

# 结直肠癌的化疗



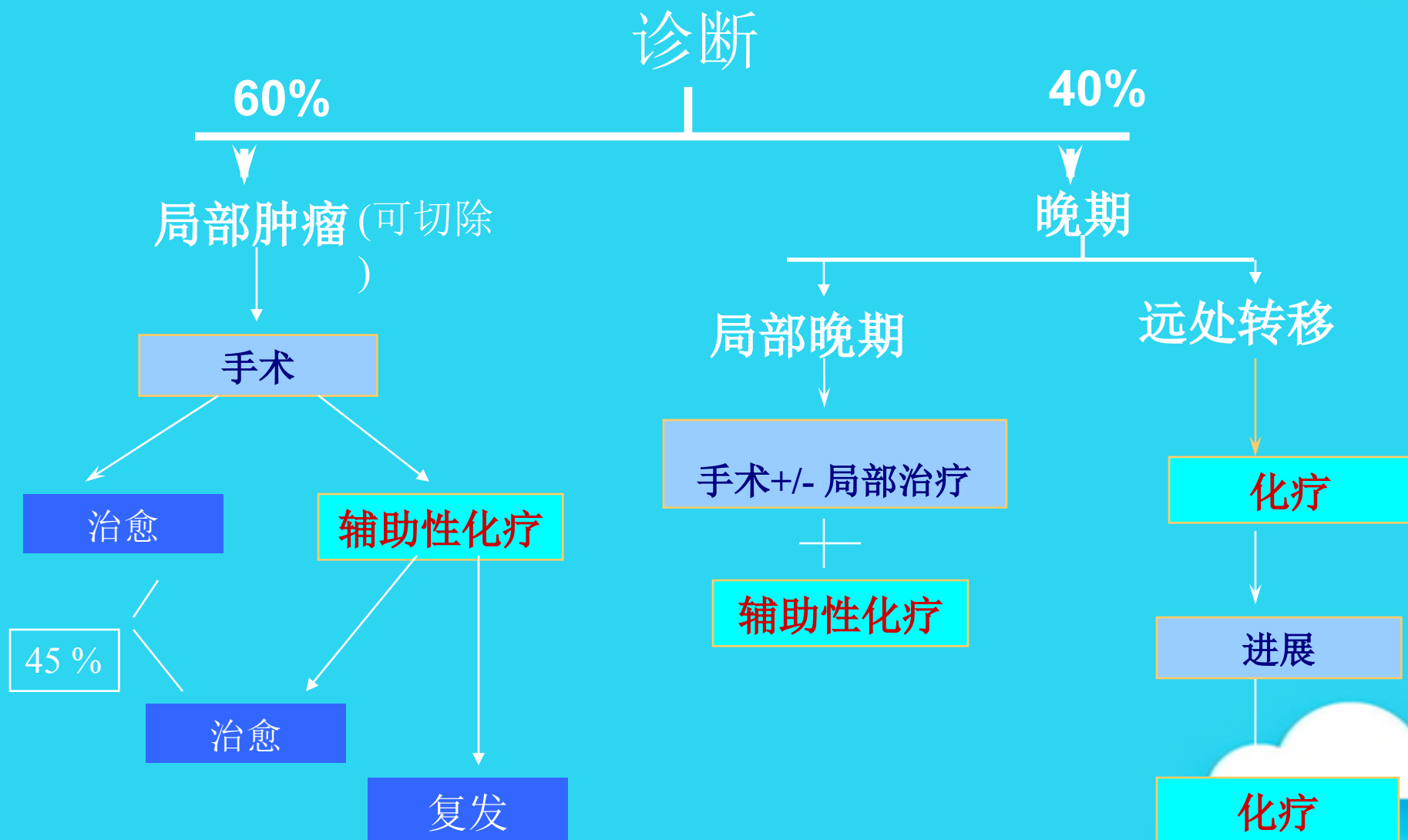
# 结直肠癌 (CRC)

- 结直肠癌占恶性肿瘤的10~15%。是 及大多数的西方国家肿瘤死因的第二位。我国虽属低发地区，但随着经济的发展和膳食结构的变化，其发病率在逐年提高。
- 新诊断病人约有30~50%已进展为转移性CRC
- 60~70%可接受根治性手术
- 5年生存率: 50-60%

# 治疗手段的适应症和限制

治疗手段	主要适应症	主要限制或失败原因
手术治疗	局限性肿瘤	<ol style="list-style-type: none"><li>1. 局部扩散</li><li>2. 潜在的远处转移</li></ol>
放射治疗	区域性敏感肿瘤	<ol style="list-style-type: none"><li>1. 剂量限制性毒性</li><li>2. 放射抵抗</li><li>3. 潜在的远处转移</li></ol>
化学治疗	晚期或转移性肿瘤	<ol style="list-style-type: none"><li>1. 缺乏理想的选择性</li><li>2. 全身毒性</li><li>3. 耐药性</li><li>4. 屏障限制</li></ol>
免疫治疗	残存肿瘤	只能杀死 $10^6$ 以下细胞

# 结直肠癌的治疗



# 化疗指证

- 术前化疗：

分化程度低、侵及广泛  
计划行保肛手术

- 术后化疗：

侵及浆膜层以外（粘膜下层淋巴丰富）  
有淋巴或血型转移  
切缘阳性或有淋巴管/血管癌栓

# Dukes C期结直肠癌的辅助化疗： 5-FU + FA

3 年生存率	对照	5-FU + FA
Dukes B	90%	88%
Dukes C	64%	76%
Total	78%	83%

- 复发率下降45%
- 死亡率下降30%

# 化疗的有效性

- 可使Dukes C的结肠癌病人S5提高5%；  
与放疗结合使Dukes C的直肠癌病人S5提高10%
- 比较有效的药物：5-FU类、MMC、亚硝脲类

DDP、苄骞铂、CPT-11等


# 结直肠癌常用化疗药物

- 5FU: 是治疗结直肠癌主要药物
- 作用机制: 属抗代谢药，在细胞内转换为活性脱氧核苷酸，通过影响胸苷酸合成酶，阻止脱氧尿苷酸转换成胸苷酸以抑制DNA合成；同样可以抑制RNA合成。



# 5-FU

- 总缓解率约15~21%

腹部	30%	皮下	15%
淋巴结	25%	肺	5%
肝	20%		
- 生存期提高不理想  **迫切需要改善**
- 提高5-FU敏感性是提高结直肠癌疗效主要途径之一。

**CF**      **CF + 5-FdUMP + TS**      三元复合物

5氟尿嘧啶脱氧核苷酸      胸苷酸合成酶

**长时间灌注**      根据细胞增殖动力学原理

**改进5-FU的分子结构，提高其活性**

# 转移性结直肠癌化疗

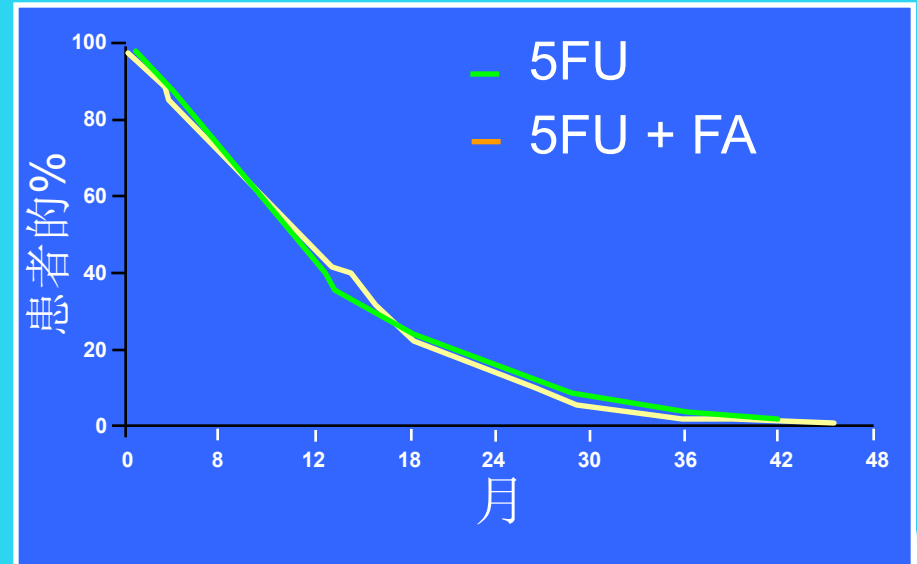
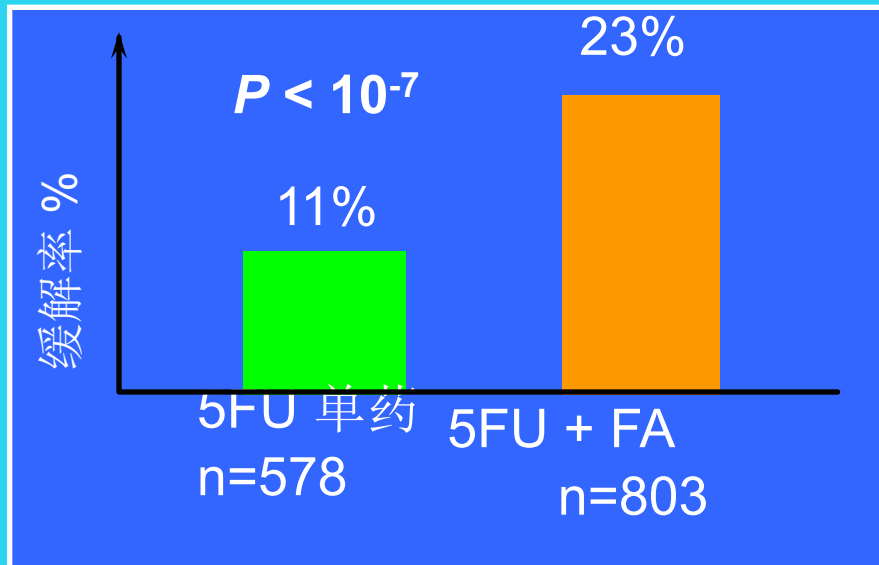
增强5-FU的活性: 5-FU 单药 or 5-FU + FA?

荟萃分析的结果:

缓解率显著提高

5FU + 叶酸 (FA)\*

生存期无改善



Advanced CRC Meta-Analysis Project. JCO 1992

# 5-FU 推注 vs 5-FU持续静脉滴注:

荟萃分析

	5-FU 静推	5-FU CI	P
6个研究(1219 病人)			
缓解率 (%) <sup>1</sup>	14	22	<0.0002
生存期(月) <sup>1</sup>	11.3	12.1	<0.04
毒性: 3-4度中性粒细胞	31	4	<0.0001
手足综合征 <sup>2</sup>	13	34	<0.0001

1 = Meta-analysis Group in Cancer, JCO 1998

2 = Meta-analysis Group in Cancer, JCO 1998

# 5-FU 推注或滴注 ?

		缓解率	PFS	生存期I	毒性	用法
推注	5-FU Bolus MAYO CLINIC	+	+	+	中性粒细胞减少 +++ 腹泻 +	USA
滴注	LV5 FU2 De Gramont	++	++	+(+ ?)	中性粒细胞减少++ 黏膜炎 + 腹泻 +	FRANCE
	AIO	+++	++	+(+?)	中性粒细胞减少+ 黏膜炎+ 腹泻 ++	GERMANY
	TTD	++	++	+	中性粒细胞减少 + 黏膜炎 + 腹泻 ++	SPAIN

# 口服氟尿嘧啶类药

- 第一代

- 口服 5-FU
- 口服替加氟 (Tegafur)

- 第二代

- 优福啶 (UFT)
- 氟铁龙 (去氧氟尿苷 DFUR) :

通过存在于肿瘤组织中的嘧啶核苷磷酸化酶 (PyNPase) 转换成5-FU。

PyNPase酶在肿瘤组织中的活力明显高于正常组织和血清

- 第三代

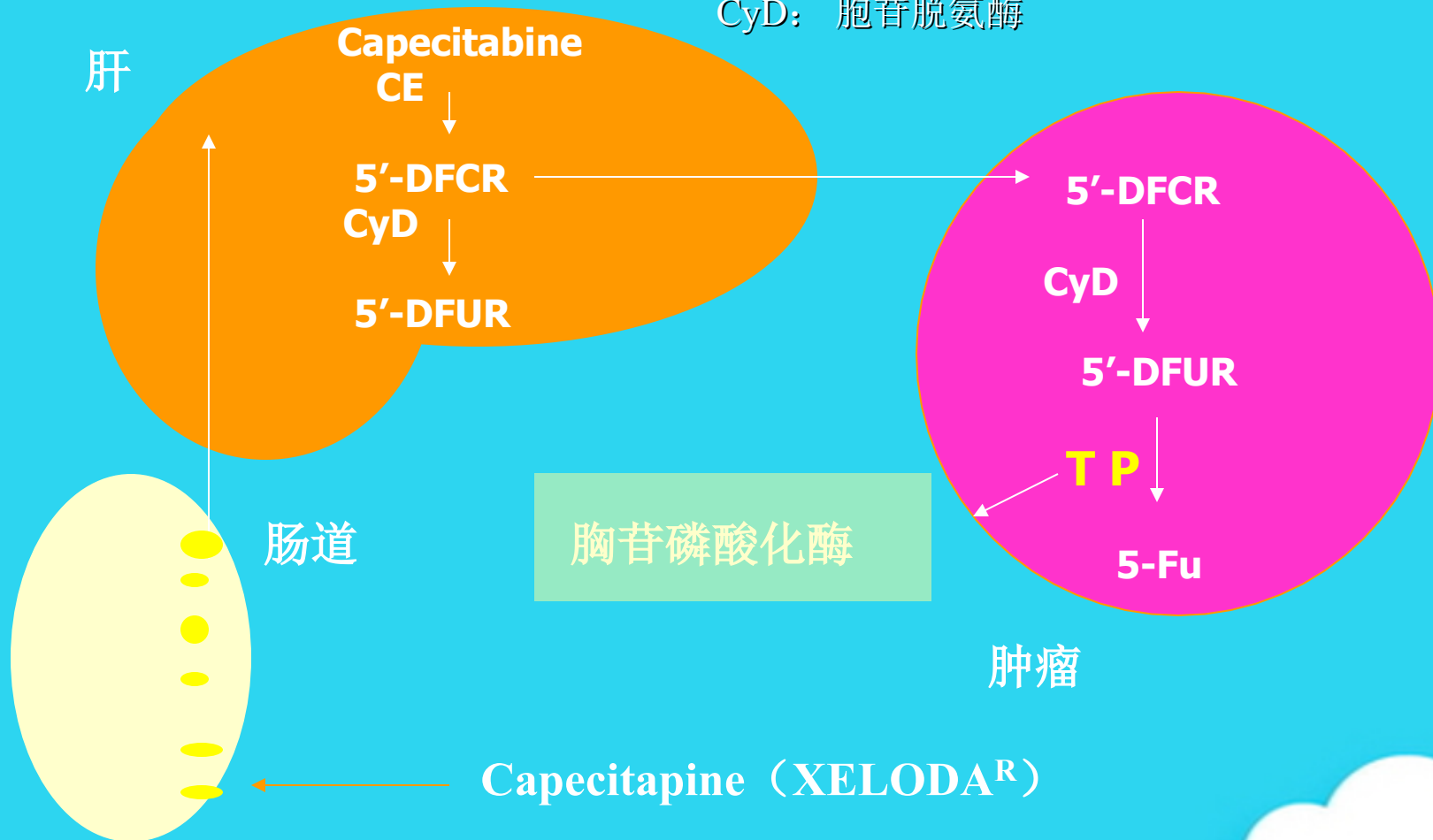
- 希罗达 (XELODA)

# 希罗达 (capecitabine)

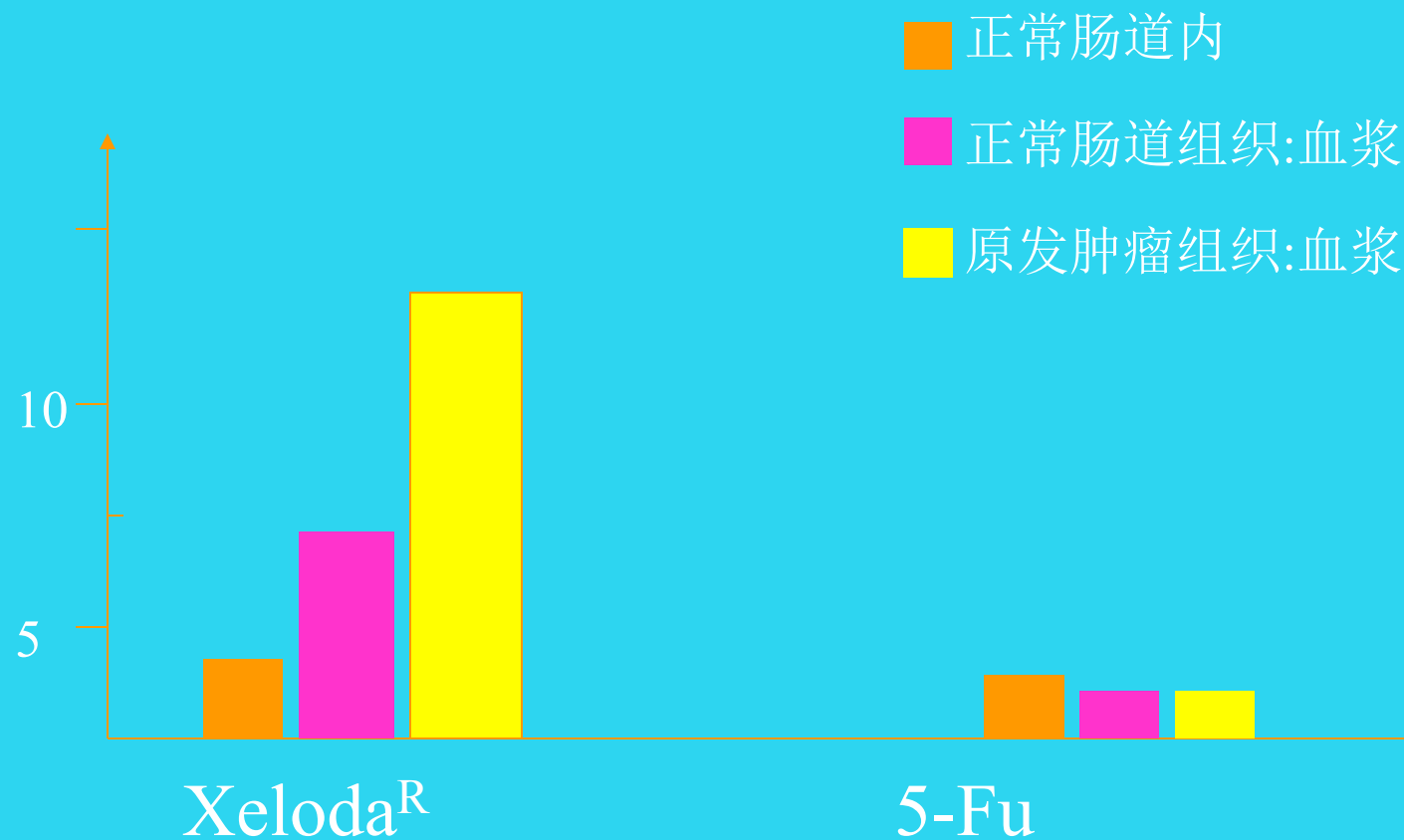
- ! 体内经羧酸酯酶代谢成 **5'-DFCR** → 转变成 **5'DFUR**(氟铁龙) → **5Fu** (肿瘤组织内)
- ! 临床前: 抗肿瘤活性 **>5FU** 或 **5'DFUR**  
对 **5FU** 耐药细胞株有活性
- ! 以完整分子通过肠壁, 可减少腹泻。
- ! **II** 期: 各种用法有效率 **21%**, 加入 **LV** 不增加疗效 (**24%**)

# Capecitapine的体内活化

CE: 羧酸脂酶 TP: 胸腺嘧啶磷酸化酶  
CyD: 胞苷脱氨酶



# 5Fu与Xeloda给药后在不同组织中5Fu平均浓度





# 治疗结直肠癌的新药

- 口服氟嘧啶类药

希罗达 (Capecitabine)

- 叶酸类的胸苷酸合成酶抑制剂

(Raltitrexed, Nolatrexed, LY231514, ZD9331)

- 拓扑异构酶 I 抑制剂: 开普拓 (CPT-11)

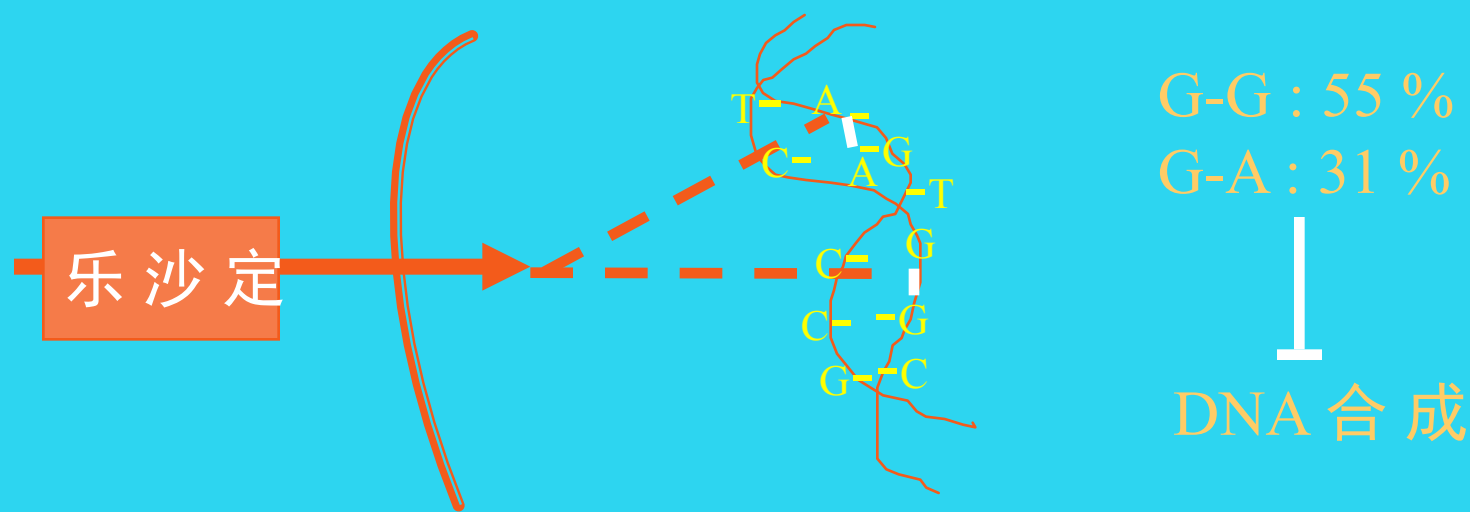
- 草酸铂 (奥沙利铂, L-OHP)

# 乐沙定<sup>®</sup>（奥沙利铂/草酸铂）

- 第三代铂类化疗药
- 第一个具有1,2-二氨基环己烷（DACH）基团**新**铂类化疗药

# 作用机制

- 乐沙定®（奥沙利铂）：与DDP一样，与DNA形成铂链加合物。



但更有效力：较少加合物产生同样的细胞毒作用

DNA 损害触发程序性死亡

以上内容仅为本文档的试下载部分，为可阅读页数的一半内容。如要下载或阅读全文，请访问：<https://d.book118.com/448036140041006124>