

วิวัฒนาการและกลไกการออกฤทธิ์ ของยารักษามะเร็ง

ปราโมทย์ ชีรพงษ์

ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

การรักษามะเร็งด้วยการผ่าตัดเริ่มมาตั้งแต่ปี ค.ศ.1894 โดย Halsted การรักษามะเร็งเฉพาะที่ก็เริ่มในเวลาใกล้เคียงกัน ส่วนการรักษามะเร็งด้วยยาเริ่มที่หลังแต่ไม่ทราบปีที่แน่นอน และเป็นเพียงการทดสอบสาร (ก๊าซสงคราม) ในสัตว์ทดลองเท่านั้น การทดสอบในคนครั้งแรกเกิดขึ้นในปี ค.ศ.1943

ที่มหาวิทยาลัยเยล โดยทดสอบ nitrogen mustard กับผู้ป่วยโรค Hodgkin ปรากฏว่าได้ผลบ้าง (1) ส่วนการศึกษาและค้นคว้ายารักษามะเร็งเพิ่งเริ่มมาประมาณ 30 ปีเศษนี้เอง และพบว่ายาทำให้ผู้ป่วยมีชีวิตยืนยาวขึ้น (ยารักษามะเร็งต่าง ๆ และปีที่ค้นพบหรือสังเคราะห์ได้ในตารางที่ 1)

ตารางที่ 1 ปีที่ค้นพบยารักษามะเร็งต่าง ๆ และข้อบ่งใช้ของยา

ค.ศ.	ชื่อยา	ข้อบ่งใช้
1600 BC	Arsenic paste	Skin tumor
1865 AD	Potassium arsenite	Chronic leukemia
1893	Coley toxin	Various malignancies
1939	Androgens	Breast
1941	Estrogens	Prostate
1942	Mechlorethamine	Hodgkin's disease
1945	Nitrogen mustard	Lymphoma, solid tumors
1948	Methotrexate	Acute leukemia
1949	Steroids	Lymphomas, leukemias
1951	6-Mercaptopurine	Acute leukemia
1952	Chlorambucil	Chronic leukemia
1953	Triethylenethiophosphoramide	Ovary
1954	Dactinomycin (Actinomycin D)	Wilms' tumor, choriocarcinoma
1955	Busulfan	Chronic granulocytic leukemia
1956	Mitomycin C	Stomach
1957	5-Fluorouracil	Colon
1958	Cyclophosphamide	Lymphomas, solid tumors
1959	Mitotane	Adrenal carcinoma

ตารางที่ 1 (ต่อ)

ค.ศ.	ชื่อยา	ข้อบ่งใช้
1960	Vinblastine	Hodgkin's disease
	Vincristine	Lymphomas
1961	Methyl-GAG	Leukemia
	Carmustine	Brain tumors
1962	Hydroxyurea	Chronic granulocytic leukemia
	Melphalan	Myeloma
1963	Lomustine	Brain tumors
	Procarbazine	Hodgkin's disease
	Cytarabine	Acute leukemia
1964	Daunorubicin	Acute leukemia
1966	L-Asparaginase	Acute leukemia
1967	Dacarbazine	Melanoma
1968	Doxorubicin	Breast, sarcomas,
1969	Tamoxifen	Breast
1970	Bleomycin	Lymphomas, head, neck cancers
1971	Cisplatin	Testicular, ovarian tumors
1977	Interferon	Breast

การค้นหายารักษามะเร็งที่สามารถนำมาใช้ทางคลินิกได้ไม่ใช่สิ่งที่กระทำโดยง่าย เพราะสารมากมายที่ฆ่าเซลล์มะเร็ง แต่ไม่สามารถใช้เป็นยาเนื่องจากมีพิษต่อเซลล์ปกติของร่างกายมากด้วยในการศึกษายารักษามะเร็งก่อนปี ค.ศ.1975 ณ สถาบันมะเร็งแห่งชาติ สหรัฐอเมริกานั้น สารที่สงสัยจะถูกนำมาทดสอบกับมะเร็งเม็ดโลหิตขาวชนิด L 1210 leukemia ในหนู ยาที่มีผลในการทดสอบมักจะมีผลต่อมะเร็งเม็ดโลหิตขาว (leukemia) และต่อมน้ำเหลือง (lymphoma) ในคน แต่มักไม่มีผลต่อมะเร็งจำพวกที่เป็นก้อนเนื้อหรือเนื้องอก (solid tumor) หลังจากปี ค.ศ.1975 สารที่สงสัยจะถูกทดสอบกับ P 388 lymphoblastic leukemia ในหนู สารที่มีผลการรักษาจะถูกทดสอบต่อไปกับ L 1210 leukemia, B 16 melanoma, CD 8 F₁ mammary carcinoma, colon 38 carcinoma และ Lewis lung

carcinoma ในหนู และอาจทดสอบกับ xenografts ของมะเร็งปอด, เต้านมและลำไส้ใหญ่ของคนที่ถูกปลูกใส่ในหนูถีบจักรที่ไม่มีขน (ตัวอย่างผลการทดสอบดูในรูปที่ 1) หลังจากปี ค.ศ.1980 ยาอาจถูกนำมาทดสอบกับเซลล์ของคนต่อไป ต่อมาในปี 1982 การทดสอบสารสำหรับรักษามะเร็งก้อนเนื้อในสัตว์ทดลองได้เพิ่มการทดสอบต่อ M 5076 sarcoma ในหนู และลดการทดสอบอื่นๆ ลงเหลือ 4 อย่างคือ P 388, human mammary xenograft, B 16 และ L 1210 และอาจเพิ่ม colon 38 และ CD 8 F₁ ด้วยโดยวิธีการคัดเลือกดังกล่าวสารเริ่มต้นกว่า 20,000 ชนิดถูกคัดเหลือเพียง 20 ชนิด ซึ่งเมื่อทดสอบความเป็นพิษของสารต่อไป อาจเหลือเพียง 5-10 ชนิดเท่านั้นที่ถูกนำไปทดสอบผลการรักษามะเร็งทางคลินิก (รูปที่ 2)

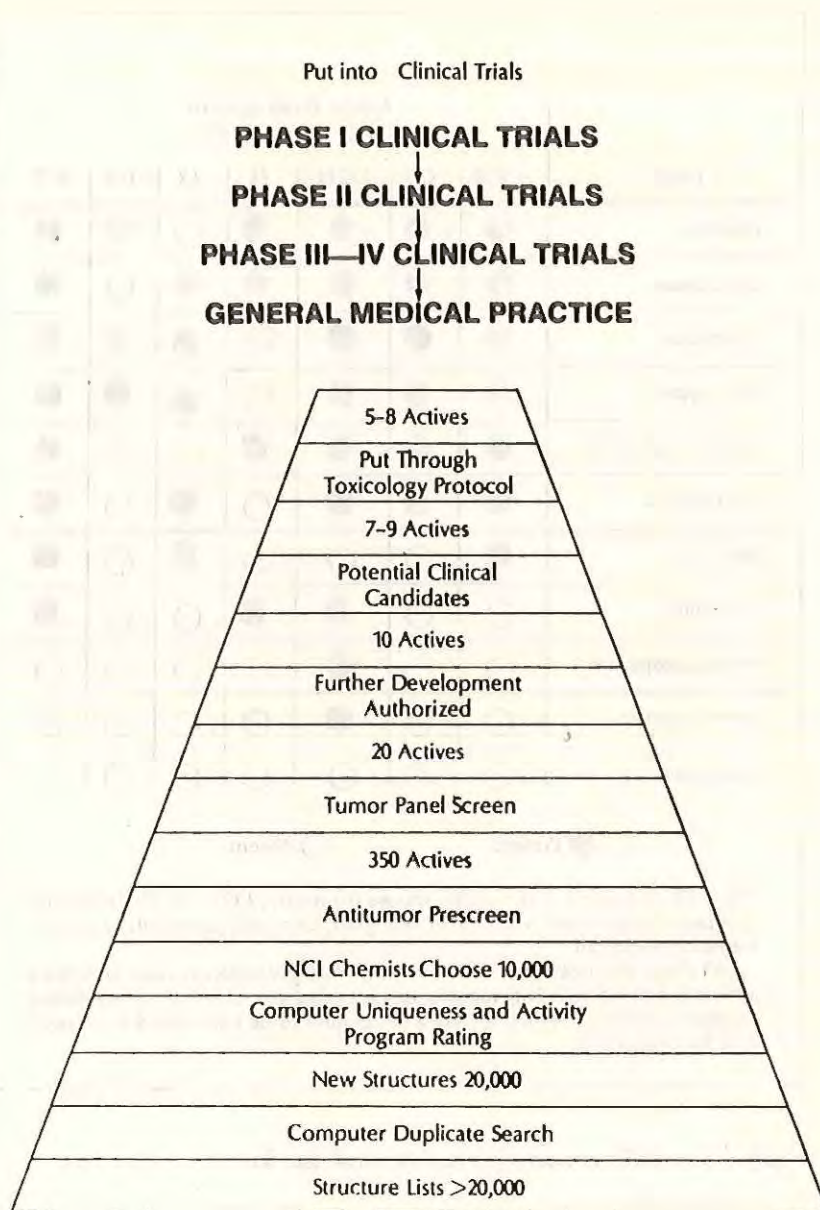
Drug	Tumor Panel Systems with DN2 Level Activity*						
	B16	CD	L1210	LL	LX	CX	MX
Cisplatin	●	●	●	●	○	●	●
Carmustine	●	●	●	●	●	○	●
Melphalan	●	●	●	○	●	●	●
Mitomycin	●	●	●	○	●	●	●
Cyclophosphamide	●	●	●	●	○	○	●
Doxorubicin	●	●	●	○	●	○	●
Vincristine	●	○	○	○	●	○	●
Cytarabine	○	○	●	●	○	○	●
6-Mercaptopurine	○	○	●	○	○	○	○
Methotrexate	○	○	●	○	○	○	○
Bleomycin	○	○	○	○	○	○	○

● Present ○ Absent

B16 = B16 melanoma; CD = CD8F₁ mouse mammary; L1210 = L1210 leukemia; LL = Lewis lung mouse; CX = colon xenograft; LX = lung xenograft; and MX = mammary xenograft

*All drugs also possess at least minimum P388 prescreen activity. DN2 level activity is defined as activity meeting or exceeding a standard value established for each model that would qualify a compound to be considered as a candidate for clinical trial.

รูปที่ 1 ตัวอย่างวิธีการทดสอบเบื้องต้นเพื่อหาสารต้านมะเร็ง
 จาก (2).



รูปที่ 2 ขั้นตอนการค้นหายารักษามะเร็งจนนำมาใช้ทางเวชกรรม
จาก (2).

แม้การศึกษาค้นคว้ารักษามะเร็งอย่างจริงจังจะเริ่มมาเพียง 30 ปีก็ตาม แต่การพัฒนายารักษามะเร็งก้าวหน้าอย่างเห็นได้ชัด ในปัจจุบันพบว่ามีมะเร็งอย่างน้อย 13 ชนิดที่สามารถรักษาหายได้ ได้แก่ uterine choriocarcinoma, acute lymphocytic leukemia ในเด็ก, Hodgkin's disease, diffuse histiocytic lymphoma, nodular mixed

lymphoma, testicular carcinoma, ovarian carcinoma, acute myelogenous leukemia, Wilms' tumor, Burkitt's lymphoma, Ewing's sarcoma และ sarcomas ในวัยเด็ก, embryonal rhabdomyosarcoma, small cell cancer ของปอด และมีมะเร็งอีกเป็นจำนวนมากซึ่งแม้เป็นมากแล้วก็ยังตอบสนองต่อการรักษาได้ดี (ตารางที่ 2)

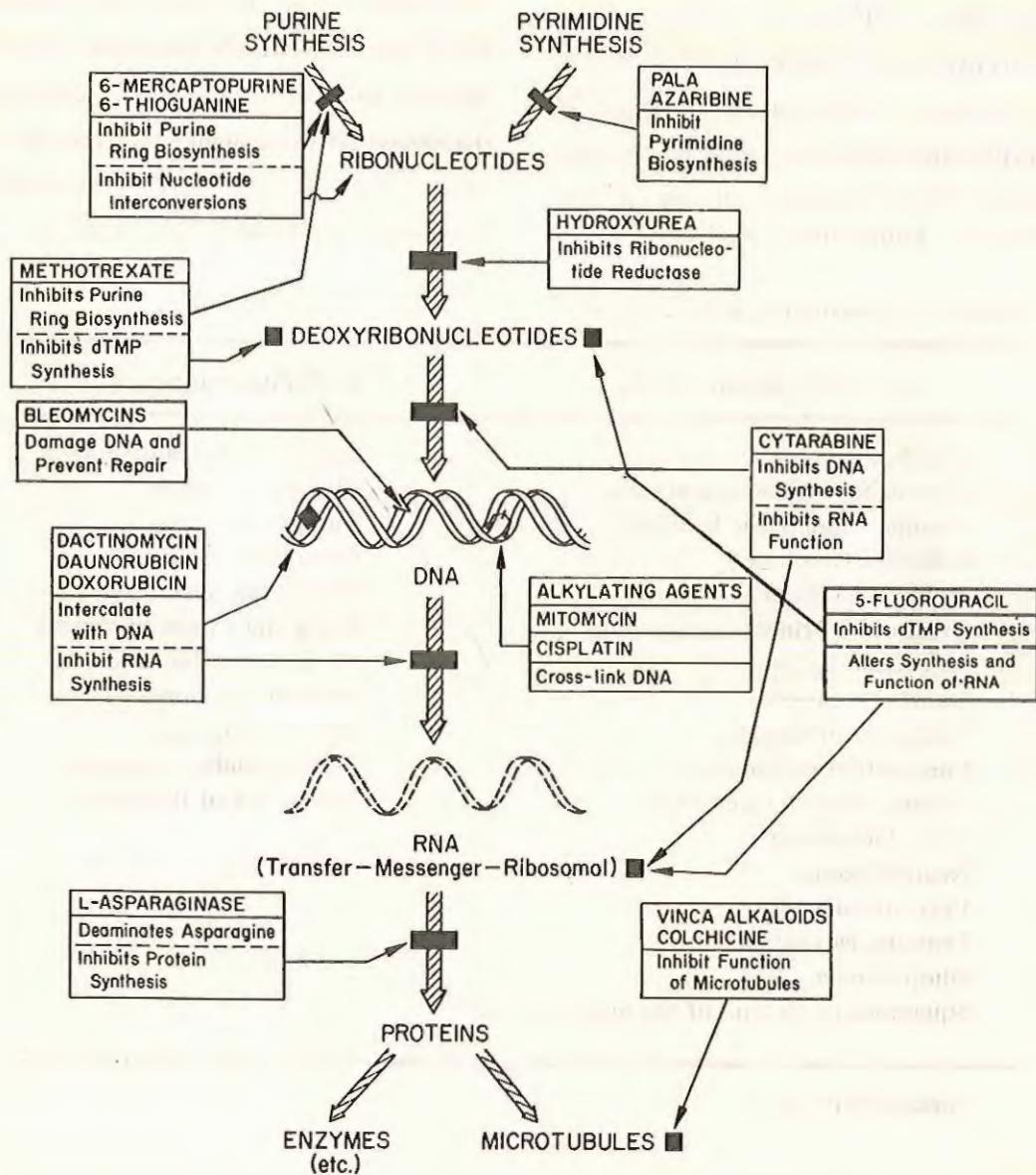
ตารางที่ 2 การตอบสนองของมะเร็งต่าง ๆ ต่อยา

มะเร็งที่ตอบสนองต่อยาได้ดี	มะเร็งที่ตอบสนองต่อยาไม่ดี
Breast carcinoma	Adenocarcinoma of lung
Chronic myelogenous leukemia	Bladder carcinoma
Chronic lymphocytic leukemia	Carcinoma of cervix
Follicular lymphoma	Colon carcinoma
Multiple myeloma	Hypernephroma
Small cell carcinoma of the lung	Malignant carcinoid tumors
Soft tissue sarcomas	Malignant melanoma
Gastric carcinoma	Thyroid carcinoma
Malignant insulinoma	Rectal carcinoma
Endometrial carcinoma	Hepatocellular carcinoma
Adrenal cortical carcinoma	Carcinoma of the penis
Medulloblastoma	
Neuroblastoma	
Polycythemia vera	
Prostatic carcinoma	
Glioblastoma	
Squamous carcinoma of the head and neck	

*ดัดแปลงจาก (3)

การใช้ยารักษามะเร็งได้ผลเนื่องจากเราทราบกลไกและตำแหน่งการออกฤทธิ์ของยาค่อนข้างดี (รูปที่ 3) ประกอบกับวิธีการรักษามะเร็งเจริญก้าวหน้าขึ้นด้วย เช่นการใช้ยารักษามะเร็งหลายชนิดร่วมกัน การใช้ยารักษามะเร็งร่วมกับการผ่าตัดและ/หรือการฉายรังสี การป้องกันและรักษาพิษ

หรือผลข้างเคียงของยารักษามะเร็ง (ตารางที่ 3) รวมทั้งการรักษาแบบประคับประคอง เช่นการให้เกล็ดเลือด การให้สารอาหารและน้ำทางหลอดเลือด การให้ยาป้องกันผลข้างเคียงทางระบบเลือด ระบบขับปัสสาวะ การให้ยาป้องกันอาการคลื่นไส้อาเจียนและภาวะกรดยูริกในเลือดสูง เป็นต้น



PALA = N-phosphonoacetyl-L-aspartate.

รูปที่ 3 กลไกการออกฤทธิ์และตำแหน่งที่ออกฤทธิ์ของยารักษามะเร็งต่าง ๆ จาก (4).

ตารางที่ 3 ผลข้างเคียงของยาต้านมะเร็งชนิดต่าง ๆ**

		CARDIAC	CARCINOGENESIS	DERMATOLOGIC	GASTROINTESTINAL	HEMATOLOGIC	HEPATIC	HYPERSENSITIVITY	NEUROLOGIC	PULMONARY	RENAL	REPRODUCTIVE	OTHER
Alkylating Agents	Nitrogen mustard		★	x	★	★		x				★	
	Cyclophosphamide	x	★	x	★	★		x		x		★	Cystitis, hyponatremia, immunosuppression
	Melphalan		★		x	★				x		★	
	Chlorambucil		★	x	x	★				x		★	
	Busulfan		★	x	x	★				★		★	Weakness, weight loss
	Carmustine (BCNU)		★	x	★	★	x		x	x		★	
	Lomustine (CCNU)		★		★	★					x	★	
	Semustine (MeCCNU)		★		★	★					★	★	
	Streptozotocin				★	x					★		Glucose intolerance
	Dacarbazine	★		x	★	★	x	x	x			★	Flu-like syndrome
	Mitomycin	x	★	x	x	★	x	x		x	x	★	
Antimetabolites	Methotrexate			x	★	★	★	x	★	x	★	x	Immunosuppression
	5-Fluorouracil	x		x	★	★			x				
	Cytosine arabinoside				★	★	x	x	x	x			Immunosuppression
	5-Azacytidine			x	★	★			x				Fever
	6-Mercaptopurine			x	★	★	★			x			Immunosuppression
	6-Thioguanine				★	★	x						
	Hydroxyurea			x	x	★							
Natural Products	Vincristine			x					★				Inappropriate ADH secretion
	Vinblastine			x	x	★			x				
	Etoposide (VP-16-213)			x	★	★		x	x				Arterial hypotension
	Teniposide (VM-26)			x	x	★		x	x				Arterial hypotension
	Doxorubicin	★			★	★		x					Radiation recall
	Daunorubicin	★			★	★		x					Radiation recall
	Bleomycin			★	x	x		★		★			Fever
	Actinomycin D			x	★	★							Radiation recall
	Mithramycin			x	★	★	★				★		Hemorrhagic diathesis
	Asparaginase			x	★		★	★	★				Hyperglycemia, pancreatitis, immunosuppression, coagulation defects
Miscellaneous Agents	Platinum			x	★	x		x	x		★	x	Ototoxicity, hypomagnesemia
	Procarbazine		★	x	★	★	x	x	★	x		★	Hypertension, adverse interaction with alcohol and drugs metabolized in the liver, immunosuppression
	Mitotane			x	★				★		x		Visual problems, hypertension, adrenal insufficiency

★ = major toxicity; x = uncommon toxicity

**จาก (5)

ยารักษามะเร็งในปัจจุบัน แบ่งออกเป็นกลุ่มใหญ่ ๆ ได้ 5 กลุ่ม (ตารางที่ 4) คือ

1. Alkylating Agents

เป็นยาที่สามารถสร้าง covalent bonds กับสารโมเลกุลใหญ่พวก กรดนิวคลีอิก และโปรตีน เรียก Alkylation (6-9) ตำแหน่งที่ยาไปเกาะหรือเกิดปฏิกิริยาด้วยมักเป็นตำแหน่งที่มี phosphate, amino, sulfhydryl และ hydroxyl ของ DNA ทำให้โครงสร้างและหน้าที่ของ DNA ผิดไป (รูปที่ 4) ยาจึงเป็นพิษต่อเซลล์หรือก่อให้เกิดการกลายพันธุ์ (mutagenicity) หรือเกิดมะเร็ง (carcinogenicity) alkylating agents แบ่งย่อยออกเป็น nitrogen mustard, nitrosoureas, alkyl sulfonates, triazenes และ ethylenimines, methylmelamines เป็นต้น ยาปฏิชีวนะ mitomycin C ก็ออกฤทธิ์คล้าย alkylating agents

2. Antimetabolites

เป็นสารที่มีสูตรโครงสร้างคล้ายสาร intermediate หรือคล้าย substrate ของปฏิกิริยาชีวเคมีในร่างกาย แต่ antimetabolites ไม่สามารถทำหน้าที่เหมือนสารเหล่านี้ได้ จึงขัดขวางกระบวนการเปลี่ยนแปลงทางชีวเคมีในร่างกาย เช่น methotrexate ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ dihydrofolate reductase (รูปที่ 5)

5-fluorouracil ยับยั้งเอนไซม์ thymidylate synthetase จึงขัดขวางการสร้างกรดนิวคลีอิก หรือการเข้าร่วม (incorporation) ใน fluorouridine triphosphate (รูปที่ 5,6)

cytarabine (cytosine arabinoside, Ara-C) ถูกเปลี่ยนเป็น cytarabine 5'-monophosphate (Ara-CMP), diphosphate (Ara-CDP) และ triphosphate (Ara-CTP) โดยเอนไซม์ deoxycytidine kinase, deoxycytidylate kinase และ nucleoside diphosphate kinase ตามลำดับในเซลล์ Ara-CTP ยับยั้งเอนไซม์ DNA polymerase จึงขัดขวางการสร้าง DNA (รูปที่ 7)

6-mercaptopurine (6-MP) และ 6-thioguanine (6-TG) เป็น substrates ของ hypoxanthine-guanine phosphoribosyl transferase (HGPRT) และถูกเปลี่ยนเป็น 6-thioinosine-5-phosphate (T-IMP) และ 6-thioguanosine-5-phosphate (6-thio GMP) ตามลำดับ T-IMP ไม่เป็น substrate ที่ดีของเอนไซม์ guanylate kinase เท่า guanosine monophosphate (GMP) T-IMP จึงสะสมมากในเซลล์ทำให้เกิด pseudofeedback ยับยั้ง pathway ที่เกี่ยวกับการสร้าง purine, adenine และ guanine nucleotides นอกจากนี้ 6-MP ยังอาจถูกเปลี่ยนเป็น 6-MP triphosphate nucleotides และเข้าร่วมตัวอยู่ใน DNA หรือ 6-MP ถูกเปลี่ยนเป็น 6-methylmercaptopurine (6-MMP) และ 6-MMP nucleotides (เช่น 6-MMP riboside-5'-triphosphate) ซึ่งเข้าร่วมตัวอยู่ใน DNA ชั่ว ๆ (รูปที่ 8) ส่วน 6-thio GMP ถูกเปลี่ยนเป็น 6-thio GDP และ 6-thio GTP ชั่ว ๆ โดยเอนไซม์ guanylate kinase แล้ว 6-thio GTP เข้าร่วมตัวใน DNA และ RNA นอกจากนี้ 6-thio GMP อาจทำให้เกิด pseudo feedback ยับยั้งการสร้าง purine, adenine และ guanine nucleotides

3. Natural Products

เป็นผลิตภัณฑ์ธรรมชาติที่มีฤทธิ์ทำลายเซลล์มะเร็ง ได้แก่ อัลคาลอยด์ และไกลโคไซด์จากพืช และสารปฏิชีวนะ อัลคาลอยด์และไกลโคไซด์พืชบางชนิดมีฤทธิ์ทำลายเซลล์ได้แก่ อัลคาลอยด์จากต้นพังพวยฝรั่ง (Madagascan periwinkle, *Vinca rosea* Linn.) เรียก vinca alkaloids และไกลโคไซด์จาก American mandrake (*Podophyllum peltatum*) เรียก podophyllotoxin และอนุพันธ์กึ่งสังเคราะห์เรียก epipodophyllotoxins

3.1 Vinca alkaloids อัลคาลอยด์จากพังพวยฝรั่งที่สำคัญมี 4 ชนิด คือ vinblastine, vincristine, vinorelbine และ vinorelbine (สองชนิดแรกนำมาใช้เป็นยารักษามะเร็ง) และอนุพันธ์กึ่งสังเคราะห์ของ

ตารางที่ 4 การแบ่งกลุ่มยารักษามะเร็ง**

CLASS	TYPE OF AGENT	NONPROPRIETARY NAMES (OTHER NAMES)	DISEASE *
Alkylating Agents	Nitrogen Mustards	Mechlorethamine (HN ₂)	Hodgkin's disease, non-Hodgkin's lymphomas
		Cyclophosphamide	Acute and chronic lymphocytic leukemias, Hodgkin's disease, non-Hodgkin's lymphomas, multiple myeloma, neuroblastoma, breast, ovary, lung, Wilms' tumor, rhabdomyosarcoma
		Melphalan (L-sarcolysin)	Multiple myeloma, breast, ovary
		Uracil mustard	Chronic lymphocytic leukemia, non-Hodgkin's lymphomas, Hodgkin's disease, ovary, primary thrombocytosis
		Chlorambucil	Chronic lymphocytic leukemia, primary macroglobulinemia, non-Hodgkin's lymphomas
	Alkyl Sulfonates	Busulfan	Chronic granulocytic leukemia
	Nitrosoureas	Carmustine (BCNU)	Hodgkin's disease, non-Hodgkin's lymphomas, primary brain tumors, multiple myeloma, malignant melanoma
		Lomustine (CCNU)	Hodgkin's disease, non-Hodgkin's lymphomas, primary brain tumors, small-cell lung
		Semustine (methyl-CCNU)	Primary brain tumors, stomach, colon
		Streptozocin (streptozotocin)	Malignant pancreatic insulinoma, malignant carcinoid
	Triazenes	Dacarbazine (DTIC; dimethyltriazenoimidazolecarboxamide)	Malignant melanoma, Hodgkin's disease, soft-tissue sarcomas
Antimetabolites	Folic Acid Analogs	Methotrexate (amethopterin)	Acute lymphocytic leukemia, choriocarcinoma, mycosis fungoides, breast, head and neck, lung, osteogenic sarcoma
	Pyrimidine Analogs	Fluorouracil (5-fluorouracil; 5-FU)	Breast, colon, stomach, pancreas, ovary, head and neck, urinary bladder, premalignant skin lesions (topical)
		Cytarabine (cytosine arabinoside)	Acute granulocytic and acute lymphocytic leukemias
	Purine Analogs	Mercaptopurine (6-mercaptopurine; 6-MP)	Acute lymphocytic, acute granulocytic, and chronic granulocytic leukemias
		Thioguanine (6-thioguanine; TG)	Acute granulocytic, acute lymphocytic, and chronic granulocytic leukemias

* Neoplasms are carcinomas unless otherwise indicated.

* * (จาก 4)

ตารางที่ 4 (ต่อ)

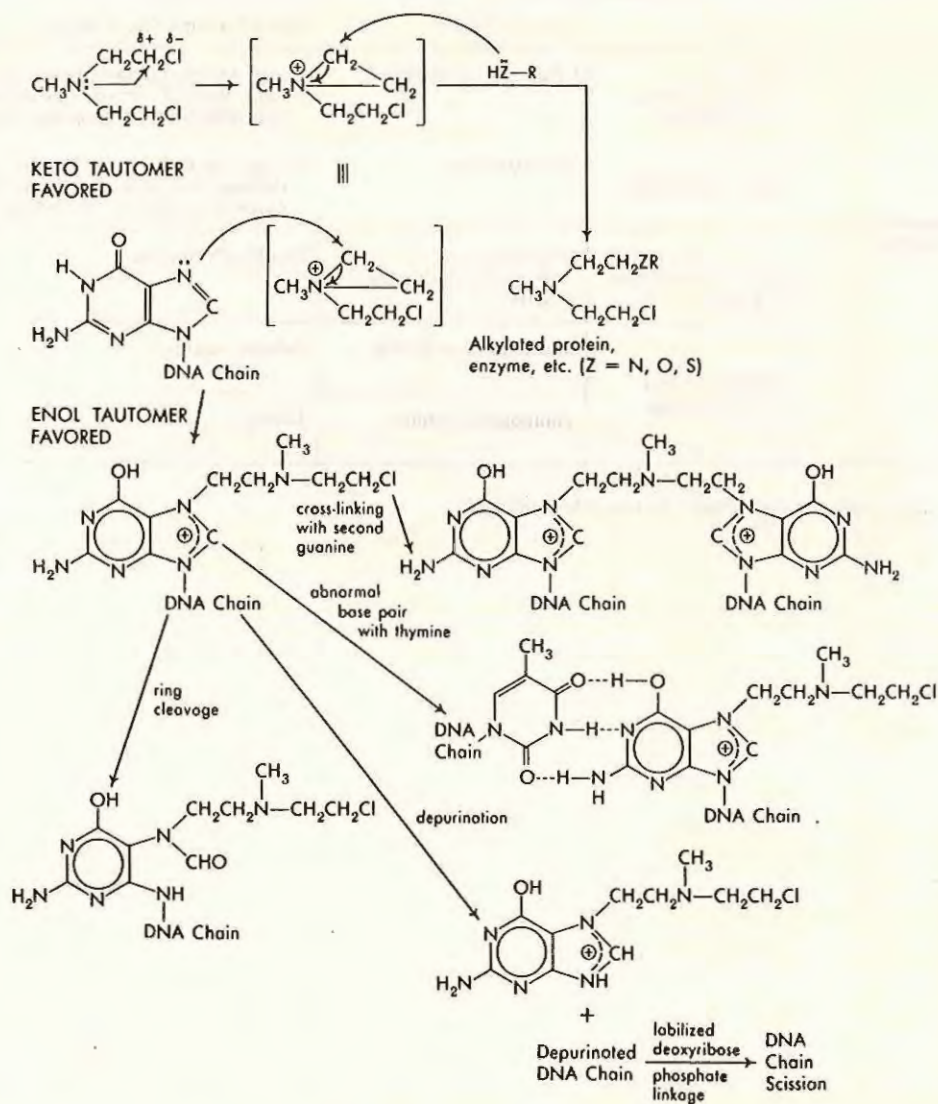
CLASS	TYPE OF AGENT	NONPROPRIETARY NAMES (OTHER NAMES)	DISEASE *
<i>Natural Products</i>	Vinca Alkaloids	Vinblastine (VLB)	Hodgkin's disease, non-Hodgkin's lymphomas, breast, testis
		Vincristine	Acute lymphocytic leukemia, neuroblastoma, Wilms' tumor, rhabdomyosarcoma, Hodgkin's disease, non-Hodgkin's lymphomas, small-cell lung
		Vindesine	Lymphomas, blastic crisis of chronic granulocytic leukemia, systemic mastocytosis
	Epipodophyl- lotoxins	Etoposide	Testis, small-cell lung and other lung, breast, Hodgkin's disease, non-Hodgkin's lymphomas, acute granulocytic leukemia, Kaposi's sarcoma
		Teniposide	
	Antibiotics	Dactinomycin (actinomycin D)	Choriocarcinoma, Wilms' tumor, rhabdomyosarcoma, testis, Kaposi's sarcoma
		Daunorubicin (daunomycin; rubidomycin)	Acute granulocytic and acute lymphocytic leukemias
		Doxorubicin	Soft-tissue, osteogenic, and other sarcomas; Hodgkin's disease, non-Hodgkin's lymphomas, acute leukemias, breast, genitourinary, thyroid, lung, stomach, neuroblastoma
		Bleomycin	Testis, head and neck, skin, esophagus, lung, and genitourinary tract; Hodgkin's disease, non-Hodgkin's lymphomas
		Plicamycin (mithramycin)	Testis, malignant hypercalcemia
		Mitomycin (mitomycin C)	Stomach, cervix, colon, breast, pancreas, bladder, head and neck
<i>Hormones and Antagonists</i>	Adrenocorticosteroids	Prednisone (several other equivalent preparations available; see Chapter 63)	Acute and chronic lymphocytic leukemias, non-Hodgkin's lymphomas, Hodgkin's disease, breast
	Progestins	Hydroxyprogesterone caproate Medroxyprogesterone acetate Megestrol acetate	Endometrium, breast
	Estrogens	Diethylstilbestrol Ethinyl estradiol (other preparations available; see Chapter 61)	Breast, prostate
	Antiestrogen	Tamoxifen	Breast
	Androgens	Testosterone propionate Fluoxymesterone (other preparations available; see Chapter 62)	Breast

* Neoplasms are carcinomas unless otherwise indicated.

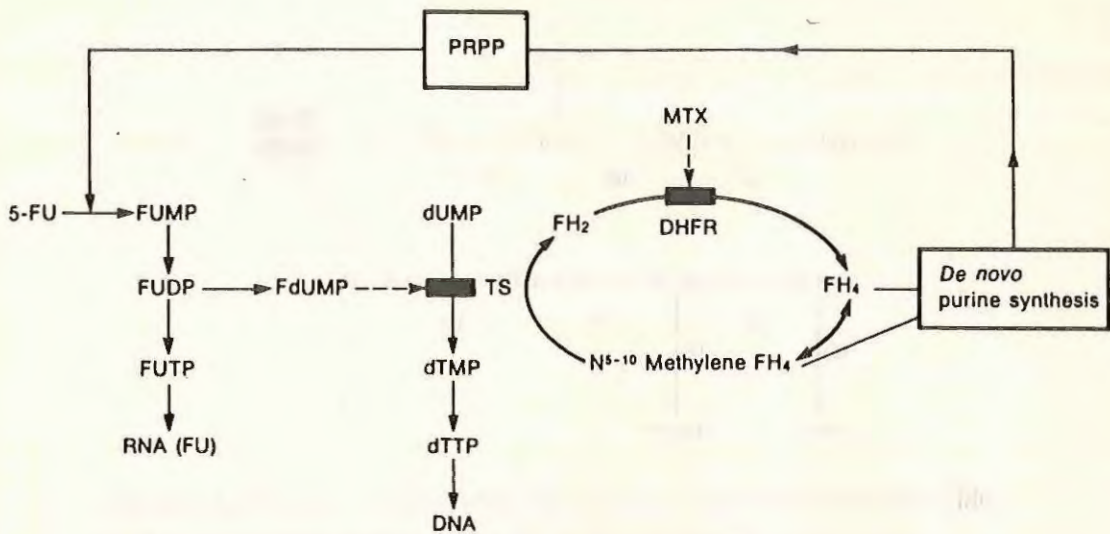
ตารางที่ 4 (ต่อ)

CLASS	TYPE OF AGENT	NONPROPRIETARY NAMES (OTHER NAMES)	DISEASE *
Miscellaneous Agents	Enzymes	L-Asparaginase	Acute lymphocytic leukemia
	Platinum Coordination Complexes	Cisplatin (<i>cis</i> -DDP)	Testis, ovary, bladder, head and neck, lung, thyroid, cervix, endometrium, neuroblastoma, osteogenic sarcoma
	Substituted Urea	Hydroxyurea	Chronic granulocytic leukemia, polycythemia vera, essential thrombocytosis, malignant melanoma
	Methyl Hydrazine Derivative	Procarbazine (N-methylhydrazine, MIH)	Hodgkin's disease
	Adrenocortical Suppressant	Mitotane (<i>o,p'</i> -DDD)	Adrenal cortex
		Aminoglutethimide	Breast

* Neoplasms are carcinomas unless otherwise indicated.

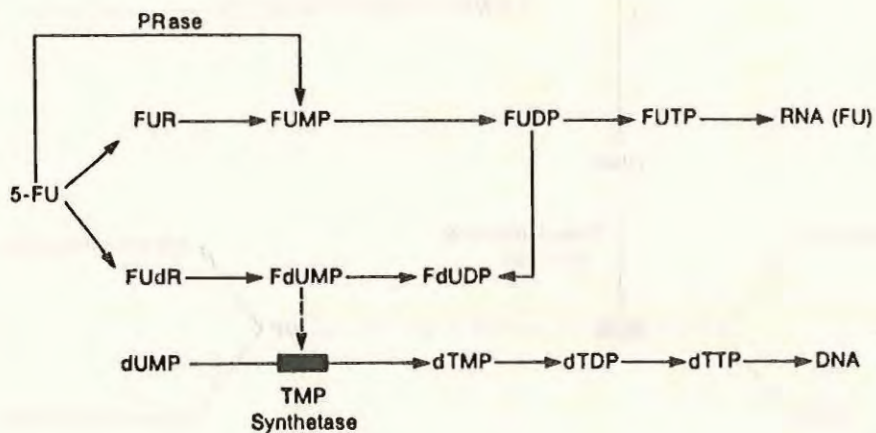


รูปที่ 4 กลไกการออกฤทธิ์ของ Alkylating Agents จาก (10).

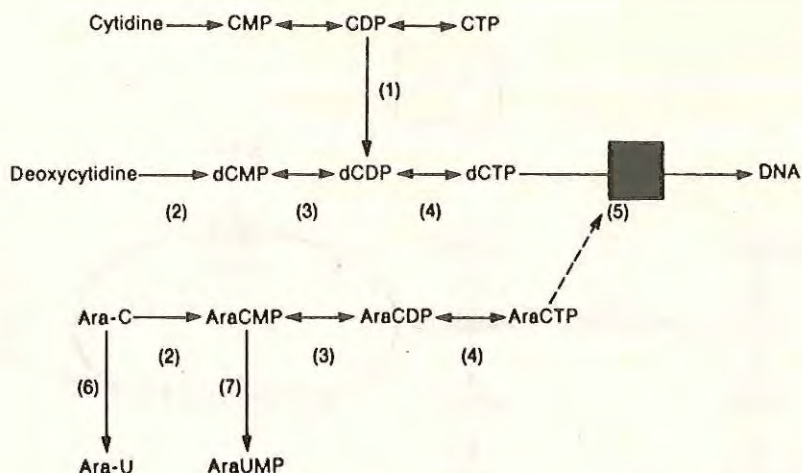


รูปที่ 5 กลไกการออกฤทธิ์ของ Methotrexate (MTX) และปฏิกิริยาต่อกันกับ 5-Fluorouracil (5-FU).

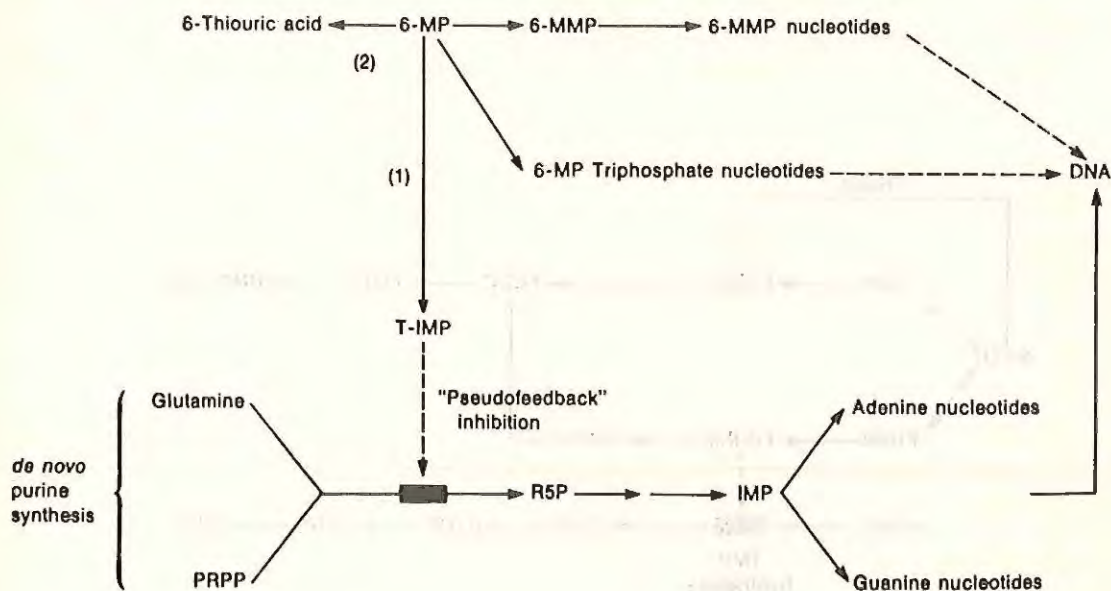
TS = thymidylate synthetase; DHFR = dihydrofolate reductase; PRPP = 5-phosphoribosyl-1-pyrophosphate; FH₂ = dihydrofolate; FH₄ = tetrahydrofolate



รูปที่ 6 กลไกการออกฤทธิ์ของ 5-Fluorouracil (5-FU)



รูปที่ 7 กลไกการออกฤทธิ์ของ Cytarabine (Cytosine arabinoside). (1) = ribonucleoside diphosphate reductase; (2) = deoxycytidine kinase; (3) = deoxycytidylate kinase; (4) = nucleoside diphosphate kinase; (5) = DNA polymerase; (6) = cytidine deaminase; (7) = deoxycytidine monophosphate deaminase



รูปที่ 8 กลไกการออกฤทธิ์ของ 6-Mercaptopurine. (1) = hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase; (2) = xanthine oxidase; R5P = ribosylamine-5-phosphate; PRPP = phosphoribosylpyrophosphate; 6-MMP = 6-methylmercaptopurine; T-IMP = 6-thioinosine-5'-phosphate

vinblastine ชื่อ vindesine (desacetyl vinblastine carboxamide) เพิ่งนำมาลองใช้ทางคลินิก (11,12) ยาทั้งสามตัวมีสูตรโครงสร้างต่างกันเล็กน้อยเท่านั้น แต่มีฤทธิ์ ขอบเขตการรักษาและความเป็นพิษต่างกัน ยาออกฤทธิ์แบบ cell cycle-specific โดยจับกับโปรตีน tubulin ของ microtubules อย่างเฉพาะเจาะจงในอัตราส่วน 1:1 โมล ยาจึงขัดขวางการเกิด microtubule และทำให้ mitotic spindles สลายตัว โครโมโซมกระจายตัวในไซโทพลาสซึม หรือจับกลุ่มผิดปกติและเซลล์หยุดแบ่งตัวที่ระยะ metaphase (13) เซลล์ระยะ late S phase ของ cell cycle เป็นระยะที่ไวต่อยามากที่สุด (14)

ยาอาจมีผลต่อเซลล์อื่นด้วยเช่นการเคลื่อนที่และจับกินของ polymorphonuclear leukocytes (PMNs) ความเป็นพิษต่อระบบประสาทส่วนกลาง และขัดขวางการสร้าง กรดนิวคลีอิก โปรตีน ไขมัน และการหลั่งฮอร์โมนบางชนิด สาร colchicine และ podophyllotoxin ถึงแม้จับกับ tubulin ได้ แต่จับคนละตำแหน่งกับการจับของ vinblastine การดื้อยาอาจเกิดจากการเปลี่ยนแปลงของ tubulin ทำให้ยาจับ tubulin ได้น้อยลง และ/หรือเกิดจากยาถูกขับออกจากเซลล์มากขึ้น ซึ่งจะทำให้เซลล์มะเร็งดื้อยาตัวอื่นที่จับกับ tubulin ด้วย เช่นดื้อต่อ anthracyclines, dactinomycin (actinomycin-D), epipodophyllotoxins และ colchicine เป็นต้น (15) ยา calcium channel blockers เช่น verapamil ซึ่งยับยั้งการผ่านของ calcium ทำให้เซลล์ไวต่อ vincristine และ doxorubicin ใหม่ได้อีก (16,17) ยาเข้าสู่เซลล์โดยอาศัย carrier การดื้อยาอาจเกิดจากการเปลี่ยนแปลงของไกลโคโปรตีนที่เยื่อหุ้มเซลล์ (18) และ/หรือ ร่วมกับการเปลี่ยนแปลงของยีนส์ และโครโมโซม (10)

3.2 Epipodophyllotoxins สารสกัดจาก *Podophyllum peltatum* มีหลายชนิด เช่น podophyllum และ podophyllin ใช้เป็นยาถ่ายและยากระตุ้นถุงน้ำดี podophyllotoxin ได้จากการแยก

และตกผลึกจาก podophyllin และถูกนำมาใช้รักษา venereal wart

Podophyllotoxin จับกับ tubulin อาจเป็นตำแหน่งเดียวกับ colchicine (19,20) หรือไม่ก็เหลื่อมทับหรือซ้อนกันเพราะ tropoline ยับยั้งการจับของ colchicine กับ tubulin โดยไม่มีผลต่อ podophyllotoxin (21) อนุพันธ์ podophyllotoxin จำนวนมากถูกสังเคราะห์โดย Sandoz Laboratories ตั้งแต่ปี 1963 แต่มีอนุพันธ์ เพียง 2 ตัว ที่น่าสนใจมากเป็น 4 -demethyl-epipodophyllotoxins ทั้งคู่คือ etoposide (VP-16, VP-16-213, NSC-141540, NK-171) และ teniposide (VM-26, NSC-122819) เพราะมีผลต่อ L-1210 leukemia และมะเร็งอื่นในสัตว์ทดลองมากกว่าสารตั้งต้น (22) และเมื่อทดสอบทางคลินิกพบว่าได้ผลต่อ small cell carcinoma ที่ปอด (23), lymphomas และ testicular cancer (24,25)

กลไกการออกฤทธิ์ของ etoposide และ teniposide อาจไม่เหมือนกับ podophyllotoxin เพราะขณะที่ podophyllotoxin จับกับ tubulin ยับยั้ง microtubular assembly และทำให้เซลล์หยุดที่ระยะ metaphase (26) etoposide และ teniposide ไม่มีผลต่อ microtubular assembly ยายับยั้งเซลล์ที่ late S-G₂ phase ของ cell cycle ที่ความเข้มข้นต่ำ แต่ที่ความเข้มข้นสูงยายับยั้งและหยุดเซลล์ที่ G₂ phase สำหรับ etoposide และ S phase สำหรับ teniposide หรืออาจทั้งสองระยะ เพราะพบว่าเซลล์ตายมากที่ระยะทั้งสอง (27) ยาลดการนำเข้าของนิวคลีโอไซด์ และยับยั้งการนำ thymidine เข้าใน DNA (28) etoposide ทำให้ DNA strand แตกออก (29,30) ซึ่งอาจเกิดจากการย่อยของเอนไซม์ เพราะยากระตุ้น DNA topoisomerase II ซึ่งย่อย DNA (31)

3.3 Anthracyclines เป็นกลุ่มยาปฏิชีวนะรักษามะเร็งที่สำคัญและมีผู้ศึกษามากที่สุดกลุ่มหนึ่ง ประกอบด้วยยาหลายตัวที่สำคัญได้แก่ doxorubicin,

epirubicin และ daunorubicin ยากลุ่มนี้มีสูตรโครงสร้างเป็น tetracyclic anthraquinone chromophores (หรือ aglycones) จับกับน้ำตาลด้วย glycosidic bond เช่น daunosamine, 2-deoxy-L-fucose, L-cinerulose A, L-cinerulose B, D-cinerulose A, L-rhodosamine, L-rhodosinose, L-amicetose, L-aculose เป็นต้น น้ำตาลที่จับกับ doxorubicin และ daunorubicin คือ daunosamine ส่วน chromophore ของ anthracyclines เรียก anthracyclinones มีส่วนคล้ายกับ hydroxyanthraquinones ซึ่งพบใน rhein, aloe, emodin, alizarin, purpurin เป็นต้น ดังนั้นจึงมีคุณสมบัติที่คล้ายกันหลายอย่าง เช่นดูดแสงที่ 479 nm ทำให้อาเจียน ท้องเสีย กลายพันธุ์ และก่อมะเร็ง daunorubicin ได้จากเชื้อรา *Streptomyces pneucetius* var. *caesius* โดย Di Marco และคณะ และ Dubost และคณะใน ปี 1963 doxorubicin ได้จากเชื้อราชนิดเดียวกันในปี 1969 โดย Arcamone และคณะ (32,33) anthracyclines ไม่จำเป็นต้องสกัดได้จาก *Streptomyces* เสมอไป เช่น carminomycin ได้จาก *Actinomadura carminata* (34)

กลไกการออกฤทธิ์ของ anthracyclines ก่อนข้างซับซ้อน เช่นแทรกเกาะ DNA (intercalation), ก่อให้เกิด free radicals และ superoxides ในเซลล์, จับกับ divalent cations, ยับยั้ง Na-K-ATPase, จับกับองค์ประกอบของเยื่อหุ้มเซลล์ เป็นต้น anthracyclines จับกับเยื่อหุ้มเซลล์โดยอาจจับที่ phospholipid cardiolipin และโปรตีน spectrin ทำให้หน้าที่ของเยื่อหุ้มเซลล์เปลี่ยนไปที่ความเข้มข้นต่ำ (35,36) ยายังผ่านเข้าเซลล์ได้เร็วและไปสะสมได้มากที่นิวเคลียส (32,37) ภายในนิวเคลียสยาจับกับ DNA ได้ดีและแทรกเกาะระหว่าง base pairs ที่ติดกันของ DNA ใน double helix (38) โดย ring B และ C อยู่ใน helix ขณะที่ ring A และ D ยื่นออกมาจาก helix ทั้ง 2 ข้าง amino group ของน้ำตาล daunosamine จับกับ sugar-phosphate

backbone ของ DNA เกิดเป็น anthracycline-DNA complex ที่คงตัวมาก การทำงานของเอนไซม์ DNA polymerase และ DNA-dependent RNA polymerase บกพร่อง ทำให้เกิดการยับยั้งการสร้างกรดนิวคลีอิก โปรตีน และยับยั้งการแบ่งตัวเพิ่มจำนวนของเซลล์มะเร็ง (39) การยับยั้งการสร้าง DNA เกิดขึ้นที่จุด replicon initiation ส่วนผลต่อ RNA นั้นยามีผลต่อการสร้าง preribosomal RNA มากกว่าการสร้าง mRNA หรือ tRNA (40) anthracyclines ที่มีน้ำตาลหลายโมเลกุล มีผลยับยั้งการสร้าง RNA มาก (41) ยายังทำให้ single stranded DNA แดกออก และการซ่อมแซม DNA บกพร่อง การที่ DNA แดกออกอาจเกิดจากการตัด DNA โดยเอนไซม์ topoisomerase หรือเกิดจาก microsomal cytochrome P-450 reductase (เมื่อมี NADPH) หรือ P-450 reductase ของเยื่อหุ้มนิวเคลียสเปลี่ยน doxorubicin เป็น free radicals (เช่น semiquinone radicals) (42,43) ซึ่งทำให้เกิด hydrogen peroxide, hydroxyl radicals หรือ superoxide radicals ที่เป็นพิษต่อ DNA และทำให้ DNA แดกออก เป็นการชำรุดเสียหายของ DNA ที่เกิดจาก O_2 radicals (44-46) เอนไซม์ flavin-dependent oxidoreductase อื่น ๆ ก็สามารถเปลี่ยน doxorubicin เป็น semiquinone radicals ได้ (47) และเช่นเดียวกันอำนาจการทำลายเซลล์มะเร็ง ความเป็นพิษต่อหัวใจอาจเกิดจาก free radicals ด้วยเช่นกัน เพราะหัวใจขาดเอนไซม์ catalase และ glutathione peroxidase ซึ่งทำลายสารพวก hydrogen peroxide และ lipid hydroperoxides หลังจากได้รับยา doxorubicin (48) ที่เกล็ดเลือดและเม็ดเลือดแดง ยาสามารถก่อให้เกิด free radicals ได้เช่นกัน (49,50) α -tocopherol ซึ่งเป็นสาร antioxidant สามารถลดความเป็นพิษของยาต่อหัวใจ เพราะไปลดปริมาณ peroxide radicals ในเซลล์ (51) อำนาจการทำลายเซลล์มะเร็งและความเป็นพิษของยายังอาจเกิดจากยาไปยับยั้ง ไมโทคอนเดรีย (ไมโทคอนเดรีย ที่หัวใจมี

cardiolipin สูง อาจเป็นสาเหตุให้ยาเป็นพิษต่อหัวใจมาก) ในกระบวนการหายใจและมีผลให้หน้าที่ของเยื่อหุ้มเซลล์เปลี่ยนไป (52) ยาจับกับ spectrin และ cardiolipin ซึ่งเป็นองค์ประกอบสำคัญของเยื่อหุ้มเซลล์หัวใจและเซลล์มะเร็ง และทำให้ permeability ต่อ Na^+ และ Ca^{++} ที่เยื่อหุ้มเซลล์เปลี่ยนไป (53) ยามีผลต่อเซลล์มะเร็งมากที่สุดที่ S phase ที่ความเข้มข้นต่ำเซลล์อาจผ่าน S phase ไปได้ แต่ไปตายที่ G_2 phase

3.4 Bleomycins Maeda และคณะ (54) สกัด phleomycin ซึ่งเป็นสารประเภทเดียวกับ bleomycin (ต่างจาก bleomycin ที่ไม่มี double bond ที่คาร์บอนตำแหน่ง 44, 45) จาก *Streptomyces verticillus* แต่ phleomycin ไม่ได้ถูกนำมาใช้เพราะมีพิษต่อไต (55) ต่อมาในปี 1966 Umezawa และคณะได้ค้นหายาสารปฏิชีวนะอื่นๆ ใน *S. verticillus* strain ต่างๆ ในที่สุดก็พบ bleomycins (56)

Bleomycins เป็นกลุ่มของ ไกลโคเปปไทด์ โมเลกุลเล็ก ๆ (น้ำหนักโมเลกุล ประมาณ 1500 daltons) ประกอบด้วย bleomycin A_{1-6} และ B_{1-4} มีฤทธิ์ต่อทั้งเซลล์มะเร็งและจุลินทรีย์ (แบคทีเรียและไวรัส) bleomycin ที่จำหน่ายในท้องตลาดเป็นส่วนผสมของ bleomycin A_2 และ B_2 (มากกว่า 60-70% และ 25-32% ตามลำดับ) bleomycin เป็น amine ของ bleomycinic acid bleomycin A_2 และ B_2 ต่างกันตรงที่ amine โครงสร้างของ bleomycin เป็น pyrimidine chromophore ต่อกับ propionamide β -aminoamine amide และน้ำตาล L-gulose และ 3-O-carbamoyl-D-mannose bleomycin ยังมี side chain เป็น L-histidine L-threonine และ methylvalerate residue การเปลี่ยนแปลงใดๆ ในโมเลกุลของ bleomycin ทำให้ฤทธิ์ของ bleomycin เปลี่ยนไปอย่างมาก (57) amine ของ bleomycin A_2 ซึ่งจับกับ bithiazole ด้วย amide bond มี sulfonium group ซึ่งเกี่ยวข้องกับการจับ double

helix ของ DNA เกาะอยู่ sulfonium จับกับ phosphate ของ DNA โดย electrostatic bond ส่วน bithiazole จะแทรกจับเข้าไปใน base pairs ของ DNA ทั้งชนิด single- และ double-stranded (58-60) ซึ่งมักเป็น guanine-cytosine และ guanine-thymine base pairs (61-63) 1 โมเลกุลของ bleomycin จับกับ 4-5 base pairs bleomycin A_2 ส่วนที่จับกับ DNA (DNA-binding domain) เรียก S-tripeptide หรือ S-peptide ปลายอีกด้านหนึ่งของ bleomycin A_2 เป็น ligands ที่จับกับโลหะ (metal-chelating domain) ประกอบด้วย 6 ligands ได้แก่ L- β -aminoalanine carboxamide (2 ligands), pyrimidine ring (1 ligand), L-erythro- β -hydroxyhistidine (2 ligands), carboxyl group ของ 3-O-carbamoyl- α -D-mannopyranoside (1 ligand) (64,65)

เป็นที่ยอมรับกันโดยทั่วไปว่า โลหะที่มีความสำคัญต่อการออกฤทธิ์ของ bleomycin คือเหล็กในรูปของ ferrous (Fe^{++}) เมื่อ Fe^{++} -bleomycin complex เข้าไปแทรกจับกับ DNA แล้ว Fe^{++} ซึ่งอยู่ใกล้ๆ กับน้ำตาล deoxyribose ของ DNA ถูก oxidised เป็น ferric (Fe^{+++}) อิเล็กตรอน ซึ่งถูกปล่อยออกมาจะเปลี่ยน O_2 ให้เป็น active oxygen เกิด hydroperoxy radicals, superoxide หรือ hydroxyl radicals ขึ้น (66-68) โดยที่ superoxide และ hydroperoxy radicals เกิดที่ความเข้มข้นของ complex ต่ำ ส่วน hydroxyl radicals เกิดที่ความเข้มข้นของ complex สูง (69) (ปฏิกิริยานี้เรียกว่า Haber-Weiss reaction) superoxide หรือ hydroxyl radicals ทำให้ phosphodiester bond ระหว่าง guanine กับ cytosine หรือ guanine กับ thymine แตกออก ปล่อย purine หรือ pyrimidine bases ออกมา (70,71) ทำให้ DNA strands (ทั้ง preformed DNA, single และ double) แตกออก (72) bleomycin มีผลต่อ DNA

แต่ไม่มีผลต่อ RNA และ ribonucleotide polymers ในหลอดทดลอง Cu^{++} , Co^{++} และ Zn^{++} ไม่สามารถทำให้ DNA แยกออกเหมือนกับ Fe^{++} (73,74) แต่ Suzuki และคณะ (70) พบว่า Cu^{++} -bleomycin complex และ Cu-free bleomycin ทำให้ DNA ในเซลล์แตกได้ ถึงแม้ไม่ทำให้ DNA ที่แยกออกมาในหลอดทดลองแตกออก ต่อมาพบว่า โปรตีนบางชนิดสามารถ เปลี่ยน cupric (Cu^{++}) ใน Cu^{++} -bleomycin complex ให้เป็น cuprous (Cu^+) Takahashi และคณะ (75) เสนอว่าต้องมี โปรตีนอีกชนิดหนึ่งเปลี่ยน complex ต่อไปจนได้ Cu-free bleomycin แล้ว Cu-free bleomycin จับกับ Fe^{++} ในเซลล์ เป็น Fe^{++} -bleomycin complex เข้าจับกับ DNA Fe^{++} ใน complex ถูกเปลี่ยนเป็น Fe^{+++} ซึ่งทำให้ DNA แยกออก หลังจากนั้น Fe^{+++} -bleomycin complex จะหลุดออกมาและถูกเปลี่ยน ให้กลายเป็น Fe^{++} -bleomycin complex เข้าจับกับ DNA ใหม่ ซึ่งจะทำให้ DNA แยกออกอีก การที่ Cu^+ และ Cu^{++} ใน copper-bleomycin complex สามารถเปลี่ยนกลับไปมา โดยปฏิกิริยา oxidation-reduction อาจทำให้ copper-bleomycin complex มีฤทธิ์ทำให้ DNA แตกได้ด้วยตัวของมันเอง (76) Lin และคณะ (77) เชื่อว่า copper จับกับ bleomycin แน่นกว่าเหล็กจึง ไม่น่าที่จะเปลี่ยนมาเป็น Fe^{++} -bleomycin complex ดังนั้น ตัวที่ออกฤทธิ์น่าจะเป็น Cu-bleomycin complex ซึ่งในธรรมชาติจะอยู่ในรูป Cu^{++} -bleomycin complex แต่เมื่อมี O_2 หรือ สาร reducing agent เช่น dithiothreitol จะสามารถเปลี่ยน ให้เป็น Cu^+ -bleomycin complex และออกฤทธิ์ได้ (78) ซึ่งคล้ายกับผลของ cytochrome P-450 ซึ่ง Cu^{++} -bleomycin complex ถูกกระตุ้นให้มีฤทธิ์ ได้โดย NADPH-cytochrome P-450 reductase เอนไซม์ ribonucleotide reductase ยังเสริมฤทธิ์ bleomycin ในการทำให้ DNA แตก (79)

นอกจากทำให้ DNA แยกออกแล้ว bleomycin ยังมีผลอื่น ๆ เช่นการจับกันระหว่างโมเลกุล DNA เปลี่ยนแปลงการทำงานของ DNA-dependent DNA polymerase ยับยั้งการซ่อมแซม DNA ของ DNA ligase ขัดขวางการสร้าง DNA (เป็นส่วนใหญ่) และยับยั้งการสร้าง RNA และโปรตีน (เป็นส่วนน้อย) (80-84) รังสีพวก ionizing radiations และอุณหภูมิที่ต่ำเฉพาะที่เสริมฤทธิ์ bleomycin อาจเป็นเพราะเกิดการยับยั้งการซ่อมแซม DNA (85,86) Fe^{++} และเอทานอล เสริมฤทธิ์ bleomycin โดยเร่งการแตกและยับยั้งการซ่อมแซม DNA (87,88) เซลล์ที่ถูกยับยั้งด้วย bleomycin จะมีขนาดใหญ่กว่า เซลล์ธรรมดา และมี ไมโทคอนเดรีย และ กอลจิ คอมเพลกซ์ ใหญ่มาก โครโมโซมแตกออก และ/หรือ หายไป ยามีผลต่อเซลล์มากที่ mitotic phase (M) และ premitotic หรือ post-DNA synthesis phase (G_2) ของ cell cycle เซลล์ที่ยังรอดอยู่ไปสะสมที่ G_2 phase และมีลักษณะโครโมโซมผิดปกติ เช่นมีช่อง หรือแตกเป็นท่อน หรือมี translocation

เซลล์ที่ดื้อยาอาจเป็นเพราะมีการสร้างเอนไซม์ พวก aminopeptidase คือ bleomycin hydrolase ซึ่งเปลี่ยนแปลงยา ได้เป็น deamino bleomycin (89-91) อาจมีกลไกอื่น ๆ ที่ยังไม่ทราบแน่ชัดร่วมด้วย เพราะการทำงานของเอนไซม์นี้ ไม่สัมพันธ์กับการ ดื้อหรือไวต่อยาในหลอดทดลอง (92-94) แต่ก็อาจมีความสำคัญต่อผลการรักษา เช่น squamous cell sarcoma มีเอนไซม์ bleomycin hydrolase มาก จึงมักดื้อยา ขณะที่ squamous cell carcinoma มีเอนไซม์ชนิดนี้น้อยจึงไวต่อยา ปอดและผิวหนังมี เอนไซม์ชนิดนี้น้อยจึงเกิดความเป็นพิษจากยาได้ง่าย deamino bleomycin มีฤทธิ์ต่อเซลล์มะเร็งต่ำเพราะ ทำปฏิกิริยากับ O_2 ให้ free radicals ได้ไม่ดี (95) Cu-free bleomycins และ Cu^{++} -bleomycin complex จะเปลี่ยนเป็น epibleomycins ชั่ว ๆ ในต่าง epibleomycins มีผลทำลายเซลล์มะเร็งเพียง 25%

ของ bleomycins (96)

3.5 Dactinomycin (Actinomycin D) ถูกค้นพบในปี 1940 (97) จากเชื้อ *Streptomyces parvullus* (98) ยามีผลยับยั้งแบคทีเรียโดยเฉพาะอย่างยิ่งกรัมบวก แต่ไม่สามารถใช้เป็นยาต้านแบคทีเรียได้เนื่องจากมีพิษต่อเซลล์มาก dactinomycin เป็นตัวที่สำคัญและมีประโยชน์ที่สุดในกลุ่ม actinomycins ซึ่งมีมากกว่า 100 ชนิด ยาถูกนำมาทดลองใช้ครั้งแรกในปี 1954 (99-101) Brockman และผู้ร่วมงาน เป็นผู้พิสูจน์โครงสร้างของยาได้ในปี 1960 (102,103) dactinomycin มีโครงสร้างประกอบด้วย planar phenoxazone ring chromophore เรียก actinocin ซึ่งทำให้ยามีสีแดง จับกับ cyclic pentapeptide lactone ring 2 rings ที่เหมือนกัน เรียก isoactinomycin

ยาออกฤทธิ์โดย phenoxazone ring chromophore แทรกเกาะกับ DNA ณ ตำแหน่งระหว่าง guanine-cytosine ของ double stranded DNA และการแทรกเกาะขึ้นกับ H-bond ระหว่างส่วนของ pentapeptide กับ deoxyguanosines ของ DNA (104,105) ผลของการแทรกเกาะทำให้ยับยั้งการ transcription ของ กรดนิวคลีอิก (106) และขัดขวางการสร้าง RNA เนื่องจากเอนไซม์ DNA-dependent RNA polymerase ไวต่อยามาก (107) เมื่อขนาดยาสูงขึ้นจะไปยับยั้งการสร้าง DNA ด้วย นอกจาก double stranded แล้ว ยาทำให้ single stranded DNA แยกออกคล้ายฤทธิ์ของ doxorubicin (108) เอนไซม์ cytochrome P-450 reductase อาจเป็นตัวกระตุ้นยาและเป็นสาเหตุที่ทำให้ single stranded DNA แยกออก dactinomycin มีผลต่อเซลล์แบบ non-specific แต่ระยะ S phase ต้น ๆ เป็นระยะที่ไวต่อยามากที่สุด (109) การดื้อยาของเซลล์อาจเกิดจากการมีการเปลี่ยนแปลงใน permeability ของ เยื่อหุ้มเซลล์และการเปลี่ยนแปลงการจับกับ DNA ในเซลล์ (110,111)

3.6 Mitomycin C เป็นยาปฏิชีวนะที่สกัดจาก *Streptomyces caespitosus* (112) มีฤทธิ์

ทำลายเซลล์มะเร็งคล้ายยากลุ่ม alkylating agents โครงสร้างประกอบด้วย quinone, urethane และ aziridine groups (113,114) quinone ออกฤทธิ์คล้ายพวก anthracyclines ในการทำให้เกิด free radicals (115) aziridine และ urethane group มีผลคล้าย alkylating agents ในร่างกาย quinone ถูกเปลี่ยน ด้วยปฏิกิริยาที่อาศัย NADPH เป็น semiquinone และ hydroperoxy radicals และสูญเสีย methoxy group (116,117) กลายเป็น bifunctional หรือ trifunctional alkylating agents ที่ไปจับกับ DNA ที่ตำแหน่ง N⁶ ของ adenine และ O⁶ และ N² ของ guanine หรือของ cytosine ทั้งในและระหว่าง strands (118,119) จึงยับยั้งการสร้าง DNA โครโมโซมชำรุดเสียหายและเซลล์ตาย ยาทำให้ preformed DNA และ single stranded DNA แตก และขัดขวางการสร้าง RNA ด้วย ยาอาจมีผลต่อเซลล์ที่ขาดออกซิเจนมากกว่าเซลล์ปกติ (120) ถึงแม้ยาออกฤทธิ์เป็น phase-nonspecific แต่ยามีผลมากต่อเซลล์ในระยะ G₁ และ S phases ต้น ๆ ยากดภูมิคุ้มกันเล็กน้อย สารพวก antioxidants (free radical scavengers) ด้านการออกฤทธิ์ของยา เซลล์มะเร็งที่ดื้อต่อ mitomycin C มักดื้อต่อ alkylating agents อื่นด้วย แต่เซลล์ที่ดื้อต่อ alkylating agents ไม่จำเป็นต้องดื้อต่อ mitomycin C ดังนั้นไม่ควรใช้ alkylating agents ภายหลังจากใช้ mitomycin C แล้วไม่ได้ผล แต่ mitomycin C อาจใช้กับเซลล์ที่ดื้อต่อ alkylating agents ได้ (121) รายละเอียดของ mitomycin C ดูในเอกสารอ้างอิงลำดับที่ 122-125

4. Hormones และ Hormone Antagonists

Beatson (126) เป็นบุคคลแรกที่แสดงให้เห็นว่าฮอร์โมนมีความสัมพันธ์กับมะเร็ง โดยได้ตัดรังไข่ของผู้ป่วยมะเร็งเต้านมออก แล้วพบว่าทำให้ก้อนมะเร็งเล็กลง ต่อมา Naame (127) ได้รักษามะเร็งมดลูกด้วยสารสกัดจากต่อม mammothypophyseal และ thyromamary รักษามะเร็งเต้านมด้วยสาร

สกัดจาก thyro-ovarian และรักษา epithelioma ด้วยสารสกัดจากธัยรอยด์และตับอ่อน Engel (128) พบว่าการเจริญของเนื้องอกในหนูถีบจักรอยู่ภายใต้การควบคุมของฮอร์โมนหลายชนิด เช่น hypophysisopton, thymusopton, ovarialopton และ thyroidopton โดยที่สารสกัดจากต่อมใต้สมองกระตุ้นการเจริญเติบโตของเนื้องอกเล็กน้อย แต่สารสกัดจากต่อมธัยมัสและธัยรอยด์ยับยั้งการเจริญของเนื้องอก Engel เสนอว่ามะเร็งเป็นโรคทาง systemic ที่ป้องกันและรักษาได้ และการรักษาควรรักษาทาง systemic ซึ่งให้ผลดีกว่าการรักษาเฉพาะที่ ในบรรดาสารสกัดต่าง ๆ นี้ เขาพบว่าสารสกัดจากต่อมธัยมัสมีฤทธิ์แรงที่สุด และยังพบอีกว่าการตัดรังไข่ทั้งมีผลดีต่อการรักษา Cummings (129, 130) เสนอว่าการรักษาด้วยฮอร์โมนได้ผลดีและดีกว่าการรักษาด้วยวิธีอื่น ๆ

ในปี ค.ศ. 1932 Lacassagne (131) ได้แสดงให้เห็นว่า estrogens สามารถชักนำให้เกิด adenocarcinomas ที่เต้านมของหนูถีบจักรตัวผู้ Nathanson และ Andervont (132) พบว่า testosterone propionate สามารถป้องกันมะเร็งในหนูถีบจักรตัวเมีย Huggins และ Hodges (133) รายงานว่าการให้ testosterone เร่งการเติบโตของก้อนมะเร็งต่อมลูกหมากในสุนัข แต่การตอน (orchiectomy) และการฉีด estradiol benzoate หรือ diethylstilbestrol ทำให้ก้อนมะเร็งต่อมลูกหมากเล็กลงทั้งในสุนัขและคน ในปี ค.ศ. 1961 Kelly และ Baker (134) ทดลองรักษามะเร็งเยื่อบุมดลูกด้วย progesterone ปรากฏว่าได้ผลดี ดังนั้นจะเห็นได้ว่าฮอร์โมนเพศเข้ามามีเกี่ยวข้องกับมะเร็งเต้านม มะเร็งต่อมลูกหมากและมะเร็งเยื่อบุมดลูก Dougherty และ White (135) รายงานว่า adrenotropic hormone จากต่อมใต้สมองทำให้ต่อมน้ำเหลืองฝ่อเล็กลง Heilman และ Kendall (136) พบว่าการให้ cortisone ขนาดสูงในหนูถีบจักรตัวเมียที่เป็นมะเร็งชนิด lymphosarcomas ทำให้ก้อนมะเร็งเล็กลง แต่ cortisone ใช้

ไม่ได้ผลในหนูตัวผู้ นอกจากใช้ร่วมกับ estradiol-17 β ต่อมา Pearson และคณะ (137, 138) และ Stickney และคณะ (139) พบว่าการใช้ cortisone ร่วมกับ adrenocorticotrophic hormone (ACTH) ได้ผลต่อ lymphosarcomas และ leukemia การค้นพบนี้ทำให้ corticosteroids ถูกนำมาใช้เป็นยารักษามะเร็งต่อมน้ำเหลือง โดยเฉพาะอย่างยิ่ง acute lymphoblastic leukemia ในเด็กจากการค้นพบต่าง ๆ ที่กล่าวมาทำให้เกิดหลักการรักษามะเร็งโดยใช้ฮอร์โมนดังนี้

1. รักษาโดยการทำให้ขาดฮอร์โมน ได้แก่ การผ่าตัดเอาต่อมซึ่งสร้างฮอร์โมนที่จำเป็นสำหรับการเจริญเติบโตของมะเร็งออก (รังไข่, อัณฑะ, ต่อมหมวกไต, ต่อมใต้สมอง) หรือให้ยาต้านฮอร์โมน (เช่น ให้ tamoxifen ซึ่งเป็น antiestrogen)

2. รักษาโดยการให้ฮอร์โมนเพศตรงข้าม เช่น ให้ estrogen สำหรับรักษามะเร็งต่อมลูกหมาก androgens หรือ progesterone สำหรับรักษามะเร็งเต้านม

3. รักษาโดยการให้ฮอร์โมนขนาดสูง เช่น ให้ corticosteroids (cortisone, prednisolone) ขนาดสูงร่วมกับ ACTH สำหรับรักษา lymphomas, leukemias, Hodgkin's disease เป็นต้น

การรักษามะเร็งโดยใช้ฮอร์โมนนั้นใช้ไม่ได้กับมะเร็งทุกชนิด เพราะมะเร็งบางอย่างไม่ตอบสนองต่อฮอร์โมน หรือไม่ต้องอาศัยฮอร์โมนในการเจริญเติบโต แต่มะเร็งบางอย่างตอบสนองต่อฮอร์โมน เช่น มะเร็งเต้านม ต่อมลูกหมาก เยื่อบุมดลูก lymphomas และ leukemia บางชนิดเป็นต้น ฮอร์โมนที่มีผลต่อมะเร็งพวกนี้ได้แก่ estrogens (เช่น diethylstilbestrol) มีผลต่อมะเร็งต่อมลูกหมาก androgens (เช่น fluoxymesterone) มีผลต่อมะเร็งเต้านม (ในสตรีหลังหมดประจำเดือนที่มี estrogen receptors) progestins (เช่น hydroxyprogesterone, 6-methylhydroxyprogesterone) มีผลต่อมะเร็งเยื่อบุมดลูก

(ที่มี progesterone receptors) มะเร็งรังไข่และมะเร็งเต้านม corticosteroids (เช่น dexamethasone, prednisolone, hydroxycortisone hemisuccinate) มีผลต่อ lymphomas เป็นต้น มะเร็งบางอย่างอาศัยฮอร์โมนในการเจริญเติบโต เช่น มะเร็งเต้านมชนิดมี estrogen receptors (ER⁺) มะเร็งต่อมลูกหมาก มะเร็งพวกนี้ให้การรักษาได้โดยตัดอวัยวะที่สร้างฮอร์โมนออก เช่น ตัดรังไข่ออกสำหรับมะเร็งเต้านมในสตรีที่ยังมีประจำเดือนอยู่ ตัดอัณฑะออกสำหรับมะเร็งต่อมลูกหมาก หรือให้ยาต้านฤทธิ์ฮอร์โมน เช่น ให้ tamoxifen สำหรับมะเร็งเต้านมในสตรีหลังหมดประจำเดือนที่มี ER⁺ ให้ aminoglutethimide ซึ่งยับยั้งเอนไซม์ที่เปลี่ยนโคเลสเตอรอล เป็น pregnenolone ในการสร้าง adrenal corticosteroids และขัดขวาง aromatase ที่ใช้เปลี่ยน androstenedione เป็น estrone และ estradiol ร่วมกับ hydrocortisone ที่ให้เพื่อชดเชยการขาด และเพื่อป้องกันการเพิ่มการหลั่ง ACTH ซึ่งเกิดจากการยับยั้งการทำงานของต่อมหมวกไต เพื่อการรักษามะเร็งเต้านมในสตรีหลังหมดประจำเดือนที่มี ER⁺

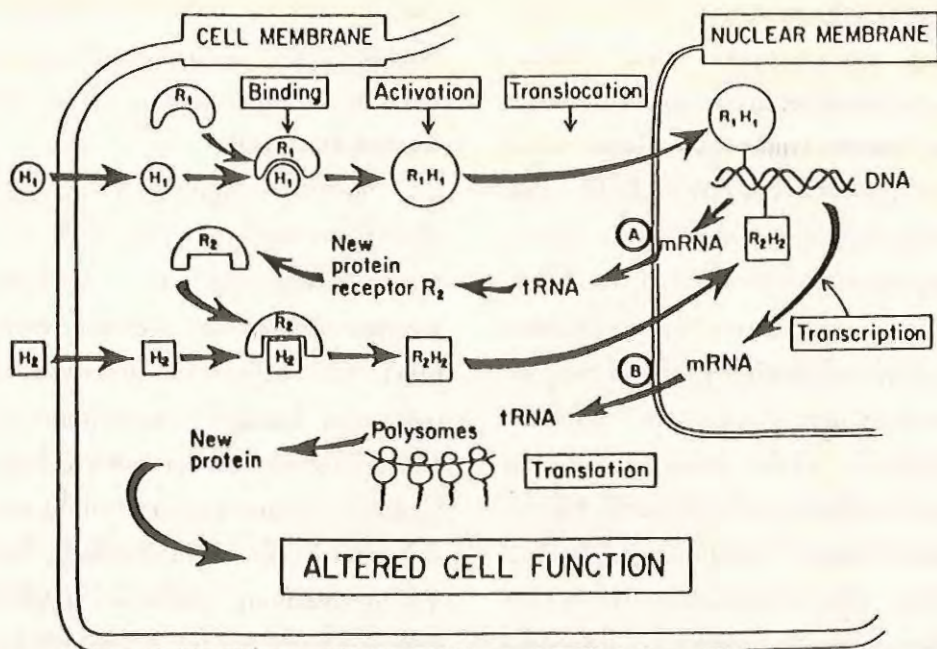
การรักษามะเร็งด้วยฮอร์โมน ไม่ใช่การรักษาให้หายขาด แต่เป็นการบรรเทาอาการ โดยทำให้การเจริญเติบโตและการกระจาย (metastasis) เกิดช้าลง ดังนั้นการรักษาด้วยฮอร์โมน มักใช้ร่วมกับการใช้ยาเคมีบำบัดอื่นๆ เช่น ใช้ prednisone ร่วมกับ mechlorethamine + vincristine + procarbazine (MOPP) ในการรักษา Hodgkin's disease ใช้ prednisone ร่วมกับ cyclophosphamide + doxorubicin + vincristine (CHOP) หรือ prednisone ร่วมกับ bleomycin + doxorubicin + cyclophosphamide + vincristine (BACOP) ในการรักษา diffuse histiocytic lymphomas เป็นต้น เพื่อให้ยาเคมีบำบัดทำลายเซลล์ที่ไม่ตอบสนองต่อฮอร์โมน การใช้ฮอร์โมนร่วมกับการฉายรังสีก็เพื่อให้รังสีทำลายเซลล์ที่ไม่ไวต่อฮอร์โมนเช่นกัน

(140) ในทางกลับกัน ภายหลังการผ่าตัดมะเร็งบางอย่าง เช่นต่อมลูกหมาก เต้านมและมดลูก ฮอโมนถูกนำมาใช้เพื่อป้องกันการกลับเป็นอีกหรือป้องกันการกระจาย (141, 142)

กลไกการออกฤทธิ์ของฮอโมนยังไม่ทราบแน่ชัดแต่เข้าใจว่าฮอโมนผ่านเข้าสู่เซลล์และจับ receptors ใน ไซโตพลาสซึม (รูปที่ 9) เกิดเป็น hormone-receptor complex และ receptors มีการเปลี่ยนแปลง คือมี activation หลังจากนั้น complex เคลื่อนเข้าสู่ นิวเคลียส (translocation) และจับกับ DNA ทำให้เกิดการสร้าง mRNA โดยมี DNA เป็นแม่แบบ (transcription) ต่อจากนั้น mRNA ถูกนำไปเป็นแม่แบบในการสร้างโปรตีนใน ไซโตพลาสซึม (translation) โปรตีนที่สร้างขึ้นคือสิ่งที่ตอบสนองของเซลล์ต่อฮอโมน บางครั้งหรือในบางส่วนของโปรตีนที่สร้างขึ้นเป็น receptors ที่สร้างเพิ่มเติมหรืออาจเป็น receptors ของฮอโมนอื่นด้วยก็ได้ (เช่นการกระตุ้นของ estrogen) ปัจจุบันพบว่า receptors ของฮอโมนมีหลายชนิด เช่น estrogen receptor, progesterone receptor, androgen receptor และ glucocorticoid receptor (143-146) ขณะที่ estrogen สามารถกระตุ้นให้เซลล์สร้าง receptors และกระตุ้นให้เซลล์แบ่งตัวและเพิ่มจำนวน progesterone ไม่สามารถกระตุ้นให้เซลล์สร้าง receptors หรือแบ่งตัวหรือเพิ่มจำนวน ส่วน testosterone ต้องถูกเปลี่ยนแปลงในเซลล์เป็น 5- α -dihydrotestosterone โดยเอนไซม์ 5- α -reductase ก่อน จึงจับกับ receptors ได้

5. ยารักษามะเร็งอื่นๆ

5.1 Cisplatin (cis-Platinum) ในปี ค.ศ.1965 Rosenberg และคณะ (147) พบว่าเมื่อผ่านกระแสไฟฟ้าระหว่าง อิเล็กโทรด ที่ทำด้วย platinum จุ่มอยู่ในอาหารเลี้ยงเชื้อที่มี NH₄⁺ และ Cl⁻ ในภาชนะเลี้ยงเชื้อ *E.coli* ปรากฏว่าเชื้อไม่แบ่งตัวตามปกติ แต่กลายเป็นเซลล์ยาวๆ ต่อมาจึงทราบว่ามีการยับยั้งการเจริญเติบโตของแบคทีเรียเกิดจากสารประกอบ



รูปที่ ๑ กลไกการออกฤทธิ์ของฮอร์โมน
จาก (121).

เชิงซ้อนของ $\text{Pt}(\text{Cl})_4(\text{NH}_3)_2$ (149) ต่อมาพบว่า สารประกอบเชิงซ้อนของ platinum มีฤทธิ์ทำลายเซลล์มะเร็งด้วย และตัวที่มีฤทธิ์แรงที่สุดคือ cisplatin (cis-dichlorodiaminoplatinum หรือ cis-diamine-dichloroplatinum) ซึ่งมีสูตร $\text{Pt}^{2+}(\text{Cl})_2(\text{NH}_3)_2$ โมเลกุลของ NH_3 จับกับ Pt โดย covalent bond จึงเหนียวแน่น แต่ Cl^- จับกับ Pt ไม่เหนียวแน่น และสามารถถูกแทนที่ด้วยน้ำอย่างช้า ๆ (150, 151) cisplatin ถูกนำมาทดลองใช้ทางคลินิกในปี 1971 และพบว่าได้ผลสำหรับมะเร็งรังไข่ อัณฑะ คอและศีรษะ (152, 153)

กลไกการออกฤทธิ์ของ cisplatin คือ หลังจาก cisplatin ผ่านเข้าเซลล์โดยวิธีแพร่ (diffusion) แล้ว เนื่องจากภายในเซลล์มีระดับความเข้มข้น Cl^- ต่ำ Cl^- ที่จับอยู่กับ Pt จึงถูกแทนที่ด้วยโมเลกุลน้ำเร็วขึ้น เกิดเป็น aquated platinum-ammonia

complex ที่ออกฤทธิ์คล้าย bifunctional alkylating agent aquated platinum-ammonia complex จับกับ DNA RNA และโปรตีนที่ nucleophilic site ทั้งภายในโมเลกุล และระหว่างโมเลกุลทั้งชนิดเดียวกันและต่างกัน (เช่นจับระหว่างโมเลกุลของ DNA กับ DNA หรือกับโปรตีน) ด้วย covalent bond (154) ตำแหน่งที่ cis-platinum มักไปจับคือ N-7 ของ guanine และ N-3 ของ cytosine (155) transplatinum ไม่มีฤทธิ์ทำลายเซลล์ เนื่องจากไม่สามารถจับกับ base ภายในโมเลกุลของ DNA (156) การจับระหว่างโมเลกุลของ cis-platinum เกิดน้อยและช้ากว่าการจับภายในโมเลกุล และถูก reversed ได้ด้วย thiourea (157) แต่ความเข้มข้นของ thiourea ที่ใช้ในหลอดทดลองเพื่อการนี้ อาจสูงกว่าที่เกิดขึ้นได้ในเซลล์ thiourea ยังป้องกันการจับของ cis-platinum กับ DNA ได้ ถ้าให้ thiourea ก่อน cis-platinum ในหลอดทดลอง อาจเป็นเพราะ

ว่า thiourea เข้าไปจับ DNA ในตำแหน่งที่ cis-platinum จะเข้าไปจับ (158)

Cisplatin ออกฤทธิ์แบบ cell cycle non-specific แต่อาจขึ้นกับชนิดของเซลล์ด้วย เช่นเซลล์ของ lymphoma ของคนและ V79-379A ของ Chinese hamster ไวต่อยามากที่ G₁ phase ทั้งนี้ อาจเป็นเพราะว่ายายับกับ DNA เข้าทำให้เซลล์ผ่านไปถึง G₁ phase ได้ (159, 160) การจับ ของยา กับ DNA ยังคงเกิดขึ้นหลังจากเซลล์สัมผัสกับยาแล้ว หลายชั่วโมง (161) ผลของยาทำให้ เกิดความผิดปกติของ DNA และขัดขวางการสร้าง DNA (162, 163) เซลล์อาจซ่อมแซม DNA ได้โดยตัดส่วนของ cis-platinum ออกด้วยเอนไซม์บางอย่าง ซึ่งอาจเป็นสาเหตุที่ทำให้มะเร็งดื้อยา (164, 165) นอกจาก guanine และ cytosine แล้ว cis-platinum ยังจับกับ thiol group ของโปรตีน กลไกนี้อาจเป็นสาเหตุที่ทำให้ cisplatin มีพิษต่อไต หู และทำให้เกิดอาการอาเจียน หากให้ diethyldithiolcarbamate หลัง cisplatin 2 ชั่วโมง ในสัตว์ทดลอง ความเป็นพิษต่อไตและผลต่อทางเดินอาหารของ cis-platinum จะลดลง (166)

5.2 L-Asparaginase ในปี ค.ศ. 1953 Kidd (167) สังเกตว่าชีรั่มสดจากหนูตะเภายับยั้งการเติบโตของ lymphoma ในหนูถีบจักรได้ แต่ชีรั่มของกระต่าย ม้า และคนไม่สามารถยับยั้งได้ Broome (168) พบว่า L-asparaginase ในชีรั่มของหนูตะเภาเป็นตัวขัดขวางการเติบโตของ lymphoma จึงได้มีการผลิต L-asparaginase ออกมาเพื่อใช้เป็นยารักษา acute lymphocytic leukemia ในเด็ก (มักใช้เพื่อชักนำให้เกิดระยะสงบของโรคเมื่อเริ่มต้นรักษา ร่วมกับ prednisolone และ vincristine แต่ไม่นิยมใช้เพื่อควบคุมโรคตลอดไป) (169-173)

L-asparaginase จากแหล่งต่าง ๆ กันไม่จำเป็นต้องมีฤทธิ์เสมอไป แสดงให้เห็นว่ามีความแตกต่างกันในเอนไซม์ที่ได้จากสิ่งมีชีวิตที่ต่างชนิด

กัน L-asparaginase ที่จำหน่ายในท้องตลาด ได้จาก *E.coli* (type EC-2) หรือ *Erwinia carotovora* ซึ่งทำเป็น lyophilized form มี mannitol ผสมอยู่ด้วย เมื่อจะใช้ต้องผสมกับน้ำกลั่นสำหรับฉีดเสียก่อน ยาออกฤทธิ์โดยควบคุมปฏิกิริยาการเปลี่ยน L-asparagine ให้เป็น aspartic acid และแอมโมเนีย ในอัตราความเร็ว 90,000 โมเลกุล/นาที เซลล์ทั่วไปมีเอนไซม์ L-asparagine synthetase สำหรับสังเคราะห์ L-asparagine จาก aspartic acid แต่เซลล์มะเร็งที่มาจาก T-lymphocytes หรือ acute lymphoblastic leukemia ไม่มี หรือมีเอนไซม์นี้น้อยมาก เซลล์พวกนี้จึงต้องใช้ L-asparagine จากภายนอกเพื่อการสร้างโปรตีน DNA และ RNA การให้ L-asparaginase จะไปทำลายแหล่งของ L-asparagine นอกเซลล์และในกระแสโลหิต โดยเปลี่ยนให้เป็น aspartic acid และแอมโมเนีย เซลล์มะเร็งจึงขาด L-asparagine และตาย มะเร็งที่ดื้อยาเข้าใจว่าเกิดจากเซลล์พัฒนาการสร้าง L-asparagine synthetase ขึ้นมาอาจโดยวิธีการกลายพันธุ์ และ/หรือ ชักนำให้มีการสร้างเพิ่มขึ้น เพื่อใช้สร้าง L-asparagine ขึ้นใช้เองในเซลล์

ไม่นิยมใช้ L-asparaginase แต่ลำพัง เพราะเซลล์ดื้อยาได้ง่าย ลำดับการให้ยาก่อนหรือหลังในการใช้ยาร่วมกันให้ผลแตกต่างกัน เช่นถ้าให้ methotrexate ก่อน L-asparaginase ความเป็นพิษต่อเซลล์ จะเพิ่มขึ้นหรือเสริมกัน แต่ถ้าให้ methotrexate หลัง L-asparaginase ความเป็นพิษต่อเซลล์ของ methotrexate จะลดลง การใช้ยาร่วมกันอาจได้ผลในรายที่เคยดื้อยา (174) L-asparaginase มี spectrum แคบ และอาจเกิดผลข้างเคียงเนื่องจากเซลล์ปกติอื่น ๆ อาจขาด L-asparagine ด้วย เช่นพบว่าการสร้างโปรตีนและการหลั่งฮอร์โมนลดลง หลายชนิด เช่น prothrombin และ clotting factors อื่น ๆ albumin insulin และ parathyroid hormone ตับและตับอ่อนทำงานลดลง เลือดมีแอมโมเนียสูง

เป็นต้น ผู้ป่วยบางรายอาจแพ้ยา เพราะยาเป็นโปรตีน ผู้ป่วยที่แพ้ต่อยาที่ได้จาก *E.coli* อาจเปลี่ยนไปใช้ยาที่ได้จาก *Erwinia carotovora* ได้ (175,176) ยามี L-glutaminase ปนอยู่ด้วย 3-5% เข้าใจว่าอาจเป็นสาเหตุที่ทำให้เกิดความเป็นพิษต่อระบบประสาทส่วนกลาง และการกดภูมิคุ้มกัน เพราะยาอาจไปลด L-glutamine ภายนอกเซลล์ทำให้เซลล์ขาดกรดอะมิโนชนิดนี้ L-asparaginase ออกฤทธิ์เป็น phase-specific สำหรับ G_1 phase หรือเป็น phase-nonspecific

5.3 Procarbazine เป็น methylhydrazine derivative ตัวหนึ่งที่ถูกสังเคราะห์ขึ้นในระหว่างการค้นหารสารในกลุ่ม monoamine oxidase inhibitors (MAOIs) แต่พบว่ายาสามารถทำลายเซลล์มะเร็งได้ (177) procarbazine ถูกนำมาใช้รักษา Hodgkin's disease มะเร็งปอดและสมอง เป็นต้น ในร่างกายยาถูกเปลี่ยนเป็นสารจำพวก methylating agent คือ methyl diazonium ions (178) ที่สามารถ methylate DNA ได้ดี procarbazine จึงออกฤทธิ์คล้าย alkylating agent ซึ่งเป็นกลไกที่สำคัญที่สุดในการทำลายเซลล์ของยานี้ ตำแหน่งของ DNA ที่ถูก methylated มากคือ ตำแหน่งที่ 7 ของ guanine และตำแหน่งที่ 1 ของ adenine และอาจมีผลต่อ thymine ด้วย hydrogen peroxide ที่เกิดขึ้นชักนำให้เกิด hydroxyl radicals ซึ่งทำลาย DNA หรือโปรตีน ณ ตำแหน่งที่มี sulfhydryl group formaldehyde ที่เกิดจากการเปลี่ยนแปลงยา ก็มีพิษต่อเซลล์เช่นกัน แต่ไม่ทราบว่ามีบทบาทสำคัญเพียงใด intermediates ของยาอาจถูกเปลี่ยนแปลงเป็น monomethyl hydrazine และ methyl diazene free radicals แม้กลไกนี้ไม่สำคัญเท่า methylation หรือ alkylation ของยา (179) ในหนูถีบจักรยายังยับยั้งการนำ adenine, thymidine, deoxycytidine, formate และ 4-amino-5-imidazolecarboxamide เข้าใน DNA และขัดขวางการใช้ orotic acid และ

leucine ในการสร้าง RNA และโปรตีน (180) procarbazine ทำให้โครมาติดแตกออกและโครโมโซมชำรุดเสียหาย ยาออกฤทธิ์เป็น cell cycle nonspecific (แต่เซลล์ใน G_1 phase ไวต่อยามากที่สุด) และได้ผลดีกับเซลล์มะเร็งที่แบ่งตัวเพิ่มจำนวนอย่างรวดเร็ว procarbazine ไม่มี cross-resistance กับ alkylating agents ตัวอื่นๆ แต่มีฤทธิ์ยับยั้ง monoamine oxidase ด้วย

5.4 Mitotane (o,p'-DDD) เป็น derivative ของ DDT ซึ่งมีพิษคล้าย DDT ด้วย mitotane มีคุณสมบัติพิเศษอย่างหนึ่งคือออกฤทธิ์รุนแรงที่ adrenal cortex ของต่อมหมวกไต ทำให้เซลล์ตายและต่อมฝ่อ ในการทดสอบผลของยาในสุนัข mitotane จึงถูกนำมาใช้รักษามะเร็งของ adrenal cortex ยามีพิษต่อเซลล์มะเร็งและเซลล์ปกติด้วยจึงใช้รักษา Cushing's syndrome ที่เกิดจาก adrenal cortex ทำงานมากเกินไป mitotane มีผลมากต่อเซลล์ในชั้น zona fasciculata และ zona reticularis ทำให้ระดับของ corticosteroids และ metabolites ในเลือดและในปัสสาวะลดลงอย่างรวดเร็ว แต่มีผลน้อยต่อเซลล์ในชั้น zona glomerulosa ทำให้ยาไม่มีผลต่อ aldosterone นอกจากใช้เป็นเวลานาน กลไกการออกฤทธิ์ของยาเท่าที่ทราบคือยับยั้ง ไมโทคอนเดรียของ adrenal cortex อย่างรวดเร็วและเหนียวแน่น จึงยับยั้งการเปลี่ยน โคเลสเตอรอล เป็น steroids (181) ยาอาจมีผลต่อ เมตาบอลิซึมของ androgen ด้วย ไม่ควรใช้ spironolactone ร่วมกับ mitotane เพราะ spironolactone ด้านฤทธิ์ของ mitotane (182)

5.5 Hydroxyurea Dresler และ Stein สังเคราะห์ hydroxyurea ตั้งแต่ปี ค.ศ. 1896 ต่อมา Rosenthal และคณะ (183) พบว่ายาทำให้จำนวนเม็ดเลือดขาวและแดงลดลง และเกิดการเปลี่ยนแปลงของ megaloblasts ในไขกระดูก ยาจึงได้ถูกนำมาทดสอบในสัตว์ทดลองและพบว่ามีผลต่อเซลล์มะเร็ง

(184, 185) hydroxyurea ถูกนำมาทดลองใช้ทางคลินิกเมื่อ ปี 1963 (186) ปัจจุบันใช้รักษา chronic granulocytic leukemia, polycythemia vera และ essential thrombocytosis

ยาออกฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ ribonucleoside diphosphate reductase ซึ่งทำหน้าที่เปลี่ยน ribonucleotides เป็น deoxyribonucleotides ในกระบวนการสร้าง DNA เนื่องจากเอนไซม์มีเหล็ก เป็นองค์ประกอบที่สำคัญ และยาจับ กับเหล็ก ของเอนไซม์อย่างเหนียวแน่น hydroxyurea ออกฤทธิ์เฉพาะเจาะจงต่อ S phase และหยุดการเจริญเติบโตของเซลล์ในช่วงระหว่าง G_1 ต่อกับ S ทำให้เซลล์ไวต่อการฉายรังสี เนื่องจาก G_1 phase ไวต่อรังสีมาก การฉายรังสีร่วมด้วยจึงเสริมฤทธิ์ของยา (187) hydroxyurea อาจมีพิษต่อเซลล์โดยตรงเหมือนสาร free radicals เพราะพบว่าสารที่ต้านพิษของ free radicals สามารถป้องกันเซลล์จากความ เป็นพิษของยา (188) อย่างไรก็ตามอาจมีเซลล์ที่ดื้อยาเกิดขึ้นซึ่งเข้าใจว่าเกิดจากเซลล์สร้างเอนไซม์ ribonucleoside diphosphate reductase มากขึ้น หรือเอนไซม์ไวต่อยาน้อยลง

5.6 Hexamethylmelamine (HMM, NSC 13875) เป็น derivative ของ melamine มีสูตรโครงสร้างเป็น 6-membered triazene ring ที่มี dimethylamine เกาะอยู่ 3 กลุ่ม โครงสร้างนี้สัมพันธ์กับ triethylenemelamine ซึ่งเป็น alkylating agent ตัวหนึ่ง HMM มีผลกดไขกระดูกน้อย ยาถูกนำมาใช้ร่วมกับยาอื่นเช่น cyclophosphamide + hexamethylmelamine + doxorubicin (adriamycin) + cisplatin (CHAP) ในการรักษา

มะเร็งรังไข่ ยายังมีผลต่อมะเร็งเต้านม ปอด (small cell) และ lymphomas กลไกการออกฤทธิ์ของยา ยังไม่ทราบแน่ชัด แต่พบว่ายาถูกเปลี่ยน โดย microsomal enzyme เป็น methylmelamine derivative (189) และ formaldehyde (190) ปฏิกริยาเกิดขึ้นรวดเร็วในคนและมีความสัมพันธ์กับ ผลการทำลายเซลล์มะเร็ง อานาจการทำลายเซลล์-มะเร็งที่สำคัญอาจเกิดจาก triazene ring หรือ methyl group จับกับ DNA ของเซลล์คล้าย alkylating agents แต่ไม่มี cross-resistance กับ alkylating agents (191)

จากการค้นพบยาต่าง ๆ ในระยะ 30 ปีที่ผ่านมา ทำให้สามารถทำนายอนาคตของการรักษาโรคมะเร็งด้วยยาว่าจะต้องแจ่มใสขึ้น กล่าวคือชนิดของมะเร็งที่รักษาหายและประสิทธิภาพของการรักษามะเร็งแต่ละชนิดจะมีมากขึ้น ปัจจุบันมะเร็งที่รักษาให้หายได้ มีอย่างน้อย 13 ชนิด และที่ตอบสนองต่อยาอย่างดีมีอีกประมาณ 20 ชนิด ดังได้กล่าวมาแล้ว ในอนาคตอันใกล้นี้จะมียาใหม่ ๆ ทั้งยาเคมีบำบัดและสารชีวภาพบำบัด ออกสู่ตลาดมากมาย ดังนั้นจำนวนชนิดของมะเร็งที่รักษาหายและตอบสนองต่อยาอย่างดี จะมากขึ้นเรื่อย ๆ จากการวิจัยและพัฒนาการรักษา มะเร็งใหม่ ๆ ความรู้เกี่ยวกับการพัฒนาการรักษาด้วยรังสีและการผ่าตัด อย่างไรก็ตาม ยารักษามะเร็งทุกชนิดยังมีพิษและผลข้างเคียงอยู่มาก ซึ่งเกิดจากยา มีผลต่อเซลล์ปกติและต่ออวัยวะอื่น ๆ นอกเหนือจากเซลล์และอวัยวะที่เป็นมะเร็ง การพัฒนายารักษามะเร็งจะเน้นหนักไปในทิศทางที่จะเพิ่มประสิทธิภาพการรักษาและลดความเป็นพิษ และผลข้างเคียงของยา

เอกสารอ้างอิง

- DeVita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA, eds. Cancer : principles and practice of oncology. 2nd ed. Philadelphia: JB Lippincott, 1985.
- Chabner BA. The evolution of cancer chemotherapy. Hosp Pract 1985;20:115-27.
- DeVita VT Jr. Principles of chemotherapy. In : DeVita Jr, Hellman S, Rosenberg SA, eds. Cancer : principles and practice of oncology. 2nd ed. Philadelphia: JB Lippincott, 1985:257-85.
- Calabresi P, Parks RE Jr. Chemotherapy of neoplastic diseases : Introduction. In : Gilman AG, Goodman LS, Rall TW, Murad F, eds. The pharmacological basis of therapeutics. 7th ed. New York: Macmillan Publishing, 1985:1240-7.
- Wiemann MC, Calabresi P. Pharmacology of antineoplastic agents. In : Calabresi P, Schein PS, Rosenberg SA, eds. Medical oncology. New York: Macmillan Publishing, 1985:292-362.
- Ludlum DB. Reaction of nitrogen mustard with synthetic polynucleotides. Biochim Biophys Acta 1967;142:282-4.
- Rhaese HJ, Freese E. Chemical analysis of DNA alterations. IV. Reactions of oligodeoxynucleotides with monofunctional alkylating agents leading to backbone breakage. Biochim Biophys Acta 1969;190:418-33.
- Bannon P, Verly W. Alkylation of phosphates and stability of phosphate triesters in DNA. Eur J Biochem 1972;31:103-11.
- Colvin M. The alkylating agents. In : Chabner BA, ed. Pharmacologic principles of cancer treatment. Philadelphia: WB Saunders, 1982:276-308.
- Calabresi P, Parks RE Jr. Antiproliferative agents and drugs used for immunosuppression. In : Gilman AG, Goodman LS, Rall TW, Murad F, eds. The pharmacological basis of therapeutics. 7th ed. New York: Macmillan Publishing, 1985:1247-306.
- Johnson IS. Plant alkaloids. In : Holland JF, Frei E III, eds. Cancer medicine. 2nd ed. Philadelphia: Lea & Febiger, 1982:910-9.
- Bender RA. Vinca alkaloids. In : Chabner BA, Pinedo HM, eds. The cancer pharmacology annual. Amsterdam: Excerpta Medica, 1983:80-7.
- Creasey WA. Vinca alkaloids. In : Brodsky I, Kahn SG, Conray JF, eds. Cancer chemotherapy III. New York: Grune & Stratton, 1978.
- Madoc-Jones H, Mauro F. Interphase action of vinblastine and vincristine : Differences in their lethal action through the mitotic cycle of cultured mammalian cells. J Cell Physiol 1968;72:185-96.
- Dano K. Development of resistance to daunomycin (NSC-82151) in Ehrlich ascites tumor. Cancer Chemother Rep 1971;55:133-41.
- Symposium Cellular resistance to anticancer drugs. Cancer Treat Rep 1983;67:855-65.
- Rogan AM, Schiechtel J, Hamilton TC, Dapunt O. Modulation of adriamycin resistance in human ovarian cancer by verapamil and methoxyverapamil. In : Ishigami J, ed. Recent advances in chemotherapy, Proceedings of the 14th international congress of chemotherapy. Kyoto: University of Tokyo Press, 1985:456-7.
- Kartner N, Shales M, Riordan JR, Ling V. Daunorubicin-resistant Chinese hamster ovary cells expressing multidrug resistance and a cell-surface P-glycoprotein. Cancer Res 1983;43:4413-9.
- Cornman I, Cornmann ME. The action of podophyllin and its fractions on marine eggs. Ann NY Acad Sci 1951;51:1443-87.
- Kelly MG, Hartwell JL. The biological effects and the chemical composition of podophyllin. J Nat Cancer Inst 1954;14:967-1010.
- Bhattacharyya B, Wolff J. Promotion of fluorescence upon binding of colchicine to tubulin. Proc Natl Acad Sci USA 1974;71:2627-31.
- Stahelin H. Activity of a new glycoside lignan derivative (VP 16-213) related to podophyllotoxin in experimental tumors. Eur J Cancer 1973;9:215-21.
- Chabner BA, Myers CE. Clinical pharmacology of cancer chemotherapy. In : DeVita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA, eds. Cancer : principle and practice of oncology. 2nd ed. Philadelphia: JB Lippincott, 1985:287-328.
- Carter SK, Slavik M. Investigational drugs under study by the United States National Cancer Institute. Cancer Treat Rev 1976;3:43-60.
- O' Dwyer PJ, Leyland-Jones B, Alonso MT, Marsoni S, Wittes RE. Etoposide (VP 16-213) : Current status of an active anticancer drug. N Engl J Med 1985;312:692-700.
- Wilson L, Bamburgh JR, Mizel SB, Grisham LM, Creswell KM. Interaction of drugs with microtubule proteins. Fed Proc 1974;33:158-66.
- D' Incalci M, Garattini S. Podophyllotoxin derivatives VP-16 and VM-26. In : Chabner BA, Pinedo HM, eds. The cancer pharmacology annual. Amsterdam: Excerpta Medica, 1983:87-94.
- Loike JD, Horwitz SB. Effects of podophyllotoxin and VP 16-213 on microtubule assembly in vitro and nucleoside transport in HeLa cells. Biochemistry 1976;15:5435-43.
- Kalwinsky DK, Look AT, Ducre J, Fridland A. Effect of the epipodophyllotoxin VP 16-213 on cell cycle transverse, DNA synthesis, and DNA strand size in cultures of human leukemic lymphoblasts. Cancer Res 1983;43:1592-7.

30. Wozniak AJ, Ross WE. DNA damage as a basis for 4'-demethylepipodophyllotoxin-9- (4,6-O-ethylidene-beta-D-glucopyranoside) (etoposide) cytotoxicity. *Cancer Res* 1983;43:120-4.
31. Tewey KM, Rowe TC, Yang L, Halligan BD, Liu LF. Adriamycin-induced DNA damage mediated by mammalian DNA topoisomerase II. *Science* 1984;226:466-8.
32. DiMarco A. Adriamycin (NSC 123127) : Mode and mechanism of action. *Cancer Chemother Rep Part 3*. 1975;6:91-106.
33. DiMarco A. Anthracycline antibiotics. In : Holland JF, Frei E III, eds. *Cancer medicine*. 2nd ed. Philadelphia: Lea & Febiger, 1982:872-905.
34. Gause GF, Brazhnikova MG, Shorin VA. A new antitumor antibiotic, carminomycin (NSC-180024). *Cancer Chemother Rep* 1974;58:225-6.
35. Murphree SA, Cunningham LS, Hwang KM, Sartorelli AC. Effects of adriamycin on surface properties of sarcoma 180 ascites cells. *Biochem Pharmacol* 1976;25:1227-31.
36. Mikkelsen RB, Lin P-S, Wallach DFH. Interaction of adriamycin with human red blood cells : a biochemical and morphological study. *J Mol Med* 1977;2:33-40.
37. Egorin MJ, Hildebrand RC, Cimino EF, Bachur NR. Cytofluorescence localization of adriamycin and daunorubicin. *Cancer Res* 1974;34:2243-5.
38. Pigram WJ, Fuller W, Hamilton LD. Stereochemistry of intercalation: interaction of daunomycin with DNA. *Nature* 1972;235:17-9.
39. Painter RB. Inhibition of DNA replicon initiation by 4-nitroquinoline 1-oxide, adriamycin, and ethyleneimine. *Cancer Res* 1978;38:4445-9.
40. Daskal Y, Woodard C, Crooke ST, Busch H. Comparative ultrastructural studies on nucleoli of tumor cells treated with adriamycin and the newer anthracyclines, carminomycin and marcellomycin. *Cancer Res* 1978;38:467-73.
41. Crooke ST, Duvernay VH, Galvan L, Prestayko AW. Structure-activity relationships of anthracyclines relative to effects on macromolecular syntheses. *Mol Pharmacol* 1978;14:290-8.
42. Handa K, Sato S. Generation of free radicals of quinone group containing anticancer chemicals in NADPH-microsome system as evidenced by initiation of sulfite oxidation. *Gann* 1975;66:43-7.
43. Sato S, Iwazumi M, Handa K, Tamura Y. Electron spin resonance study on the mode of generation of free radicals of daunomycin, adriamycin, and carboquinone in NAD (P) H-microsome system. *Gann* 1977;68:603-8.
44. Lown JM, Sim S, Majumdar KC, Chung R. Strand scission of DNA by bound adriamycin and daunomycin in the presence of reducing agents. *Biochem Biophys Res Commun* 1977;79:705-10.
45. Fridovich J. The biology of oxygen radicals. *Science* 1978;201:875-80.
46. Chance B, Boveris A, Nakase Y, Sies H. Hydroperoxide metabolism : an overview. In : Sies H, Wendel A, eds. *Functions of glutathione in liver and kidney*. New York: Springer-Verlag, 1978:95-147.
47. Myers CE. Antitumor antibiotics I : anthracyclines. In : Pinedo HM, ed. *Cancer chemotherapy 1980. The EORTC cancer chemotherapy Annual 2*. Amsterdam: Excerpta Medica, 1980.
48. Doroshow JH, Locker GY, Myers CE. Enzymatic defenses of the mouse heart against reactive oxygen metabolites : alterations produced by doxorubicin. *J Clin Invest* 1980;65:128-35.
49. Stuart MJ, de Alacron PA, Barvinchak MK. Inhibition of adriamycin-induced human platelet lipid peroxidation by vitamin E. *Am J Hematol* 1987;5:297-303.
50. Henderson CA, Metz EN, Balcerzak SP, Sagone AL Jr. Adriamycin and daunomycin generate reactive oxygen compounds in erythrocytes. *Blood* 1978;52:878-85.
51. Myers CE, Mcquire W, Young R. Adriamycin : amelioration of toxicity by α -tocopherol. *Cancer Treat Rep* 1976;60:961-2.
52. Gonsalves M, Blanco M, Hunter J, Miko M, Chance B. Effects of anticancer agents on the respiration of isolated mitochondria and tumor cells. *Eur J Cancer* 1974;10:567-74.
53. Tritton TR, Murphree SA, Sartorelli AC. Adriamycin : a proposal on the specificity of drug action. *Biochem Biophys Res Commun* 1978;84:802-8.
54. Maeda K, Kosaka H, Yagishita K, Umezawa H. A new antibiotic, phleomycin. *J Antibiot (Tokyo)* 1956;9:82-5.
55. Ishizuka M, Takayama H, Takeuchi T, Umezawa H. Studies on antitumor activity, antimicrobial activity and toxicity of phleomycin. *J Antibiot (Tokyo)* 1966;19:260-71.
56. Umezawa H, Maeda K, Takeuchi T, Okami Y. New antibiotics, bleomycin A and B. *J Antibiot (Tokyo)* 1966;19:200-9.
57. Asakura H, Hori M, Umezawa H. Characterization of bleomycin action on DNA. *J Antibiot (Tokyo)* 1975;28:537-42.
58. Chien M, Grollman AP, Horwitz SB. Bleomycin-DNA interactions : fluorescence and proton magnetic resonance studies. *Biochemistry* 1977;16:2641-7.
59. Kasai H, Naganawa H, Takita T, Umezawa H. Chemistry of bleomycin. XXII. Interaction of bleomycin with nucleic acids, preferential binding to guanine base and electrostatic effect of the terminal amine. *J Antibiot (Tokyo)* 1978;31:1316-20.

60. Povirk LF, Hogan M, Dattagupta N. Binding of bleomycin to DNA : interaction of the bithiazole rings. *Biochemistry* 1979;18:96-101.
61. Povirk LF. Catalytic release of deoxyribonucleic acid bases by oxidation and reduction of an iron-bleomycin complex. *Biochemistry* 1979;18:3989-95.
62. Yamannaka N, Kato T, Nishida K, Shimizu S, Fukushima M, Ota K. Increase of antitumor effect of bleomycin by reduced nicotinamide adenine dinucleotide phosphate and microsomes in vitro and in vivo. *Cancer Res* 1980;40:2051-3.
63. Mirabelli CK, Beattie WG, Huang C-H, Prestayko AW, Crooke ST. Comparison of the sequences at specific site on DNA cleaved by the antitumor antibiotics talisomycin and bleomycin. *Cancer Res* 1982;42:1399-404.
64. Takita T, Muraoka Y, Nakatani T, Fujii A, Umezawa Y, Naganawa H, Umezawa H. Chemistry of bleomycin. XIX. Revised structures of bleomycin and phleomycin. *J Antibiot (Tokyo)* 1978;31:801-4.
65. Takita T, Muraoka Y, Nakatani T, Fujii A, Iitaka Y, Umezawa H. Chemistry of bleomycin. XXI. Metal-complex of bleomycin and its application for the mechanism of bleomycin action. *J Antibiot (Tokyo)* 1978;31:1073-6.
66. Dabrowiak JC, Greenaway FT, Santillo FS, Crooke ST. The iron complexes of bleomycin and talisomycin. *Biochem Biophys Res Commun* 1979;91:721-9.
67. Lowry JW. Bleomycin : clinical, biochemical and biological aspects. Berlin : Springer-Verlag, 1979:184.
68. Grollman AP, Takeshita M. Interactions of bleomycin with DNA. In : Weber G, ed. *Advances in enzyme regulation*. Oxford: Pergamon Press, 1980:67-83.
69. Suguira Y, Kikuchi T. Formation of superoxide and hydroxy radicals in iron (II) -bleomycin-oxygen system : electron spin resonance detection by spin trapping. *J Antibiot (Tokyo)* 1978;31:1310-2.
70. Suzuki H, Nagai K, Yamaki H, Umezawa H. Mechanism of action of bleomycin. Studies with the growing culture of bacterial and tumor cells. *J Antibiot (Tokyo)* 1968;21:379-86.
71. Haidle CW. Fragmentation of deoxyribonucleic acid by bleomycin. *Mol Pharmacol* 1971;7:645-52.
72. Takeshita M, Grollman AP, Ohtsubo E, Ohtsubo H. Interaction of bleomycin with DNA. *Proc Natl Acad Sci USA* 1978;75:5983-7.
73. Sausville EA, Peisach J, Horwitz SB. A role for ferrous iron and oxygen in the degradation of DNA by bleomycin. *Biochem Biophys Res Commun* 1976;73:814-22.
74. Sausville EA, Peisach J, Horwitz SB. Effects of chelating agents and metal ions on the degradation of DNA by bleomycin. *Biochemistry* 1978;17:2740-6.
75. Takahashi K, Yoshioka O, Matsuda A, Umezawa H. Intracellular reduction of the cupric ion of bleomycin copper complex and transfer of the cuprous ion to a cellular protein. *J Antibiot (Tokyo)* 1977;30:861-9.
76. Crooke ST. Antitumor antibiotic II: actinomycin D, bleomycin, mitomycin C and other antibiotics. In : Chabner BA, Pinedo HM, eds. *The cancer pharmacology annual*. Amsterdam: Excerpta Medica, 1983:69-79.
77. Lin PS, Kwock L, Hefter K, Misslbeck G. Effects of iron, copper, cobalt and their chelations on the cytotoxicity of bleomycin. *Cancer Res* 1983;43:1049-53.
78. Ehrenfeld GM, Rodrigues LO, Hecht SM, Chang C, Basus UJ, Oppenheimer NJ. Copper (I)-bleomycin: a structurally unique complex that mediates oxidative DNA strand scission. *Biochemistry* 1985;24:81-92.
79. Ayusawa D, Iwata K, Seno T. Unusual sensitivity to bleomycin and joint resistance to 9- β -D-arabionofurano-syladenine and 1- β -D-arabinofurano-syleytosine of mouse FM 3A cell mutants with altered ribonucleotide reductase and thymidase synthase. *Cancer Res* 1983;43:814-8.
80. Muller WEG, Yamazaki Z, Breter H-J, Zahn RK. Action of bleomycin on DNA and RNA. *Eur J Biochem* 1972;31:518-28.
81. Ono T, Miyaki M, Taguchi T, Ohashi M. Actions of bleomycin on DNA ligase and polymerases. *Prog Biochem Pharmacol* 1976;11:48-58.
82. Caputo A. Importance of experimental data for the improvement of the therapeutic effect of bleomycin. *Prog Biochem Pharmacol* 1976;11:2-17.
83. Crooke ST. Bleomycin : a brief review. In : Carter SK, Crooke ST, Umezawa H, eds. *Bleomycin : current status and new developments*. New York: Academic Press, 1978.
84. Lloyd RS, Haidle CW, Roberson DL. Noncovalent intermolecular crosslinks are produced by bleomycin reaction with duplex DNA. *Proc Natl Acad Sci USA* 1979;76:2674-8.
85. Meyn RE, Corry PM, Fletcher SE, Demetriades M. Thermal enhancement of DNA strand breakage in mammalian cells treated with bleomycin. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1979;5:1487-9.
86. Kimler BF. The effect of bleomycin and irradiation on G₂ progression. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1979;5:1523-6.
87. Strong JE, Crooke ST. DNA breakage by talisomycin. *Cancer Res* 1978;38:3322-6.
88. Mizuno S. Ethanol-induced cell sensitization to bleomycin cytotoxicity and the inhibition of recovery from potentially lethal damage. *Cancer Res* 1981;41:4111-4.
89. Umezawa H, Hori S, Sawa T, Yoshioka T, Takeuchi T. A bleomycin-inactivating enzyme in mouse liver.

- J Antibiot (Tokyo) 1974;27:419-24.
90. Umezawa H. Bleomycin : fundamental and clinical studies. Gann Monogr Cancer Res 1976;19:3-36.
91. Umezawa H. Structure and action of bleomycin. Prog Biochem Pharmacol 1976;11:18-27.
92. Umezawa H. Cancer drugs of microbial origin. In : DeVita VT Jr, Busch H, eds. Methods in cancer research, XVI. Cancer drug development. Part A. New York: Academic Press, 1979:43-72.
93. Lazo JS, Boland CJ, Schwartz PE. Bleomycin hydrolase activity and cytotoxicity in human tumors. Cancer Res 1982;42:4026-31.
94. Twentyman PR. Bleomycin-mode of action with particular reference to the cell cycle. Pharmacol Ther 1983;23:417-41.
95. Suguira Y, Muraoka Y, Fujii A, Takita T, Umezawa H. Chemistry of bleomycin. XXIV. Deamino bleomycin from viewpoint of metal coordination and oxygen activation. J Antibiot (Tokyo) 1979;32:756-8.
96. Muraoka Y, Kobayashi H, Fujii A, Kunishima M, Fujii T, Nakayama Y, Takita T, Umezawa H. Chemistry of bleomycin. XVI. Epi-bleomycin. J Antibiot (Tokyo) 1976;29:853-6.
97. Waksman SA, Woodruff HB. Bacteriostatic and bactericidal substances produced by a soil Actinomycetes. Proc Soc Exp Biol Med 1940;45:609-14.
98. Waksman SA. Conference on actinomycins : their potential for cancer chemotherapy. Cancer Chemother Rep 1974;58:1-123.
99. Farber S, Tock R, Sears EM, et al. Advances in chemotherapy of cancer in man. Adv Cancer Res 1956;4:1-71.
100. Farber S. Ciba Foundation Symposium on amino acids and peptides with antimetabolic activity. London:1958:138.
101. Farber S. Waksman conference on actinomycins. Cancer Chemother Rep Part I. 1974;58:1.
102. Brockmann H. Structural differences of the actinomycins and their derivatives. Ann NY Acad Sci 1960;89:323.
103. Brockmann H, Lackner H. Total syntheses von Actinomycin C, (D). Tetrahedron Lett 1964;47:3517.
104. Sobell HM, Jain SC, Sakere TD, Nordman CE. Stereochemistry of actinomycin-DNA binding. Nature 1971;231:200-5.
105. Sobell HM. The stereochemistry of actinomycin binding to DNA and its implications in molecular biology. Prog Nucleic Acid Res Mol Biol 1973; 13:153-90.
106. Berman HM, Young PR. The interaction of intercalating drugs with nucleic acids. Ann Rev Biophys Bioeng 1981;10:87-114.
107. Reich E, Franklin RM, Shatkin AJ, Tatum EL. Action of actinomycin D on animal cells and viruses. Proc Natl Acad Sci USA 1962;48:1238-45.
108. Ross WE, Glaubiger DL, Kohn KW. Quantitative and qualitative aspects of intercalator-induced DNA damage. Biochim Biophys Acta 1979;562:41-50.
109. Routs R, Smith KC. Effects of actinomycin D on cell cycle kinetics the DNA of Chinese hamster and mouse mammary tumor cells cultivated in vitro. Cancer Res 1976;36:3654-8.
110. Goldstein MN, Hamm K, Amrod E. Incorporation of tritiated actinomycin D into drug-sensitive and drug-resistant HeLa cells. Science 1966;151:1555-6.
111. Goldman D, Bowen D, Gewirtz DA. Some considerations in the experimental approach to distinguishing between membrane transport and intracellular disposition of antineoplastic agents, with specific reference to fluorodeoxyuridine, actinomycin D, and methotrexate. Cancer Treat Rep 1981;65 Suppl 3 : 43-56.
112. Wakaki S, Marumo H, Tomioka K, Shimizu G, Kato E, Kamada H, Kudo S, Fujimoto Y. Isolation of new fractions of antitumor mitomycins. Antibiot Chemother 1958;8:228-40.
113. Webb JS, Cosulich DB, Mowat JH, et al. The structures of mitomycin A, B and C and porfiromycin -Part I. J Am Chem Soc 1962;84:3185-7.
114. Webb JS, Cosulich DB, Mowat JH, et al. The structures of mitomycin A, B and C and porfiromycin-Part II. J Am Chem Soc 1962;84: 3187-8.
115. Bachur NR, Gordon SL, Gee RV. A general mechanism for microsomal activation of quinone anticancer agents to free radicals. Cancer Res 1978;38:1745-50.
116. Iyer V, Szybalski W. Mitomycins and porfiromycin : chemical mechanisms of activation and cross-linking of DNA. Science 1961;145:55-8.
117. Lown JW. The molecular mechanism of antitumor action of the mitomycins. In : Carter SK, Crooke ST, eds. Mitomycin C : current status and new developments. New York: Academic Press, 1979.
118. Tomatz M, Mercado CM, Olson J, Chatterjee N. The mode of interaction of mitomycin C with deoxyribonucleic acid and other polynucleotides in vitro. Biochemistry 1974;13:4878-87.
119. Hashimoto Y, Shudo K, Okamoto T. Structures of modified nucleotides isolated from calf thymus DNA alkylated with reductively activated mitomycin C. Tetrahedron Lett 1982;23:677.
120. Kennedy KA, Rochwell S, Sartorelli AC. Preferential activation of mitomycin C to cytotoxic metabolites by hypoxic tumor cells. Cancer Res 1980;40:2356-60.
121. Haskell CM. Drugs used in cancer chemotherapy. In : Haskell CM, ed. Cancer treatment. 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders, 1985:43-106.
122. Crooke ST, Bradner WT. Mitomycin C : a review. Cancer Treat Rev 1976;3:121-39.

123. Reich SD. Clinical pharmacology of mitomycin C. In : Carter SK, Crooke ST, eds. Mitomycin C : current status and new developments. New York: Academic Press, 1979 : 243.
124. Carter SK, Crooke ST. Mitomycin C : current status and new developments. New York: Academic Press, 1979.
125. Symposium. Mitomycin C in clinical oncology. Tokyo: Kyowa Hakko Kogyo, 1981.
126. Beatson GT. On The treatment of inoperable cases of carcinoma of the mamma : suggestions for a new method of treatment with illustrative cases. Lancet 1896;2:104-62.
127. Naame O. Cancer et opotherapie (cancer and glandular therapy). Gazd Hop (Paris) 1921;1:667-72.
128. Engel D. Experimentelle studien uber die beeinflussung des tumor wachstum mit abbauprodukten (Abderhal-denschen Optonen) von endokrinen driisen bei maissen. Z Krebsforsch 1922;19:339-80.
129. Cummings W. The endocrine VS surgery in the treatment of cancer. Clin Med (Chicago) 1924;31:693-6.
130. Cummings W. The endocrine evolution and therapy of cancer. Cancer 1925;2:143-7.
131. Lacassagne A. Apparition de cancers de la mammelle chez la souris male soumise a des injections de folliculine. Compt Rendu Acad Sci (Paris) 1932; 195:630-2.
132. Nathanson JT, Andervont HB. Effect of testosterone propionate on development and growth of mammary carcinoma in female mice. Proc Soc Biol NY 1939;40:421-2.
133. Huggins C, Hodges C. Studies on prostatic cancer. I. The effect of castration, of estrogen and of androgen injections serum phosphates in metastatic carcinoma of the prostate. Cancer Res 1941;1:293-7.
134. Kelly RM, Baker WH. Progestational agents in the treatment of carcinoma of the endometrium. N Eng J Med 1961; 264: 216-22
135. Dougherty TF, White A. Effect of pituitary adrenotropic hormone on lymphoid tissue. Proc Soc Exp Biol Med 1943;53:132-3.
136. Heilman FR, Kendall EC. The influence of 11-dehydro-17-hydroxycorti-costerone (compound E) on the growth of a malignant tumor in the mouse. Endocrinology 1944;34:416-20.
137. Pearson OH, Eliel LP, Rawson RW, Dobriner K, Rhoads C. ACTH and cortisone induced regression of lymphoid tumors in man. Cancer 1949;2:943-5.
138. Pearson OH, Eliel LP, Talbot TR. The use of ACTH and cortisone in neoplastic disease. Bull NY Acad Med 1950;26:235-9.
139. Stickney JM, Heck FJ, Watkins CH. Cortisone and ACTH in the management of leukemia and lymphoblastoma. Mayo Clin Proc 1950;25:488-9.
140. Lupulescu A. Hormones and carcinogenesis. New York: Praeger Publishers, 1983.
141. Ghanadian R. The endocrinology of prostate tumours. Lancaster : MTP Press, 1982.
142. Fischer DS. Chemotherapy : an introduction. In : Fischer DS, Marsh JC, eds. Cancer therapy. Boston: GK Hall Medical Publishers, 1982:205-49.
143. McGuire WL. Steroid receptors in human breast cancer. Cancer Res 1978;38:4289-91.
144. Chan L, O'Malley RW. Steroid hormone action : recent advances. Ann Intern Med-Part I. 1978;89:694-701.
145. Lippman ME, Yarbrow GK, Leventhal BG. Clinical implications of glucocorticoid receptors in human leukemia. Cancer Res 1978;38:4251-6.
146. Lippman ME, Eil C. Steroid therapy of cancer. In : Chabner BA, ed. Pharmacologic principles of cancer treatment. Philadelphia, WB Saunders, 1982;132-82.
147. Rosenberg B, Van Camp L, Krigas T. Inhibition of cell division in *Escherichia coli* by electrolysis products from a platinum electrode. Nature 1965;205:698-9.
148. Rosenberg B, Van Camp L, Grimley EB, Thomson AJ. The inhibition of growth or cell division in *Escherichia coli* by different ionic species of platinum (IV) complexes. J. Biol Chem 1967;242:1347-52.
149. Rosenberg B, Van Camp L, Trosko JE, Mansour VH. Platinum compounds : a new class of potent antitumor agents. Nature 1969;222:385-6.
150. Kociba RJ, Sleight SD, Rosenberg B. Inhibition of Dunning ascitic leukemia and Walker 256 carcinosarcoma with cis-diamminedichloroplatinum (NSC 119875). Cancer Chemother Rep 1970;54:325-8.
151. Howle JA, Gale GR. Cis-dichlorodiammineplatinum (II) : persistent and selective inhibition of deoxyribonucleic acid synthesis in vivo. Biochem Pharmacol 1970;19:2757-62.
152. Rosenberg B. Platinum coordination complexes in cancer chemotherapy. Naturwissenschaften 1973;60:399-406.
153. Hill JM, Loeb E, MacLellan A, et al. Clinical studies of platinum coordination compounds in the treatment of various malignant diseases. Cancer Chemother Rep 1975;59:647-59.
154. Zwellung LA, Kohn KW. Mechanism of action of cis-dichlorodiammineplatinum (II). Cancer Treat Rep 1979;63:1439-44.
155. Scovell WM, O'Connor T. Interaction of aquated cis-[(NH₃)₂ Pt^{II}] with nucleic acid constituents. I. Ribonucleosides. J Am Chem Soc 1977;99:120-6.

156. Filipski J, Kohn KW, Bonner WM. The nature of inactivating lesions produced by platinum (II) complexes in phage DNA. *Chem-Biol Interact* 1980;32:321-30.
157. Filipski J, Kohn KW, Prather R, Bonner WM. Thiourea reverse crosslinks and restores biological activity in DNA treated with dichloro-diamminoplatinum (II). *Science* 1979;204:181-3.
158. Burchenal JH, Kalaher K, Dew K, Lokys L, Gale G. Studies of cross-resistance, synergistic combination and blocking activity of platinum derivatives. *Biochimie* 1978;60:961-5.
159. Drewinko B, Barlogie B. Survival and cycle-progression delay of human lymphoma cells in vitro exposed to VP16-213. *Cancer Treat Rep* 1976;60:1295-306.
160. Fravel HNA, Roberts JJ. G₁ phase Chinese hamster V79-379A cells are inherently more sensitive to platinum bound to their DNA than mid S phase or asynchronously treated cells. *Biochem Pharmacol* 1979;28:1575-80.
161. Zwelling LA, Kohn KW, Ross WE, Ewig RAG, Anderson T. Kinetics of formation and disappearance of a DNA cross-linking effect in mouse leukemia L 1210 cells treated with cis-and trans-diaminedichloroplatinum (II). *Cancer Res* 1978;38:1762-8.
162. Munchausen LL, Kahn RO. Biologic and chemical effects of cis-dichlorodiammineplatinum (II) (NSC-119875) on DNA. *Cancer Chemother Rep* 1975;59:643-6.
163. Cohen GL, Bauer WR, Barton JK, Lippard SJ. Binding of cis-and trans-dichlorodiammineplatinum (II) to DNA : evidence for unwinding and shortening of the double helix. *Science* 1979;203:1014-6.
164. Roberts JJ, Fravel HNA. Repair of cis-platinum (II) diamine dichloride-induced DNA damage and cell sensitivity. In : Prestayko AW, Crooke ST, Carter SK, eds. *Cisplatin*. New York: Academic Press, 1980.
165. Meyn RE, Jenkins SF, Thompson LH. Defective removal of DNA crosslinks in a repair-deficient mutant of Chinese hamster cells. *Cancer Res* 1982;42:3106-10.
166. Borch RF, Bodenner DL, Katz JC. Diethylthiocarbamate and cis-platinum toxicity. In : Hacker MP, Douple EB, Krakoff IH, eds. *Platinum coordination complexes in cancer therapy*. Boston: Martinus Nijhoff, 1984:154-64.
167. Kidd JG. Regression of transplanted lymphomas induced in vivo by means of normal guinea pig serum. I. Course of transplanted cancers of various kinds in mice and rats given guinea pig serum, horse serum, or rabbit serum. *J Exp Med* 1953;98:565-81.
168. Broome JD. Evidence that the L-asparaginase of guinea pig serum is responsible for its antilymphoma effects. I. Properties of the L-asparaginase of guinea pig serum in relation to those of the antilymphoma substance. *J Exp Med* 1963;118:99-120.
169. Hill JM, Loeb E, MacLellan A, et al. Response to highly purified L-asparaginase during therapy of acute leukemia. *Cancer Res* 1969;29:1574.
170. Capizzi RL, Bertino JR, Handschumacher RE. L-asparaginase. *Ann Rev Med* 1970;21:433.
171. Cooney DA, Rosenbluth RJ. Enzymes as therapeutic agents. *Adv Pharmacol Chemother* 1975;12:185.
172. Holcenberg JS, Roberts J. Enzymes as drugs. *Ann Rev Pharmacol* 1977;17:97.
173. Broome JD. L-Asparaginase : discovery and development as a tumor-inhibitory agent. *Cancer Treat Rep* 1981;65 Suppl 4:111-4.
174. Capizzi RL, Handschumacher RE. Asparaginase. In : Holland JF, Frei E III, eds. *Cancer medicine*. 2nd ed. Philadelphia: Lea & Febiger, 1982:920-32.
175. Onama T, Holland JF, Meyer P. *Erwinia carotovora* asparaginase in patients with prior anaphylaxis to asparaginase from *E. coli*. *Cancer* 1972;30:376-81.
176. Hrushesky WJ, Slavik M, Penta J, et al. The "other" asparaginase. *Med Pediatr Oncol* 1976;2:441-2.
177. Bollag W. The tumor-inhibitory effects of the methylhydrazine derivative Ro 4-6467/1 (NSC-77213). *Cancer Chemother Rep* 1963;33:1-4.
178. Weinkam RJ, Shiba DA. Metabolic activation of procarbazine. *Life Sci* 1978;22:937-45.
179. Reed DJ. Procarbazine. In : Sartorelli AC, Johns DG, eds. *Antineoplastic and immunosuppressive agents*. Berlin: Springer-Verlag, 1975.
180. McEvoy GK. *American Hospital Formulary Service : Drug Information 86*. Bethesda, American Society of Hospital Pharmacists Inc, 1986.
181. Martz F, Straw JA. Treatment with o, p-DDD (mitotane) decreased cytochrome P-450, heme, and microsomal protein content in the dog adrenal cortex in vivo. *Res Commun Chem Pathol Pharmacol* 1976;13:83-92.
182. Wortsman J, Soler NG. Mitotane-spirolactone antagonism in Cushing's syndrome. *JAMA* 1977; 238:2527-9.
183. Rosenthal F, Wislicki L, Kollek L. Über die Beziehungen von schwersten Blutgiften zu Abbauprodukten des Eiweisses, *Klin Wochenschr* 1928;7:972.
184. Tarnowski GS, Stock CC. Chemotherapy studies on the RC and S790 mouse mammary carcinomas. *Cancer Res* 1985;18:1-45.

185. Stearns B, Losee KA, Berstein J. Hydroxyurea. A new type of potential antitumor agent. *J Med Chem* 1963;6:201.
186. Thurman WG, Bloedow C, Howe CD, et al. A phase I study of hydroxyurea. *Cancer Chemother Rep* 1963;29:103-7.
187. Agrawal KC, Sartorelli AC. α -(N)-Heterocyclic carboxaldehyde thiosemicarbazones, In : Sartorelli AC, Johns DG, eds. Antineoplastic and immunosuppressive agents. Berlin: Springer-Verlag, 1975: 793-807.
188. Przybyszewski WM, Malec J. Protection against hydroxyurea-induced cytotoxic effects in L5178Y cells by free radical scavengers. *Cancer Lett* 1982;17:223-8.
189. Worzalla JF, Kaima BD, Johnson BM, Ramirez G, Bryan ST. N-Demethylation of the antineoplastic agent hexamethylmelamine by rats and man. *Cancer Res* 1972;33:2810-5.
190. Lake LM, Grunden EE, Johnson BM. Toxicity and antitumor activity of hexamethylmelamine and its N-demethylated metabolites in mice with transplantable tumors. *Cancer Res* 1975;35:2858-63.
191. Ruddy CJ, Connors TA, Nguyen-Hoang-Nam, Do-Cao-Thang, Hoellinger H. In vivo studies with hexamethylmelamine. *Eur J Cancer* 1978;14:713-20.