

Chapter 14 Antineoplastic Drugs 抗腫瘤藥物

壹、cell cycle 細胞週期

- 一、細胞的生長週期是指，從一次有絲分裂結束後，經生長再到下一次的分裂結束的過程。
- 二、正常細胞受細胞週期的調控，多數細胞是處於休止期而暫時不分裂，少數細胞處於分裂週期進行細胞分裂。
- 三、細胞週期
 - (一) G_0 phase (休止期)
 1. 細胞於此期不再分裂增生，一般正常細胞在成熟後會停留在此期。
 2. 癌細胞特性已改變，會無止盡的不斷的分裂增殖。
 - (二) G_1 phase
 - (三) synthesis phase (S 期)：合成期：DNA replication 複製。
 - (四) G_2 phase：蛋白質合成期。
 - (五) mitosis phase (M 期)：細胞分裂期。

貳、cancer cell 癌細胞

- 一、cancer 原因
 - (一) protooncogene 突變為 oncogene。
 - (二) tumor suppression gene mutation。
 1. 正常細胞因為致癌因子的作用，如：病毒、化學物質（亞硝酸氨等）或輻射物質的影響，導致 DNA 突變。
 2. 癌細胞呈現原來細胞休止特性改變，成為異常分裂增生的腫瘤細胞。
- 二、腫瘤細胞的異常分裂會吞噬正常細胞的養分，轉移侵害的特性影響生命。

參、cancer therapy 癌症治療

外科手術	1. 癌症初期，使用外科手術切除腫瘤 2. 轉移性腫瘤則需配合其他治療方式
放射線治療 (R/T)	放射治療常配合外科手術初期治療，減少腫瘤細胞
藥物化學療法 (C/T)	1. 適用對化學療法敏感的腫瘤，如：白血病。 2. 化學療法併用多種抗腫瘤藥物組合式治療，減少癌細胞的抗藥性例如：MOPP 治療何杰金氏症 (Hodgkin's disease) 3. 癌症化療使用高劑量、間歇性的治療方式，其治療效果比低劑量連續使用更好。 4. 定期監測血液，保持治療防藥物毒性。
免疫療法	增加正常細胞的免疫力。例如：干擾素及單株抗體。
基因療法	利用載體 (vector：如腺病毒)，將 P53 腫瘤抑制基因 (tumor suppression gene) 注入體內抑制癌瘤生長。
標靶治療	
光能療法	

肆、常用的抗腫瘤組合藥物

治療何杰金氏症 (Hodgkin's disease) MOPP	Mechlorethamine (Mustargen) Vincristine (Oncovin) Prednisolone Procarbazine
治療急性淋巴性白血病 POMP	Prednisolone Vincristine (Oncovin) Methotrexate Purinethol
治療非定型的癌症 CHOP	Cyclophosphamide (Endoxan) Hydroxydaunorubicin Vincristine (Oncovin) Prednisolone

伍、抗腫瘤藥物常見的副作用

骨髓抑制	白血球、紅血球、血小板減少
胃腸道	噁心、嘔吐、口舌炎、腸胃道潰瘍。
毛髮	禿髮
傷口	不易恢復
特殊的副作用	Doxorubicin：心臟毒性 Cisplatin：腎毒性 Cyclophosphamide：出血性膀胱炎 Bleomycin、Busulfan：肺纖維化 Vincristine：神經毒性

陸、抗腫瘤藥物

烷化劑 (alkylating agents)	該藥物與腫瘤細胞的 DNA 上鳥糞嘌呤 (guanine, G) 產生不可逆的結合，導致 DNA 雙股無法分離複製，干擾 DNA 的轉錄作用。
抗代謝藥物 (antimetabolite)	1. 抗代謝藥物又細分成： (1) 抗葉酸藥物 (2) 抗嘌呤藥物 (3) 抗嘧啶藥物 2. 此種皆是細胞週期 S 期專一性藥物。
植物生物鹼 (alkaloids)	1. 長春花生物鹼 (vinca alkaloids) 2. 紫夏醇類 (taxane) 3. 八角蓮類生物鹼 (podophyllium) 4. 喜樹類生物鹼 (camptotheca) 5. 可抑制細胞分裂週期的不同階段。
抗生素類抗腫瘤藥 (antitumor antibiotics)	抑制 DNA 的合成。
荷爾蒙製劑 (hormonal agents)	
標靶治療劑	1. 單株抗體類標靶治療劑。 2. 小分子類標靶治療劑 (1) 酪胺酸激酶抑制劑 (tyrosine kinase inhibitor) (2) 此類分子極性很低，可自由穿透細胞膜，專一性的抑制癌細胞生長。 (3) 此類藥物主要與各種生長因子受體的 Tyrosin kinase 作用，抑制其活性。

一、Alkylating agents 烷化劑

	適用	Side effect
Mecloethamine (Mustargen)	MOPP: M 何杰金氏症	骨髓抑制，嘔吐
Chlorambucil (Leukeran)	慢性淋巴性白血症、紅血球過多症	骨髓抑制、噁心、嘔吐
Melphalan (Alkeran)	多發性骨髓瘤、卵巢瘤及黑色素瘤	骨髓抑制、噁心、嘔吐
Busulfan (Myleran)	慢性骨髓性白血症	骨髓抑制、嘔吐、肺纖維化
Cyclophosphamide (Endoxan)	白血病、淋巴癌，免疫抑制劑	骨髓抑制、出血性膀胱炎，經肝臟代謝
Thiotepa (Thio-TEPA)	乳癌、卵巢癌及膀胱癌	骨髓抑制、嘔吐
Carmustin (BCNU)	腦瘤 (脂溶性高，可通過 BBB)，多發性骨髓瘤	白血球減少、噁心、嘔吐
Lomustine (CCNU)	腦瘤 (脂溶性高，可通過 BBB)	白血球減少、噁心、嘔吐
Cisplatin (Platinol)	睪丸癌、卵巢癌	耳毒性、腎毒性、神經毒性、噁心、嘔吐
Procarbazine (Matulane)	MOPP: P 何杰金氏症及腦瘤	骨髓性抑制、噁心、嘔吐

二、Antimetabolite 抗代謝藥物

		mechanism	適用	Side effect
抗葉酸藥物	Methotrexate (Folex) Pemetrexed (Alimta)	1. 抑制二氫葉酸還原酶，使二氫葉酸無法轉變成四氫葉酸，抑制葉酸及 DNA 合成。 2. Methotrexate 中毒可用 Leucovorin (為一種還原態葉酸) 來解毒。	ALL、絨毛膜癌、類似風濕關節炎。	白血球、血小板減少、嘔吐
抗嘌呤藥物	Mercaptopurine (Purinethol, 6-MP)	1. 抑制合成嘌呤的酵素，干擾嘌呤合成，抑制 DNA 合成。 2. 與 Allopurinol 共用時，Mercaptopurine 須減量。	ALL	骨髓抑制 肝毒性
	Thioguanine (6-TG)	抑制合成嘌呤的酵素，干擾嘌呤合成，抑制 DNA 合成。	ALL	骨髓抑制 肝毒性
	Fludarabine (Fludara)	1. 藥物可代謝成三磷酸鹽，干擾 DNA 聚合。 2. 抑制合成嘌呤的酵素，干擾嘌呤合成，抑制 DNA 聚合酶，抑制 DNA 的合成。	白血病	白血病
抗嘧啶藥物	Fluorouracil (5-Fu) Floxuridine (FUDR) Capecitabine (Xeloda)	此藥可被代謝成 5-FdUMP 的活性物，抑制胸嘧啶合成酶，抑制 DNA 的合成。	胰臟癌 直腸癌	噁心、骨髓抑制、白血球減少、口腔與骨發炎
	Cytarabine (Cylocide; Ara-C)	於體內轉成 Ara-CTP 活性體，抑制胞嘧啶，抑制 DNA 的合成。	AML	骨髓抑制 嘔吐
	Gemcitabine (Gemzar)	抑制癌細胞 DNA 合成，誘導細胞凋亡。	非小細胞肺癌、胰臟癌、膀胱癌。	骨髓抑制

三、植物生物鹼類

		mechanism	適用	Side effect
長春花 生物鹼藥物	Vincristine (Oncovin)	與微小管結合，抑制微小管功能，抑制聚合作用，抑制紡錘絲形成，抑制有絲分裂（M期專一性藥物）。	ALL MOPP：O	骨髓抑制、周邊神經炎
	Vinblastine (Velban)	如上	如上	如上
	Vinorelbine (Navelbine)	與微小管結合，產生去聚合反應，抑制紡錘絲形成，抑制細胞有絲分裂，M期的專一性藥。	1. 非小細胞癌。 2. 與 Trastuzumab 併用治療乳癌。	骨髓抑制 神經毒性
紫杉醇類 生物鹼藥物	Paclitaxel (Taxol)、 Docetaxel (Taxotere)	與微小管結合，干擾癌細胞的聚合作用，抑制癌細胞的紡錘絲形成，抑制癌細胞的有絲分裂（M期）。	治療乳癌、卵巢癌	骨髓抑制 神經毒性
八角蓮類 生物鹼藥物	Etoposide (VP-16) (Eposin)、 Teniposide (VM-26) (Vumno)	抑制拓撲異構酶 II，干擾 DNA 複製，抑制細胞分裂的 S-G ₂ 期。	淋巴瘤	骨髓抑制、嘔吐、禿髮
喜樹類 生物鹼藥物 (camptotheca)	Topotecan (Hycamtin)、 Camptothecin、 Irinotecan (Camptosar)	抑制拓撲異構酶 I，使 DNA 無法複製，抑制細胞分裂的 S-G ₂ 期。	卵巢癌、大腸癌、直腸癌	骨髓抑制、紅色尿液、心臟毒性