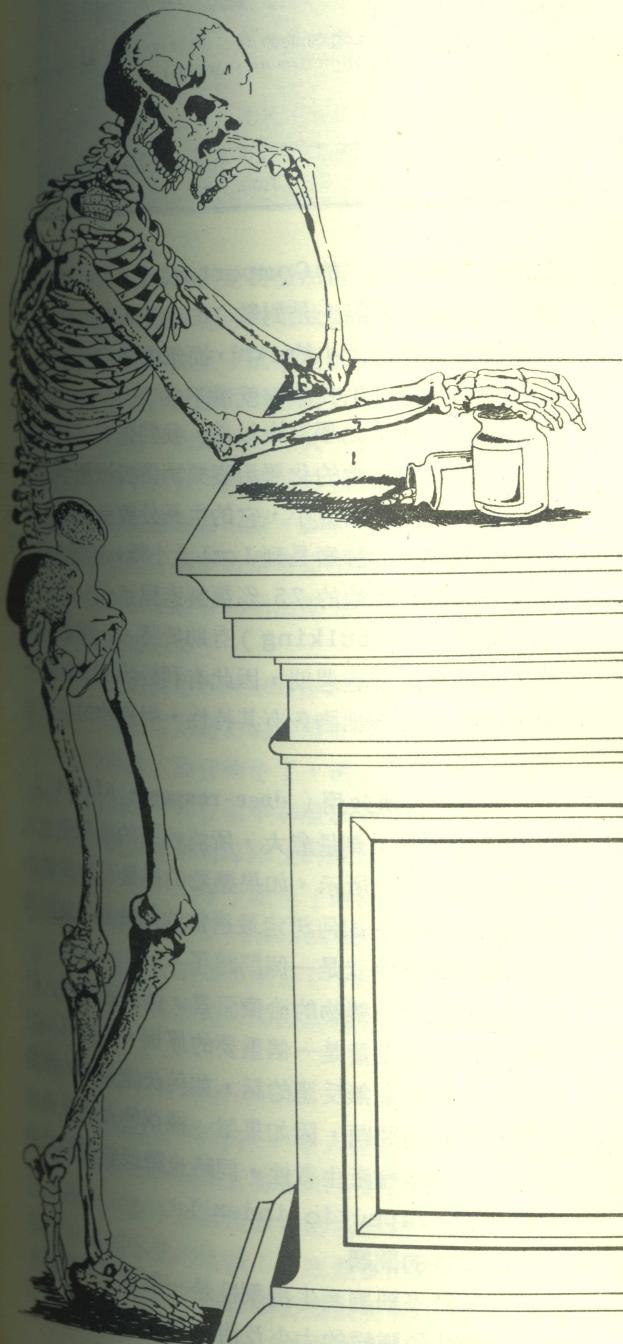




癌症的 化學治療

王威勝
呂牧星

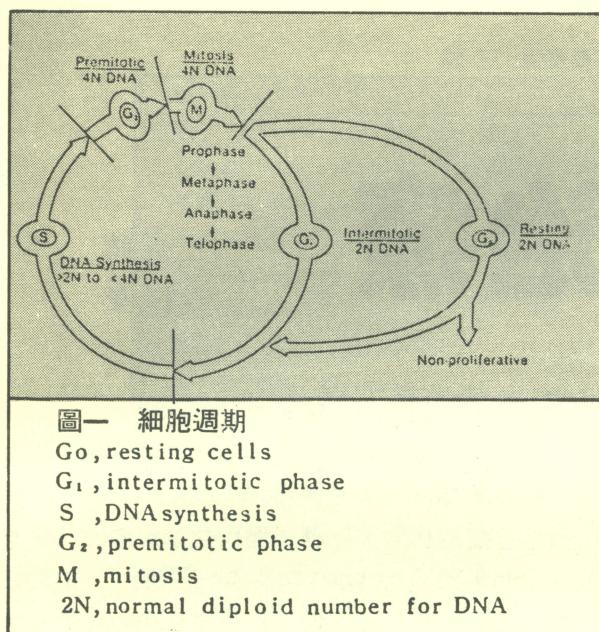
化學治療的基本觀念：



對癌症的化學治療歷史可以回溯到 1942 年，Gilman 及 Philip 首先使用 nitrogen mustard 治療淋巴瘤的病人，開啟了現代化學治療的先貢。到了 1949 年，methotrexate 被發明了，由於它對絨毛膜癌的療效，使一般學者更相信化學治療對癌症應有治癒之潛力。大部份的治療藥物在 1950 及 1960 年代合成，到了 1970 年臨牀上至少有 20 種以上的藥物可以用來做化學治療。1967 年 Devita 等人發表了用 MOPP 對 Hodgkin's disease 治療的效果，更把化學治療推進了複合藥物治療 (combined chemotherapy) 的時代。到目前為止，抗癌藥物的化學療法主要做為手術或放射性療法的輔助法，以便根除剩下來轉移的癌細胞，然而，化學療法事實上都能顯著延長其生命時間，而有些癌瘤的治療主要利用化學療法。

要了解化學治療首先要 know 藥物是如何作用在細胞上，目前以藥物治療癌症，大多是使用直接攻擊細胞核內遺傳物質—DNA 的藥物。它們破壞 DNA 使它的遺傳信息誤傳，結果使細胞停止製造蛋白質而死亡。但是這些藥物對正常細胞也一視同仁，因此癌症化學療法的副作用很大。對某些癌症而言，目前已知一個細胞之所以成為腫瘤細胞是因為它沒有「長大」。細胞成熟時會進行「分化」以擔任特定的任務，但某些癌症卻是細胞在分化過程中停滯在某一階段。

癌細胞與人類正常細胞雖然來源不同，但基本的生活形態是差不多的，兩者皆經由同樣的週期複製，唯一差別之處是前者喪失迴饋作用 (Feedback mechanism)，而導致細胞的過度繁殖。每個細胞的週期可分為四個不等的相 (phase)：(1) G₁ 相：分裂期間，此期在哺乳類細胞而言是四個相中最長的，細胞的所有功能都在為 DNA 的合成做準備。(2) S 相：DNA 合成期，約需 10 至 20

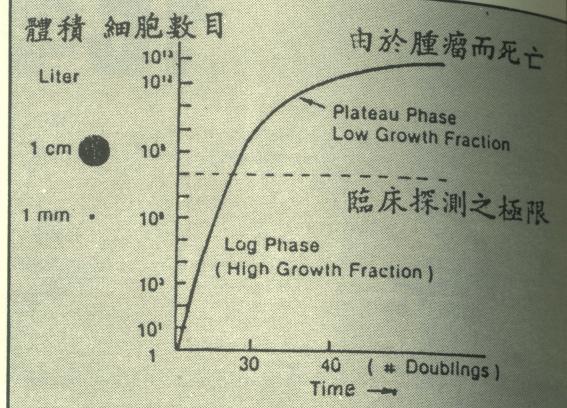


小時，此時雙套的DNA複製成四套。(3)G₂相：準分裂期，需2至10小時，細胞分裂所需的工具，如紡錘體等，在此期合成。(4)M相：分裂期，僅需30分鐘至1小時左右，各母細胞經prophase metu phas, anaphase及telophase分裂成二個子細胞。形成的子細胞或再進入G₁相，繼續分裂，或者進入G₀相—休息期。雖然目前學者對於G₁及G₀相的細胞是否有所不同仍有些爭議，但現在知道大多數的癌細胞其實都是在G₀相。G₀相的細胞或許不再複製而逐漸死亡，或者再進入G₁相繼續分裂。(見圖一)

由細胞週期的觀念我們可以把化學治療藥物分成兩種類型：(1)在細胞週期的某一個相才能發生作用，稱之為細胞週期特異性 (cell cycl specific) 的藥物。(2)細胞週期內的每一個相都能發揮作用，稱之為細胞週期非特異性 (cell cycl nonspecific) 的藥物。在選擇化學治療的藥物時，不論是單一或複合藥物治療，都必須考慮到癌細胞的週期及藥物與週期的關係。

腫瘤的生長除了取決於細胞週期的長短(即複製所需的时间)外，還決定於兩個因素：(1)腫瘤內有多少比率的細胞正位於活動的細胞週期內—即生長分數 (growth fraction)。(2)細胞死亡的速度。這些因素決定了腫瘤生長的情形，也就是為什麼兩個組織學上完全相似的腫瘤在臨床表現上會有不同的原因。而這些因素中又以生長分數的影響最大，腫瘤愈大的話它的生長分數就愈低，我們用

圖二 Gompertz曲線，腫瘤之大小及細胞數目畫於Y軸，時間及加倍次數 (number of doublings)畫於X軸。



這觀念來解釋圖二的Gompertz曲線，所以腫瘤的成長成直線(實際上是對數)的上升，到臨床上能發現腫瘤，它的大小約 1 cm^3 ，而細胞數已達 10^8 ，生長分數變小，生長曲線就慢下來了。

因此，在用化學治療以前，我們應有下列的觀念：(1)由於大多數的化學治療藥物僅對複製中的細胞有效，所以腫瘤愈小，它的生長分數就愈高，治療也愈有效。(2)腫瘤長到 1 cm^3 大小時，其實它已完成了致人體於死地的75%複製過程了。(3)縮小腫瘤的體積 (de bulking)有助於將G₀相的癌細胞重新活化入細胞週期，因此有利於治療。(4)在一個腫瘤內的各個細胞各有其特性，對藥物的反應也不一。

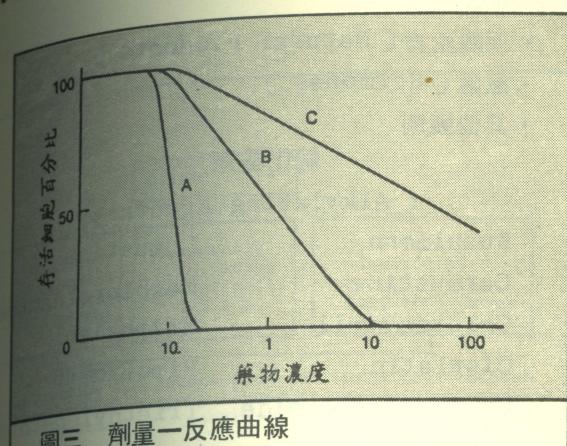
①劑量—反應效用 (dose-response effect)

一般來說，劑量愈大，所能殺死的癌細胞也愈多，但是如圖三所示，如果藥物的劑量反應曲線如A的話，臨牀上如何決定最適當的劑量而又能儘量避免藥物的毒性就是一個問題了。

通常對單一藥物的治療而言，儘快達到病人所能忍受的最大劑量是一個重要的原則，因為假如腫瘤對起先的劑量無反應的話，如何決定適當的劑量是個很複雜的問題，因如果每一種藥物都給最高劑量的話，大多會產生毒性，同時也降低它們的治療指數 (therapeutic index)。

②抗藥性的問題

治療時癌細胞產生抗藥性是一項常見的問題，而且抗藥性隨腫瘤的大小及治療期間的長短增加而



圖三 劑量一反應曲線

- A): 陡峭的曲線，表示藥物濃度少許增加，可大量增加細胞毒性。
- B): 實質上的增加濃度才可提高細胞毒性。
- C): 即使大量提高藥物濃度也無法得到最佳細胞毒性。

增加。另一個情況則是治療反應很好的腫瘤常常又復發的問題。癌細胞可藉著改變它細胞膜的生物活性或發展出新的酵素系統來對抗藥物，Goldie 提出的假說是這些抗藥性是經由突變而來，而突變的比率是一定的。因此腫瘤愈大，突變率愈高的話，就愈難治療了。對付抗藥性的發生有兩種方法：一是使用多種藥物混合治療，如此可殺死較多的細胞，而癌細胞同時對多種藥物產生抗藥性也比較困難。另一種對策是愈早開始治療愈好，也就是在腫瘤很小時就開始治療。

另一種假說是 Norton 及 Simon 在 1977 年提出來的，他們認為起初的治療如果很有效的話，到了一定的程度，腫瘤變小了，但它的生長分數也降低，對抗癌藥物也就不那麼敏感了。

這兩種假說都對臨床上的維持療法 (maintenance therapy) 產生了懷疑，他們主張甚至在臨牀上完全緩解 (remission) 後仍需用最高劑量，即所謂的晚期加強劑量 (late intensification)。當然這兩種假說都有賴以後臨床的證據來支持。

③ Log-Kill hypothesis

這個假說是 Skipper 等人在 1964 年所提出的，他們認為每次的劑量都殺死一定比率 (百分比) 的癌細胞，而不是固定數目的癌細胞。根據他們的假說可得到下面的結論：1. 在幾個療程後雖然找不到腫瘤了，但仍必須繼續治療到所有的癌細胞都殺死為止。2. 即使只剩下一個癌細胞也會復發，故治

療的唯一機會是殺死所有的癌細胞。3. 增加每個劑量能殺死的癌細胞的比率，或在腫瘤很小時就開始治療，才能有更大的機會來治癒病人。

治癌藥物殺滅癌細胞是依一階動力學 (first order kinetics) 即癌細胞減少的程度以百分比計而非數目。

④ 抗癌藥的吸收、分佈與排泄

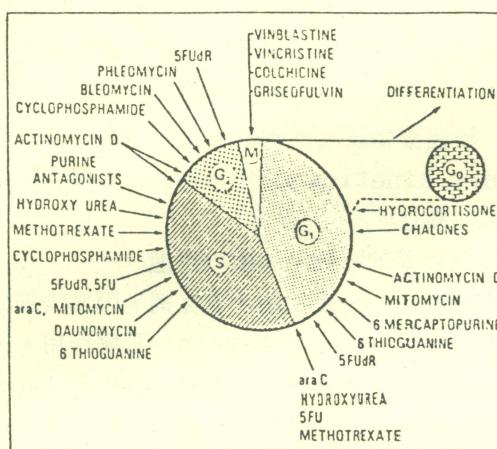
1. 吸收—口服吸收差且不規則，因為大部分藥物經過肝臟產生 “first-pass” 分解作用，使效果降低，故該類藥物較少口服劑型。其中 Nitrosoureas 例外，它們口服吸收良好，由於高度脂溶性之故。但有時候高度脂溶性與藥物的藥理作用並非成直線關係，因細胞的生化及藥理環境為水性及膠性 (colloid)，所以倘若藥物脂溶性太大，反而加強與細胞膜上的脂蛋白 (lipoprotein) 結合，而導致藥物滲入細胞質困難。

2. 運輸與分佈—一般而言，脂溶性高，體液下解離小及血漿蛋白結合力差的藥物較易穿透細胞膜。通常結構式相似的藥物其運輸機轉相同，例如 MTX 與 folate, mechlorethamine 與 choline, 5 FU 與 uracil 等，會產生競爭現象。大部分抗癌藥都不易到達中樞神經系統，除 nitrosoureas 例外，但亦有高脂溶性的藥物如 d-N-aminoster of MTX 經靜脈輸注後，其 C₈F 却無法測到，可能是藥物尚未通過血管腦屏障 (BBB) 前即已代謝掉。藥物分佈方面，通常藥物從血液中消失，並不表示它已被排泄到體外，因其分佈至其他組織。所以用 biphasic curve 來表示藥物的分佈與排泄較為恰當，例如 Ara-C 之 initial phase $t_{1/2}$ 為 12 分鐘，其 terminal phase $t_{1/2}$ 為 2 小時。

3. 蛋白結合—以白蛋白 (albumin) 居多。高脂溶性藥物其血漿蛋白結合大。例如，BCNU 的血漿蛋白結合為 80%。一般而言，蛋白結合的藥物是不易通過細胞膜，但亦不是絕對的。因為大分子的運輸可能靠吞噬或細胞吸液 (pinocytosis) 作用，另外蛋白結合為可逆性，所以原結合蛋白亦有可能被細胞膜上的脂蛋白取代，使藥物藉以滲透入細胞內。

4. 代謝—3 個途徑：

(A) Antimetabolite 之代謝與其 natural counter part 相似。例如 MTX 與 folate; 6 MP 與 hypoxanthine; 5 FU 與 uracil; Ara-



圖四 Diagrammatic Presentation of the Phase Specificity of some of the Cytotoxic Drugs

C 與 doxycytidine 等。

(B) 類固醇，thiopurines，及一些非類似生物質則靠肝臟微粒酵素代謝。

(C) 代謝成更具活性的產物。例如， $6\text{ MP} \rightarrow 6\text{-thioinosinic acid}$ ； $\text{Ara-C} \rightarrow 5'$ -triphosphate。

5. 排泄—主要為腎臟。亦有靠肝膽道排泄，例如 doxorubicin, daunorubicin 及其代謝物，MTX 之代謝物等。對肝、腎功能不良者，視藥物排泄的部位、劑量宜加以調整。很多動物實驗均證實癌細胞會阻礙藥物的代謝。例如，降低代謝藥物的活性。同時代謝受阻的程度與腫瘤的大小成正比。

癌症病人多數靠多藥治療，所以藥物間交互作用影響至為重要。動物實驗顯示抗癌藥物的運輸與代謝受其他藥物的影響如下：atropine, morphine 及 cocaine 加速 alkylating agents 之運輸；腹腔內注射 Lasparaginase 會抑制 MTX，6 MP, Ara-C，及 5-FU 之吸收；X-ray, cytoxin, alkylating agents 會抑制肝臟微粒酵素之活性；probencid, Sulfonamide, Salicylate 等會減少 MTX 之排泄，因而增加後者的血中濃度。

抗癌藥物的分類及機轉

抗癌藥物包括下列幾種：

- 烷化基劑 (Alkylating Agents)
- 抗代謝物劑 (Antimetabolites)

- 天然產物 (Natural Products)
- 激素 (Hormones)
- 其他製劑

烷化基劑

(Alkylating Agents)

Busulfarn	Lomustine
Carmustine	Mechlorethamine
Chlorambucil	Melphalan
Cisplatin	Pipobroman
Cyclophosphamide	Triethylenethio
Phoramide	
Decarbazine	Uracil mustard
Estramustine	

用於化學療法的烷化基劑可分成 6 種不同化學基團的藥物：
• Nitrogen mustards - Chlorambucil, Cyclophosphamide, Mechlorethamine, Melphalan, Uracil Mustard.

- Ethylenimines - Thiotepa
- Alkylsulfonates - Busulfan
- Triazenes - Decarbazine
- Nitrosoureas - Carmustine, Lomustine
- 其他的 Alkylatorlike 劑 - Cisplatin, Pipobromin

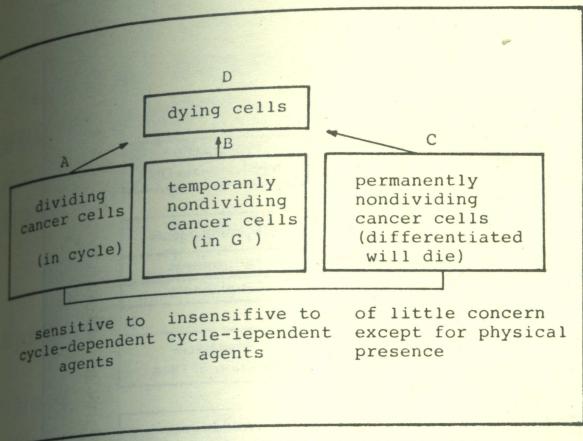
□ 作用機轉

烷化基劑為多功能的化合物，能夠產生高反應的 Carbonium 離子可與親核性 (Nucleophilic) 中心，如胺基、羧基、羥基、imidazole 磷酸和硫氫基等形成共價的連結，烷化基作用 (Alkylation) 最重要的部位在鳥嘌呤 (guanine) 的嘌呤基第七個氮上，經此作用會使 DNA 雙股產生交叉連結，而使遺傳的資訊密碼傳遞錯誤，造成異常的鹼基配對 (base pairing)，破壞鳥嘌呤環和 DNA 鏈的斷裂，會抑制 DNA 的複製，RNA 轉譯 (transcription) 和正常核酸的功能 DNA 兩股交叉連結為烷化基劑最主要的細胞毒性效應。

抗代謝物劑

(Antimetabolites)

Cytarabine	Mercaptourine
Floxuridine	Methotrexate
Florouracil	Thioguanine



圖五 Relationship of Cell Compartments and Cell Loss.

抗代謝劑可分成 3 大類：葉酸拮抗劑 (methotrexate)，嘌呤拮抗劑 (mercaptopurine, thioguanine) 和嘧啶拮抗劑 (flouxuridine, fluorouracil, cytarabine)

□作用機轉

葉酸的拮抗劑。它們會與 dihydrofolate reductase 結合，阻止葉酸被還原成四氫葉酸 (tetrahydrofolic acid)，因此，限制嘌呤和 thymidine 合成所必需的單碳之供應，而阻斷 DNA 的合成和細胞複製。嘌呤的拮抗劑，它們是天然嘌呤類的類似物，這些製劑必須被代謝成活性核苷，然後才會干擾天然嘌呤的合成，所以會阻止正常核酸的合成。

嘧啶的拮抗劑。Flouxuridine 和 Fluorouracil 會競爭 thymylate synthetase，阻止 thymidine 的合成，此乃 DNA 所必須的基質，因此，會阻斷 DNA 的合成。Cytarabine 會被 deoxycytidine kinase 代謝成核苷三磷酸 (ARA-CTP)，它是 DNA polymerase 的抑制劑，但是，DNA polymerase 是 RNA 轉化成 DNA 所必需的。

天然製劑

(Natural Products)

Asparaginase
Bleomycin
Dactinomycin
Daunorubicin
Doxorubicin

Mithramycin
Mitomycin
Vinblastine
Vincristine

化學療法的天然製劑一般包括酶、抗生素和植物的生物鹼，Asparaginase 為一種從大腸菌分離出來的酶，可用來治療急性淋巴性白血病 (acute lymphocytic leukemia)

Bleomycin, dactinomycin, daunorubicin, doxorubicin, mithramycin 和 mitomycin 等都是抗癌的抗生素，它們都是由好幾種鏈球性真菌 (streptomyces fungus) 經發酵的過程產生的 Vinblastine 和 Vincristine 為從日日春 (Vinca rosea) 分離出的生物鹼。

□作用機轉

Asparaginase — 由於缺乏 asparagine synthetase，有種腫瘤不能合成 asparaginase，而此種胺基酸是合成 DNA 和必需的細胞蛋白質所不可缺少的，這類細胞必須仰賴血流中外生性的 asparagine 及與 asparaginase 可分解血清中 asparagine 成 aspartic acid，它不會被腫瘤利用，正常的細胞能合成 asparagine，因此，幾乎不會受到 asparaginase 的影響。

抗生素 — 這些抗生素會抑制 DNA 或 RNA 的合成。

Bleomycin 造成 DNA 段的斷裂，而抑制 DNA 的合成。Dactinomycin 和 Mithramycin 固定在 DNA 中，抑制依賴 DNA 的 RNA (DNA-dependent RNA) 的合成。

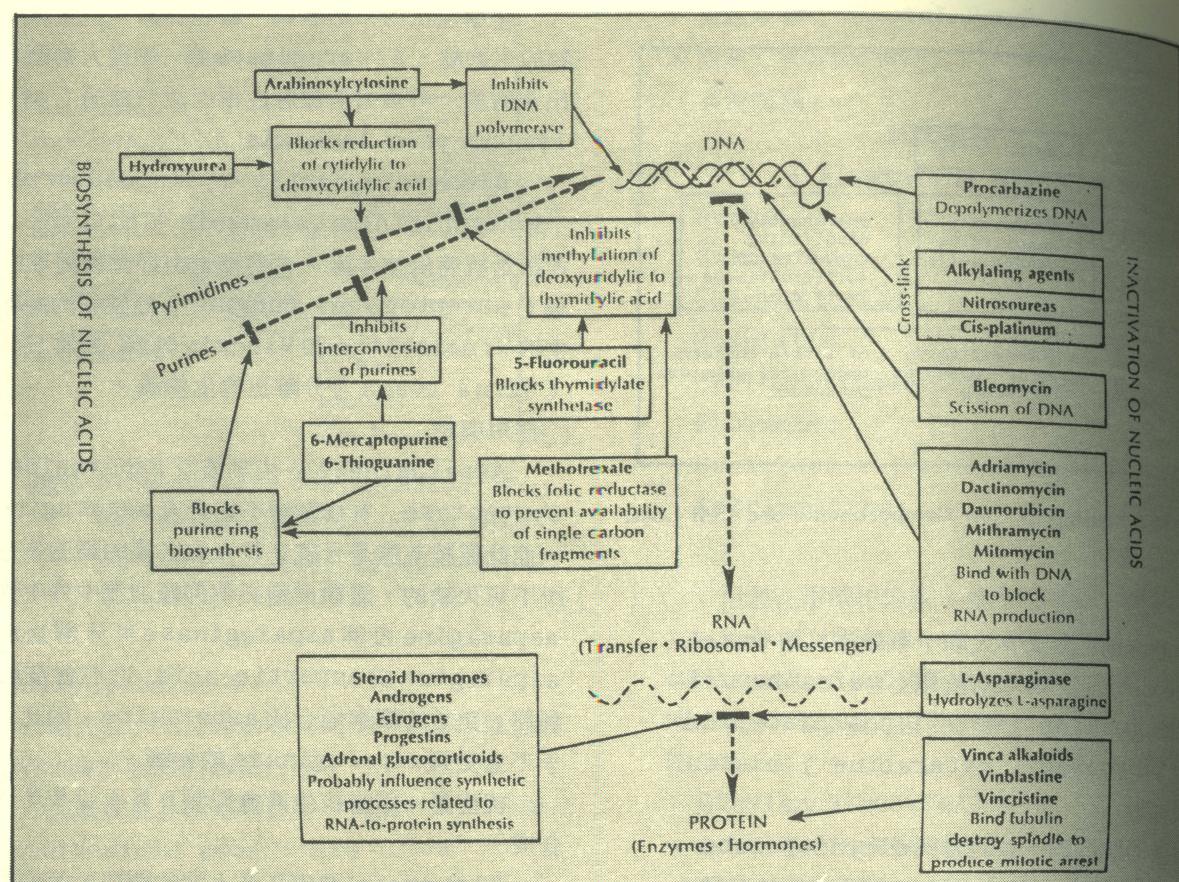
Daunoruhicin 和 doxorubicin 與 DNA 配對的核苷結合，而抑制 DNA 以依賴 DNA 之 RNA 合成，Mitomycin 作用就像烷化基劑，它會造成 DNA 雙股間的交叉連結，而抑制 DNA 的複製。

植物性生物鹼 — Vinblastine 和 Vincristine 在細胞有絲分裂的間期 (metaphase)，會有微細管蛋白質 (microtubular protein) 結合，或將它們沈澱下來，抑制有絲分裂，或阻止適當的聚合作用 (polymerization)，在高濃度下，這些製劑也會抑制依賴 DNA 的合成反應 (DNA-dependent synthesis)。

激素和抗激素劑

(Hormonal and Antihormonal agents)

Chlorotrianisene	Medroxyprogesterone
Diethylstilbestrol	Megestrrol
Dromostanolene	Methyltestosterone
Estradiol	Mitotane
Estrogens	Conjugated Polyestradiol



圖六 Mechanism of action of antineoplastic drugs

Estrone	Prednisone
Ethinyl estradiol	Tamoxifen
Fluory mesterone	Testolactone
Hydroprogesterone	Testosterone

用來做抗癌藥物的主要激素為性激素（雄激素、雌激素、黃體激素）和皮質類固醇（corticosteroids），雄激素是睪固酮（testosterone）的衍生物。抗激素藥物—Mitotane 和 Tamoxifen Mitotane 是殺蟲劑DDT 的衍生物，它可用來做不能動手術的腎上腺皮質癌（inoperable adrenal cortical carcinoma）之患者的姑息療法（palliative treatment）；Tamoxifen 為一種非類固醇抗雌激素劑，可用來做為停經後婦女具有雌激素接受體（ER）的晚期乳癌—陽性腫瘤的姑息療法。

□作用機轉

激素劑

雄激素—真正作用機轉尚不清楚，激素的受體必須存在於腫瘤的細胞質中，雄激素與受體結合，然後轉送到細胞核中，藉抑制天然生長激素輸送到細胞內的作用，而阻斷細胞正常的生長。

雌激素—據雄激素相同理論，但雌激素可抑制腦下腺正常功能，而緩解某些腫瘤。

黃體激素（Progesterins）—黃體激素可能直接局部作用在對激素敏感的子宮內膜細胞，而減低由腦下腺分泌的激素。

皮質類固醇（Corticosteroids）—與淋巴瘤多數的皮質類固醇受體結合，而產生抗腫瘤效應，這種結合顯然會抑制細胞的葡萄糖運輸和磷酸化反應（Phosphorylation），而減少供給有絲分裂和蛋白質合成所需的能量，造成細胞分解。

抗激素劑（Antihormonal Agents）

Mitotane—腎上腺細胞毒的製劑，會造成腎上腺抑制作用，而不會破壞 Cell，主要作用在腎上腺皮質的粒線體，不過真正生化作用機轉尚不清楚。



REFERENCE

- (1) 免疫學 ch 13 李瑞民等編譯 (藝軒) 1986
- (2) 科學月刊 12 卷 9 期
14 卷 1、11 期 1983
16 卷 7 期 1985
18 卷 2 期 1987
- (3) 當代醫學 11 卷 1 期 1984
12 卷 9 期 1985
12 卷 12 期 1985
13 卷 3 期 1986
14 卷 9、11 期 1987
- (4) 牛頓 13、25、53 期
- (5) 癌—實驗與觀念 中山學術文化基金會編譯
(聯經) 1981
- (6) 癌—人類的大敵 林仁混編 (科學月刊社) 1975
- (7) 內科學 Beeson-McDermott 編著 葉曙主譯
(正中、維新、臺灣) 1981
- (8) 防癌 Elizabeth Whelan 著 毛文秉譯
(台灣商務印書館) 1984
- (9) 臨床藥物治療手冊 陳長碩 (南山堂)
- (10) 醫院藥學 3 卷 2 期 1986
- (11) 大英百科全書 (光復) 1986
- (12) R.A. Weinberg : A Molecular Basis of Cancer (Scientific American) 1983
- (13) Paul A. Marks : Human Carcinogenesis 簡哲民譯
- (14) John H. Weisburger and Gary M. Williams : Chemical Carcinogenesis
- (15) Malcolm C. Bowman : Handbook of Chemical Carcinogen & Hazardous Substances
- (16) E. Jawetz, J.L. Melnick, E.A. Adelberg : Review of Medical Microbiology 1984

感謝許光陽教授、顧淑惠女士、藥物食品檢驗局張圓笙科長、劉翁興同學給予的協助，謹此致謝。

Tamoxifen — 非類固醇的雌激素拮抗劑，可與細胞質的雌激素受體結合，複合物再轉移到細胞核，做為假性傳信者 (false messenger)，抑制 DNA 合成。

其他製劑

(Miscellaneous Agents)

Hydroxyurea

Procarbazine

作用機轉

Hydroxyurea — 真正作用機轉尚未完全確立。Hydroxyurea 立即性的抑制 DNA 合成，但不會干擾 RNA 或 Protein 的合成，對細胞分裂的 S 相，具有專一性作用。

Procarbazine — 真正作用機轉尚未完全確立。Procarbazine 會抑制 DNA、RNA 和蛋白質合成，然而，已證實它不會與其它烷化基劑產生交叉的抗藥性 (Cross-resistance)，它對細胞分裂的 S 相具有細胞循環的專一性。(參考附圖一)

合併化學療法

(Combination Chemotherapy)

目前，很多瘤疾病都廣泛使用合併的化學療法，如此可產生比單一製劑療法更高的反應速率和更長的緩延期間。合併化學療法也可以延遲腫瘤細胞出現抗藥性的時間，而且可以產生相乘性的治療效應及最低毒性。

合併化學療法在選擇藥物的一般原則如下：

1. 處方中每種製劑都必須對這種特殊的疾病具有臨床上的活性。

2. 為了獲得相乘的效果，因此，每一種製劑必須具有不同的作用機轉，這些製劑用於阻斷生化代謝途徑不同的部位或抑制基本的細胞功能。

3. 每一種製劑都有不同的毒性或在不同時間產生相同毒性。這種對單一器官系統降低積蓄毒性的特性，可使每一種製劑都能使用整個臨床上的劑量。

4. 每種製劑按照腫瘤細胞的動力學程序，加強處方中各種製劑的效應，細胞循環專一性和細胞循環非專一性製劑能同時在處方中使用，來殺戮腫瘤細胞分裂的和非分裂的部份。仔細安排間歇使用比每

天連續使用可獲得較少發生免疫性抑制和較小的毒