当患者体力状态良好且优先考虑响

应率时，可以选择阿霉素与异环磷酰胺联合化疗。可向该用药方案中加入达卡巴嗪。针对不同组织亚型的化疗方案越来越多，例如紫杉醇类或吉西他滨 ± 欧洲紫杉醇用于恶性血管内皮细胞肉瘤、阿霉素联合达卡巴嗪用于平滑肌肉瘤、曲贝替定用于平滑肌肉瘤和脂肪肉瘤、伊马替尼用于罕见的隆凸性皮肤纤维肉瘤患者。一项前瞻性的临床研究证明在过去的 20 年里，发生远处转移的软组织肉瘤患者中位生存期延长了 50%。一些大型的临床研究证明，新的化疗方案对于 70 岁以上的老年患者，以及那些不能耐受口服环磷酰胺标准化疗疗程的患者，也表现出很好的安全性，且对于不能手术或发生远处转移的患者也有一定疗效。

基于目前的临床证据，尚不推荐用大剂量的生长因子化疗或者采用自体骨髓/

干细胞移植作为不可手术的、局部晚期或者发生远处转移的软组织肉瘤患者的常规治疗方案。<sup>(5,10,17,19,27,34,35,45,48,52,59-61)</sup>

对于复发性软组织肉瘤患者，如果从未接受过异环磷酰胺治疗的可考虑用异环磷酰胺治疗。总剂量为  $14 \text{ g/m}^2$  的高剂量异环磷酰胺联合硫乙磺酸是仍然一种有效的挽救性方案，特别是对滑膜肉瘤患者。对于已经接受过标准剂量异环磷酰胺的患者，它可以作为一种治疗选项。此外，一些二线药物也显示了临床疗效且毒副反应可以耐受，它们包括达卡巴嗪  $\pm$  吉西他滨、吉西他滨  $\pm$  欧洲紫杉醇、紫杉烷类药物、曲磷胺、DNA 拓扑异构酶 I 抑制剂和 DNA 小沟结合剂（曲贝替定）。一项随机化双盲安慰剂对照 III 期试验（PALETTE 试验）显示，以血管内皮生长因子受体为目标的多酪氨酸激酶抑制

剂 (TKI) 帕唑帕尼对于化疗失败的转移性非脂肪细胞软组织肉瘤的治疗而言是一种有活性的药物，可将这一之前接受过重度治疗的人群的无进展生存期 (PFS) 从 1.6 个月延长到 4.6 个月。因此，帕唑帕尼已经得到美国 FDA 的批准，可考虑将其用作软组织肉瘤患者标准治疗方法的一部分。对于晚期软组织肉瘤患者，尤其是平滑肌肉瘤患者，另一个多靶点的酪氨酸激酶抑制剂索拉非尼也是一个有前景的治疗药物选项，值得进一步研究。在一项近期的随机化 II 期试验中，哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mTOR) 抑制剂雷帕霉素单药对晚期复治软组织肉瘤患者表现出比历史数据更好的无进展生存期结果。以这些数据为基础，一项 III 期试验将会进一步明确雷帕霉素对软组织肉瘤的治疗活性。新的药物，例如血管生成

抑制剂（贝伐单抗、沙利窦迈）、多靶点酪氨酸激酶抑制剂（舒尼替尼、达沙替尼）、反义 Bcl-2 蛋白抑制剂、热休克蛋白调节剂、抗细胞毒 T 淋巴细胞相关抗原 (CTLA)-4 单克隆抗体、血小板生成素受体激动剂艾曲波帕、微管蛋白抑制剂艾日布林、哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mTOR) 抑制剂替西莫司和凝血酶致敏蛋白激动剂 ABT-510 或许也有一定效果。

(2,4,5,7,8,12,15, 16,32,36,40,46,48,49,55-58,62)

**硬纤维型纤维瘤病（硬纤维性肿瘤）**属是成纤维细胞-成肌纤维细胞肿瘤，其临床过程相当不可预测。它们大多发生于肢体、腹腔（肠系膜根）、腹膜后腔和腹壁。有些肿瘤生长缓慢并有可能自行消退，其它的则生长迅速并在完全手术切除后反复复发。硬纤维型纤维瘤病是一种特殊类型的肿瘤，它只发生局部侵袭，却不发生

远处转移；然而，它们可通过浸润或占位效应造成严重的并发症。其首选治疗仍然是广泛的手术切除，伴或不伴放疗。对于不愿意接受手术治疗（或者仅仅是明显功能缺失）的患者，系统的治疗方案包括激素治疗（他昔莫芬、托瑞米芬、GnRH 类似物）、非甾体类抗炎药物、小剂量化疗（例如叶酸拮抗剂联合长春碱、叶酸拮抗剂联合长春瑞滨）、小剂量的干扰素、伊马替尼以及针对肉瘤有效的全剂量化疗方案。索拉非尼对硬纤维性肿瘤有活性，值得进一步研究。考虑到硬纤维性肿瘤中雄性激素受体、雌激素  $\beta$  受体和 COX2 的共同表达频率，应考虑对激素促效剂/拮抗剂联用 COX2 抑制剂的疗效作进一步的评估。<sup>(5,20,29,38,44)</sup>

## 根据肉瘤组织学分型进行化疗\*

| 组织学           | 一线治疗                        | 挽救性治疗                           |
|---------------|-----------------------------|---------------------------------|
| 平滑肌肉瘤         | 阿霉素<br>达卡巴嗪<br>吉西他滨<br>替莫唑胺 | 紫杉烷类药物<br>异环磷酰胺<br>曲贝替定<br>帕唑帕尼 |
| 脂肪肉瘤          | 阿霉素<br>异环磷酰胺                | 达卡巴嗪<br>曲贝替定<br>帕唑帕尼            |
| 恶性纤维<br>组织细胞瘤 | 阿霉素<br>异环磷酰胺<br>达卡巴嗪        | 帕唑帕尼                            |
| 滑膜肉瘤          | 异环磷酰胺<br>阿霉素                | 达卡巴嗪<br>曲贝替定<br>帕唑帕尼            |
| 恶性外周<br>神经鞘肿瘤 | 异环磷酰胺                       | 阿霉素<br>帕唑帕尼                     |
| 血管肉瘤          | 紫杉烷类药物<br>阿霉素脂质体<br>阿霉素     | 异环磷酰胺<br>吉西他滨<br>长春瑞滨<br>帕唑帕尼   |
| 纤维肉瘤          | 异环磷酰胺<br>阿霉素                | 达卡巴嗪<br>吉西他滨<br>帕唑帕尼            |
| 粘液纤维肉瘤        | 阿霉素<br>异环磷酰胺                | 达卡巴嗪<br>帕唑帕尼                    |
| 隆突性皮肤纤<br>维肉瘤 | 伊马替尼                        |                                 |

\* 改编自 Maki 著作。<sup>(41)</sup>

隆凸性皮肤纤维肉瘤 (DFSP) 是一种罕见的软组织肿瘤，主要发生于成人的躯干和近侧四肢。它是一种生长缓慢（一般好几年）的肿瘤，常在生命中的第二个和第五个十年之间发展。从组织学的角度看，隆凸性皮肤纤维肉瘤有若干种变种，包括色素性 (Bednar 肿瘤)、粘液样、肌样、粒细胞型、硬化性、萎缩性隆凸性皮肤纤维肉瘤、巨细胞成纤维细胞瘤和具纤维肉瘤样区域的隆凸性皮肤纤维肉瘤。其中，只有具纤维肉瘤样区域的隆凸性皮肤纤维肉瘤属高级别，具有较高比率的局部复发和远处转移。隆凸性皮肤纤维肉瘤的基因学特征是 17 号染色体和 22 号染色体发生易位 ( $t(17;22)(q22;q13)$ )，导致胶原基因的 1 型  $\alpha$  链与血小板衍生的  $\beta$  生长因子基因 (PDGFB) 发生融合。这种易位存在于 90% 的隆凸性皮肤纤维肉瘤

中，在区分隆凸性皮肤纤维肉瘤与其它有类似组织学的肿瘤时是一种非常有用的工具。手术切除是治疗该病的一线治疗方案，无论是莫氏显微手术或广泛的局部切除，都需要仔细评估外周和深部切缘情况（至少 3 cm）。对于肿瘤较大或反复发作的肿瘤，或是当广泛手术切缘会造成严重的并发症时，应考虑进行辅助放疗。一项近期的回顾性分析表明，用外科手术和术前 (50-50.4 Gy) 或术后 (60-66 Gy) 放疗，患者的 5 年和 10 年无疾病生存率可分别达到 98% 和 93%。对于不愿意接受手术或者发生了远处转移需内科治疗的患者，可以用选择性的血小板衍生生长因子受体- $\alpha$  和血小板衍生生长因子受体- $\beta$  蛋白酪氨酸激酶伊马替尼来治疗。

目前一些临床研究已经证明了伊马替尼的显著的疗效，因此成为治疗不可手

术、或发生远处转移的、或复发的隆凸性皮肤纤维肉瘤的金标准药物。此外，术前使用伊马替尼治疗可能可减少与大肿瘤的根治性手术有关的毁容。

(3,5,6,14,25, 30,39,53,54,63,64)

## 2. 一线治疗 <sup>(23,67-92)</sup>

### 2.1 阿霉素 <sup>(67-70)</sup>

|          |                      |              |     |
|----------|----------------------|--------------|-----|
| 阿霉素      | 75 mg/m <sup>2</sup> | i.v. (短时间输注) | d 1 |
| 每 3 周重复。 |                      |              |     |

### 2.2 异环磷酰胺 <sup>(71-77)</sup>

各种给药计划，例如

|              |                        |                 |     |
|--------------|------------------------|-----------------|-----|
| 异环磷酰胺        | 5000 mg/m <sup>2</sup> | i.v. (输注 24 小时) | d 1 |
| 采用硫乙磺酸泌尿系统保护 |                        |                 |     |

每 3 周重复。

或 <sup>(72)</sup>

|              |                           |                |       |
|--------------|---------------------------|----------------|-------|
| 异环磷酰胺        | 3000 mg/m <sup>2</sup> /d | i.v. (输注 4 小时) | d 1-3 |
| 采用硫乙磺酸泌尿系统保护 |                           |                |       |

每 3 周重复。

## 或 (73-77)

|              |                               |             |           |
|--------------|-------------------------------|-------------|-----------|
| 异环磷酰胺        | 12000-14000 mg/m <sup>2</sup> | i.v. (持续输注) | 持续 3-6 d* |
| 采用硫乙磺酸泌尿系统保护 |                               |             |           |

每 3 周或 4 周重复 (在生长因子的支持下)。

\*负荷剂量为 2000 mg/m<sup>2</sup> (d 1 输注 2-4 小时), 之后持续输注 2000 mg/m<sup>2</sup>/d 至 4000 mg/m<sup>2</sup>/d, 持续 3 到 6 天。

## 2.3 异环磷酰胺 + 阿霉素 (68,78-80)

|              |                        |                 |     |
|--------------|------------------------|-----------------|-----|
| 异环磷酰胺        | 5000 mg/m <sup>2</sup> | i.v. (输注 24 小时) | d 1 |
| 采用硫乙磺酸泌尿系统保护 |                        |                 |     |

|     |                           |              |     |
|-----|---------------------------|--------------|-----|
| 阿霉素 | 50-75 mg/m <sup>2</sup> * | i.v. (短时间输注) | d 1 |
|-----|---------------------------|--------------|-----|

每 3 周重复 (\* 75 mg/m<sup>2</sup>, 在生长因子的支持下)。

## 或 (80)

|              |                           |                |       |
|--------------|---------------------------|----------------|-------|
| 异环磷酰胺        | 1500 mg/m <sup>2</sup> /d | i.v. (输注 2 小时) | d 1-4 |
| 采用硫乙磺酸泌尿系统保护 |                           |                |       |

|     |                         |             |       |
|-----|-------------------------|-------------|-------|
| 阿霉素 | 20 mg/m <sup>2</sup> /d | i.v. (持续输注) | d 1-3 |
|-----|-------------------------|-------------|-------|

每 3 周重复(根据需要使用生长因子支持);作为门诊治疗。

## 2.4 异环磷酰胺 + 泛艾霉素 (23,81,82)

|      |                      |              |        |
|------|----------------------|--------------|--------|
| 泛艾霉素 | 60 mg/m <sup>2</sup> | i.v. (短时间输注) | d 1, 2 |
|------|----------------------|--------------|--------|

|       |                           |                |         |
|-------|---------------------------|----------------|---------|
| 异环磷酰胺 | 1800 mg/m <sup>2</sup> /d | i.v. (输注 1 小时) | d 1-5 或 |
|-------|---------------------------|----------------|---------|

|                           |      |       |
|---------------------------|------|-------|
| 3000 mg/m <sup>2</sup> /d | i.v. | d 1-3 |
|---------------------------|------|-------|

|              |  |
|--------------|--|
| 采用硫乙磺酸泌尿系统保护 |  |
|--------------|--|

每 3 周重复（在生长因子的支持下；3 或 5 个周期的辅助治疗）。

## 2.5 MAID<sup>(83-86)</sup>

|       |                               |                            |       |
|-------|-------------------------------|----------------------------|-------|
| 阿霉素   | 15 mg/m <sup>2</sup> d        | i.v.（持续输注）                 | d 1-4 |
| 达卡巴嗪  | 250 mg/m <sup>2</sup> d       | i.v.（持续输注）                 | d 1-4 |
| 异环磷酰胺 | 2000-2500 mg/m <sup>2</sup> d | i.v.（持续输注）<br>采用硫乙磺酸泌尿系统保护 | d 1-3 |

每 3 周重复。

## 或<sup>(84,85)</sup>

|       |                          |                               |       |
|-------|--------------------------|-------------------------------|-------|
| 阿霉素   | 20 mg/m <sup>2</sup> d   | i.v.（输注 5-20 分钟）              | d 1-3 |
| 达卡巴嗪  | 300 mg/m <sup>2</sup> d  | i.v.（输注 1 小时）                 | d 1-3 |
| 异环磷酰胺 | 2500 mg/m <sup>2</sup> d | i.v.（输注 3 小时）<br>采用硫乙磺酸泌尿系统保护 | d 1-3 |

每 3 周重复（6 个周期）。

## 或<sup>(86)</sup>

|       |                          |                            |       |
|-------|--------------------------|----------------------------|-------|
| 阿霉素   | 20 mg/m <sup>2</sup> d   | i.v.（持续输注）                 | d 1-3 |
| 达卡巴嗪  | 250 mg/m <sup>2</sup> d  | i.v.（持续输注）                 | d 1-4 |
| 异环磷酰胺 | 2000 mg/m <sup>2</sup> d | i.v.（持续输注）<br>采用硫乙磺酸泌尿系统保护 | d 1-3 |

每 3 周重复（6 个周期）。

术前给予三个周期的治疗，在第一周期与第二周期之间和第二周期和第三周期之间交叉进行分割成两个 22Gy 疗程（11

次，每天一次，每次 2 Gy) 的 44 Gy 放疗。计划在第一周期化疗启动 80 天后进行外科手术。

## 2.6 吉西他滨 + 欧洲紫杉醇 (87-90)

|       |                               |                |       |
|-------|-------------------------------|----------------|-------|
| 吉西他滨  | 675 或 900 mg/m <sup>2</sup> * | i.v.(输注 90 分钟) | d 1,8 |
| 欧洲紫杉醇 | 75 或 100 mg/m <sup>2</sup>    | i.v. (输注 1 小时) | d 8   |

每 3 周重复(在采用 G-CSF 支持的同时门诊给药 4-8 个周期)。

\* 分别为曾放疗或未放疗平滑肌肉瘤患者的剂量。

## 2.7 太洋洋紫杉醇 (91,92)

|          |                      |                |            |
|----------|----------------------|----------------|------------|
| 太平洋紫杉醇   | 80 mg/m <sup>2</sup> | i.v. (输注 1 小时) | d 1, 8, 15 |
| 每 4 周重复。 |                      |                |            |

或 (92)

|        |                           |                |       |
|--------|---------------------------|----------------|-------|
| 太平洋紫杉醇 | 75-100 mg/m <sup>2</sup>  | i.v.           | 每周一次或 |
|        | 135-175 mg/m <sup>2</sup> | i.v. (输注 3 小时) | d 1 * |

\* 每 3 周重复。

## 3. 挽救性治疗 (93-104)

### 3.1 吉西他滨 + 欧洲紫杉醇 (93-96)

|       |                               |                |       |
|-------|-------------------------------|----------------|-------|
| 吉西他滨  | 675 或 900 mg/m <sup>2</sup> * | i.v.(输注 90 分钟) | d 1,8 |
| 欧洲紫杉醇 | 75 或 100 mg/m <sup>2</sup> *  | i.v. (输注 1 小时) | d 8   |

每 3 周重复(在采用 G-CSF 支持的同时门诊给药)。

\* 分别为有/没有盆腔放疗史患者的剂量。 (93)

或 (95,96)

|       |                        |                  |       |
|-------|------------------------|------------------|-------|
| 吉西他滨  | 1000 mg/m <sup>2</sup> | i.v. (输注 100 分钟) | d 1,8 |
| 欧洲紫杉醇 | 35 mg/m <sup>2</sup>   | i.v. (输注 1 小时)   | d 1,8 |

每 3 周重复。

### 3.2 吉西他滨 + 达卡巴嗪 (97)

|      |                        |                                 |     |
|------|------------------------|---------------------------------|-----|
| 吉西他滨 | 1800 mg/m <sup>2</sup> | i.v.(10 mg/m <sup>2</sup> /min) | d 1 |
| 达卡巴嗪 | 500 mg/m <sup>2</sup>  | i.v. (输注 20 分钟)                 | d 1 |

每 2 周重复 (12 个周期)。

### 3.3 曲贝替定 (98-103)

|                             |                       |                 |      |
|-----------------------------|-----------------------|-----------------|------|
| 曲贝替定                        | 1.5 mg/m <sup>2</sup> | i.v. (输注 24 小时) | d 1, |
| 每 3 周重复 (作为多次治疗复发患者的挽救性治疗)。 |                       |                 |      |

或 (102,103)

|                      |                            |                |      |
|----------------------|----------------------------|----------------|------|
| 曲贝替定                 | 1.1-1.65 mg/m <sup>2</sup> | i.v. (输注 3 小时) | d 1, |
| 每 3 周重复 (与迪皮质醇同时给药)。 |                            |                |      |

### 3.4 帕唑帕尼 (104)

|                   |        |      |    |
|-------------------|--------|------|----|
| 帕唑帕尼              | 800 mg | p.o. | 每日 |
| 直至疾病恶化或产生无法接受的毒性。 |        |      |    |

### 3.5 曲磷胺 (105)

|     |               |      |    |
|-----|---------------|------|----|
| 曲磷胺 | 50 mg(t.i.d.) | p.o. | 每日 |
|-----|---------------|------|----|

持续直到疾病进展或确认完全缓解后最多 6 周。化疗开始前 14 天口服匹格列酮 (45 mg) 和口服罗非考昔 (25 mg)，每天给药一次，作为与口服曲磷胺的联合用药方案。

#### 4. 隔离肢体灌注化疗 (106-115)

隔离肢体灌注化疗 (ILP) 是一种 20 世纪 50 年代引入的新辅助治疗手段，该手段可以向经手术独立于系统循环之外的肢体给予高剂量的抗肿瘤药物。隔离肢体灌注化疗是一种很复杂的技术，需要外科医生、麻醉师、核医学专家和泵循环技师的多学科协作。隔离肢体灌注化疗是一种保留肢体的替代治疗方案，用于由于肿瘤有多个病灶、尺寸过大或与重要结构毗邻而不能接受手术治疗，原本计划截肢的原发性组织肉瘤患者。隔离肢体灌注化疗以根治为目的，旨在达到与截肢一样的局部控制效果。<sup>(106,113)</sup>

隔离肢体灌注在下肢进行时可以有三种级别：髂骨级别、股骨级别、膝后窝级别；在上肢进行时可以有两种级别：腋窝级别或手臂级别。例如先给予高剂量的肿瘤坏死因子 (TNF-alpha, 3-4 mg)，30 分钟后给予高剂量美法仑 (1.0-1.5 mg/kg 或 10-13 mg/L 灌注组织)。灌注于 90 分钟后结束，并对肢体血管进行彻底冲洗，洗去残余药物。整个程序需要约五个小时。对于安全性考虑，患者需要在重症监护室监测至少半天时间。对于不能手术切除的四肢肉瘤患者，隔离肢体灌注肿瘤坏死因子和美法仑表现出很强的治疗效果，而且比阿霉素毒性更小。在短期内，隔离肢体灌注美法仑和肿瘤坏死因子- $\alpha$  可以挽救 80%-86% 的患者的肢体，隔离肢体灌注 10 年（或更长）以后，仍有 61%-81% 的患者可以保有他们的肢体。大多数患者会

经历一定程度的局部毒性，但毒性通常会在数周或数月内消退。小部分患者会出现严重的局部并发症，需要医疗介入，但很少需要截肢。截肢最常见的原因是广泛坏死、局部复发和长期的血管并发症。局部晚期肢体软组织肉瘤的一种值得注意的重要治疗选项是隔离肢体热灌注化疗(HILP)。近来，用 1 mg 肿瘤坏死因子- $\alpha$  和美法仑 (10 mg/L) 进行隔离肢体热灌注化疗，无论是响应率还是患者结局，均表现出与标准的 4 mg 肿瘤坏死因子- $\alpha$  化疗相当的效果。

为减少与治疗有关的并发症，需要对药物效力有更好的了解并开发新的有效的化疗药物。<sup>(107-112,114,115)</sup>

## 5. 胃肠间质瘤 (116-155)

### 5.1 一般注意事项 (116-142)

胃肠间质瘤 (GIST) 是最常见的胃肠道间质细胞瘤。胃肠间质瘤可发生于任何年龄，但 80% 以上的报告病例发生于 50 岁以上的个体（中位年龄 60-65 岁）。它们可发生于整个胃肠道，最常见于胃（50%-60%）和小肠（30%-35%），较少见于结肠和直肠（5%）和食管（<1%）。胃肠间质瘤的评估和治疗的主要预后指标包括肿瘤的尺寸、位置和有丝分裂速度。大约 85%-90% 的胃肠间质瘤发生 v-kit 哈迪氏-祖克曼氏 4 猫科肉瘤病毒致癌基因同源物 (KIT) 基因突变，约 5% 有同源受体酪氨酸激酶血小板源生长因子受体 α (PDGFR-α) 基因突变。有意思的是，这两种突变是不会同时存在的：发生 KIT 突变

的胃肠间质瘤就不会发生血小板衍生生长因子受体- $\alpha$  突变，反之亦然。<sup>(120,122,126,128)</sup>

局限性胃肠间质瘤的推荐治疗方案是手术切除，超过 50% 的胃肠间质瘤患者有可能可通过单纯手术治愈。通常不需淋巴结清扫，因为淋巴结转移很罕见（流行率为约 1%）。

但是在完全切除后，患者有较大的复发风险，复发率从零到超过 50% 不等。研究发现，未经调节的 KIT 激酶和胃肠间质瘤转化之间存在有关系，因此，研究人员开始评估酪氨酸激酶抑制剂 (TKI) 伊马替尼和舒尼替尼的潜在抗肿瘤作用。随机临床试验的数据显示，术后使用 400 mg/天的伊马替尼进行一年的辅助治疗可显著地降低胃肠间质瘤的复发并延长无复发生存期，来自 SSGXVIII/AIO 研究的证据则表明将辅助治疗延长到 3 年可进

一步延长无复发生存期和总生存期。此外，新辅助治疗使用伊马替尼可缩小肿瘤尺寸，使得可以进行手术切除而并发症较少。(116,117,119,121,122,124,128-130,133)

伊马替尼也是局部晚期不能切除的和/或转移性的胃肠间质瘤患者的标准治疗药物，可带来显著的响应率 (50%-70%) 和延长的生存期（中位无进展生存期：18-20 个月；中位总生存期：51-57 个月）。每日 400 mg 被认为是标准剂量，但 KIT 第 9 外显子突变的患者每日  $400\text{mg} \times 2$  可以产生更好的无进展生存期。如果肿瘤发生进展，也可以将剂量上调至每日 800mg 作为标准方案。对伊马替尼治疗失败或耐药的患者，建议使用多靶点药物舒尼替尼作为标准的二线治疗，“连用 4 周，停 2 周”的使用方法可获得约 50% 的持久疾病控制率。有初步证据表明第二代口

服酪氨酸激酶抑制剂尼罗替尼也能带来临床获益，可安全地应用于对伊马替尼耐药的胃肠间质瘤患者。对一项研究尼罗替尼在先前使用伊马替尼和舒尼替尼治疗失败的晚期胃肠间质瘤患者中的作用随机 III 期试验的 ITT 分析表明，在各治疗组之间未观察到无进展生存期的显著差异。然而，对界定良好的使用三线药物治疗的患者人群所作的一项探索性事后分析表明，尼罗替尼带来了显著长于中位总生存期 (>4 个月)，值得在界定良好的胃肠间质瘤患者人群中对其作进一步的评估。最近，在接受标准治疗方案后仍有进展的转移性胃肠间质瘤患者中，口服酪氨酸激酶抑制剂瑞格非尼带来了与安慰剂相比有显著改善的无进展生存期，得到了 FDA 批准，成为第一个胃肠间质瘤三线治疗药物。一项近期的 II 期试验发现，

以 KIT 基因、血小板衍生生长因子受体 $\alpha$  基因和血管内皮生长因子受体(VEGFR) 为靶点的口服酪氨酸激酶抑制剂瓦他拉尼对耐伊马替尼的胃肠间质瘤有益。其它酪氨酸激酶抑制剂如马赛替尼、莫特沙尼、索拉非尼、达沙替尼和帕唑帕尼也在临床开发中。此外，一些间接抑制 KIT 基因和血小板衍生生长因子受体基因的新药也正在接受临床试验研究，包括哌立福辛、热休克蛋白 90 抑制剂（瑞他霉素）、哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR) 抑制剂（依维莫司）以及免疫调节剂（易普利姆玛、阿法干扰素）。

(116,118,121,123,125,127,131,132,134-142)

## 5.2 伊马替尼 (129,143-152)

|      |        |                    |     |
|------|--------|--------------------|-----|
| 伊马替尼 | 400 mg | p.o. 或 b.i.d. p.o. | 每日* |
|------|--------|--------------------|-----|

\* 治疗应一直持续，因为中断通常会导致肿瘤进展。<sup>(146)</sup>

伊马替尼要一直给药，直到疾病复发、出现不可耐受的毒性或已持续 2 年。<sup>(149)</sup>

## 5.3 舒尼替尼 (153-155)

舒尼替尼 50 mg p.o. 每日\*.

\*以 6 周为一个周期, 包括 4 周的治疗期和 2 周的停药期。

## 5.4 瑞格非尼 (125)

瑞格非尼 160 mg/d p.o. d 1-21.

每 4 周重复。

## 6. 卡波西肉瘤 (156-179)

### 6.1 一般注意事项 (156-172)

卡波西肉瘤 (KS) 是一种高度血管性的肿瘤, 由人疱疹病毒 8 (HHV-8; 也称作卡波西肉瘤相关疱疹病毒 [KSHV]) 感染淋巴管内皮引起。它是撒哈拉以南非洲最常见的与人免疫缺陷病毒 (HIV) 感染有关的恶性肿瘤, 可造成重大的发病和死亡。卡波西肉瘤的病变主要发生于粘膜皮肤部位, 但也可累及所有的器官和解剖学位置。除潜伏性的 HHV-8 感染外, 免疫抑制和遗传倾向也是可能的病原学因

素。这一疾病可分为四种自然病程、嗜发部位和预后不同的临床类型：经典型（也称为散发型）、非洲型（也称为地方型）、流行型（与人免疫缺陷病毒感染有关）和医源型（与免疫抑制治疗有关，如实体器官移植的接受者）。<sup>(167,172)</sup>

近年来对流行型卡波西肉瘤的治疗获得了一定进展，但仍然没有治疗的金标准，必须根据个体需要调整治疗方案。高活性抗病毒药物治疗 (HAART) 是该肿瘤治疗的根本方法。这种疗法的效果主要来自对人免疫缺陷病毒的控制，可导致卡波西肉瘤人免疫缺陷病毒特异的细胞免疫力改善。单纯的高活性抗病毒药物治疗可在约 20% 的患者中诱导产生响应，这部分取决于免疫重建的潜力和卡波西肉瘤的程度。对于晚期或出现症状的卡波西肉瘤，可以增加系统性的细胞毒类药物化

疗（阿霉素、博来霉素和长春花新碱）。在使用高活性抗病毒药物治疗（HAART）的年代，蒽环类抗生素脂质体可带来 55% 到 76% 的总体响应率，被视作一线药品。其它对卡波西肉瘤有活性的商业药品包括太平洋紫杉醇（FDA 已批准其用于这一适应症）、阿法干扰素和口服的依托泊苷。其它具有免疫调节活性的药物如高剂量沙利度胺或白介素-12 也对 HIV- 相关的卡波西肉瘤有活性。然而，由于这些药物的毒性或缺乏供应，它们的应用有限。卡波西肉瘤是不可治愈的，用阿霉素脂质体治疗的 1 年无进展生存率为大约 70%。因此，亟需更好的药物。

目前，若干药品正在进行临床研究，用于卡波西肉瘤患者。这些药品包括血管发生抑制剂（贝伐单抗、索拉非尼）和其它靶向药物如哺乳动物雷帕霉素靶蛋白

抑制剂（西罗莫司）和免疫调节剂（来那度胺）。(156,157,160-166,168,170-172)

最近的证据表明，西罗莫司能够在进行有效免疫抑制的肾移植患者中抑制皮肤卡波西肉瘤的进展。(159,169)

对于皮肤卡波西肉瘤病变已扩散的患者，可以考虑电化学疗法（一种用于皮肤淋巴结转移和原发性皮肤肿瘤的局部治疗方法）。这种技术将各种非渗透性抗肿瘤药物（如博来霉素）和渗透性较差的抗肿瘤药物（如顺铂）的抗肿瘤活性与短而强的电脉冲（电穿孔）相结合。在一项前瞻性的 II 期试验中，电化学疗法表现出一定的临床活性和持久的缓解作用。该疗法没有系统性的不良作用，对免疫系统的冲击性低，可用于老年患者的治疗，甚至是重复疗程的治疗。(158)

## 6.2 阿霉素脂质体 (173-175)

阿霉素脂质体  $20 \text{ mg/m}^2$  i.v. (输注 1 小时) d 1.  
每 2-4 周重复 (采用 G-CSF 支持)。

## 6.3 道诺霉素脂质体 (176,177)

道诺霉素脂质体  $40 \text{ mg/m}^2$  i.v. (输注 1 小时) d 1.  
每 2 周重复。

## 6.4 太平洋紫杉醇 (173,178,179)

太平洋紫杉醇  $100 \text{ mg/m}^2$  i.v. (输注 3 小时) d 1.  
每 2 周重复 (采用 G-CSF 支持)。

## 7. 恶性混合间皮瘤 (180-198)

### 7.1 一般注意事项 (180-196)

恶性混合间皮瘤也称为癌肉瘤、肉瘤样癌或恶性混合 Müllerian 肿瘤，是少见但高度恶性的肿瘤，包含癌样和肉瘤样组织。它们大部分为妇科来源，可发生于卵巢、子宫、输卵管、阴道、腹膜或，在很罕见的情况下，发生于外阴部位，其预后

比子宫癌的更差。子宫癌肉瘤不常见，在诊断时约 35% 不局限于子宫。<sup>(180,187,188)</sup>

长期生存状况主要取决于是否能够进行根治性初次手术。淋巴结清扫作为手术程序的一部分已经表现出可以延长生存，即使是对于早期的疾病。

各种研究显示，放疗对于疾病的局部控制有显著的作用，但对总生存期则没有明显的获益。在晚期患者中，以完全大体切除为目标的肿瘤细胞减灭术与总生存期的改善有关联。以铂类、异环磷酰胺、太平洋紫杉醇、阿霉素或各种联合用药为基础的化疗可在姑息治疗和辅助治疗中起到一定的作用。在晚期转移性子宫癌肉瘤及复发性疾病的辅助联合治疗中，可考虑使用异环磷酰胺化疗。与异环磷酰胺单药化疗相比，异环磷酰胺与太平洋紫杉醇联合化疗的死亡风险更低。II 期临床研究

结果表明，太平洋紫杉醇联合卡铂的化疗方案对于子宫癌肉瘤有效，而且毒性可耐受，目前这个化疗方案正在进行一项和太平洋紫杉醇联合异环磷酰胺的 III 期随机对照临床研究。最近有研究显示，异环磷酰胺辅助治疗和外照射放疗与近距离放疗的“三明治”疗法对经过外科手术分期并完全切除子宫癌肉瘤的女性有效，毒性中等但可以耐受，值得进一步研究。<sup>(181-186,188-196)</sup>

## 7.2 异环磷酰胺 + 顺铂 <sup>(197)</sup>

|       |                           |                |                       |
|-------|---------------------------|----------------|-----------------------|
| 异环磷酰胺 | 1500 mg/m <sup>2</sup> /d | i.v. (输注 1 小时) | d 1-4<br>采用硫乙磺酸泌尿系统保护 |
| 顺铂    | 20 mg/m <sup>2</sup> /d   | i.v. (短时间输注)   | d 1-4                 |

每 3 周重复（辅助治疗 3 个周期）。

## 7.3 异环磷酰胺 + 太平洋紫杉醇 <sup>(198)</sup>

|        |                                      |                                |       |
|--------|--------------------------------------|--------------------------------|-------|
| 异环磷酰胺  | 1200* 或<br>1600 mg/m <sup>2</sup> /d | i.v. (输注 1 小时)<br>采用硫乙磺酸泌尿系统保护 | d 1-3 |
| 太平洋紫杉醇 | 135 mg/m <sup>2</sup>                | i.v. (输注 3 小时)                 | d 1   |

每 3 周重复（最多 8 个周期）。

\* 用于之前曾接受放射治疗的患者。

# 第四十一章 胸腺瘤/胸腺癌

## 1. 一般注意事项 (1-36)

胸腺上皮瘤 (TET) 是罕见的發生于前纵隔的肿瘤，它来源于胸腺上皮细胞。胸腺上皮瘤可分成两种截然不同的类别：胸腺瘤和胸腺癌。其它组织学类型甚至更罕见，通常另行考慮。胸腺瘤占成人中前纵隔肿瘤的 20%，是最常见的前纵隔肿瘤，而胸腺癌则占所有胸腺恶性肿瘤的 5 %。胸腺瘤的生长通常无痛，由于它是良性的，大多数患者均没有症状。在 III 期或 IV 期胸腺瘤中，可能会出現上腔静脉综合征。尽管胸腺瘤在组织学上不是恶性的，它们有能力复发和转移。胸腺癌是也是一种胸腺上皮细胞肿瘤，但与少数其它淋巴细胞有关。由于胸腺癌有恶性的组织学外观，自然病程更具侵袭性，它应被视作胸腺上皮瘤一种不同的类别。胸腺癌经常表现得

更具侵袭性，有早期局部淋巴结和远处转移。<sup>(14,17,32,35)</sup>

已经确认一些预后因素是患者结局的预测因子：Masaoka 分期、世界卫生组织 (WHO) 组织学分类、肿瘤直径、相关的瘤外综合征、完全切除情况和早期复发。

<sup>(15,17,32)</sup>

最常采用的 WHO 组织学分类以胸腺上皮细胞的形态、相关 T 淋巴细胞的数量为基础，后者是胸腺细胞生物学功能的指标。尽管 WHO 组织学分类亚型 A、AB、B1、B2 和 B3 肿瘤实体均有清楚的定义，但胸腺癌分组包含在以前的 WHO 分类被称作“C 型胸腺瘤”的组织学上和临幊上不同的多种肿瘤，这些肿瘤如今也被归入胸腺神经内分泌肿瘤。<sup>(15)</sup>

## 世界卫生组织 (WHO) 病理学分类 (15,32)

### WHO 类型 描述

|    |                           |
|----|---------------------------|
| A  | 梭形细胞胸腺瘤；髓质胸腺瘤             |
| AB | 混合型胸腺瘤                    |
| B1 | 富含淋巴细胞胸腺瘤、淋巴细胞胸腺瘤；皮质为主胸腺瘤 |
| B2 | 皮质胸腺瘤                     |
| B3 | 分化良好的胸腺癌；上皮的胸腺瘤；鳞状胸腺瘤     |
| C  | 胸腺癌（异质性）                  |

由 Masaoka 等人于 1981 年制订的分期分类系统按肿瘤的局部扩张情况对各种胸腺瘤进行了描述。尽管没有标准的分期系统，但这一系统是最常用的，若干研究显示，该系统与生存时间有良好的相关。(15,17)

## Masaoka 分期系统<sup>(15)</sup>

### 分期 疾病程度

|     |   |
|-----|---|
| I   | 肉眼和显微镜下被包膜完全包裹。   |
| II  | A 显微镜下可见侵及胸膜包膜以外。<br>B 肉眼可见侵及胸腺或周围脂肪组织或大体粘附于纵隔胸膜或心包，但未穿透。 |
| III | 肉眼可见侵及邻近器官（即心包、大血管或肺）。                                    |
| IV  | A 胸膜的或心包种植。<br>B 淋巴或血行转移。                                 |

手术是大部分局限性胸腺瘤患者的主要治疗方法。整个肿块的切除术伴有胸腺完全切除并移去所有围绕纵隔的组织。包裹肿瘤（I 期）全切术后的复发率相当低，这些患者需要进行术后放疗。完全切除 II 期和 III 期胸腺瘤后进行辅助放疗可以降低局部复发率，但不能延长生存期。对于肿瘤未完全切除的更晚期（III 期和 IV 期）的患者，辅助放疗似乎能够改善局部控制和生存。最近一项研究对经历过胸腺瘤手术切除的患者进行了临床病理科评估，根据该研究，不仅可以预期早

期的患者可长期生存，如果肉眼观察到手术切除是完全的，则 III 期或 IV 期患者亦可预期会长期生存。研究显示，10 年总生存率在 I 期和 II 期肿瘤患者中为 94.6%，在 III 期和 IV 期肿瘤患者中为 77.1%。<sup>(1,3,4,15,17,18,25,26,28,30,33,36)</sup>

目前对原发性不能切除的胸腺瘤，多模式治疗如新辅助化疗、广泛切除、辅助放疗、以及某些情况下的辅助化疗都起着关键的治疗作用。最常用的化疗方案是以顺铂为基础的方案，包括阿霉素、环磷酰胺、顺铂（联合或不联合长春花新碱）、或顺铂联合依托泊苷和异环磷酰胺。同样的化疗方案也可用于胸腺瘤复发的患者，50%-80% 的患者有响应，并能延长生存期。复发的胸腺瘤也可用重复手术切除来治疗，尤其是局部复发患者。最近对复发胸腺肿瘤患者治疗的长期结局的一项分

析表明，在肿瘤复发后，手术治疗的患者结局更好，五年生存率为 54%，因此，手术治疗是该疾病的首选治疗方法。对于肿瘤未完全切除的患者，术后放疗发挥了一定的作用，并已被用于某些完全切除了复发的胸腺瘤后的患者。在奥曲肽筛选阳性的胸腺瘤患者中使用奥曲肽来阻断生长抑素受体有治疗活性。在难治性胸腺瘤的治疗中加入去氢可的松可提高总体响应率，但也会导致药物毒性增加。

(6,11,12,15,17,22-24,28,33)

相对于胸腺瘤，胸腺癌对化疗的响应更低，也更有可能出现更晚期的不能切除的分期，由于诊断时已广泛侵入或转移，根治性的完全切除术通常是不可能的。对适于治疗的患者倾向于使用包括积极手术切除、以铂类为基础的化疗和术后放疗在内的多模式治疗。

对于有不能切除的胸腺癌的患者，卡铂联合太平洋紫杉醇是一种有效的用药方案，但该方案与基于蒽环类抗生素的方案相比并未表现得更有效，甚至有可能更没有效。尽管如此，对于不能接受蒽环类抗生素治疗的患者，卡铂联合太平洋紫杉醇仍然是一种合理的方案。一项回顾性研究表明，对于晚期胸腺癌的治疗，就临床应用中的疗效、毒性和用途而言，顺铂和伊立替康联合化疗看起来可以接受为一线化疗。对于已经发生了远处转移的患者，以铂类为基础的化疗是目前最佳的一线治疗方案。奥曲肽和皮质类固醇也显示出疗效。（6,13,15,17,19,23,32,34）

在胸腺上皮瘤的二线治疗中，不存在标准的治疗方法，在这种情况下的选项有限。近期初步发布的一项多中心 II 期研究的结果显示，吉西他滨和卡培他滨的组

合对胸腺上皮瘤复治患者表现出活性和安全性。该研究的中位随访时间为 22 个月，中位无进展生存期在胸腺瘤患者中为 11 个月，在胸腺癌患者中为 6 个月，估计的 1 年和 2 年生存率分别为 80% 和 67%。<sup>(6,21)</sup>

治疗胸腺瘤和胸腺癌的新靶向治疗药物正处在开发阶段。表皮生长因子受体抑制剂（吉非替尼）和 c-KIT 抑制剂（伊马替尼）被证实对恶性胸腺肿瘤的疗效有限。然而，最新的研究表明多靶点酪氨酸激酶抑制剂舒尼替尼和索拉非尼对转移性的胸腺癌有一定活性。目前正使用新的治疗药物如泛组蛋白脱乙酰基酶抑制剂 Belinostat 或哺乳动物雷帕霉素靶蛋白通路抑制剂依维莫司进行前瞻性研究，以开发更有效的胸腺肿瘤治疗药物。

(2,6,8-10,14,20,29,32,34)

有几种瘤外综合征与胸腺瘤有关联，最常见的是重症肌无力 (MG)，该病是一种自体免疫神经肌肉病，由肌肉乙酰胆碱受体抗体引起，可导致肌肉无力。胸腺瘤患者患重症肌无力的比例在 20% 到 65% 之间，而胸腺癌患者如果有自体抗体诱导发生的现象，也极少出现。重症肌无力和胸腺瘤之间关系的性质仍不明。胸腺切除仍然是重症肌无力患者整体治疗中的一部分，对胸腺切除不能产生治疗反应的患者或无法达到手术要求的患者，类固醇类药物如去氢可的松单用或与硫唑嘌呤联用可以作为替代治疗。对硫唑嘌呤不能耐受的患者可以选择霉酚酸酯进行治疗，而利妥昔单抗或环磷酰胺仅用于严重耐药的患者。<sup>(5,7,16,27,31)</sup>

## 2. 异环磷酰胺 (37)

|              |                          |                 |       |
|--------------|--------------------------|-----------------|-------|
| 异环磷酰胺        | 1500 mg/m <sup>2</sup> d | i.v. (输注 30 分钟) | d 1-5 |
| 采用硫乙磺酸泌尿系统保护 |                          |                 |       |

每 3 周重复。

## 3. 奥曲肽 (38)

|  |                 |      |    |
|--|-----------------|------|----|
| 奥曲肽                                    | 0.5 mg (t.i.d.) | s.c. | 每日 |
| 最多 1 年 (联用或不联用去氢可的松 0.6 mg/kg q.i.d.)。 |                 |      |    |

## 4. PE (39)

|      |                         |                 |       |
|------|-------------------------|-----------------|-------|
| 顺铂   | 60 mg/m <sup>2</sup>    | i.v. (输注 1 小时)  | d 1   |
| 依托泊苷 | 120 mg/m <sup>2</sup> d | i.v. (输注 30 分钟) | d 1-3 |

每 3 周重复。

## 5. 太平洋紫杉醇 + 卡铂 (13,40,41)

|        |                             |                   |     |
|--------|-----------------------------|-------------------|-----|
| 太平洋紫杉醇 | 200 或 225 mg/m <sup>2</sup> | i.v. (输注 3 小时)    | d 1 |
| 卡铂     | AUC = 6                     | i.v.(输注 30-60 分钟) | d 1 |

每 3 至 4 周重复。

## 6. PAC (42,43)

|      |                       |                |     |
|------|-----------------------|----------------|-----|
| 顺铂   | 50 mg/m <sup>2</sup>  | i.v. (输注 1 小时) | d 1 |
| 阿霉素  | 50 mg/m <sup>2</sup>  | i.v. (大剂量输注)   | d 1 |
| 环磷酰胺 | 500 mg/m <sup>2</sup> | i.v. (大剂量输注)   | d 1 |

每 3 周重复 (2-4 个周期, 作为诱导治疗, 随后放疗)。

## 或 (43)

|       |                         |             |       |
|-------|-------------------------|-------------|-------|
| 环磷酰胺  | 500 mg/m <sup>2</sup>   | i.v.        | d 1   |
| 阿霉素   | 20 mg/m <sup>2</sup> /d | i.v. (持续输注) | d 1-3 |
| 顺铂    | 30 mg/m <sup>2</sup> /d | i.v. (持续输注) | d 1-3 |
| 去氢可的松 | 100 mg/d                | p.o.        | d 1-5 |

每 3-4 周重复 (例如 3 个周期, 作为诱导治疗)。

## 7. VIP (44)

|       |                           |              |       |
|-------|---------------------------|--------------|-------|
| 依托泊苷  | 100 mg/m <sup>2</sup> /d  | i.v.         | d 1-3 |
| 异环磷酰胺 | 1500 mg/m <sup>2</sup> /d | i.v.         | d 1-3 |
|       |                           | 采用硫乙磺酸泌尿系统保护 |       |

每 3 周重复 (用作新辅助化疗时 3 个周期, 用作转移或复发治疗时 6 个周期)。

每个周期的第 1-3 天加入 80mg 甲基倍尼皮质醇。

## 8. ADOC (45-47)

|       |                       |                |           |
|-------|-----------------------|----------------|-----------|
| 阿霉素   | 40 mg/m <sup>2</sup>  | i.v. (大剂量输注)   | d 1       |
| 顺铂    | 50 mg/m <sup>2</sup>  | i.v. (输注 1 小时) | d 1       |
| 长春花新碱 | 0.6 mg/m <sup>2</sup> | i.v. (大剂量输注)   | d 2 或 d 3 |
| 环磷酰胺  | 700 mg/m <sup>2</sup> | i.v. (大剂量输注)   | d 4       |

每 3 周重复 (例如 3-6 周期, 作为诱导治疗)。

## 9. CODE (48-50)

|       |                        |      |         |
|-------|------------------------|------|---------|
| 顺铂    | 25 mg/m <sup>2</sup>   | i.v. | d 1     |
| 长春花新碱 | 1 mg/m <sup>2</sup>    | i.v. | d 1*    |
| 阿霉素   | 40 mg/m <sup>2</sup>   | i.v. | d 1**   |
| 依托泊苷  | 80 mg/m <sup>2</sup> d | i.v. | d 1-3** |

每周重复一次（共 9 周）

\* 只有 1、2、4、6、8 周给药。

\*\*只有 1、3、5、7、9 周给药。

# 第四十二章 甲状腺癌

## 2. 一般注意事项 (1-57)

甲状腺癌是最常见的内分泌系统恶性肿瘤，占所有人类肿瘤的比例小于 1%。在过去的几十年里，其发病率不断升高，这主要是因为诊断准确性的提高使得小乳头状癌的检出率提高了。从组织学的角度，这一异质性疾病被分为四大类：乳头状癌、滤泡状癌、髓样癌和未分化癌（也叫退行性甲状腺癌）。数量最多的是甲状腺分化癌 (DTC)，它包括乳头状癌和滤泡状癌两种组织学类型和它们的变种（例如，许特尔细胞甲状腺癌），占所有甲状腺癌的比例超过 90%。与具有高度侵袭性的退行性甲状腺癌相比，大多数分化型甲状腺癌是惰性的，预后往往较好。甲状腺癌目前唯一明确的环境危险因素是曝露于电

离辐射，曝露时年龄较年青的人患甲状腺癌的风险更高，尤其是乳头状癌。

(29,32,33,45,48,51,55)

有几种分期系统可用来对甲状腺癌患者的预后进行估计。每种分期系统均有良好的风险分层机制，根据初次治疗后不久所获得的数据进行分层。最流行的是美国癌症联合委员会 / 国际抗癌联盟 (AJCC/UICC) 的 TNM 分期系统，该系统主要基于肿瘤的程度和年龄。临床分期有助于制订治疗计划，并且公认应该在专业治疗中心由多学科的治疗组（包括内分泌学家、核医学医生、甲状腺手术医师和内分泌病理学家）以循证的原则进行。在美国癌症联合委员会 (AJCC) 的分期方案中，甲状腺分化癌 (DTC) 是唯一以年龄作为分期决定因素之一的肿瘤，然而，

年轻的转移性甲状腺癌患者的分期可能会被低估。<sup>(33,45,48,53,55)</sup>

### 分期分组 (AJCC / UICC)<sup>(45)</sup>

#### 乳头状或滤泡状癌 (分化)

| 分期       | 年龄小于 45 岁 |           |       | 年龄大于 45 岁 |            |        |
|----------|-----------|-----------|-------|-----------|------------|--------|
| 第 I 期    | 任何肿瘤      | 任何局部淋巴结转移 | 无远处转移 | 肿瘤 1      | 无局部淋巴结转移   | 无远处转移  |
| 第 II 期   | 任何肿瘤      | 任何局部淋巴结转移 | 远处转移  | 肿瘤 2      | 无局部淋巴结转移   | 无远处转移  |
| 第 III 期  |           |           |       | 肿瘤 3      | 无局部淋巴结转移   | 无远处转移  |
|          |           |           |       | 肿瘤 1-3    | 局部淋巴结转移 1a | 无远处转移  |
| 第 IV 期 A |           |           |       | 肿瘤 4a     | 任何局部淋巴结转移  | 无远处转移  |
| B        |           |           |       | 肿瘤 1-3    | 局部淋巴结转移 1b | 无远处转移  |
| C        |           |           |       | 肿瘤 4b     | 任何局部淋巴结转移  | 无远处转移  |
|          |           |           |       | 任何肿瘤      | 任何局部淋巴结转移  | 远处转移 1 |

#### 退行性癌 (未分化, 所有患者均被视作 IV 期)

|          |       |           |        |
|----------|-------|-----------|--------|
| 第 IV 期 A | 肿瘤 4a | 任何局部淋巴结转移 | 无远处转移  |
| B        | 肿瘤 4b | 任何局部淋巴结转移 | 无远处转移  |
| C        | 任何肿瘤  | 任何局部淋巴结转移 | 远处转移 1 |

所有的分期系统均能够预测癌症死亡的风险高低，但均不能预测复发的风险。

为克服这一局限性，美国甲状腺协会

(ATA) 和欧洲甲状腺协会 (ETA) 最近均发布了实施指南，在指南中，它们将与肿瘤相关的参数 (pTNM 和组织学变型) 与其它临床特征（包括消融后全身扫描 (WBS) 和血清甲状腺球蛋白测定的结果）综合起来，把疾病复发的风险分为三种类别。<sup>(2,33,34)</sup>

## ATA 和 ETA 指南中的风险分层<sup>(33)</sup>

### ATA 风险分层

#### 低危

- 无局部或远处转移
- 所有肉眼可见的肿瘤均已被切除
- 局部组织结构无肿瘤侵袭
- 无组织学侵袭性及血管侵袭
- 如果给予了  $^{131}\text{I}$ ，治疗后全身扫描未发现甲状腺床外有  $^{131}\text{I}$  摄取

#### 中危

- 初次手术时借助显微镜观察到有肿瘤侵入甲状腺周围软组织
- 有颈部淋巴结转移或治疗后全身扫描发现甲状腺床外有  $^{131}\text{I}$  摄取或肿瘤有组织学侵入性或血管侵入

#### 高危

- 肉眼可见的肿瘤侵入

- 肿瘤切除不完全
- 远处转移
- 血中甲状腺球蛋白水平与消融后扫描所见不成比例

## ETA 风险分层

### 极低危

- 外科手术完成
- 患者有单病灶微癌 (<1 cm)，未超出甲状腺囊，无淋巴结转移

### 低危

- 无局部或远处转移
- 局部组织结构无肿瘤侵袭
- 无组织学侵袭性及血管侵袭

### 高危

- 少于甲状腺全切除
- 肿瘤侵入局部区域组织或结构
- 颈部淋巴结转移
- 远处转移
- 侵袭性的组织学或血管侵入

分化型的甲状腺乳头状癌和滤泡状癌尽管生物学特征差别很多，但是治疗方法类似，大部分诊断出甲状腺分化癌的个体预后很好。初次治疗前务必要通过超声图像检查仔细地的探查颈部以评估淋巴结链的状态。甲状腺分化癌的标准治疗方

法是甲状腺全切除术或甲状腺次全切除术，通常在之后进行补充放射性碘（<sup>131</sup>I）的治疗，旨在消融任何残余的甲状腺组织和可能存在的显微残留肿瘤。残留组织放射性同位素碘疗法被推荐用于高危患者和不能证明是极低危的低危患者。对于甲状腺滤泡状癌，当没有证据证明存在淋巴结转移时，是否进行常规的预防性中央淋巴结清扫还存在争议。

对于有较高复发风险的甲状腺癌患者，建议服用超过生理剂量的甲状腺素，以抑制内源性促甲状腺分泌激素（TSH）的分泌。（1,8,10,15,21,23,32,33,40, 42,43,50,57）

对持续性、复发性和转移性甲状腺分化癌患者的治疗取决于初始治疗的类型、疾病部位与程度。手术切除病灶和给予放射性碘仍然是首选的治疗手段。对放射性碘反应不佳，且不愿意再次接受手术的甲

状腺癌患者，可用外照射放疗来治疗其残留病灶。较晚期的、进行性颈部肿瘤和进行性远处转移肿瘤需要采取系统治疗。细胞毒类药物化疗的响应率有限，毒性大，因此仅保留用于不能参与临床试验或不能耐受血管生成抑制药物的患者症状有发展的肿瘤。尽管 FDA 批准阿霉素用于这些情况，但该药不经常使用，因为缺乏关于其响应的证据。对甲状腺癌中分子畸变的了解加深已经造成了近来各种有前景的临床试验的爆炸性发展。分子疗法，尤其是靶向于主要的酪氨酸激酶和/或抑制血管发生的分子疗法，是新兴的治疗模式，可取代疗效有限的常规化疗。许多以这些蛋白质（血管内皮生长因子受体、血小板衍生生长因子受体、Kit 受体、表皮生长因子受体、BRAF 基因、转染重排基因）为靶点的有前景的药物目前正在随机

试验中接受临床评估，这些药物包括帕唑帕尼、莫特沙尼、阿西替尼、索拉非尼、舒尼替尼、乐伐替尼、司美替尼、卡博替尼、凡德他尼和吉非替尼。其中有一些药物已经在临床试验中表现出疗效，值得进一步研究。<sup>(6,7,11,13,16,20,25,26,28,38,47,56)</sup> 诸如过

氧化物酶体增殖激活受体  $\gamma$  激动剂（包括罗格列酮和曲格列酮）、血管发生抑制剂（如沙利度胺和来那度胺）、组蛋白去乙酰化酶抑制剂（如缩酚酸肽、曲古菌素、丙戊酸）、DNA 去甲基化药物（包括 5-氮杂胞苷）等旨在恢复甲状腺癌细胞摄入碘能力的再分化药物目前正在研究之中，有望成为放射性碘治疗无效的甲状腺癌的备选药物。<sup>(3-5,12,18,19,22,24,31,33,35,40,41,44,46,54)</sup>

作为是最具侵袭性的人类恶性肿瘤之一，退行性甲状腺癌 (ATC) 是造成甲状腺癌相关死亡病例几乎 100% 是死于

该疾病本身，并且死亡病例占比与发病数占比不成比例的元凶。它可以是新发病的，但在大多数情况下它来源于业已存在的高分。大多数退行性甲状腺癌中存在 p53 抑癌基因的突变。不论其大小和肿瘤负荷如何，所有的退行性甲状腺癌均因其侵袭性的行为被归类为 IV 期。目前，退行性甲状腺癌的治疗方法包括：化疗、放疗和外科手术。当这些方法单独使用时，很少能带来有效的局部控制，但如果积极地采用这些方法的联合治疗，则有可能提高该病的局部控制。靶向抑制微管功能的治疗药物（尤其是紫杉烷类）或抑制拓扑异构酶 II 的治疗药物（尤其是阿霉素）已经表现出对退行性甲状腺癌有初步的疗效，当它们单独使用或与放疗和/或新靶向治疗药物联用时，有可能会在退行性甲状腺癌的治疗中发挥更大的作用。但需要有更

多的新治疗策略，包括靶向疗法、肿瘤抑制基因疗法或细胞周期停滞诱导疗法。

(9,14,17,21,24,27,30,31,36,37,49,52)

有新的证据正在涌现，表明甲状腺癌是一种干细胞疾病，这就意味着甲状腺癌的驱动力是一组未分化的细胞（甲状腺癌干细胞），该细胞具有无限的生长潜力，并对常规治疗方案耐药。已经有人提出，甲状腺癌干细胞是造成肿瘤侵入、转移、复发和分化的元凶。因此，选择性地以这些细胞为靶标的药物可用作分化不良型甲状腺癌治疗的基石。<sup>(39)</sup>

关于甲状腺髓样癌的治疗见第三十二章 7 《神经内分泌肿瘤》。

## 2. 放射性碘 (131I) 消融疗法 <sup>(33,58-73)</sup>

放射性碘 (131I) 被用于治疗分化型的甲状腺乳头状癌和滤泡状癌。它通常在

甲状腺切除术后进行，既作为一种检测残留甲状腺组织或转移肿瘤的成像手段，当发现这样的残留组织时，又通过消融作为一种治疗手段。<sup>(58,59,64,68,73)</sup> 有效的甲状腺消融需要足够的促甲状腺激素 (TSH，又名亲甲状腺素) 刺激，如今首选的准备方法是，当患者接受左旋四咪唑治疗时向患者给予重组人 (rh) 促甲状腺激素。<sup>(67)</sup> 在大多数治疗中心，用于  $^{131}\text{I}$  消融的标准固定剂量是 1100-3700 MBq。一项随机前瞻性研究显示，用 1850 MBq (50 mCi) 剂量的重组人促甲状腺激素 (rhTSH) 作治疗准备取得的效果与 3700 MBq (100 mCi) 的剂量效果一样，即使患者存在淋巴结转移。<sup>(69)</sup> 另一项研究提示，50 mCi 的放射性强度可以获得约 90% 的消融率，而对于低危患者，可以接受  $^{131}\text{I}$  (24 mCi 和 40 mCi)。<sup>(62)</sup> 最近公布的数据表明，在可

能已累及淋巴节但未发生转移的 T1-3 期甲状腺分化癌患者中，低剂量 (1100 MBq) 的放射性碘联合重组人促甲状腺激素与高剂量 (3700 MBq) 的放射性碘一样有效，且不良事件发生率低。<sup>(65,72)</sup> 这些数据提示，在不远的将来，应考虑使用重组人促甲状腺激素准备和低剂量的  $^{131}\text{I}$  来作为低危和中危甲状腺分化癌患者的标准治疗方法。此外，使用低剂量的  $^{131}\text{I}$  和重组人促甲状腺激素可减少整个身体的辐射曝露并改善生存质量，这对于甲状腺分化癌患者是非常重要的优点。<sup>(66,70)</sup>

对 586 名通过停用甲状腺激素或使用重组人促甲状腺激素为放射性碘残余消融 (RRA) 作准备的甲状腺癌患者进行回顾性图表观察，观察数据表明，使用重组人促甲状腺激素为患者作准备可带来患者对治疗的初始响应方面不大但统计

学上显著的改善，在跨度较大的复发风险和疾病特异性死亡率范围内，患者的最终临床结局类似。这表明，用重组人促甲状腺激素为患者作放射性碘残余消融准备可有效地用于没有已知的远处转移的中危或高危患者。<sup>(60)</sup>

为治疗转移性甲状腺分化癌，必须要有大剂量的  $^{131}\text{I}$ （范围在 4000-11000 MBq）；如果可能的话，推荐进行个体放射剂量测定。<sup>(63)</sup> 转移性肿瘤患者为  $^{131}\text{I}$  治疗作准备的标准方法是通过停用甲状腺激素 (THW) 产生内源性甲状腺机能减退。<sup>(71)</sup> 最近有研究显示，使用重组人促甲状腺激素为转移性甲状腺分化癌患者作放射性碘残余消融准备后患者自  $^{131}\text{I}$  治疗的获益与通过停用甲状腺激素作准备的获益相当。<sup>(61)</sup>

### 3. 化疗<sup>(74-81)</sup>

可以尝试用阿霉素<sup>(77,79)</sup> 联合/不联合顺铂进行治疗。<sup>(80)</sup> 相对于单药阿霉素，阿霉素联合大剂量阿法干扰素会增加毒性，但并不增加抗肿瘤的疗效。<sup>(75)</sup> 太平洋紫杉醇对于退行性甲状腺癌表现出一定的疗效。<sup>(74,78)</sup>

一项最近的 II 期研究表明，甲状腺手术前化疗（主要是长春碱士阿霉素）可有效地缩小 45% 甲状腺滤泡状癌和许特尔细胞甲状腺癌患者的原发性肿瘤大小。<sup>(76)</sup>

研究显示，用外部辐照和化疗（顺铂、5-氟尿嘧啶、阿霉素）进行多模式治疗对于退行性甲状腺癌的区域局部控制有效，尤其当与根治性手术联用时。这一方案不能预防远处转移，但能以可接受的毒性维持患者的生存质量。<sup>(81)</sup>

### 3.1 阿霉素 (77)

|     |                      |      |     |
|-----|----------------------|------|-----|
| 阿霉素 | 75 mg/m <sup>2</sup> | i.v. | d 1 |
|-----|----------------------|------|-----|

每 3 周重复 (3 个周期)。

或 (79)

|     |                      |      |        |
|-----|----------------------|------|--------|
| 阿霉素 | 60 mg/m <sup>2</sup> | i.v. | d 1* 或 |
|     | 15 mg/m <sup>2</sup> | i.v. | 每周一次** |

\* 每 3 周重复 (3-6 个周期)。

\*\*持续 8-16 个周期

### 3.2 阿霉素 + 顺铂 (80)

|     |                      |      |     |
|-----|----------------------|------|-----|
| 阿霉素 | 60 mg/m <sup>2</sup> | i.v. | d 1 |
| 顺铂  | 40 mg/m <sup>2</sup> | i.v. | d 1 |

每 3 (-4) 周重复。

### 3.3 太平洋紫杉醇 (74)

|        |                         |                 |          |
|--------|-------------------------|-----------------|----------|
| 太平洋紫杉醇 | 35 mg/m <sup>2</sup> /d | i.v. (输注 96 小时) | d 1-4* 或 |
|        | 225 mg/m <sup>2</sup>   | i.v. (输注 1 小时)  | 每周       |

\* 每 3 周重复。

或 (78)

|        |                      |                |            |
|--------|----------------------|----------------|------------|
| 太平洋紫杉醇 | 80 mg/m <sup>2</sup> | i.v. (输注 1 小时) | d 1, 8, 15 |
|--------|----------------------|----------------|------------|

每 3 或 4 周重复。

# 第四十三章 膀胱癌 / 泌尿上皮细胞癌

## 1. 一般注意事项 (1-76)

膀胱癌是一种异质性疾病，有多种病理学特征、细胞遗传特性和自然病程。它是男性第四常见的癌症和女性第十常见的癌症。尽管男性患膀胱癌的可能性比女性高几乎 3-4 倍，但女性表现为晚期的更多，生存率也更差。吸烟是最常见的风险因素，占所有膀胱尿路上皮癌致病原因的大约一半。对芳香族胺类、多环芳烃类和某些药物（如环磷酰胺和含非那西汀的镇痛药）的职业曝露也会增加患这一疾病的风险。其它潜在的风险因素为长期导管插入、膀胱功能障碍、埃及血吸虫慢性感染、盆腔放疗和含加氯消毒副产物和砷的饮用自来水。有些家庭有遗传倾向易患尿路上皮癌，尽管这种情况比较罕见。移行细胞癌是膀胱癌最常见的组织学类型，占膀胱癌的 75%。

膀胱癌的比例超过 90%。鳞状细胞癌占所有膀胱癌的 6%-8%，而腺癌则比较罕见(<2%)，通常表现为脐尿管癌。尿路上皮癌既被归类为肌肉侵入性的(非乳头状)，也被分类为非肌肉侵入性的(局限于粘膜或粘膜下层，先前被归类为浅表型)。大约 75%-85% 的尿路上皮癌是非肌肉侵入性的。<sup>(5,9,11,18,31,37,43,44,69)</sup>

按照世界卫生组织(WHO) 1973 年的分类系统，过去膀胱移行细胞癌的组织病理学分级为 1-3 级。1998 年，世界卫生组织和国际泌尿病理学会 (ISUP) 共同提出了一种非侵入性尿路上皮癌的新分类方案，由世界卫生组织于 2004 年公布。两种分级系统对于预测预后的价值已经经过检验，但对于哪种系统比另一种更好，目前尚不明了。如今，两种分类都有推荐使用。<sup>(5,9,31)</sup>

## WHO 分级 1973<sup>(5)</sup>

### 泌尿道上皮乳头状瘤

- 级别 1：分化良好
- 级别 2：分化适中
- 级别 3：分化不良

## WHO/ISUP 分级 2004<sup>(5,9)</sup>

### 平坦性病变

- 超常增生（平坦性病变，但没有非典型的或乳头状肿瘤）
- 反应性非典型（平坦性病变，有非典型的肿瘤）
- 意义未明的非典型肿瘤

### 泌尿道上皮不典型增生，泌尿道上皮原位癌

### 乳头状病变

#### 泌尿道上皮乳头状瘤（是一种完全良性的病变）

- 恶性可能低的乳头状泌尿道上皮肿瘤
- 低级别乳头状泌尿道上皮癌
- 高级别乳头状泌尿道上皮癌

膀胱癌的治疗是根据活组织检查的病理学发现确定的，活检的重点是肿瘤组织学、级别和侵入深度。侵入肌肉的膀胱癌应按照 TNM 系统进行分期，并归类成以下类别。该肿瘤分期系统仅部分适用于

非肌肉侵入性膀胱癌，因为这种浅表癌症不经常累及淋巴结或发生转移。<sup>(9,45)</sup>

#### 肌层侵润性膀胱癌分期<sup>(9)</sup>

| 分期      | 肿瘤                    | 淋巴结                                  | 远处转移                     |
|---------|-----------------------|--------------------------------------|--------------------------|
| 0a      | 肿瘤 a                  | 无局部淋巴结转移                             | 无远处转移                    |
| 0is     | 原位性肿瘤                 | 无局部淋巴结转移                             | 无远处转移                    |
| 第 I 期   | 肿瘤 1                  | 无局部淋巴结转移                             | 无远处转移                    |
| 第 II 期  | 肿瘤 2a-<br>肿瘤 2b       | 无局部淋巴结转移                             | 无远处转移                    |
| 第 III 期 | 肿瘤 3a-3b、<br>肿瘤 4a    | 无局部淋巴结转移                             | 无远处转移                    |
| 第 IV 期  | 肿瘤 4b<br>任何肿瘤<br>任何肿瘤 | 无局部淋巴结转移<br>局部淋巴结转移 1-3<br>任何局部淋巴结转移 | 无远处转移<br>无远处转移<br>远处转移 1 |

有限的临床数据提示，天然产品（如维生素和草本化合物）对于有风险患者的膀胱癌预防可能有前途。然而，截止到目前，这些产品的化学预防功效尚缺乏决定性的证据，因此没有哪一种目前被推荐为已得到证实的化学预防产品。一项对安慰剂对照的随机试验 SELECT（应用硒和维

生素 E 预防癌症试验的英文首字母缩写) 的次级分析表明, 硒或维生素 E 单用或联用时对男性膀胱癌并无预防作用。<sup>(36,38)</sup>

非肌层浸润性膀胱癌 (NMIBC) 是一种局限于固有层的膀胱上皮常见恶性肿瘤 (肿瘤 a-肿瘤 1 和原位性肿瘤)。总体预后通常较好, 不威胁生命的。然而, 该病的治疗却颇具挑战性, 因为它有复发倾向并有可能发展成危险的肌层浸润性转移性膀胱癌。完全的局部 (保留膀胱的) 切除术 (经尿道切除术 [TUR]) 是任何初发膀胱肿瘤的首选治疗方法。经尿道切除术治疗后, 低危患者只需接受单次灌注治疗, 中危患者需要接受多次灌注化疗, 而高危患者则需要接受膀胱内卡介苗治疗。对于高危膀胱尿路上皮癌患者, 在接受膀胱内治疗之前或之后可以选择再次行经尿道切除术。对于卡介苗治疗失败的膀胱

原位癌或者高级别 T1 期患者，鉴于肿瘤进展的风险高，需要进行全膀胱切除术。  
(5,9,12,27,34,45,47,57,70-73)

根治性全膀胱切除加扩大性淋巴结清扫是局限性肌层浸润膀胱癌（II 期和 III 期）的金标准治疗。根治性膀胱切除术在男性患者中通常包括完全切除膀胱和前列腺，在女性患者中则包括完全切除膀胱、子宫和全部或部分阴道。研究显示扩大的淋巴结清扫有益，对于只有少数淋巴结转移或微小转移的患者，有可能起到根治性的作用。如患者不适合全膀胱切除术或需要保留膀胱，才考虑外照射放疗。放疗推荐三维适形放疗或强化适形放疗。  
(9,15,19,26,33,55)

为努力改善治愈率，系统化疗被纳入 T2 和 T3 期患者的确定性治疗程序中。若干项随机试验和一项荟萃分析已经确

认，与单纯局部治疗相比，采用基于铂类的新辅助疗法联合化疗随后进行确定性局部治疗可带来 5% 的总生存时间获益。但新辅助化疗的采用率却比较低，患者和医生不选择它是因为它的益处有限、患者的年龄大、以及包括肾脏和/或心功能不全等并存病。一项最近的报告显示，新辅助化疗后 10 周内进行膀胱切除术不危及患者生存，因此，这为患者恢复和手术介入提供了一个合理的时间窗。尽管未得到良好的证实，辅助化疗对于肿瘤侵及膀胱外或累及淋巴结的患者是一种合理的选择。<sup>(1,2,4,9,29,49,51,60,62,63,74)</sup> 包括经尿道全切除术、单纯放疗或放疗联合化疗在内的多模式疗法能够为某些患者提供良好的机会在保持膀胱的完整性和功能的同时取得长期生存。如今，保留膀胱的综合治疗方法可以获得 60%-85% 的完全响应率和

50%-60% 的 5 年生存率，其中 40%-45% 的患者可以保留完整的膀胱功能。  
(9,32,41,42,62)

已经证实对铂类方案治疗有效的晚期或复发性（IV 期）膀胱尿路上皮癌患者可获得症状的姑息缓解和生存期延长。含顺铂联合化疗联合吉西他滨（GC）或叶酸拮抗剂、长春碱和阿霉素（M-VAC）是对健康状态足以耐受顺铂的患者的标准治疗方法，GC 方案较 M-VAC 方案毒性小。高剂量强度的 M-VAC 方案联合粒细胞集落刺激因子（G-CSF）可作为健康状态较好的局限性晚期癌症患者的一种治疗选项，因为患者对其耐受较好，并能获得比标准的 M-VAC 方案高的响应率。其总体响应率在 40% 和 65% 之间，完全响应率为 15%-25%，患者生存时间可高达 16 个月。在 III 期试验中已经对新

的联合用药方案进行了评估，包括卡铂/太平洋紫杉醇、欧洲紫杉醇/顺铂和阿法干扰素/5-氟尿嘧啶/顺铂。然而，这些方案并未能在总生存期方面表现出优越性。一项在之前未接受过系统治疗的局部晚期或转移性膀胱上皮癌患者中进行的大型多国 III 期试验显示，向 GC 方案中加入太平洋紫杉醇表现出比 GC 方案更高的响应率。尽管总体患者人群未达到预定的总生期改善初级终点，但所有合格患者人群中 3.2 个月的生存期差异达到了统计学显著。此外，在这一人群中，未察觉这种三药方案比 GC 方案毒性更大。进一步的研究正在进行之中，以辨识出可从以紫杉类为基础的三药化疗中获益最大的患者。约 30%-50% 的患者不适合接受顺铂治疗（如肾功能受损、有并存病、或体能状态不佳的患者），对于这一患者人群，没

有标准的治疗方法。他们可使用以卡铂为基础的方案或紫杉类或吉西他滨单药进行姑息治疗。叶酸拮抗剂/卡铂/长春碱(M-CAVI) 方案和 CG 方案对这些患者也有活性，但在总生存期和无进展生存期方面未取得统计学显著的差异。

若干靶向药物（如血管内皮生长因子(VEGF) 抑制剂、表皮生长因子受体(EGFR) 抑制剂、RAS/MAPK 通路抑制剂、极光激酶抑制剂、内皮素受体拮抗剂、新的免疫学策略等）目前正在接受研究，内容为单药治疗、联合化疗或化疗后维持治疗，但目前尚未取得重大的突破。开发毒性较小、疗效更好的药品至关重要，需要把重点放在临床试验参与上。一些局部晚期癌症患者（肿瘤 4b 局部淋巴结转移 1）可能可以在系统性治疗后接受膀胱切除

术和淋巴结清扫术或确定性放疗。

(7,9,10,14,20,21,50,54,56,62,68,75)

目前，对于接受一线含铂化疗后病情仍然进展的患者，尚没有标准的治疗方法。长春花碱类药物长春氟宁是第一个也是唯一一个与支持疗法进行过比较的二线药物，可供选择。为进一步提高二线治疗的疗效，正在对诸如纳米白蛋白（nab）太平洋紫杉醇、培美曲塞、新的铂类化合物、硝酸镓、异环磷酰胺等单药和细胞毒性药物与靶向药物包括曲妥珠单抗和贝伐珠单抗的联合治疗方案进行评估。一些 II 期临床试验正在对许多新的（靶向）药物单药进行研究，但目前尚没有有说服力的肿瘤学结局。（3,6,8,20,23-25,35,61,65）

**上泌尿道上皮癌 (UUT-UC) 属不常见的侵袭性肿瘤，占所有泌尿道上皮癌的 5%-10%。开放式的根治性输尿管肾切除**

术加同侧的膀胱袖状切除术仍然是上泌尿道上皮癌的金标准治疗方法，对于对侧的正常肾，则选用借助内窥镜和腹腔镜的微创治疗方法激发其免疫反应。视肿瘤的级别和分期而定，它们正迅速演变成合理的备选治疗方法。即使是积极的手术切除也不能改变晚期患者的预后，辅助放疗无效。辅助化疗可达到高达 50% 的缓解率，但对生存期的影响很小。新辅助化疗被认为指出了一条途径，已经针对膀胱癌对该途径进行了评估，应该还针对上泌尿道上皮癌对该途径进行更彻底的评估。

(13,39,46,52,53,64,67)

原发于泌尿道的非移行细胞上皮肿瘤占泌尿道上皮肿瘤的约 10%，包括鳞状细胞癌、小细胞癌、腺癌和非上皮细胞肿瘤。这类肿瘤对移行细胞膀胱癌的标准化疗方案反应不佳，预后较差。这些组织学

类型的肿瘤在欧洲和北美很少见，但在泌尿系血吸虫病流行的国家，鳞状细胞癌是最常见的类型。一项前瞻性研究的结果提示，异环磷酰胺、太平洋紫杉醇和顺铂的联合方案有效。<sup>(16,22,28)</sup>

小细胞膀胱癌表现出与小细胞肺癌相似的生物学行为，如果不治疗，预后会很差。其临床表现特点为诊断时已为晚期，发展迅速。对肿瘤可用外科手术切除的患者（肿瘤 1-4a 无局部淋巴结转移无远处转移），应使用化疗、外科手术和/或放疗等多模式治疗予以应对。

新辅助化疗采用四个周期的双药化疗（交替使用异环磷酰胺/阿霉素方案和依托泊苷/顺铂方案），之后进行根治性的膀胱切除术；这是最有效的治疗顺序。然而，没有清楚的数据说明侵入性的膀胱小细胞癌初次手术后辅助化疗的作用。转移性

癌患者有可能可从含铂类化合物的化疗中获益，但预后仍然很差。<sup>(17,30,40,59)</sup>

膀胱腺癌是一种罕见的恶性肿瘤，占原发性膀胱癌的比例小于 2%，但它是外翻膀胱中最常报告的肿瘤。这种腺癌可进一步归类成两种类别，脐尿管型和非脐尿管型。脐尿管型和非脐尿管型腺癌有可能有相似的生存结局。对于局限性脐尿管癌，可以采用膀胱部分切除术加脐尿管和脐整块切除进行治疗。目前尚未确定新辅助化疗或辅助化疗在这类肿瘤中的治疗价值。但在这一患者人群中，基于 5 氟尿嘧啶的化疗可能有希望。在一些小规模的转移性脐尿管癌的临床研究中，用异环磷酰胺、5-氟尿嘧啶、依托泊苷和顺铂的多药联合方案显示出令人鼓舞的结果。由于这种病理学类型的肿瘤真的不常见，对于它尚没有靶向疗法的临床研究。<sup>(48,58,66,76)</sup>

## 2. 膀胱内灌注 (57,71,77-95)

膀胱内灌注化疗和免疫治疗广泛地用于非肌层浸润泌尿道上皮癌患者在接受经尿道切除术后的辅助治疗。膀胱内灌注治疗涉及将治疗性药物直接灌注进入膀胱。

膀胱内灌注治疗的目标是减少膀胱肿瘤经尿道切除术后肿瘤细胞的种植、根除任何残留的肿瘤、预防肿瘤复发和降低肿瘤的发展。 (71,82,85,88,92,94)

尽管在过去的 30 年里对膀胱内灌注治疗进行了随机对照临床试验研究，但治疗的理想药物、方案和持续时间仍不清楚。丝裂霉素 C (40 mg/20 或 40ml 水) 和泛艾霉素 (50 mg/50 ml NaCl) 是低危或中危患者最常用的辅助化疗药物。吉西他滨(2000mg/50 ml NaCl) 和 Apaziquone

是中危非肌层浸润性膀胱癌患者术后治疗最有前景的药物，但尚需要进一步研究证实。 (57,78,80,81,86,88,89,91,93,95)

卡介苗 (40-120 mg/50 ml NaCl) 是牛分枝杆菌的活减毒苗，它是治疗膀胱原位癌和高级别膀胱癌最常用的一线免疫治疗药物，也用于预防术后复发或进展。对于卡介苗治疗无效的患者，还可以选择其它免疫治疗方案，如卡介苗/阿法干扰素联用、膀胱内灌注化疗（丝裂霉素 C、戊柔比星、吉西他滨、欧洲紫杉醇）、热化疗、光动力学治疗和联合化疗/放疗。

(77,79,80,83-85,87,90,94)

### 3. 系统化疗 (3,7,22,29,96-121)

#### 3.1 GC (96-100)

|      |                        |                      |            |
|------|------------------------|----------------------|------------|
| 吉西他滨 | 1000 mg/m <sup>2</sup> | i.v. (输注 30 至 60 分钟) | d 1, 8, 15 |
| 顺铂   | 70 mg/m <sup>2</sup>   | i.v. (输注 60 分钟)      | d 2        |

每 4 周重复。

## 或 (99,100)

|      |                            |                 |     |
|------|----------------------------|-----------------|-----|
| 吉西他滨 | 2500 mg/m <sup>2</sup>     | i.v. (输注 30 分钟) | d 1 |
| 顺铂   | 35 或 70* mg/m <sup>2</sup> | i.v.            | d 1 |

每 2 周重复。

\* 采用 G-CSF 支持 (d 5-9)。

## 3.2 MVAC (97,98,101-107)

|       |                      |                 |                 |
|-------|----------------------|-----------------|-----------------|
| 叶酸拮抗剂 | 30 mg/m <sup>2</sup> | i.v. (大剂量输注)    | d 1,15,22       |
| 长春碱   | 3 mg/m <sup>2</sup>  | i.v. (大剂量输注)    | d 1 或 d 2,15,22 |
| 阿霉素   | 30 mg/m <sup>2</sup> | i.v. (大剂量输注)    | d 1 或 d 2       |
| 顺铂    | 70 mg/m <sup>2</sup> | i.v.(输注 1-2 小时) | d 1 或 2         |

每 4-5 周重复 (采用或不采用 G-CSF 支持)。

## 或加速 MVAC (106,107)

|       |                      |      |           |
|-------|----------------------|------|-----------|
| 叶酸拮抗剂 | 30 mg/m <sup>2</sup> | i.v. | d 1 或 d 2 |
| 长春碱   | 3 mg/m <sup>2</sup>  | i.v. | d 1 或 d 2 |
| 阿霉素   | 30 mg/m <sup>2</sup> | i.v. | d 1 或 d 2 |
| 顺铂    | 70 mg/m <sup>2</sup> | i.v. | d 1 或 d 2 |

每 2 周重复 (采用 G-CSF 支持, 持续 7 天, 在最后一剂细胞毒类药物后 24 小时开始)。

### 3.3 CMV (29,108,109)

|       |                          |                |                        |
|-------|--------------------------|----------------|------------------------|
| 顺铂    | 70-100 mg/m <sup>2</sup> | i.v. (输注 1 小时) | d 2                    |
| 长春碱   | 4 mg/m <sup>2</sup>      | i.v. (大剂量输注)   | d 1,8                  |
| 叶酸拮抗剂 | 30 mg/m <sup>2</sup>     | i.v. (大剂量输注)   | d 1,8                  |
| 亚叶酸   | 15 mg x 4/d              | p.o. 或 i.v.    | d 2,9 (MTX<br>后 24 小时) |

每 3 周重复 (3 个周期)。

### 3.4 M-CAVI (110)

|        |                      |                |           |
|--------|----------------------|----------------|-----------|
| 叶酸拮抗剂* | 30 mg/m <sup>2</sup> | i.v.           | d 1,15,22 |
| 卡铂     | AUC = 4.5            | i.v. (输注 1 小时) | d 1       |
| 长春碱    | 3 mg/m <sup>2</sup>  | i.v.           | d 1,15,22 |

每 4 周重复。

\* 存在胸腔积液或腹水的患者在完全解决前不用该药物。

### 3.5 太平洋紫杉醇 + 顺铂 (111)

|        |                       |                    |     |
|--------|-----------------------|--------------------|-----|
| 太平洋紫杉醇 | 175 mg/m <sup>2</sup> | i.v. (输注 3 小时)     | d 1 |
| 顺铂     | 75 mg/m <sup>2</sup>  | i.v. (输注 1 至 2 小时) | d 1 |

每 3 周重复。

### 3.6 太平洋紫杉醇 + 顺铂 + 吉西他滨 (PCG)<sup>(7)</sup>

|        |                        |      |       |
|--------|------------------------|------|-------|
| 太平洋紫杉醇 | 80 mg/m <sup>2</sup>   | i.v. | d 1,8 |
| 吉西他滨   | 1000 mg/m <sup>2</sup> | i.v. | d 1,8 |
| 顺铂     | 70 mg/m <sup>2</sup>   | i.v. | d 1   |

每 3 周重复（最多 6 个周期）。

### 3.7 吉西他滨 + 卡铂<sup>(110,112,113)</sup>

|      |                             |                    |         |
|------|-----------------------------|--------------------|---------|
| 吉西他滨 | 1000-1250 mg/m <sup>2</sup> | i.v. (输注 30-60 分钟) | d1,8    |
| 卡铂   | AUC = 4.5 或 5               | i.v.               | d1 或 d2 |

每 3 周重复（最多 6 个周期）。

### 3.8 吉西他滨 + 卡铂 + 欧洲紫杉醇 (GCD)<sup>(114)</sup>

|       |                        |                    |       |
|-------|------------------------|--------------------|-------|
| 吉西他滨  | 1000 mg/m <sup>2</sup> | i.v. (输注 30-60 分钟) | d 1,8 |
| 卡铂    | AUC = 5                | i.v.               | d 1   |
| 欧洲紫杉醇 | 70 mg/m <sup>2</sup>   | i.v.               | d 1   |

每 3 周重复。

### 3.9 吉西他滨 + 太平洋紫杉醇<sup>(3,115-118)</sup>

|        |                                   |                 |           |
|--------|-----------------------------------|-----------------|-----------|
| 吉西他滨   | 1000 mg/m <sup>2</sup>            | i.v. (输注 30 分钟) | d1,8,(15) |
| 太平洋紫杉醇 | 175 或 180 或 200 mg/m <sup>2</sup> | i.v. (输注 3 小时)  | d1        |

每 3 (或 4) 周重复（最多 6 个周期）。

## 或 (117,118)

|        |                        |                 |     |
|--------|------------------------|-----------------|-----|
| 吉西他滨   | 2500 mg/m <sup>2</sup> | i.v. (输注 30 分钟) | d 1 |
| 太平洋紫杉醇 | 150 mg/m <sup>2</sup>  | i.v. (输注 3 小时)  | d 1 |

每 2 周重复。

## 3.10 ITP (22,119)

|        |                           |                |                       |
|--------|---------------------------|----------------|-----------------------|
| 太平洋紫杉醇 | 200 mg/m <sup>2</sup>     | i.v. (输注 3 小时) | d 1                   |
| 顺铂     | 70 mg/m <sup>2</sup>      | i.v.           | d 1                   |
| 异环磷酰胺  | 1500 mg/m <sup>2</sup> /d | i.v.           | d 1-3<br>采用硫乙磺酸泌尿系统保护 |

每 3-4 周重复 (采用 G-CSF 支持) (最多 6 个周期)。

## 3.11 长春氟宁 (120,121)

|      |                       |                 |     |
|------|-----------------------|-----------------|-----|
| 长春氟宁 | 320 mg/m <sup>2</sup> | i.v. (输注 20 分钟) | d 1 |
|------|-----------------------|-----------------|-----|

每 3 周重复。

# 第四十四章 阴道癌和外阴癌

## 1. 一般注意事项 (1-64)

外阴癌和阴道癌是少见的疾病，占所有妇科恶性肿瘤的大约 7%。其共同的发病危险因素有人乳头状瘤病毒 (HPV) 感染（阴道癌患者中感染率较高，且以 HPV16 型感染为主）、宫颈上皮内瘤变或宫颈癌病史、目前吸烟、性活动因素以及免疫抑制。由于年轻女性性行为的改变及人乳头状瘤病毒感染率升高，预期这两种疾病的发病率均会升高。研究人员正密切观察人乳头状瘤病毒免疫对发病率和死亡率有多大的影响。需要对造成外阴癌和阴道癌的不同途径作进一步的研究，以实现及早介入。早期发现这两种疾病的最重要方法仍然是定期进行彻底的妇科检查、对疑似病例进行阴道镜检查和活组织检查。对于外阴和阴道有高级别的组织学上

皮内瘤变的患者，有若干种治疗方法可供选择，包括外科手术（外阴阴道重建术）、上皮消融、外用 5% 咪喹莫特软膏、或 5-氟尿嘧啶（5-FU）。<sup>(1-10)</sup>

## 1.1 阴道癌 <sup>(1,11-25)</sup>

原发性阴道癌很罕见，仅占所有妇科肿瘤的约 1%-2%。它是一种老年妇女的疾病，发病率峰值出现在人生的第六个和第七个十年。绝大多数（超过 90%）阴道癌为鳞状细胞癌，还有大约 5% 是腺癌。癌症细胞转移侵入阴道很常见，尤其是在晚期宫颈癌中。阴道癌远处转移的频发部位为肺和肝。

根据国际产科与妇科联盟（FIGO）的分类方法，阴道肿瘤只有在排除了宫颈、尿道或外阴起源后，才会被归类为阴道癌。  
<sup>(13)</sup>

## 阴道癌 FIGO 分类<sup>(13,15)</sup>

### 分期 肿瘤特性

|     |  |
|-----|--|
| 0   | 原位癌，上皮内癌。  |
| I   | 癌局限于阴道壁。   |
| II  | 癌累及阴道旁组织，但未达盆腔壁。   |
| III | 癌已扩散至盆腔壁。  |
| IV  | 癌已扩散超出真骨盆，或累及膀胱或直肠粘膜；膀胱粘膜滤泡样水肿不属于 IV 期。<br>A 肿瘤侵犯膀胱或者直肠粘膜或者超出真骨盆。<br>B 肿瘤已扩散到远处器官，例如肺。 |

阴道上皮内瘤变 (VAIN) 是一种罕见的无症状癌前病变。有阴道上皮内瘤变的妇女患阴道癌的风险增加。阴道上皮内瘤变非常不常见，发病的峰值年龄为 53 岁。阴道上皮内瘤变的风险因素为吸烟、放疗史、子宫切除史和免疫抑制。至于临床特征，阴道上皮内瘤变最常涉及阴道的上三分之一，主要发生在阴道穹窿，通常是多病灶的。关于阴道上皮内瘤变患者的治疗，目前仍有争议。很多治疗方法都曾被用于该病的治疗，成功情况不一。治

治疗方法通常包括局部切除术、阴道全部或部分切除、激光汽化、化学消融和放疗。  
(12,16,18,25)

阴道癌患者的预后取决于若干因素，包括疾病分期、组织学分化情况、淋巴结状态和诊断年龄。阴道癌的病原学与宫颈癌密切相连（见第十九章子宫颈癌），在大多数病例中，人乳头状瘤病毒感染（最常见的为 HPV 16 型）似乎是一个必需的辅助因子。  
(13,15,21,24)

由于阴道癌的发病率低，目前尚未进行过 III 期试验，现行的各种指南是根据回顾性研究或比较研究制订的。I 期阴道癌的初级治疗选项是放疗联合或不联合外科手术。手术治疗尚未标准化，已经报告过的有好几种不同的方法。对于小肿瘤，可以使用广泛切除术。对于复发风险高的患者，则必须要用更积极的外科手术，如

根治性子宫切除术伴盆腔淋巴结清扫和盆腔廓清术。放疗可为该疾病带来良好的肿瘤控制和满意的功能性结果，保留阴道的解剖结构和功能，早期患者尤为如是。放疗是 II 期阴道癌的标准治疗方法。II 期阴道癌最常采用的治疗策略是联合使用近距离放射疗法和外照射放疗 (EBRT) 来治疗原发性肿瘤。近距离放射疗法和外照射放疗 (EBRT) 的组合是 III 期阴道癌最常采用的治疗方法。对于某些患者，可考虑使用盆腔廓清术或廓清术与放疗的组合作为首选治疗方法。IV 期阴道癌极其罕见。

对于 IV A 期阴道癌患者，首选的治疗方法是组织内放疗、体腔内放疗和外照射放疗的组合。对于 IV B 期阴道癌患者，最好选用放疗来缓解症状。晚期阴道癌患者的手术治疗往往采用盆腔廓清术，主要

用于出现直肠阴道瘘或膀胱阴道瘘的患者以及放疗后肿瘤残留的患者。<sup>(13,19-21)</sup>

研究显示，化疗（使用 5-氟尿嘧啶、丝裂霉素-C 和顺铂等）与放疗同时进行的同步放化疗对体力状态良好的晚期阴道癌患者有效，但长期结果则表现不一。对于 FIGO 分期为 II 期的阴道癌患者，基于铂类的新辅助化疗联合根治性的手术有可能脱颖而出，成为一种可行的备选治疗方法。鉴于大多数阴道癌患者死于局部阴道癌，有望将宫颈癌治疗中所引入的各种改进治疗策略（如新辅助化疗 + 放疗和化放疗）应用于这种情况，以产生相似的生存率而不损害患者的生存质量。<sup>(11,13,14,17,21-23)</sup>

## 1.2 外阴癌 <sup>(1,26-69)</sup>

外阴癌占所有妇科恶性肿瘤的

3%-5%。最常见的亚型是鳞状细胞癌 (SCC)，占所有外阴癌的约 85%-90 %。外阴鳞状细胞癌主要是一种绝经妇女的疾病，诊断时的平均年龄为大约 65 岁。证据表明外阴鳞状细胞癌可以源自人乳头状瘤病毒感染引起的上皮内瘤样变（在年轻女性中越来越常见），也可以在硬化性苔癣、分化型外阴上皮内瘤变或两种病变并存（更多见于老年女性）的基础上发生。免疫受损妇女发生外阴上皮内瘤样变的风险较高。黑色素瘤是第二常见的外阴癌组织学亚型，约占所有外阴癌症的 5%。外阴癌的其它组织学亚型为基底细胞癌、软组织肉瘤和腺癌（如，佩吉特病）。

(31,41,42,58,59)

外阴癌是按照修订后的 FIGO 手术病理学分类系统，根据对外阴活组织检查的病理学评估情况和对腹股沟淋巴结

的病理学评估情况进行手术分期的。分期应包括对各种与预后有关因素的评估，如肿瘤大小、侵入深度、淋巴结转移和远处转移。诊断出腹股沟淋巴结转移是患者总体预后最重要的预测因子。<sup>(31,49)</sup>

## 2009 年外阴鳞状细胞癌的 FIGO 分类<sup>(31,49)</sup>

### 分期 肿瘤特性

|     |   |
|-----|---|
| 0   | 原位癌。  |
| I   | <p>肿瘤局限于外阴。</p> <p>A 肿瘤局限于外阴或会阴，最大直径 <math>\leq 2\text{ cm}</math>，间质浸润深度 <math>\leq 1\text{ mm}</math>，无淋巴结转移。</p> <p>B 肿瘤局限于外阴或会阴，最大直径 <math>&gt; 2\text{ cm}</math>，间质浸润深度 <math>&gt; 1\text{ mm}</math>，无淋巴结转移。</p>   |
| II  | 任何大小的肿瘤，累及邻近会阴结构（阴道下 1/3，尿道下 1/3，肛门），淋巴结阴性。   |
| III | <p>任何大小的肿瘤，累及或未累及邻近会阴结构（阴道下 1/3，尿道下 1/3，肛门），淋巴结阳性。</p> <p>A 1 个淋巴结转移 (<math>\geq 5\text{ mm}</math>)，或 1-2 个淋巴结转移 (<math>&lt; 5\text{ mm}</math>)。</p> <p>B 2 个或更多淋巴结转移 (<math>\geq 5\text{ mm}</math>)，或 3 个或更多淋巴结转移 (<math>&lt; 5\text{ mm}</math>)。</p> <p>C 淋巴结包膜外扩散。</p> |
| IV  | <p>肿瘤侵犯会阴其它结构（阴道上 2/3，尿道上 2/3）或远处结构。</p> <p>A 肿瘤侵犯下列任何部分：上尿道和/或阴道粘膜、膀胱粘膜、直肠粘膜、或固定于骨盆壁、或在腹股沟股淋巴结处固定或形成溃疡。</p> <p>B 任何远处转移，包括盆腔淋巴结转移。</p>   |

外阴上皮内瘤变 (VIN) 的标准治疗方式包括手术切除肉眼可见病变。新的治

疗方法则可以保留外阴正常解剖结构和功能，如抗病毒药物、疫苗和光动力学疗法；这些方法很有前途，但需前瞻性对照试验的验证。

一些随机对照研究证实，5% 咪喹莫特软膏外用治疗外阴上皮内瘤变有效，而且疗效持续时间长。<sup>(28,39,41,44,50,53,55,61,62)</sup>

直到 20 世纪 90 年代，外阴鳞状细胞癌的传统治疗方法是外阴根治性整块切除术及双侧腹股沟淋巴结清扫（蝴蝶清扫）。这一治疗手段的治愈率高，但损毁性手术导致的严重并发症以及精神性欲损害则是这种治疗的高贵代价。过去十年中，外阴鳞状细胞癌的手术方式经历了许多改进。对早期病变的治疗理念更趋于保留组织与性功能。如果病灶单发且其它外阴部位正常，T1 期患者通常采用局部扩大切除术。T1a 期病变没有腹股沟淋巴结

转移的风险，不需进行淋巴结清扫。对于直径 <2 cm 的肿瘤，只要病变标志明显，完全切除肿瘤及切缘为 1 cm 的健康组织已经足够。T1b 期则需进行腹股沟淋巴结清扫。之前有研究显示，在前哨淋巴结阴性的早期外阴癌患者中，前哨淋巴结清扫与根治性腹股沟淋巴结清扫的疗效相当，3 年后的总体疾病特异生存率为 97%，并发症发病率显著下降。

(29,32,34,37,46,48,52,54,60,64)

约三分之一的外阴癌就诊时已为局部晚期，这些无法手术切除的病变需行术前放疗，术后对淋巴结阳性者进行放疗。(40,45) 对于晚期疾病，一种很有吸引力的治疗选项是向患者给予基于 5-氟尿嘧啶或基于 5-氟尿嘧啶联用顺铂为基础的化疗，同时进行放疗，随后进行订制手术。对于一开始不能手术的患者，使用特定类

型的新辅助化疗可增加手术的可行性，从而有利于器官保留和不那么广泛的切除术。目前对复发的外阴癌没有标准的治疗方案。研究表明复发的外阴鳞状细胞癌对太平洋紫杉醇只有 14% 的响应率。最近有研究显示，对于局部晚期复发性或转移性外阴癌患者，向太平洋紫杉醇方案中加入卡铂只带来了有限的临床获益。以前的病例报告显示，使用表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂厄洛替尼靶进行靶向治疗有效；近期的 II 期研究结果则显示，厄洛替尼为一组明显异质性的原发性和复发性外阴癌患者带来了临床获益。

(26,27,29,30,32-36,43,45,47,51,52,56,63)

手术也是鳞状细胞癌以外的其它外阴恶性肿瘤的首选治疗方法。初级化放疗也可用于前庭大腺晚期癌症的治疗和乳

# 腺外佩吉特病相关的晚期腺癌的治疗。

(31,32,38)

## 根据病变大小、侵入深度和一侧性确定的治疗方法<sup>(31)</sup>

| 病变大小  | 侵入深度(mm) | 位置              | 手术                            | 腹股沟淋巴结清扫或前哨淋巴结评估 <sup>a,b</sup> |
|---|----------|-----------------|-------------------------------|---------------------------------|
| 肿瘤 1a   | ≤1       | 侧面 <sup>c</sup> | 根治性局部切除术                      | 无                               |
|   | >1       | 侧面 <sup>c</sup> | 根治性局部切除术                      | 同侧                              |
|   | >1       | 中央              | 根治性局部切除术                      | 双侧                              |
| 肿瘤 1b   |          | 侧面              | 根治性局部切除术                      | 同侧                              |
| 肿瘤 2: 任何大小, 扩散至相邻会阴结构(尿道下部/远侧 1/3, 阴道、肛门下部/远侧 1/3 阴道, 肛门累及情况) | --       | --              | 经过改进的根治性和/或某些化-放疗             | 双侧 <sup>d</sup>                 |
| 广泛肿瘤 3-肿瘤 4 疾病(扩散至肛门、膀胱、或骨盆壁)                                 | --       | --              | 新辅助化放疗 <sup>e</sup> 和某些外科手术直肠 | --                              |

- <sup>a</sup> 对于需要淋巴结清扫的所有病例，前哨淋巴结活组织检查可当作腹股沟淋巴结清扫的备选方案。
- <sup>b</sup> 如果双侧淋巴结阳性，则进行双侧淋巴结清扫。
- <sup>c</sup> 距中线超过 1 cm。
- <sup>d</sup> 经过改进的根治性外阴切除术（根治性半外阴切除术、前部或后面经过改进的根治性外阴切除术）
- <sup>e</sup> 对于局部复发性外阴癌的高危患者（IVA 期患者、切缘阳性或切缘闭合的患者、有大量腹股沟淋巴结的患者），可考虑用化放疗作为初级治疗方法或术后放疗。

## 2. 化疗 <sup>(65-67)</sup>

### 2.1 顺铂 <sup>(65,66)</sup>

|                         |                            |                |     |
|-------------------------|----------------------------|----------------|-----|
| 顺铂                      | 50 或 100 mg/m <sup>2</sup> | i.v. (输注 1 小时) | d 1 |
| 每 3 周重复（有响应患者 4-6 个周期）。 |                            |                |     |

### 2.2 顺铂 + 长春瑞滨 <sup>(67)</sup>

|      |                      |      |         |
|------|----------------------|------|---------|
| 顺铂   | 80 mg/m <sup>2</sup> | i.v. | d 1, 接着 |
| 长春瑞滨 | 25 mg/m <sup>2</sup> | i.v. | d 1,8   |

每 3 周重复（有响应患者最多 6 个周期）。

## 3. 放化疗 <sup>(68,69)</sup>

### 3.1 顺铂 <sup>(68)</sup>

|    |                                   |      |    |
|----|-----------------------------------|------|----|
| 顺铂 | 40 mg/m <sup>2</sup> (最大剂量 70 mg) | i.v. | 每周 |
|----|-----------------------------------|------|----|

整个放疗期间（每周为一个周期，最多 7 周）。放疗：对大体肿瘤进行每天 1.8 Gy，每周 5 天的放疗；每周重复，直到 32 次放疗的总剂量达到 57.6 Gy。

### 3.2 顺铂 + 5-氟尿嘧啶<sup>(69)</sup>

|        |                          |             |       |
|--------|--------------------------|-------------|-------|
| 顺铂     | 4 mg/m <sup>2</sup> /d   | i.v. (持续输注) | d 1-4 |
| 5-氟尿嘧啶 | 250 mg/m <sup>2</sup> /d | i.v. (持续输注) | d 1-4 |

每周重复 (4 x)。外加同时辐射：40-50 Gy (每次 2 Gy)。