

肿瘤的化学治疗

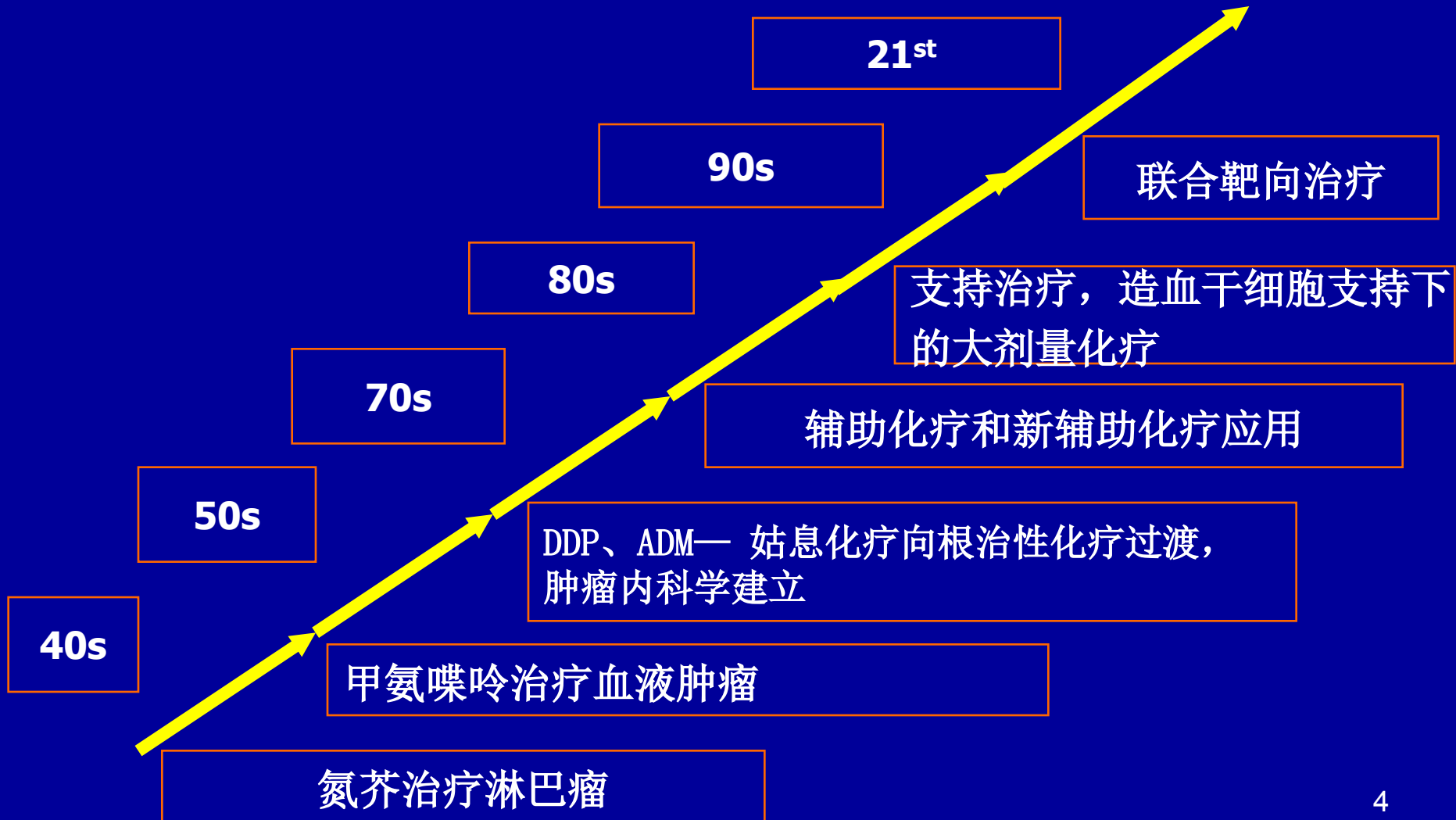
化疗的概念

- 肿瘤化学治疗（**化疗**）应用化学合成药物（细胞毒药物）杀伤肿瘤细胞，是一种**全身的治疗手段**。
- 与适于局限性肿瘤的**肿瘤外科学**和**放射学**有着本质的不同，是肿瘤综合治疗重要手段之一。
- 肿瘤内科治疗与肿瘤化疗区别

肿瘤的内科治疗

- 化疗
- 内分泌治疗
- 靶向治疗
- 生物免疫治疗
- 其它

化疗的发展里程



化疗的发展

——新的化疗药不断涌现

- 40年代: 氮芥
- 50年代: **MTX**, 马利兰, 塞替派, **CTX**,
- 60年代: **VLB**, **5FU**, **VCR**, **HU**, **PCZ**, **Ara-C**
- 70年代: **MMC**, **BLM**, **ADR**, **DTIC**, **CCNU**,
- 80年代: **DDP**, **Carbo**, **E-ADR**, **NVB**, **Taxol**
- 90年代: **Taxotere**, **CPT-11**, **Oxaliplatin**
- 2000年: 艾日布林, **Ixabepilone**, 脂质体阿霉素,

化疗的发展

—— 化疗方法不断改进

- **给药方法**：静脉、口服、腔内（胸腔、腹腔、心包等）、鞘内、动脉内等；
- **药物用法**：如5-FU持续灌注+CF生化调节；
- **方案采用**：如3周一次改为2周一次的CHOP方案治疗NHL；

化疗的发展

—— 药物临床试验质量管理规范（GCP）的建立

- 循证医学与GCP
- 化疗疗效评价标准：RECIST
- 化疗不良反应评价标准：CTC AE

化疗的发展

—— 化疗的地位在提高

A. 若干不治之症变为可治之症：

淋巴瘤、睾丸癌、急性淋巴细胞白血病、绒癌等

B. 常见实体癌姑息化疗疗效仍不满意，但已有进步

乳腺癌、非小细胞肺癌、胃癌、大肠癌、鼻咽癌

等 C. 辅助化疗降低复发率，改善疗效

乳腺癌、大肠癌、非小细胞肺癌、骨肉瘤等

D. 新辅助化疗提高切除率，减少伤残

乳腺癌、直肠癌、喉癌等

化疗的发展

—— 化疗保护剂的出现

- 癌症化学治疗的一个重要限制性因素是化疗药物对正常细胞具有毒性：
 - 止吐药：5-HT₃阻滞剂
 - 升白细胞药：G-CSF
 - 膀胱保护剂：Mesna
 - 其它：EPO用于贫血、IL-11用于血小板减少，右丙亚胺用于心脏保护等。

肿瘤化疗的基本问题

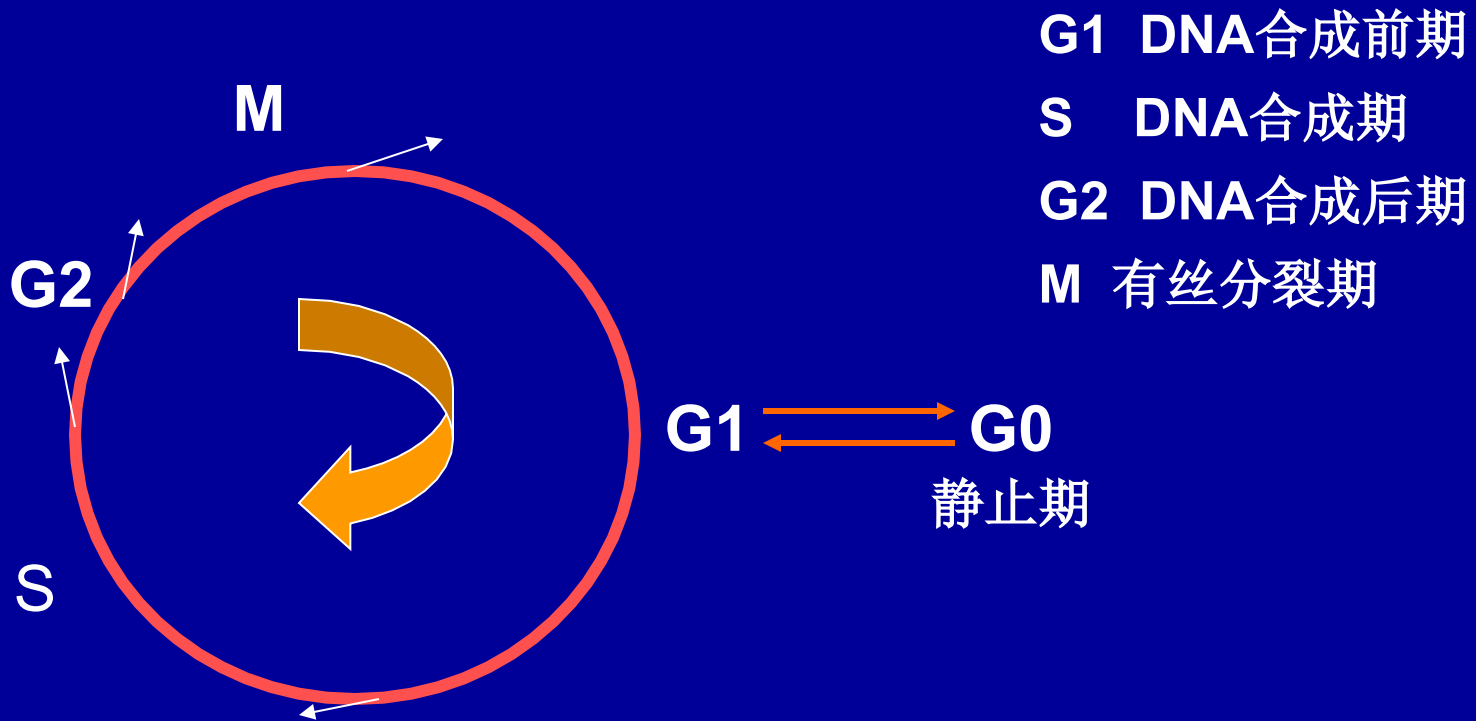
- 肿瘤生物学概念
- 抗肿瘤药物
 - 分类和作用机理
 - 药物对肿瘤的杀灭模式
 - 抗肿瘤药物的不良反应
 - 合理用药原则
- 耐药性
- 肿瘤化疗的发展方向(临床)

肿瘤化疗的基本问题

- 肿瘤生物学概念
- 抗肿瘤药物
 - 分类和作用机理
 - 药物对肿瘤的杀灭模式
 - 抗肿瘤药物的不良反应
 - 合理用药原则
- 耐药性
- 肿瘤化疗的发展方向(临床)

肿瘤生物学概念

- 细胞周期**：连续分裂的细胞从上一次有丝分裂结束到下一次有丝分裂完成所经历的整个过程。包含G1期、S期、G2期、M期四个阶段，分为4个期。



肿瘤生物学概念

- 肿瘤组织动力学
 - 肿瘤的生长速度不是持续不变的，随肿瘤的体积大小而变化，生长模式：Gompertzian曲线。
 - 增值比率(**Growth Fraction, GF**): 处于增殖周期的肿瘤细胞与肿瘤细胞总数之比。增殖比率越高，化疗越敏感。
 - 倍增时间 (**Doubling Time, DT**) : 肿瘤细胞总数或体积增加1倍所需时间。倍增时间越短，首次化疗越敏感。

肿瘤生物学概念

— 组织生长动力学

非增殖群

增殖群

非克隆形成部分	生长部分
克隆形成部分(G0)	

肿瘤化疗的基本问题

- 肿瘤生物学概念
- 抗肿瘤药物
 - 分类和作用机理
 - 药物对肿瘤的杀灭模式
 - 抗肿瘤药物的不良反应
 - 合理用药原则
- 耐药性
- 肿瘤化疗的发展方向(临床)

抗肿瘤药物
的分类方法

```
graph TD; A[抗肿瘤药物的分类方法] --> B[细胞动力学分类法]; A --> C[作用机制分类法];
```

细胞动力学
分类法

作用机制分
类法

细胞动力学分类法

细胞周期特异性

抗代谢类和有丝分裂抑制剂

作用于某一期，如S或M期

对增值迅速的肿瘤有效

作用弱、慢

剂量反应曲线渐近线

持续给药维持有效血药浓度

细胞周期非特异性

烷化剂和抗癌抗生素

各期，主要是G1和M期

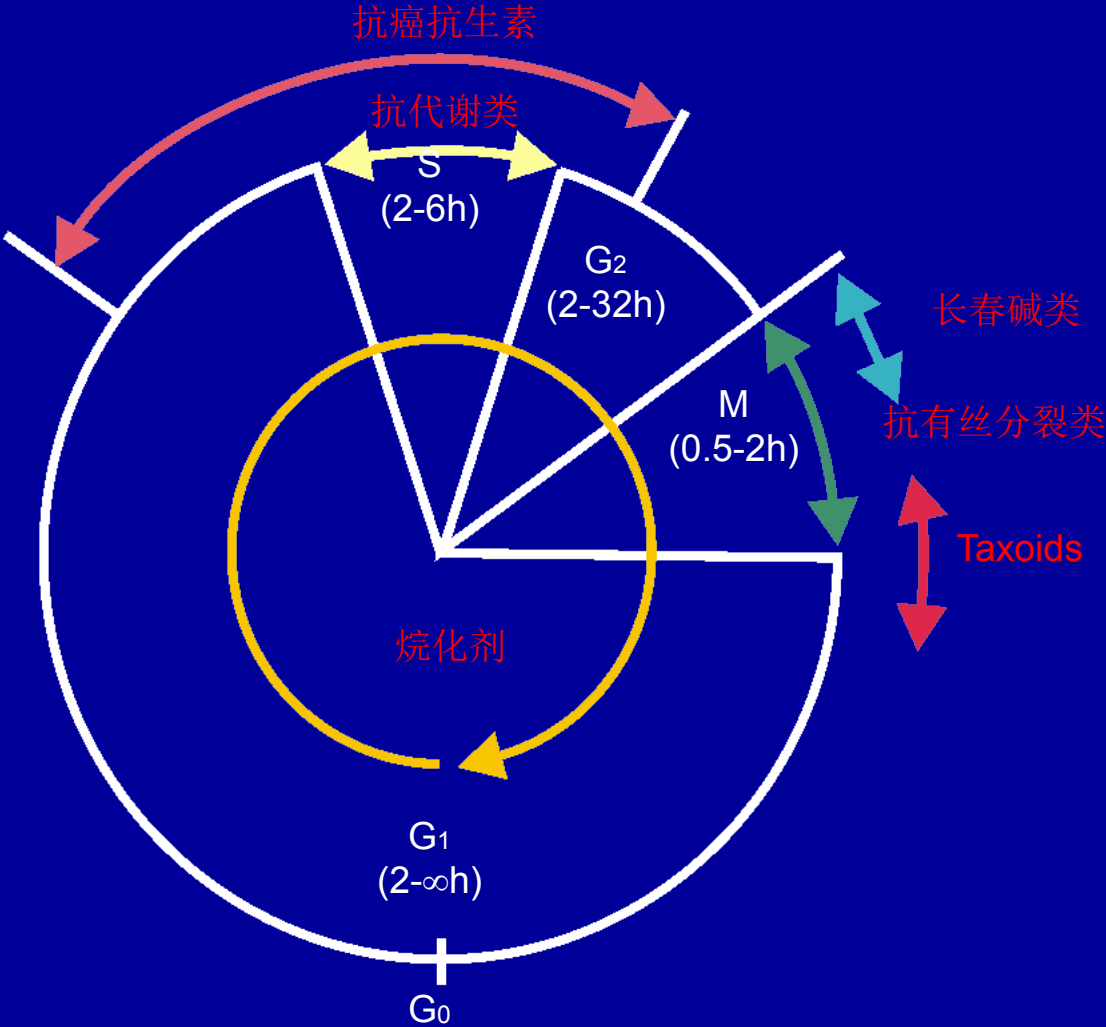
对增长缓慢的肿瘤也有效

作用强、快

剂量反应曲线直线

大剂量间断给药优于小剂量
连续给药

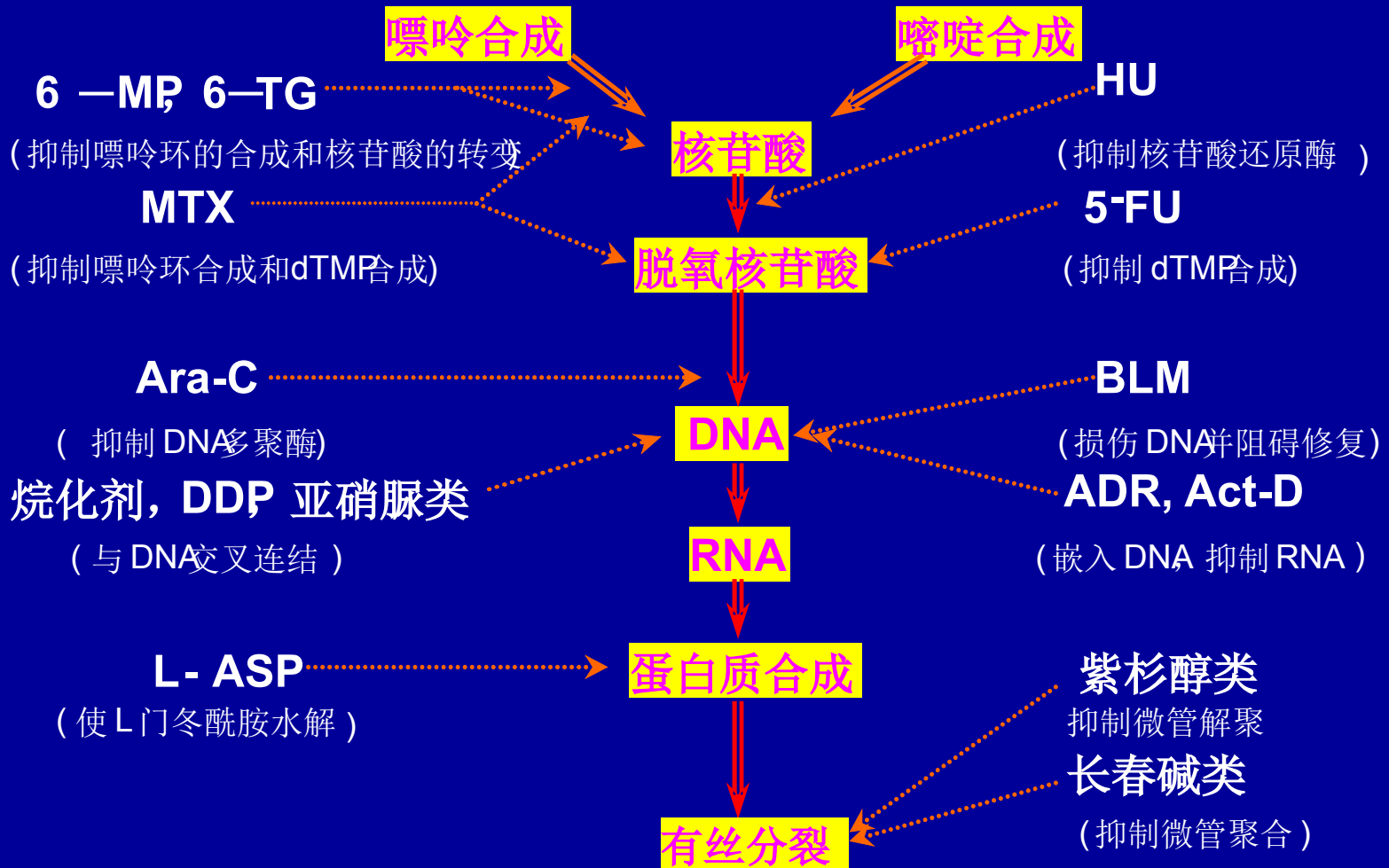
抗肿瘤药物作用与细胞周期的关系



作用机制分类法

- 直接破坏DNA的药物：烷化剂、BLM
- 影响核酸合成的药物：抗代谢类
- 干扰DNA转录的药物：抗癌抗生素类
- 影响蛋白合成的药物：L-ASP
- 影响微管蛋白的药物：VCR, Taxanes
- 拓扑异构酶抑制剂：喜树碱类、鬼臼毒素类

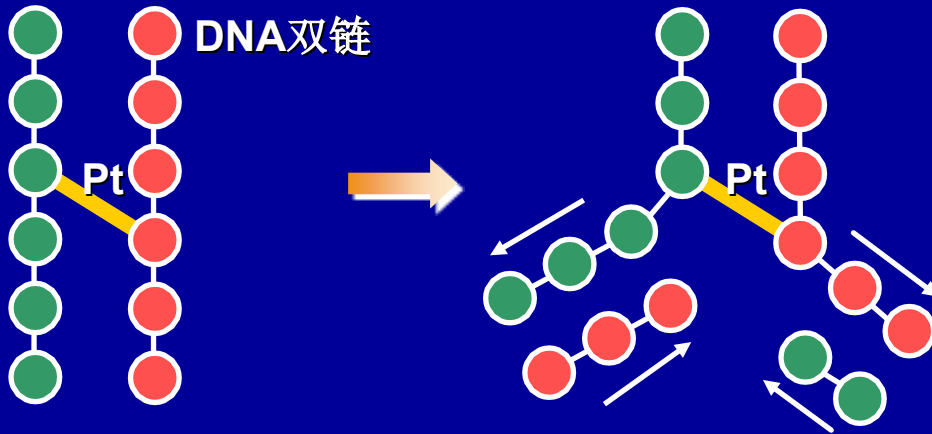
抗肿瘤药物的作用机制



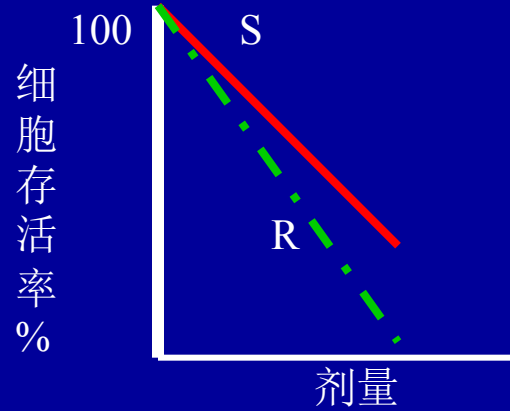
直接破坏DNA的药物

- 代表药物: CTX、DDP
- 作用机制: 与DNA分子形成联结
- 特点: 对增殖和非增殖细胞均有作用。
- 毒性: 骨髓抑制明显，有致畸、致癌、致不育性。

直接破坏DNA的药物



DNA复制受抑制



S: 增殖缓慢(正常细胞)
R: 增殖迅速(如肿瘤细胞)

烷化剂常见不良反应

- NH₂: 注射时漏出血管外会造成组织坏死，毒性以骨髓抑制为主，血管刺激性大，NH₂溢出脉管外需用硫代硫酸钠封闭解救
- CTX, IFO: 呕吐、脱发、骨髓抑制明显，特别需要关注的是泌尿系统毒性，大剂量时可导致尿路刺激、出血性膀胱炎等，用药期间特别需要监测患者的排尿症状及尿常规，在化疗同时及以后使用解毒药物巯乙磺酸钠（Mesna）以减轻及解除泌尿系统毒性
- 亚硝脲类: 易出现迟发性骨髓抑制，治疗后六周出现血象的低谷，所以用药一般是六周重复
- DTIC: 需即配即用，避光静脉快速滴注，骨髓抑制明显
- PCZ, Melphalan: 口服用药，均可导致骨髓抑制

铂类常见不良反应

- 顺铂：

肾脏毒性（剂量限制性毒性），主要是肾小管损伤。大剂量时要水化、利尿等，关注患者的尿量、尿常规及肾功能变化

最强的致呕化疗药，采用5-HT₃抑制剂、地塞米松、NK-1抑制剂、胃复安等联合止呕，对于呕吐较剧烈者，应关注营养摄入、水电解质平衡等

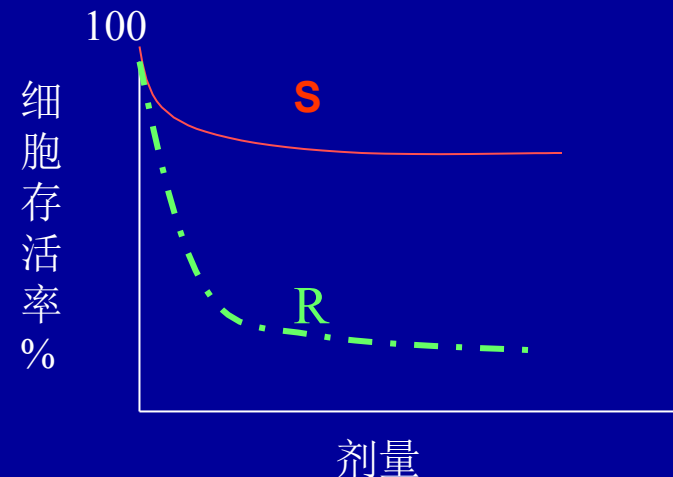
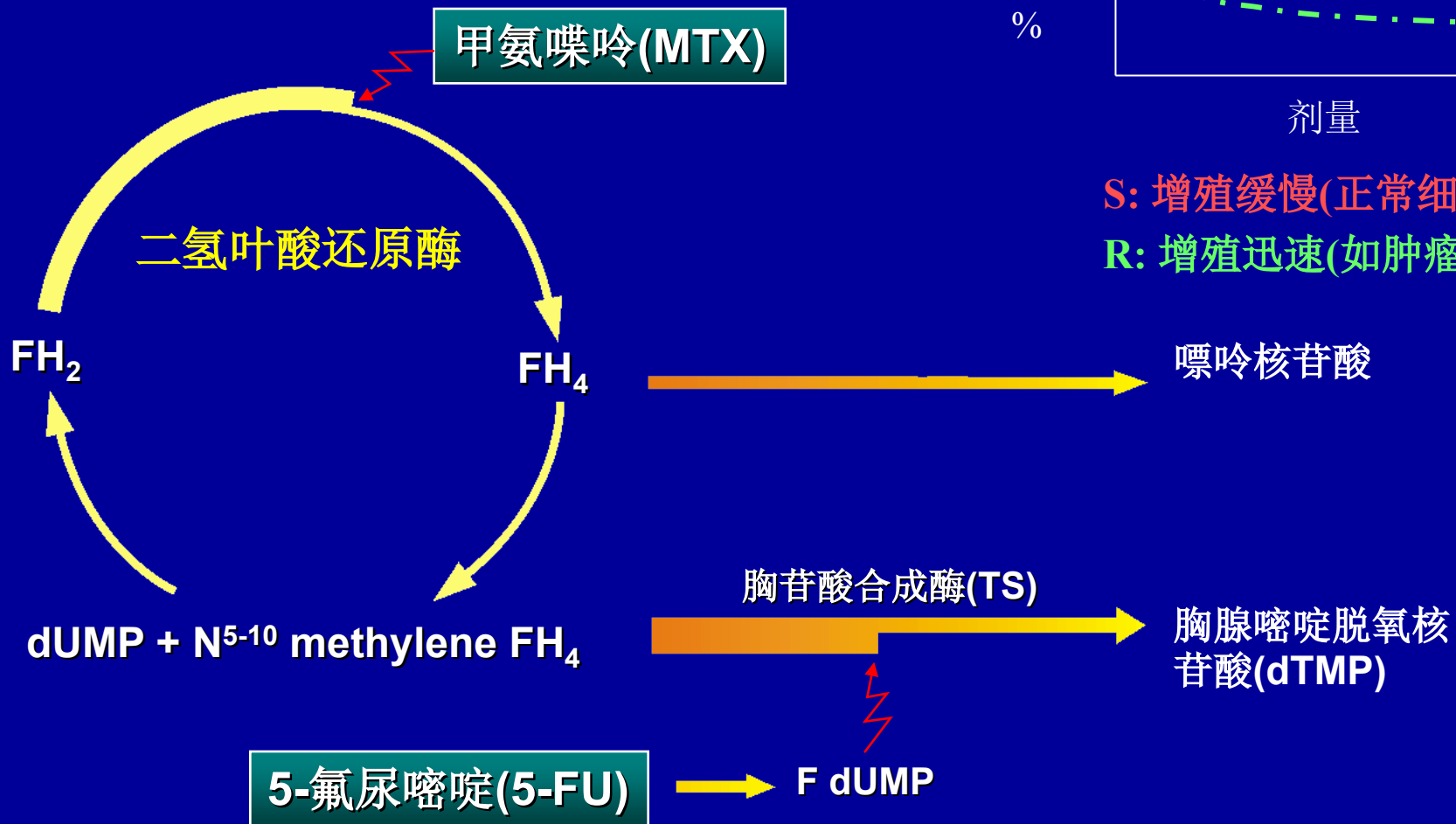
耳毒性和周围神经毒性：可出现耳鸣、听力下降等

- 第二代铂类药物：卡铂，抗癌性略弱于顺铂，呕吐、肾毒性减轻，骨髓抑制特别是血小板减少强于顺铂
- 第三代铂类：奥沙利铂，必须采用葡萄糖稀释输注，抗癌谱不同于前两者，致呕性中等，外周神经毒性较明显，用药全过程应避免冷物体，并加强肢体运动锻炼

影响核酸合成的药物

- 代表药物: MTX、5-FU
- 作用机制: 干扰核酸合成
- 特点: 对非增殖细胞作用很小，主要作用于S期细胞。
- 毒性: 骨髓抑制较轻，致癌作用较弱。

影响核酸合成的药物



S: 增殖缓慢(正常细胞)
R: 增殖迅速(如肿瘤细胞)

抗代谢类药物常见不良反应

- MTX: 有肝肾毒性，粘膜毒性、骨髓抑制等，大剂量使用必须检测血药浓度，尿常规及尿PH，水化碱化，并定时给予解救药物：醛氢叶酸
- 5-Fu、卡培他滨：粘膜炎，手足综合症，注意口腔清洁卫生，保持皮肤滋润，服用COX-2抑制剂（如西乐葆）可缓解症状
- Ara-C: 骨髓抑制显著，用药后可需要预防性提升骨髓功能处理，而且Ara-C用药后可出现发热
- 吉西他滨：需要用生理盐水稀释，滴注30min，有明显的骨髓抑制，特别是血小板减少，部分病人可出现皮疹

干扰DNA转录的药物

- 代表药物: BLM、ADM、MMC
- 作用机制: 抑制RNA合成或直接损伤DNA模板。
- 特点: 对非增殖和增殖细胞都有作用。
- 毒性: ADM的心脏毒性，BLM的肺毒性，MMC的迟发性骨髓抑制。

抗生素类药物常见不良反应

- 蒽环类：心脏毒性（剂量限制性毒性），呕吐、骨髓抑制，联合用药累计剂量 $350-450\text{mg}/\text{m}^2$
- 阿霉素累计剂量 充血性心衰发生率

450-550 mg/m^2	1-2%
550 mg/m^2	1-4%
600 mg/m^2	30%
- 既往纵隔放疗、高血压病史、同时应用阿霉素可以增加心脏毒性
- 监测方法：心血池扫描或心脏彩超，观察左心室射血指数的变化；用药时需要心电检测

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/768026031040006117>