《妇科肿瘤的化疗》译者名单

主　译　向　阳　冯凤芝

译　者　（按姓氏拼音排序）

曹　杨	陈蔚琳	戴　毅	冯凤芝
高劲松	金　滢	李　虹	李晓燕
楼伟珍	单　莹	宋亦军	王瑾晖
王文双	王子毅	向　阳	徐蕴芸
钟　森	周希亚		

谨以此书献给我们的妻子们，感谢她们的耐心、
鼓励和对我们工作的不断支持。

Maria Pia Angioli

Emanuela Benedetti Panici

Teresa Kavanagh

Antonella Pecorelli

Cristina Penalver

Contributors

Roberto Angioli Department of Obstetrics and Gynecology, University of Rome Campus Bio-Medico, Rome, Italy

Rui Aoki Department of Gynecologic Medical Oncology, The University of Texas M. D. Anderson Cancer Center, Houston, Texas, U. S. A.

Mark Baekelandt Department of Gynecologic Oncology, Norwegian Radium Hospital, Oslo, Norway

Christina A. Bandera Division of Gynecologic Oncology, Department of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Medicine, Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts, U. S. A.

Richard R. Barakat Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, New York, New York, U. S. A.

Filippo Bellati Department of Obstetrics and Gynecology, University of Rome Campus Bio-Medico, Rome, Italy

Pierluigi Benedetti Panici Department of Obstetrics and Gynecology, University of Rome Campus Bio-Medico, Rome, Italy

Jonathan S. Berek Division of Gynecologic Oncology, David Geffen School of Medicine at UCLA, Los Angeles, California, U. S. A.

Valentino Bergamini Policlinico G. B. Rossi, University of Verona, Verona, Italy

Matthew P. Boente Department of Obstetrics, Gynecology and Women's Health, University of Minnesota, Minneapolis, U. S. A.

Andrew D. Bottomley Quality of Life Unit, European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Data Center, Brussels, Belgium

Alessandro Bovicelli Department of Obstetrics and Gynecology, University of Bologna, Bologna, Italy

Wendy R. Brewster Department of Obstetrics and Gynecology, University of California Irvine Medical Center, Orange, California, U. S. A.

Robert E. Bristow Division of Gynecological Oncology, Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, Maryland, U. S. A.

Raleigh Butler Department of Obstetrics and Gynecology, Princess Margaret Hospital,

此为试读,需要完整PDF请访问: www.ertongbook.com

Nassau, Bahamas

Isabelle Cadron Division of Gynecological Oncology, Department of Obstetrics and Gynecology, University Hospitals Leuven, Leuven, Belgium

Marco Calcagno Department of Obstetrics and Gynecology, University of Rome Campus Bio-Medico, Rome, Italy

Renzo Canetta Pharmaceutical Research Institute, Bristol-Myers Squibb, Wallingford, Connecticut, U. S. A.

Christina S. Chu Division of Gynecologic Oncology, University of Pennsylvania, Philadelphia, Pennsylvania, U. S. A.

Francesco Cognetti Department of Medical Oncology, Regina Elena National Cancer Institute, Rome, Italy

Nicoletta Colombo Gynecologic Oncology Unit, European Institute of Oncology, Milan, Italy

George Coukos Division of Gynecologic Oncology, University of Pennsylvania, Philadelphia, Pennsylvania, U. S. A.

Mia Cowens Department of Obstetrics and Gynecology, University of Alabama School of Medicine, Birmingham, Alabama, U. S. A.

Philip J. DiSaia Department of Obstetrics and Gynecology, University of California Irvine Medical Center, Orange, California, U. S. A.

N. Ditsch Department of Obstetrics and Gynecology, University of Munich, Munich, Germany

Don S. Dizon Developmental Chemotherapy Service, Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, New York, New York, U. S. A.

Nicoletta Donadello Ospedaale F. Del Ponte, University of Insubria, Varese, Italy

Talia Donenberg David Geffen School of Medicine at UCLA, Los Angeles, California, U. S. A.

Levi S. Downs Department of Obstetrics, Gynecology and Women's Health, University of Minnesota, Minneapolis, Minnesota, U. S. A.

Massimo Franchi Policlinico G. B. Rossi, University of Verona, Verona, Italy

Ralph S. Freedman Department of Gynecologic Oncology, The University of Texas M. D. Anderson Cancer Center, Houston, Texas, U. S. A.

Shilpa Gajarawala Division of Medical and Surgical Gynecology, Mayo Clinic, Jacksonville, Florida, U. S. A.

Noah A. Goldman Department of Obstetrics, Gynecology, and Women's Health, Division of

Gynecologic Oncology, Albert Einstein College of Medicine and Montefiore Medical Center, Bronx, New York, U. S. A.

Elfriede R. Greimel Department of Obstetrics and Gynaecology, University of Graz, Graz, Austria

B. W. Hancock Department of Obstetrics and Gynecology, Weston Park Hospital, University of Sheffield, Sheffield, England

P. Harper Guy's Hospital, London, England

Sabine Hawighorst-Knapstein Department of Obstetrics and Gynecology, University of Mainz, Mainz, Germany

Maitreyee Hazarika New York University School of Medicine, New York, New York, U. S. A.

Michael Hicks Henry Ford Hospital, Detroit, Michigan, U. S. A.

Felix Hilpert Klinik fur Gynakologie und Geburtshilfe Universitatklinikum Schleswig Holstein, Kiel, Germany

Christine H. Holschneider Department of Obstetrics and Gynecology, David Geffen School of Medicine at UCLA, Los Angeles, California, U. S. A.

Tobjørn Iverson Norwegian Radium Hospital, Oslo, Norway

John J. Kavanagh Department of Gynecologic Medical Oncology, The University of Texas M. D. Anderson Cancer Center, Houston, Texas, U. S. A.

R. Kimmig Department of Obstetrics and Gynecology, University of Essen, Essen, Germany

Paul G. Knapstein Department of Obstetrics and Gynecology, University of Mainz, Mainz, Germany

Franicis Y. Lee Pharmaceutical Research Institute, Bristol-Myers Squibb, Princeton, New Jersey, U. S. A.

Mario L. Leitao, Jr. Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, New York, New York, U. S. A.

Andrew Li Division of Gynecologic Oncology, David Geffen School of Medicine at UCLA, Los Angeles, California, U. S. A.

Rodger D. MacArthur Division of Infectious Diseases, Wayne State University, Detriot Medical Center, Detroit, Michigan, U. S. A.

Maurie Markman Taussig Cancer Center, Department of Hematology/Oncology, The Cleveland Clinic Foundation, Cleveland, Ohio, U. S. A.

G. Marx Guy's Hospital, London, England

Luis E. Mendez Department of Obstetrics and Gynecology, University of Miami School of Medicine, Miami, Florida, U. S. A.

Ramin Mirhashemi David Geffen School of Medicine at UCLA, Los Angeles, California, U. S. A.

V. Möbus Department of Obstetrics and Gynecology, Stadtische Kliniken, Frankfurt, Germany

F. J. Montz Division of Gynecologic Oncology, Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, Maryland, U. S. A.

Franco M. Muggia New York University School of Medicine, New York, New York, U. S. A.

Edward Newlands Department of Medical Oncology, Charing Cross Hospital, London, England

Wilberto Nieves-Neira The Cancer Institute of New Jersey, Robert Wood Johnson University Medical School, New Brunswick, New Jersey, U. S. A.

Innocenza Palaia Department of Obstetrics and Gynecology, University of Rome Campus Bio-Medico, Rome, Italy

Groesbeck P. Parham Department of Obstetrics and Gynecology, University of Alabama School of Medicine, Birmingham, Alabama, U. S. A.

Gabriella Parma Gynecologic Oncology Unit, European Institute of Oncology, Milan, Italy

Sergio Pecorelli Division of Obstetrics and Gynecology, University of Brescia, Brescia, Italy

Manuel Penalver Department of Obstetrics and Gynecology, University of Miami School of Medicine, Miami, Florida, U. S. A.

Edgar Petru Department of Obstetrics and Gynecology, University of Graz, Graz, Austria

Jacobus Pfisterer Department of Gynecology, Klinik fur Gynakologie und Geburtsshilfe Universitatklinikum Schleswig Holstein, Kiel, Germany

Hellmuth Pickel Department of Obstetrics and Gynecology, University of Graz, Graz, Austria

Pedro T. Ramirez Department of Gynecologic Oncology, The University of Texas M. D. Anderson Cancer Center, Houston, Texas, U. S. A.

Peter Graham Rose Department of Obstetrics and Gynecology, University MacDonald Women's Hospital, Case Western Reserve University, Cleveland, Ohio, U. S. A.

Stephen C. Rubin Department of Obstetrics and Gynecology, University of Pennsylvania, Philadelphia, Pennsylvania, U. S. A.

Carolyn D. Runowicz Cancer Center, University of Connecticut, Farmington, Connecticut, U. S. A.

Emery M. Salom Department of Obstetrics and Gynecology, University of Miami School of

Medicine, Miami, Florida, U. S. A.

Alessandro D. Santin Department of Obstetrics and Gynecology, University of Arkansas for Medical Sciences, Little Rock, Arkansas, U. S. A

Antonella Savarese Department of Medical Oncology, Regina Elena National Cancer Institute, Rome, Italy

Götz Schönefuβ Department of Obstetrics and Gynecology, University of Mainz, Mainz, Germany

Bernd-Uwe Sevin Division of Medical and Surgical Gynecology, Mayo Clinic, Jacksonville, Florida, U. S. A.

Shivani Singh Division of Infectious Diseases, Wayne State University, Detroit Medical Center, Detroit, Michigan, U. S. A.

Judith A. Smith Department of Clinical Investigations, The University of Texas M. D. Anderson Cancer Center, Houston, Texas, U. S. A.

David R. Spriggs Developmental Chemotherapy Service, Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, New York, New York, U. S. A.

C. Steer Guy's Hospital, London, England

John Tidy Department of Obstetrics and Gynaecology, University of Sheffield, Sheffield, England

Edward L. Trimble Surgery Section, Division of Cancer Treatment and Diagnosis, National Cancer Institute, Bethesda, Maryland, U. S. A.

Claes Tropé Department of Gynecology, Norwegian Radium Hospital, Oslo, Norway

M, Untch Department of Obstetrics and Gynecology, University of Munich, Munich, Germany

Ignace Vergote Division of Gynecologic Oncology, Department of Obstetrics and Gynecology, University Hospitals Leuven, Leuven, Belgium

Jan B. Vermorken Department of Medical Oncology, University Hospital Antwerp, Edegem, Belgium

P. Wimberger Department of Obstetrics and Gynecology, University of Essen, Essen, Germany

Raimund Winter Department of Obstetrics and Gynecology, University of Graz, Graz, Austria

S. Yip Guy's Hospital, London, England

Pissamai Yuenyao Department of Gynecologic Medical Oncology, The University of Texas M. D. Anderson Cancer Center, Houston, Texas, U. S. A.

此为试读,需要完整PDF请访问: www.ertongbook.com

译 者 序

肿瘤已成为人类的常见病，妇科肿瘤更是严重威胁妇女健康的主要疾病之一。先进科技和现代医学的发展为妇科肿瘤患者带来了希望和益处。从 Wertheim 创立的宫颈癌根治术，到 Te Linde、Bonney 这些手术大师们的精彩独到的外科技术；从 George Papanicolaou 的阴道宫颈细胞学检查及分类，到 CCT、TCT 和 TBS；内镜手术的应用越来越广泛，尤其在卵巢癌、宫颈癌和宫体癌的诊断和治疗方面，可能带来更佳的手术分期和更合理的治疗方案，从而减少手术并发症，改善生命质量。医学影像学技术的进步，尤其是 CT 扫描、MRI 及 PET 成像，极大地提高了我们明确疾病程度与性质的能力，帮助我们制定治疗方针。实验室技术的发展可以检测用于诊断和随访较为敏感、特异的肿瘤标志物。化疗药物和方案不断涌现，提供给我们更多的选择。免疫理论及其肿瘤疫苗研究，癌基因的确认和针对这些基因的分子效应而实施的特异性治疗，在肿瘤的诊治方面均有着划时代的意义。

手术、放疗、化疗作为妇科恶性肿瘤治疗的三大支柱，一直是妇科肿瘤治疗的重要手段。而化疗又是妇科肿瘤治疗过程中发展最快、临床上遇到问题最多的一个环节。在 20 世纪 60～70 年代，用于治疗妇科恶性肿瘤的化疗药物几乎屈指可数，妇科肿瘤的化疗也很难谈到专业化和规范化。随着医学技术与医疗水平的不断发展与进步、新的化疗药物的不断发现以及妇科肿瘤专业组织与专业化的确定，化疗已成为妇科肿瘤医生必须熟悉与掌握的一门亚学科。一个妇科肿瘤医生应该充分了解化疗药物的药代动力学和药效学，各种化学治疗方案和参数、药物的选择，最小创伤性的静脉用药途径，药物相关的潜在副作用和减轻该副作用所用的药物，与疾病或治疗有关的症状与处理等。

本书首先详尽阐明了化疗的基本原则，对各种化疗药物的作用机制、在体外及体内试验中与其他药物的相互作用以及与宿主的相互作用进行了讲述，还讨论了免疫治疗、基因治疗和药物基因组学的相关内容。其次，对化疗的一般临床问题进行了分节叙述，包括怎样书写临床方案以及如何处理化疗相关问题，如支持治疗、并发症处理、心理支持、疼痛治疗等。最后详细描述了女性生殖道各种不同肿瘤的推荐化疗处理。

本书由妇科肿瘤知名专家 Angioli R、Panici PB、Kavanagh JJ、Pecorelli S 、Penalver M 教授主编。内容丰富详实，深入浅出，是妇科肿瘤医生必备的一本教科书，我们翻译这本书旨在与读者和同道们携手前进，在未来与妇科肿瘤的斗争中，使我们有信心去取得突破。至于译著中的疏漏恐难避免，企望指正。

向　阳　冯凤芝

二〇〇七年春

序

这是一本令人翘首以待的书，在序中，我想谈谈妇科恶性肿瘤目前多种化疗原则的相关历史。在20世纪60年代，几乎没有什么化疗药物，能够成功用于治疗包括卵巢上皮癌在内的实体瘤的化疗药物，更是屈指可数。虽然烷化剂有明确的疗效，但治疗这些疾病仍然是医生的难题，尤其是如何控制腹水更困扰着医生。当时，肿瘤内科学只是从已经建立完善体系的血液肿瘤学中萌生出的一个新兴学科。在美国等一些地方，对治疗生殖道恶性肿瘤感兴趣的妇科医生们，有意识地采纳实体肿瘤化疗药物治疗领域的成果，从而将多数患者的治疗交给某些医生，这些医生就是早期的妇科肿瘤医生，他们认为，医生应从患者的生理和心理健康的最高利益出发。时至今日，妇科恶性肿瘤的化疗应当遵循多个原则，Angioli等撰写的这本书对所有人都是不无裨益的。

编者们首先对化疗的基本原则进行了讨论，包括一些还在探讨中的领域，如化疗的耐药机制、基因治疗和大剂量化疗。在化疗的临床问题中，编者们从所谓的“雌激素敏感型”恶性肿瘤的激素替代疗法到孕妇的化疗问题，阐述了各种主题，这一部分的独到之处在于，对有特殊情况的妇科恶性肿瘤患者的治疗，进行了专门的讨论。

随后，编者们依次讨论了不同部位的妇科恶性肿瘤的化疗，包括卵巢癌、输卵管癌、子宫体癌、宫颈癌、外阴阴道癌以及妊娠滋养细胞疾病。

每一章节的作者都是世界级的专家，遂成此书，使之成为一种参考资料。我相信，每个治疗和护理妇科恶性肿瘤患者的医护人员都应必备该书，因为这本书不仅写得好，处于科学前沿，而且还非常详实和深入。

Philip J. DiSaia 博士
Irvine 加州大学妇产科教授
妇科肿瘤组主任

前　言

妇科恶性肿瘤的化疗在最近几年内取得了可观的成就，但还缺乏条理清楚的相关参考书，本书在此背景下应运而生。

以往，妇科、普通外科和肿瘤内科医生都在治疗妇科恶性肿瘤患者，并在各个专科间进行着紧密的合作。然而，最近40年来，妇科肿瘤学得到了迅速发展，成为一个特殊的亚学科，因为它包含了多个传统专科，如盆/腹腔手术、化疗、放疗和分子生物学。此外，妇科恶性肿瘤患者的化疗变得高度专业化。目前，通常由妇科肿瘤学家和肿瘤内科学家来决定和实施这些患者的化疗方案。显然，需要对妇科恶性肿瘤的化疗做一个系统性的讨论。我们的主要目标之一就是编写一本极其实用的书来论述标准的治疗方法和目前正在进行的重大试验以及未来的研究方向。

本书第一部分论述化疗的基本原则，重点强调了各种药物的作用机制，在体外及体内试验中与其他药物的相互作用，以及与宿主的相互作用，还讨论了免疫治疗、基因治疗和药物基因组学的相关内容。

第二部分讲述了化疗的一般临床问题。这一部分首先讲述了怎样书写临床方案，然后集中讨论了适用于所有化疗患者的相关问题（如支持治疗、并发症处理、心理支持、疼痛治疗等）。

第三至第九部分，详细描述了女性生殖道各个器官（卵巢、输卵管、子宫、外阴和阴道）癌症的推荐化疗方案。

有些章节由相关领域的资深专家负责撰写，有些章节由该领域的国际专家组共同撰写。各个工作组之间密切合作，尽可能遵循统一的标准。

本书面向接受培训和进行研究的基础科学家，也可用于从事癌症治疗的研究人员、肿瘤内科医生、妇科肿瘤医生的培训和实践。我们认为本书非常适用于培训和日常临床工作，在妇科恶性肿瘤患者的当前治疗方法和将来的可能措施方面，为医护人员提供了帮助。

Roberto Angioli
Pierluigi Benedetti Panici
John J. Kavanagh
Sergio Pecorelli
Manuel Penalver

目　　录

第一部分　化疗的基本原则

第一章　抗肿瘤药物的分类和作用机制 …… (3)
第二章　化疗敏感和耐药机制 …… (12)
第三章　药物敏感性/耐药性的体外试验 …… (41)
第四章　剂量强化原则和大剂量化疗 …… (49)
第五章　妇科恶性肿瘤的免疫治疗 …… (55)
第六章　卵巢癌的基因治疗 …… (76)
第七章　化疗给药顺序和联合给药的基本概念 …… (96)
第八章　药物经济学在妇科肿瘤学中的应用 …… (110)

第二部分　化疗的临床方面

第九章　临床试验设计书写规范 …… (119)
第十章　妇科肿瘤疗效的评价:何时以及如何进行? …… (137)
第十一章　如何进行化疗的实践指南 …… (148)
第十二章　化疗患者的评估 …… (159)
第十三章　妊娠期化疗 …… (164)
第十四章　妇科恶性肿瘤的支持治疗 …… (183)
第十五章　妇科恶性肿瘤患者的激素替代治疗 …… (192)
第十六章　妇科恶性肿瘤患者的感染:预防和处理 …… (201)
第十七章　妇科恶性肿瘤中疼痛的药物治疗 …… (214)
第十八章　化疗过程中输血的利与弊 …… (233)
第十九章　肿瘤标志物在妇科肿瘤中的作用 …… (240)
第二十章　化疗保护剂在妇科肿瘤化疗中的作用 …… (248)
第二十一章　妇科肿瘤中的化学药物预防 …… (255)
第二十二章　心理支持在化疗中的作用 …… (271)
第二十三章　化疗期间的生活质量:对妇科癌症患者进行生活质量调查的近期结果及方法学挑战 …… (278)

第三部分　卵　　巢

第二十四章　卵巢癌 …… (289)
第二十五章　早期上皮性卵巢癌的治疗 …… (298)
第二十六章　晚期原发性上皮性卵巢癌的化疗:新辅助化疗和辅助化疗 …… (306)

此为试读,需要完整PDF请访问: www.ertongbook.com

第二十七章 持续和复发性卵巢癌 …… (318)
第二十八章 腹腔化疗:基本概念和临床试验 …… (337)
第二十九章 生殖细胞肿瘤的化疗 …… (342)
第三十章 性索-间质肿瘤的化疗 …… (355)
第三十一章 卵巢癌:一线治疗以外的基本原则和策略 …… (364)

第四部分 输 卵 管

第三十二章 输卵管癌 …… (377)
第三十三章 输卵管癌的化疗 …… (382)

第五部分 子 宫 体

第三十四章 子宫内膜癌 …… (391)
第三十五章 要求生育的子宫内膜增生和早期子宫内膜癌患者的药物治疗 …… (398)
第三十六章 子宫癌:原发和复发性肿瘤的化疗 …… (407)
第三十七章 子宫间质肿瘤的化疗 …… (414)

第六部分 子 宫 颈

第三十八章 宫颈癌 …… (429)
第三十九章 宫颈癌的新辅助化疗 …… (435)
第四十章 宫颈癌的放化疗 …… (447)
第四十一章 复发和晚期宫颈癌的化疗 …… (459)

第七部分 外阴和阴道

第四十二章 外阴癌 …… (475)
第四十三章 外阴癌的化疗 …… (481)
第四十四章 阴道癌 …… (487)
第四十五章 阴道癌的化疗 …… (491)

第八部分 妊娠滋养细胞疾病

第四十六章 葡萄胎的处理 …… (497)
第四十七章 滋养细胞疾病 …… (504)

第九部分 罕 见 肿 瘤

第四十八章 罕见肿瘤:黑色素瘤-淋巴瘤-肉瘤 …… (517)

第一部分

化疗的基本原则

第一章 抗肿瘤药物的分类和作用机制

Rui Aoki and John J. Kavanagh

近几年来,新开发的抗肿瘤药物的数量有了极为显著的增加。在这一章,将讨论已经用于治疗妇科恶性肿瘤的主要抗肿瘤药物的作用机制。

根据作用机制分类

妇科抗肿瘤药物的作用机制与所影响的细胞周期时相有关,根据其作用机制的不同,可将它们主要分为四类(表 1-1)。下面分别讨论列表中的各个药物(表 1-2)。

表 1-1 妇科抗肿瘤药物的分类

分类	作用的细胞周期时相(期)	抗肿瘤药物
烷化剂	G1,G2	环磷酰胺,异环磷酰胺,苯丙氨酸氮芥,六甲蜜胺,顺铂,卡铂,放线菌素 D(更生霉素),丝裂霉素,博来霉素
抗代谢药物	G1/S	甲氨蝶呤,氟尿嘧啶,吉西他滨
有丝分裂微管抑制剂	M	长春新碱,长春碱,长春瑞滨,紫杉醇,多西紫杉醇
拓扑异构酶抑制剂	S	托泊替康,依立替康,依托泊苷,多柔比星

表 1-2 妇科主要抗肿瘤药物的血浆终末半衰期和药代动力学特征

药物	血浆终末半衰期($t_{1/2}$,单位:h)	特征
环磷酰胺	4~6.5	肾功能不全患者半衰期延长
异环磷酰胺	7~15	肾功能不全患者半衰期延长
六甲蜜胺	5~13	在小转移瘤内浓度较高
多柔比星	30~50	聚乙二醇化多柔比星脂质体的半衰期较长
放线菌素 D(更生霉素)	36	快速分布,血浆终末半衰期长
丝裂霉素	0.4~1.5	如肝、肾功能受损,不受影响
博来霉素	2~4	腔内注射有效
顺铂	24	在 24h 时 AUC 与血浆浓度几乎相等
卡铂	22~40	AUC = 剂量/(肌酐清除率 +25)
甲氨蝶呤	8~10	大剂量治疗需监测血浆浓度
氟尿嘧啶	2~5	剂量增加,清除率下降
吉西他滨	1.4	不与蛋白结合,快速分布到组织
长春新碱(VCR)	23~85	清除率小于 VBL 和 VRL

续表

药物	血浆终末半衰期($t_{1/2}$,单位:h)	特征
长春碱(VBL)	20~64	清除率大于 VCR 和 VRL
长春瑞滨(VRL)	18~49	组织分布比 VCR 和 VBL 多
紫杉醇	11~19	非线性药代动力学
多西紫杉醇	11~14	药代动力学与紫杉醇相似
托泊替康	2.6(内酯),3.3(整体)	AUC 与血小板计数相关
依立替康	7.0(内酯),10.5(整体)	与托泊替康相比,半衰期较长,血浆浓度较高
依托泊苷	6~8	与给药时间相关

注:AUC:曲线下面积。

一、烷 化 剂

烷化剂能与细胞大分子尤其是 DNA 的烷基共价结合。烷化剂的高反应性中间体通过产生 DNA 链间交联、停止细胞复制所必需的 DNA 合成,从而主要侵袭 DNA。烷化剂属细胞周期非特异性药物,通过随后的细胞分裂发挥致死作用。

(一) 典型的烷化剂

1. 环磷酰胺 肝脏微粒体中的多功能氧化酶将环磷酰胺活化为烷基化的代谢物[1]。代谢中间产物 4-羟基环磷酰胺和醛磷酰胺是传递磷酰胺芥的运输工具,而磷酰胺芥在环磷酰胺的细胞毒性中发挥明显的作用。环磷酰胺的细胞毒性作用与交联的量有关,包括:①DNA 双链之间(链间交联)。②同一条链上两个位点(链内交联)之间。③DNA 和组蛋白之间[2]。DNA 的交联会导致 DNA 模板失活、合成终止,从而造成细胞死亡。

2. 异环磷酰胺 异环磷酰胺与环磷酰胺的化学性质相仿。它在肝脏微粒体的 P450 酶系作用下被活化,形成高反应性的中间体[3,4],最终侵袭 DNA 的活性烷基化部分。合成的代谢产物,尤其是 4-羟基异环磷酰胺,会在血浆和外周组织中分解,产生丙烯醛及其烷化物[5]。需要注意的是,丙烯醛代谢产物会积聚在膀胱,造成剂量相关的尿毒性[6]。异环磷酰胺的活化速度比环磷酰胺慢,因此,母体化合物的血浆半衰期较长[7]。与环磷酰胺一样,它的代谢物与 DNA 及蛋白结合后产生交联,造成 DNA 链的断裂,抑制胸腺嘧啶脱氧核苷摄入。

3. 苯丙氨酸氮芥 苯丙氨酸氮芥是一种氮芥类衍生的双功能烷化剂。该药的细胞毒性与其 DNA 的链间交联程度相关。与其他双胺(氯乙烷),如环磷酰胺和异环磷酰胺一样,苯丙氨酸氮芥造成的交联是在互补 DNA 链中的脱氧鸟苷酸残基 N7 位点之间[8,9]。这种药物需要主动运输系统帮助才能进入细胞,一种是用于亮氨酸的非钠依赖性传输系统,另一种是阳离子依赖性系统[10]。

(二) 非典型烷化剂

六甲蜜胺 虽然目前对六甲蜜胺的作用机制尚未完全明确,一般认为该药的作用像一种烷化剂,会促使 DAN-蛋白交联形成。通常认为六甲蜜胺通过简单扩散进入细胞,某些肿

瘤细胞[11]会将原药转化为活性的甲基化中间体,从而共价结合到核酸和蛋白分子上[12],肿瘤细胞体内的六甲蜜胺的活性代谢物才具有细胞毒性[13]。

(三) 抗生素类的抗肿瘤药

1. 放线菌素 D(更生霉素)　放线菌素 D 结合到 DNA 分子的途径是优先插入 DNA 单链上的 GC 序列及对侧链的互补序列中[14,15]。该药能抑制 DNA 依赖性的核糖体 RNA 和全新 RNA 的合成。相对 RNA 链的开始、终止和释放,它对 RNA 链延长的损害作用更明显[16]。RNA 的合成受到抑制,继而导致蛋白质合成受到抑制。这种细胞毒性是周期非特异性的,但对 G1 期的毒性作用最大。细胞对放线菌素 D 的反应,取决于被动扩散的药物在细胞内积聚后,维持细胞毒性浓度的能力[17]。除了抑制 RNA 和蛋白质的合成外,应用 T 细胞杂交细胞系的体外试验表明,放线菌素 D 还可以诱导凋亡[18]。

2. 丝裂霉素　丝裂霉素是一种可以插入 DNA 分子从而抑制 DNA 合成的烷化剂。无论是单基团或双基团甚至三基团的烷化作用,都会引起 DNA 的交联[19]。与其他烷化剂一样,丝裂霉素的作用是细胞周期非特异性的。这种药物需活化后才能发挥其烷化作用,产生细胞毒性。在有还原剂存在时,它可被化学物质或酶活化,产生的苯醌减少[20]。也曾有报道,缺氧细胞可选择性地活化丝裂霉素,从而提示它可用于缺氧性肿瘤[21]。

3. 博来霉素　博来霉素能够以 10:1 的比例导致 DNA 单链和双链的断裂,从而破坏 DNA,发挥其抗肿瘤作用。该药在细胞外环境以铜(二价) - 博来霉素化合物的形式存在时没有活性。进入细胞内环境后,它将转变为活化的铁(二价) - 博来霉素 - 氧化合物,具有破坏 DNA 的作用。铁(二价) - 博来霉素化合物作为氧化酶催化氧自由基,破坏 DNA 链[22]。处于细胞周期 G2-M 期和 G1 期的 DNA 比 S 期的 DNA 更容易断裂。该药在 G2 期发挥的细胞毒性最大,尽管 G1 期的细胞也会死亡[23]。博来霉素是对 G2 期特异的细胞周期特异性药物。

(四) 铂类化合物

铂类(二价)化合物是铂的二价氧化状态,它通过竞争性亲核物质插入一侧或双侧配基,造成错位反应。错位反应使铂稳定地结合到 DNA、RNA 及蛋白质上,与烷化剂的作用相似。虽然铂类化合物的抗肿瘤细胞毒性作用机制尚未完全阐明,但其与杀死细胞相关的主要药理学行为应该是形成链间交联和链内加合物。虽然铂类化合物细胞毒性作用在 S 期最强,但它为细胞周期非特异性药物。

1. 顺铂　顺铂发挥细胞毒性作用的主要靶位点是 DNA。顺铂能结合到 DNA 形成链间交联[24]和在 d(GpG)和 d(ApG)形成链内二元 N7 加合物[25]。顺铂似乎更容易结合富含鸟嘌呤的序列[26]。该药的抗肿瘤作用主要是因为链内加合物,它们会引起 DNA 结构改变,从而抑制 DNA 复制。顺铂对 DNA 的破坏作用也会造成顺铂敏感细胞系的凋亡[27]。细胞凋亡途径的完整性有可能影响细胞存活或死亡。顺铂能抑制 DNA 聚合酶 I[28]、RNA 聚合酶[29]、限制酶[30]和单链 DNA 特异性核酸内切酶 S1 核酸酶[31]的酶活性。同时还能抑制肾脏组织[32]、线粒体呼吸作用[33]和微管装配[34]中的钠 - 钾 ATP 酶活性。

2. 卡铂　卡铂与顺铂的作用机制相似。它也形成 DNA 链内交联和 DNA 加合物。然而,卡铂的链内交联形成比顺铂晚 6 ~ 12h,加合物形成也较慢[35]。另外,使用与顺铂形成

此为试读,需要完整PDF请访问: www.ertongbook.com