

نگاهی به درمان سرطان کولورکتال

دکتر مجتبی سرکندی

مقدمه

در حدود ۱۰ موارد مرگ و میر در کشورهای با سبک زندگی غربی مربوط به سرطان می باشد. برآوردهای اخیر بیانگر آن هستند که سالانه در ۱۰ میلیون بیمار جدید، سرطان تشخیص داده می شود. به لحاظ شیوع، چهارمین سرطان گسترده سرتاسر جهان، سرطان کولورکتال می باشد و تعداد مبتلایان به این نوع سرطان از سال ۱۹۷۵ به طور فزاینده افزایش یافته است. سالانه ۴۰۱ هزار مرد و ۲۸۱ هزار زن به این بیماری مبتلا می گردند، میزان ابتلا در مردان و زنان به ترتیب ۹/۴ و ۱۰/۱ درصد تمام انواع سرطان ها می باشد. میزان پراکندگی جغرافیایی سرطان کولورکتال در کشورهای

گونگون متفاوت است. سالانه ۳۹۴ هزار مرگ در اثر ابتلا به این نوع سرطان روی می دهد و دومین عامل مرگ در بین مردان اروپایی مبتلا به سرطان می باشد (۱).

جمعیت های گوناگون سطوح مختلفی از سرطان کولورکتال را تجربه می کنند که این سطوح با زمان تغییر می یابد و مربوط به سبک زندگی است. به عنوان مثال، چنانچه عده ای از کشوری به کشور دیگر مهاجرت کنند، به دلیل تغییر سبک زندگی با الگوی جامعه جدید به سرطان کولورکتال مبتلا می شوند. مطالعه های قومی و نژادی بیانگر آن هستند که عوامل محیطی نقش عمده ای در اتیولوژی بیماری بازی می کنند (۲).

سرطان کولورکتال و عوامل محیطی

یافته‌های حاصل از مطالعه‌های اکولوژیک، تجربیات حیوانی، بررسی‌های شاهد - موردی و پژوهش‌های هم‌گروهی همگی حاکی از آن هستند که افزایش چربی حیوانی و گوشت قرمز در رژیم غذایی باعث بالا رفتن میزان ابتلا به سرطان کولورکتال می‌گردد. در هیچ کدام از این بررسی‌ها، ارتباطی بین سرطان کولورکتال و چربی گیاهی مشاهده نگردید. میزان خطر نسبی ابتلا به سرطان کولورکتال در زنانی که از گوشت قرمز به عنوان غذای اصلی روزانه استفاده می‌کردند، $2/5$ برابر زنانی است که یک بار در ماه گوشت قرمز مصرف می‌نمودند (۱،۲). بررسی‌ها بیانگر آن هستند که افرادی با میزان بالای مصرف میوه و سبزی (فیبر) کمتر به سرطان کولورکتال مبتلا می‌گردند. فیبرها منشا و اجزای گوناگونی دارند. فیبرهای ناشی از غلات دارای اجزای غیر قابل حل و غیرقابل تجزیه و فیبرهای ناشی از میوه‌ها و سبزی‌ها قابل حل و تجزیه می‌باشند. مطالعه‌های اپیدمیولوژیک نشان دهنده آن هستند که فیبرهای ناشی از غلات باعث کاهش سرطان کولورکتال نمی‌گردند، در حالی که فیبرهای ناشی از میوه‌ها و سبزی‌ها این اثر را دارند و این اثر ممکن است مربوط به اجزای فیبرها یا همراهی برخی مواد دیگر میوه‌ها و سبزی‌ها با فیبرها باشند (۲).

نتایج حاصل از بررسی‌های اپیدمیولوژیک بیانگر ارتباط قوی بین فعالیت فیزیکی و کاهش

سرطان کولورکتال و عدم ارتباط بین چاقی و وقوع این نوع سرطان هستند، اگرچه بین چاقی و آدنوماها رابطه معنی داری وجود دارد (۱، ۲).
شواهد زیادی بیانگر ارتباط بین درمان جایگزینی با هورمون (Hormone replacement therapy) و کاهش خطر ابتلا به سرطان کولورکتال می‌باشند. در حال حاضر، تحقیقات زیادی در حال بررسی هورمون‌ها به عنوان درمان پیش‌گیرانه در سرطان کولورکتال هستند (۲).

بر اساس یافته‌های حاصل از مطالعه‌های مذکور برای کاهش خطر ابتلا به سرطان کولورکتال، توصیه‌های زیر صورت می‌پذیرد (۲):

- افزایش مصرف میوه‌ها و سبزی‌ها (روزانه ۵ برش میوه و مصرف سبزی)، جایگزینی شکلات، بیسکویت، و ... با میوه‌ها و سبزی‌ها
- کاهش مصرف مواد با کالری زیاد به خصوص چربی‌های حیوانی و جایگزین ساختن گوشت مرغ و ماهی با گوشت گوسفند، گاو و ...

- افزایش فعالیت فیزیکی

- شرکت در برنامه‌های غربالگری، چنانچه این بررسی‌ها در محل زندگی شما وجود ندارند، افراد گروه سنی ۵۰ تا ۵۹ سال، باید سالانه یک بار کولونوسکوپی انجام دهند.

- چنانچه تغییر قابل توجه و بدون توجیهی در دفع به وجود آید، باید هرچه سریعتر به پزشک مراجعه کرد.

درمان‌های کمکی (Adjuvant therapy)

علی‌رغم توسعه گسترده در روش‌های جراحی و مراقبت‌های بعد از جراحی، سرطان سالانه تعداد زیادی از افراد مبتلا را به کام مرگ می‌کشد، تقریباً هیچ نشان ماکروسکوپی بعد از رزکسیون تومور در افراد مبتلا به سرطان باقی نمی‌ماند اما نیمی از بیماران دچار عود می‌شوند و در اثر بیماری می‌میرند که این امر به خاطر وجود باقیمانده‌های سلول توموری می‌باشد که قبل از جراحی متاستاز داده و با روش‌های پرتوشناسی فعلی قابل تشخیص نیست (محدوده تشخیص Computed tomography در حدود یک سانتی متر مکعب یا 10^9 سلول می‌باشد).

شیمی درمانی و پرتودرمانی به عنوان سلاح‌های کمکی برای جراحی مدنظر قرار می‌گیرند و قبل از این که سلول‌های سرطانی میکرومتاستاتیک بتوانند باعث عود بیماری شوند، باعث تحریک رشد باقیمانده سلول‌ها، افزایش تکثیر سلولی و حساس سازی سلول‌ها به اثر مواد سایتوتوکسیک مانند فلورواوراسیل (5-Fu) می‌گردد. بنابراین، شیمی درمانی را باید بعد از جراحی آغاز کرد.

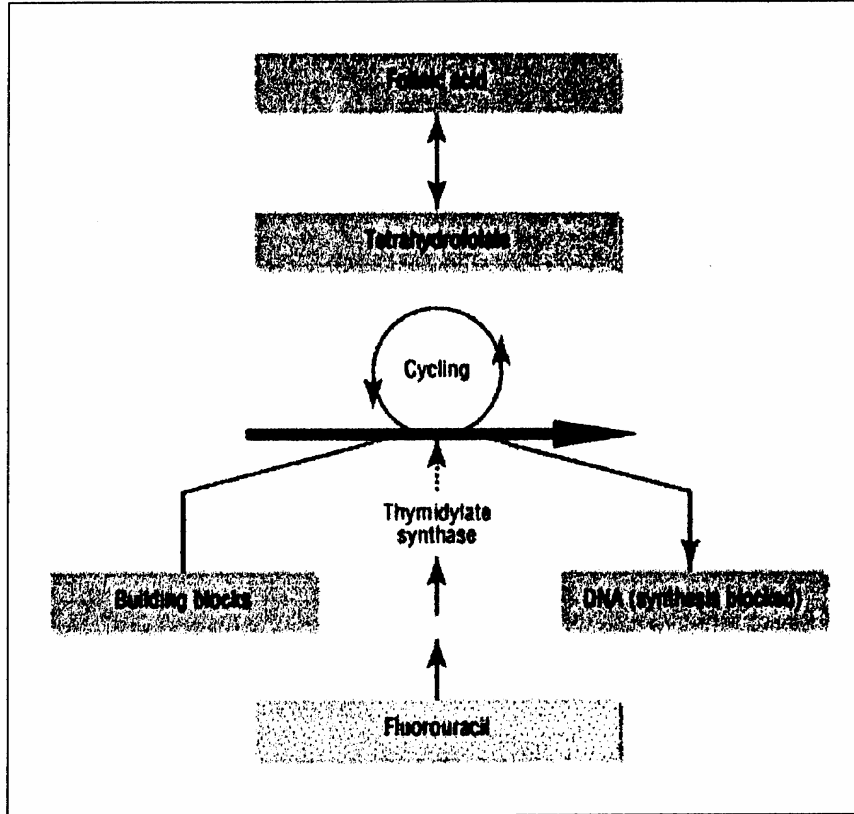
طی ۴۰ سال گذشته، فلورواوراسیل به عنوان داروی اصلی در شیمی درمانی سرطان کولورکتال باقی مانده است. فلورواوراسیل پیش‌دارویی است که در داخل سلول به متابولیت‌های متنوعی تبدیل می‌گردد که آنها به آنزیم تیمیدیلات سنتتاز متصل شده و از

سنتز تیمیدین، DNA و RNA جلوگیری به عمل می‌آورند (شکل ۱).

فلورواوراسیل اغلب به صورت تزریق روزانه و یک باره داخل وریدی به مدت ۵ روز یا تزریق ۱۷ یک باره هفته یا انفوزیون پیوسته طی ۵ روز استفاده می‌گردد. به نظر می‌رسد که انفوزیون پیوسته فعالیت بالینی مناسبی به وجود آورد (۳).

مصرف هم‌زمان فلورواوراسیل با لوامیزول (داروی ضد انگلی و محرک ایمنی) در مقایسه با مصرف فلورواوراسیل به تنهایی اختلاف معنی‌داری به وجود نمی‌آورد. در مقابل، افزودن اسید فولینیک میزان مهار آنزیم تیمیدیلات و طول مدت مهار آن را افزایش می‌دهد. عوارض جانبی فلورواوراسیل برحسب روش به کار رفته متفاوت است و شامل تهوع، استفراغ، افزایش استعداد ابتلا به عفونت، موکوزیت، اسهال، فلس شدن پوست کف دست و به ندرت اثرات سمی قلبی و نورولوژیک می‌باشند (۴، ۵).

نتایج یک بررسی جامع که اخیراً به عمل آمده بیانگر آن است که به طور کلی میزان بهبود بیماران که بعد از جراحی از شیمی درمانی استفاده می‌کنند، ۶ تا ۷ درصد بیشتر از بیماران است که فقط برای آنها جراحی به کار می‌رود. یافته‌های این بررسی حاکی از آن هستند که در شرایط حاضر ترکیب فلورواوراسیل و اسید فولینیک باید به عنوان یک رژیم درمانی کمکی در بیماران مبتلا به سرطان کولون نوع C دوک مدنظر قرار گیرد (۵) (جدول ۱).



شکل ۱ - متابولیسم داخل سلولی و مکانیسم عمل فلوروراسیل

پرتودرمانی قبل از عمل جراحی، باعث کاهش عود به میزان ۶۱ درصد و افزایش میزان تب (۵۸ درصد در مقابل ۴۸ درصد) در مقایسه با جراحی به تنهایی می‌گردد (۴). به نظر می‌رسد پرتودرمانی بعد از جراحی - حتی با دوزهای بالا - کمتر موثر باشد که به خاطر تکثیر سریع سلول‌های تومور بعد از جراحی یا هیپوکسی نسبی اطراف محل بهبود زخم است (۶).

شواهد برای استفاده رایج از شیمی درمانی سیستمیک در نوع B یا C سرطان رکتال کافی نیست. رکتوم برای جراحان کمتر قابل دسترسی می‌باشد، بنابراین رزکسیون کامل تومور سخت‌تر می‌شود. نیمی از موارد عود در لگن به خاطر فاصله زیاد آن و عدم دسترسی کامل آن است. پرتو درمانی - قبل یا بعد از جراحی - سلاح کمکی مفیدی در این گونه موارد می‌باشد. استفاده از



جدول ۱ - مرحله بندی و پیش آگهی برای سرطان کولورکتال

میزان بقای پنج‌ساله (درصد)	توصیف پاتولوژیک	مرحله بندی	
		TNM	Duke's
بیش از ۹۵	سرطان محدود به مخاط و زیر مخاط می باشد.	T1N0M0	A
۸۵	سرطان به muscularis گسترش یافته است.	T2N0M0	B1
۷۰-۸۰	سرطان به سروز گسترش پیدا کرده است.	T3N0M0	B2
۲۵-۶۵	گره های لنفاوی منطقه ای درگیر شده اند.	TxN1M0	C
۵	متاستازهای دوردست (کبد، ریه و...)	TxNxM1	D

طبقه بندی دوک (Duke's classification) به طور سنتی برای تعیین مرحله سرطان در مبتلایان به سرطان کولورکتال به کار می رود. متخصصان سرطان آمریکا از طبقه بندی TNM (T: اندازه تومور، N: درگیری گره لنفاوی و M: وجود متاستاز یا عدم آن) استفاده می کنند.

سلولها در مرحله S قرار دارند. بنابراین، انفوزیون دارو بر روی بخش بزرگتری از سلولها اثر می گذارد. به علاوه، شایع ترین محل برای میکرومتاستازها - بعد از رزکسیون تومور کولورکتال - کبد است. برخلاف متاستازهای ماکروسکوپی در بیماری پیشرفته که از شریان کبدی تغذیه می شوند، میکرومتاستازها از ورید باب تغذیه می گردند. بنابراین، رساندن دارو از ورید باب غلظت بیشتری از دارو در محل مورد نظر ایجاد می کند و منجر به حذف متابولیسیم عبور اول می گردد. در این روش از فلورووراسیل به مدت ۵ تا ۷ روز بلافاصله پس از جراحی استفاده می کنند. بررسی جامعی که بر روی ۱۰ کارآزمایی بالینی صورت پذیرفته.

تجربیات حیوانی حاکی از آن می باشد که فلورووراسیل ممکن است باعث افزایش حساسیت سلولهای توموری به اثر سایتوتوکسیک پرتودرمانی بعد از آن گردد. برخی از مطالعه های بالینی بیانگر نقش فزاینده ترکیب شیمی درمانی و پرتودرمانی به طور هم زمان در سرطان رکتال می باشند اما یافته های اغلب آنها نشان دهنده اثربخشی کاربرد شیمی درمانی قبل از پرتودرمانی است (۴، ۵).

فلورووراسیل یک داروی خاص مرحله S می باشد و متابولیت های فعال آن دارای نیمه عمری در حدود ۱۰ دقیقه هستند، هنگامی که این دارو یک بار مصرف می شود، بخش اندکی از



شایعترین عوارض جانبی آن اسهال، نوتروپنی، تهوع، استفراغ و آلرژی می‌باشند. دو الگوی برای اسهال ناشی از این دارو وجود دارد:

- ۱- اسهالی که به سرعت تا ۶ ساعت بعد از مصرف دارو به وجود می‌آید و با دیافورز، کرامپ شکمی، گرگرفتگی و اسهال همراه است و به آتروپین به میزان ۰/۲۵ تا ۱ میلی‌گرم به صورت ۱۷ یا زیرپوستی پاسخ می‌دهد.
- ۲- اسهالی که با تاخیر بعد از یک تا دو روز مصرف دارو ایجاد می‌شود، می‌تواند برای ۳ تا ۵ روز دوام داشته باشد و منجر به بستری گردیدن یا مرگ شود. در این گونه موارد باید به سرعت با دوز خوراکی لوپرامید به میزان ۴ میلی‌گرم درمان را آغاز کرد، سپس هر ۲ ساعت، ۲ میلی‌گرم دیگر دارو تا ۱۲ ساعت پس از قطع اسهال مصرف نمود (۳، ۵، ۶).

انترفرون (Interferon)

انترفرون ممکن است با مکانیسم‌های فارماکودینامی (کاهش فعالیت تیمیدین کیناز) یا فارماکوکینتیک (کاهش کلیرانس فلوروآوراسیل) باعث افزایش فعالیت سیتوتوکسیک فلوروآوراسیل گردد. عوارض درمان ترکیبی عبارتند از: علائم شبه فلو، لتارژی، استوماتیت و لوکوپنی. بسیاری از این عوارض خود به خود یا با کاهش و قطع مصرف فلوروآوراسیل یا انترفرون برطرف می‌گردند (۳، ۵، ۶).

حاکمی از آن است که این روش نسبت به جراحی تنها منجر به افزایش میزان بقای مطلق در حدود ۴/۷ درصد می‌شود (۴، ۵، ۶).

لوکوورین (Leucovorin)

لوکوورین با افزایش غلظت فولت داخل سلولی باعث سمیت بیشتر فلوروآوراسیل می‌گردد. این دارو معمولاً در دوزهای درمانی سمی نیست. با این وجود، واکنش‌های افزایش حساسیت (آنافیلاکسی و کهیر) نسبت به دارو گزارش شده است. ترکیب فلوروآوراسیل با لوکوورین اثر زیان آور بیشتری برای اپی‌تلیوم دستگاه گوارش دارند. سمیت‌های وابسته به دوز برای دوز کم دارو، نوتروپنی و استوماتیت و برای دوز زیاد آن اسهال می‌باشند، در این گونه موارد، اسهال باید با قطع شیمی درمانی و مصرف مایعات از طریق ۱۷ درمان گردد. برای درمان علامتی می‌توان لوپرامید (Loperamide) و دیفنوکسیلات را به کار برد. برای درمان اسهال ناشی از فلوروآوراسیل می‌توان از اوکتروتاید استات (Octreotide acetate) به میزان ۱۰۰ میکروگرم به صورت زیرپوستی دو یا سه بار در روز یا ۵۰ تا ۱۵۰ میکروگرم به صورت انفوزیون پیوسته ۱۷ استفاده کرد (۳، ۵، ۶).

ایرینوتکان (Irinotecan)

ایرینوتکان باعث مهار توپوایزومراز I (آنزیم ضروری برای تکثیر DNA) می‌گردد.



متوترکسات (Methotrexate)

متوترکسات از سنتز نوکلئوتید پورین جلوگیری به عمل می‌آورد که در نهایت، باعث افزایش غلظت سوپسترای مبدل فلورواوراسیل به متابولیت‌های فعال آن می‌گردد. سمیت‌های شایع شامل موکوزیتیت و لوکوپنی می‌باشند (۵،۶).

تری‌مترکسات (Trimetrexate)

تری‌مترکسات نسبت به متوترکسات دارای مزایای زیر است (۳، ۵، ۶):

- چربی دوستی آن بیشتر می‌باشد.
- فعال است و نیاز به فعال‌سازی توسط فولیل پلی‌گلوتامات سنتتاز ندارد.
- دارای uptake داخل سلولی می‌باشد و با لوکوورین رقابت نمی‌کند.
- فعالیت آن دارای طیف گسترده‌ای است.
- علیه سلول‌های مقاوم به متوترکسات فعال می‌باشد.

سمیت‌های وابسته به دوز این دارو عبارتند از: لوکوپنی، ترمبوسیتوپنی. در ترکیب با فلورواوراسیل و لوکوورین اسهال نیز مشاهده می‌گردد.

درمان‌های جدید برای سرطان کولورکتال

علی‌رغم پیشرفت‌های زیاد در درمان سرطان کولورکتال، میزان بقای پنج‌ساله به طور معنی‌داری ده‌ساله اخیر تغییر نیافته است. یکی از راه‌های افزایش میزان بقای این بیماران،

بررسی روش‌های جدید درمانی است که در این بخش به چند مورد آن در زمینه سرطان کولورکتال اشاره می‌گردد.

داروهای ضد التهاب غیراستروئیدی

شواهد بیانگر اثر حمایتی داروهای ضد التهاب غیراستروئیدی در سرطان کولون می‌باشند. چند مطالعه هم‌گروهی و مورد - شاهده‌ی نشان‌دهنده کاهش وابسته به دوز سرطان کولورکتال در مصرف‌کنندگان این داروها هستند. علاوه بر این، در تعداد و اندازه‌های پولیپ‌های بیماران مبتلا به پولیپ آدنوماتوز با پتانسیل بدخیمی بالا که داروی سولینداک (Sulindac) مصرف کرده بودند، کاهش قابل ملاحظه‌ای به چشم می‌خورد. تنها کارآزمایی بالینی کنترل‌شده بر روی آسپرین در پیش‌گیری اولیه از سرطان کولون، هیچ‌گونه اثر مثبت و معنی‌داری را پس از ۵ سال نشان نمی‌دهد. مطالعه هم‌گروهی دیگری که به تازگی به اتمام رسیده است، حاکی از آن می‌باشند که پنج‌سال برای بررسی اثر مثبت و معنی‌دار کافی نیست و به مدت زمانی در حدود ۱۰ تا ۳۰ سال نیاز است (۷،۸).

اثر جانبی غالب در مصرف داروهای ضد التهاب غیراستروئیدی افزایش خون‌ریزی گوارشی است. براساس شواهد رایج، میزان خطر مرگ در اثر چنین خون‌ریزی بیشتر از میزان کاهش مرگ از سرطان کولورکتال

موارد سرطان‌های کولون بیان می‌شود، واکسیناسیون صورت می‌پذیرد. اگر چه یک مطالعه ایمنی سازی مرحله ۱، هیچ فایده بالینی در این مورد نشان نداده است. چند کارآزمایی بالینی با استفاده از روش‌های بهینه واکسیناسیون در حال انجام می‌باشند که هنوز نتایج آنها مشخص نیست (۸).

۳- آنتی بادی‌های منوکلونال - آنتی بادی‌های منوکلونال علیه آنتی ژن‌های توموری باعث ایجاد پاسخ‌های ایمنی علیه تومور می‌شوند. آنتی ژن 1A-17 یک گلیکوپروتئین سطحی است که در چسبندگی سلول نقش دارد و در بیش از ۹۰ درصد سرطان‌های کولورکتال حضور دارد. در یک مطالعه بر روی بیماران مرحله C سرطان کولون، بیماران به طور تصادفی در گروه جراحی و جراحی همراه با مصرف دوزهای مکرر آنتی بادی منوکلونال علیه آنتی ژن 1A-17 قرار گرفتند. عوارض جانبی درمان غیر معمول بود و شامل علایم گوارشی می‌گردید. ۴ بیمار به خاطر شوک آنافیلاکتیک نیاز به تزریق داخل وریدی استروئید پیدا کردند (۷).

ژن درمانی

ژن درمانی روش جدیدی برای سرطان کولون است. در حال حاضر از دو استراتژی ژن درمانی استفاده می‌گردد.

۱- تصحیح ژن: منطقی‌ترین روش برای ژن درمانی تصحیح یک ژن ناقص منفرد است. در سرطان کولون - مانند بسیاری از سرطان‌ها - این

می‌باشد (۷).

داروهای ضدالتهاب غیر استروئیدی را می‌توان به عنوان پیش‌گیری ثانویه بعد از رزکسیون تومورهای کولورکتال به کار برد (۷،۸).

ایمنی درمانی

بسیاری از سرطان‌ها با نوعی پاسخ ایمنی سلولی خاص تومور - معمولاً لنفوسیت‌های CD8 - از بین می‌روند. تومورهای کولورکتال قادر به تولید پاسخ ایمنی خوبی نیستند و با روش‌هایی مانند «تحمل» به تخریب ایمنی پاسخ می‌دهند، چند روش تحریک ایمنی برای افزایش پاسخ ایمنی ذاتی علیه تومورها وجود دارند (۷،۸):

۱- واکسیناسیون با سلول‌های توموری اتولوگ - در این روش از سلول‌های تومور خود بیمار برای تحریک پاسخ ایمنی سلولی علیه تومور استفاده می‌شود. به منظور افزایش اثر بخشی این پاسخ، سلول‌های توموری با مواد کمکی تنظیم‌کننده ایمنی مانند BCG به صورت هم‌زمان تجویز می‌گردد. این روش در سه کارآزمایی بالینی کنترل شده تصادفی بعد از رزکسیون تومور به کار رفته و در این مطالعه‌ها با هیچ عارضه جانبی جدی برخورد نگردیده است.

۲- واکسیناسیون علیه آنتی ژن‌های توموری - در این روش علیه آنتی ژن‌های توموری مانند آنتی ژن کارسینومامبریونیک که در ۹۰ درصد

آنزیم‌های دیگر در بقای فیزیولوژیک ماتریکس خارج سلولی هستند. آنها ماتریکس خارج سلولی را از بین می‌برند، تشکیل عروق خونی جدید را تحریک می‌کنند و در فرآیند تشکیل مجدد بافت مانند بهبود زخم یا آنژیوژنز دخالت می‌نمایند. متالوپروتئینازها در برخی تومورها مانند سرطان‌های کولورکتال افزایش می‌یابند.

متالوپروتئینازها باعث کاهش میزان شاخص‌های توموری در مرحله ۱ شده‌اند. در حال حاضر، مطالعه بر روی اثر بالینی این دارو ادامه دارد (۸).

منابع:

1. Coleman MP, Babb P. Cancer survival trends in England and Wales, 1971 - 1995. 1st ed. London: stationery office; 1999: 33 - 47.
2. Boyle P, Langman JS. Epidemiology of colorectal cancer. Br Med J. 2000; 321: 805 - 808.
3. Wells BG, DiPiro JT. Pharmacotherapy handbook. 2nd ed. New Jersey: Appleton & Lange; 2000: 698 - 708.
4. Midgley RS, Kerr DJ. Colorectal cancer. Lancet. 1999; 353: 391 - 399.
5. Midgley RS, Kerr DJ. Adjuvant therapy. Br Med J. 2000; 321: 1208 - 1211.
6. Fauci AS, Braunwald E. Harrison's principles of internal medicine. 14th ed. New York: McGraw - Hill; 1998: 575 - 577.
7. Chung - Faye GA, Kerr DJ. Innovative treatment for colon cancer. Br Med J. 2000; 321: 1347 - 1399.
8. Chung - Faye GA, Young LS. Genetherapy strategies for colorectal cancer. Mol Med Today. 2000; 6: 82 - 87.

هدف مهم است، زیرا بدخیمی معمولاً با یک سری جهش‌های ژنتیک همراه می‌باشد. با این حال، برخی از این جهش‌ها مانند جهش ژن P53 برای انتشار فنوتیپ بدخیمی مهم است و تصحیح این جهش‌ها ممکن است باعث مهار رشد سلول شود. ژن P53 چرخه سلولی را تنظیم می‌کند و می‌تواند در پاسخ به آسیب DNA باعث مرگ سلولی گردد. فقدان کنترل P53 منجر به رشد کنترل نشده می‌گردد. افزودن P53 نوع wild در تومورهای جهش یافته P53 از رشد تومور جلوگیری به عمل می‌آورد (۷،۸).

۲ - سیستم‌های آنزیم - پیش دارو: این سیستم برای موضعی ساختن اثر سمیت دارو به سلول‌های توموری به‌کار می‌رود. در این روش، انتقال ژنی آنزیم به سلول‌های توموری صورت می‌پذیرد که یک پیش داروی غیر فعال را به متابولیت سلولی تبدیل می‌کند و منجر به مرگ سلولی می‌شود. ویژگی این سیستم اثر bystander می‌باشد که در آن سلول‌های احاطه کننده به متابولیت‌های فعال از بین می‌روند. انتقال ژن از طریق حامل‌های ویروسی مانند رتروویروس‌ها یا آدنوویروس‌ها صورت می‌پذیرد. نمونه‌ای از این روش، آنزیم باکتریایی سیتوزین دامیناز است که فلوروستیوزین را به فلورواوسیل تبدیل می‌کند.

جدیدترین داروی در دست بررسی برای سرطان کولورکتال

متالوپروتئیناز های ماتریکس گروهی از