

# 癌症的

# 化學治療

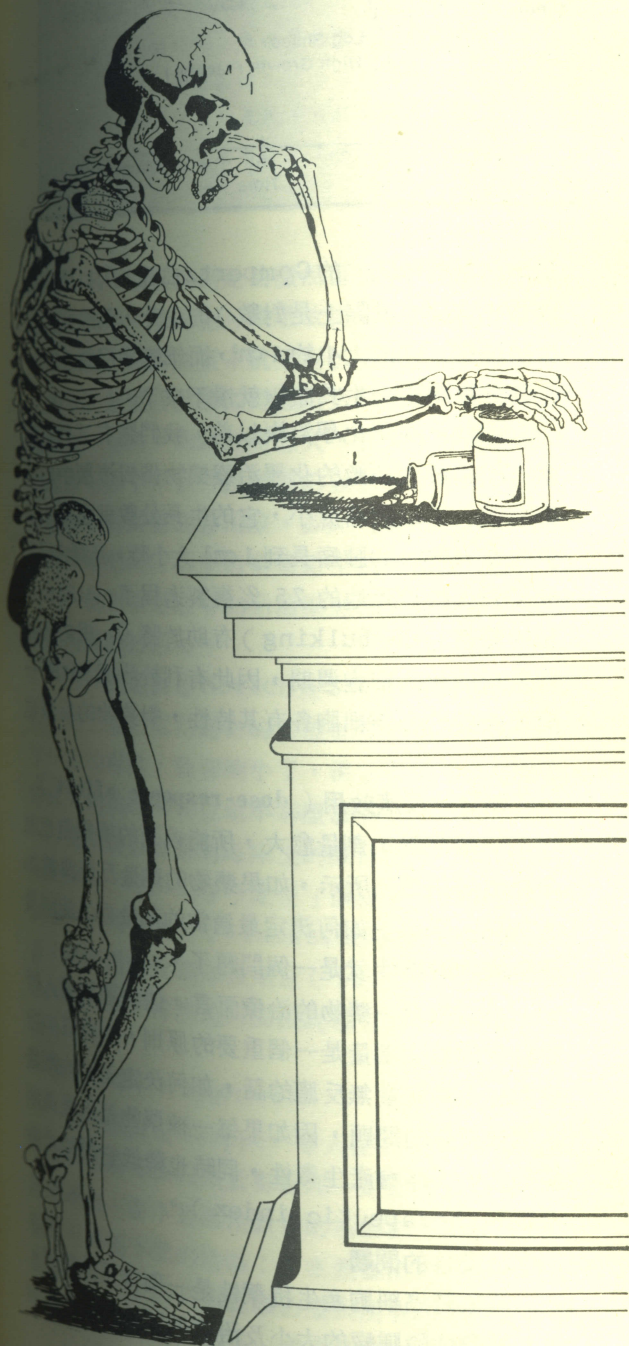
王威勝  
呂牧星

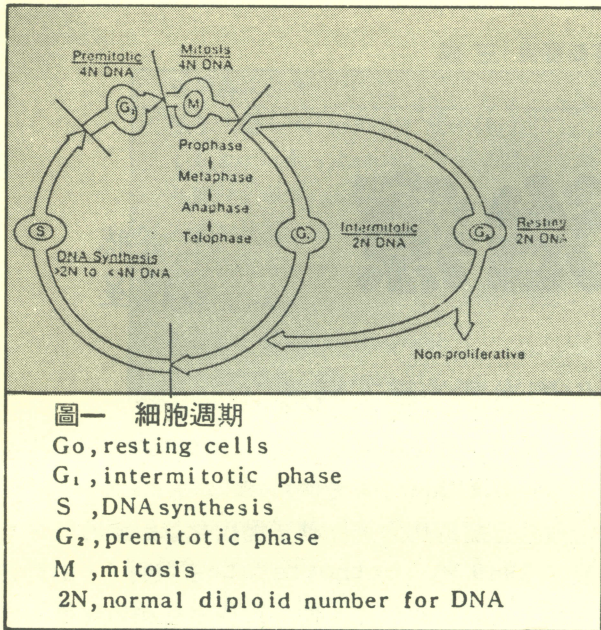
## 化學治療的基本觀念：

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，開啓了現代化學治療的先頁。到了 1949 年，methotrexate 被發明了，由於它對絨毛膜癌的的療效，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 年臨床上至少有 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知道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 (Feed back 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) G<sub>1</sub> 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



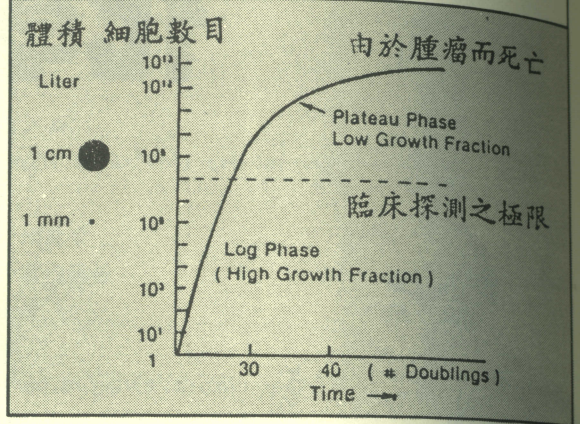


小時，此時雙套的DNA複製成四套。(3) G<sub>2</sub>相：準分裂期，需2至10小時，細胞分裂所需的工具，如紡錘體等，在此期合成。(4) M相：分裂期，僅需30分鐘至1小時左右，各母細胞經prophase, metaphase, anaphase及telophase分裂成二個子細胞。形成的子細胞或再進入G<sub>1</sub>相，繼續分裂，或者進入G<sub>0</sub>相一休息期。雖然目前學者對於G<sub>1</sub>及G<sub>0</sub>相的細胞是否有所不同仍有些爭議，但現在知道大多數的癌細胞其實都是在G<sub>0</sub>相。G<sub>0</sub>相的細胞或許不再複製而逐漸死亡，或者再進入G<sub>1</sub>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 cycle 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 cycle 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 (即複製所需的時間) 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一即生長分數 (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所不同的原因。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<sup>3</sup>，而細胞數已達10<sup>9</sup>，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<sup>3</sup>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G<sub>0</sub>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劑量一反應效用 (dose-response effect)

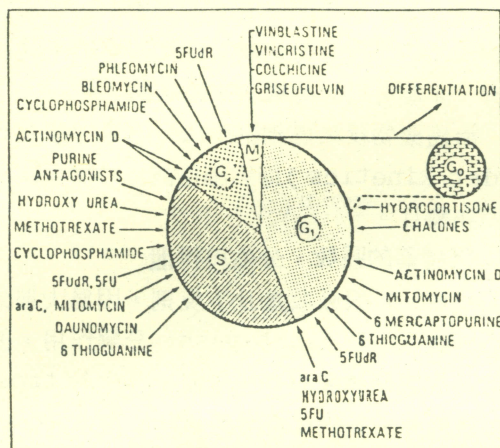
一般來說，劑量愈大，所能殺死的癌細胞也愈多，但是如圖三所示，如果藥物的劑量反應曲線如A的話，臨床上如何決定最適當的劑量而又能儘量避免藥物的毒性就是一個問題了。

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, 及一些非類似生理性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 MP → 6-thioinosinic acid; Ara-C → 5' triphosphate。

5.排泄—主要為腎臟。亦有靠肝胆道排泄, 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, cytoxan, 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。

### 抗腫瘤藥物的分類及機轉

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)

- |                  |                 |
|------------------|-----------------|
| Busulfan         | 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, Ural Mustard.

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

#### 作用機轉

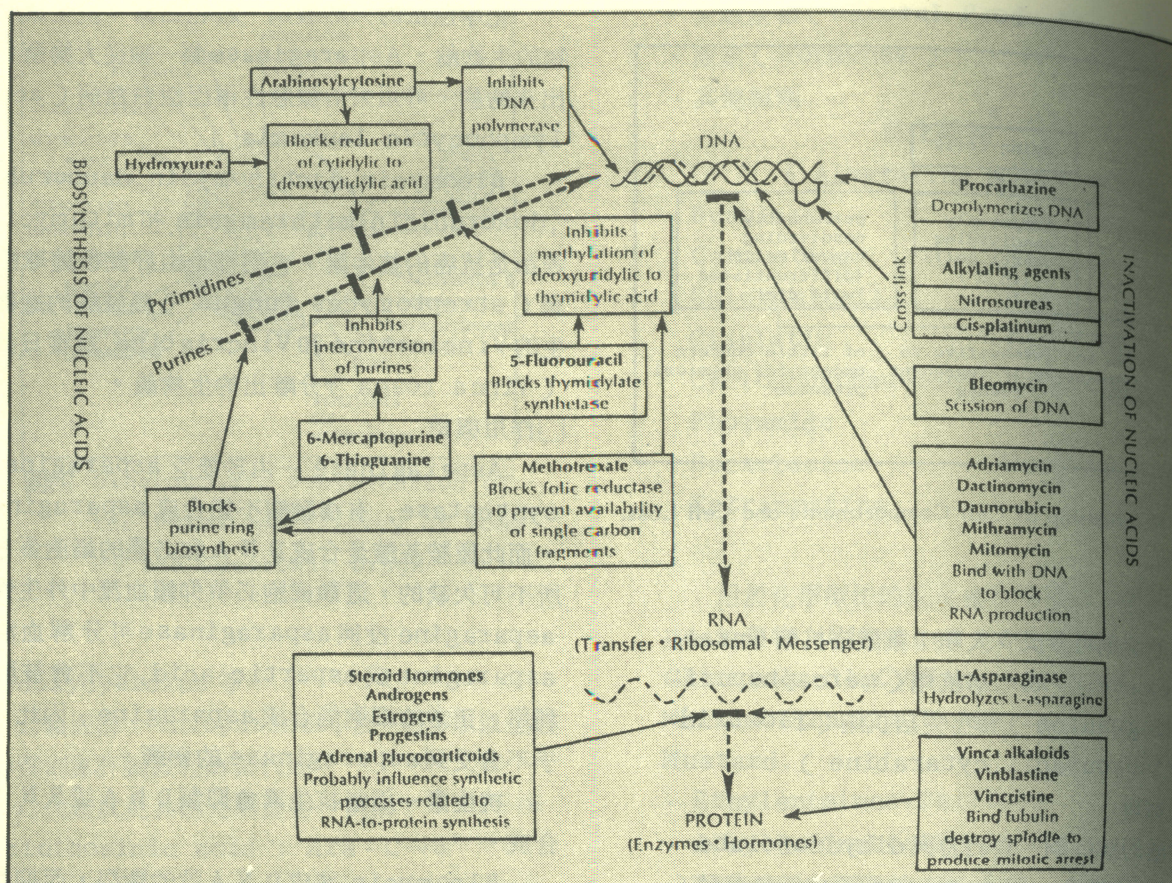
烷化基劑為多功能的化合物, 能夠產生高反應的 Carbonium 離子可與親核性 (Nucleophilic) 中心, 如胺基、羧基、羥基、imidazole 磷酸和硫氫基等形成共價的連結, 烷化基作用 (Alkylation) 最重要的部位在鳥嘌呤 (guanine) 的嘌呤基第七個氮上, 經此作用會使 DNA 雙股產生交叉連結, 而使遺傳的資訊密碼傳遞錯誤, 造成異常的鹼基配對 (base pairing), 破壞鳥嘌呤環和 DNA 鏈的斷裂, 會抑制 DNA 的複製, RNA 轉譯 (transcription) 和正常核酸的功能 DNA 兩股交叉連結為烷化基劑最主要的細胞毒性效應。

#### 抗代謝物劑

(Antimetabolites)

- |              |                |
|--------------|----------------|
| Cytarabine   | Mercaptopurine |
| Floxuridine  | Methotrexate   |
| Flourouracil | Thioguanine    |





圖六 Mechanism of action of antineoplastic drugs

- |                    |              |
|--------------------|--------------|
| Estrone            | Prednisone   |
| Ethinyl estradiol  | Tamoxifen    |
| Fluory mesterone   | Testolactone |
| Hy droprogesterone | 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（terosterone）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（EK）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，激素的接受體必須存在於腫瘤的細胞質中，雄激素與接受體部位結合，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（Progestins）—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接受體結合，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要的能量，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。

