

抗癌药物对人体的致癌性

Riech K (西德, 格尔森基兴市, 圣约瑟夫医院肿瘤学科)

自抗癌药物投入使用以来, 引起二次癌变的报道不断增多。随着新的化学抗癌物的数量、品种及效能的增加和它们所产生的缓解期延长, 对它们可能致癌的性质及程度进行评定也日趋重要。根据在人和实验动物体内的药-癌关系把可能在人体内致癌的药物按Hoover和Fraumeni的建议分成四类: (1)动物体内有致癌性并和人的致癌有关(如某些烷化剂); (2)实验动物有致癌性, 但尚未在人体内证实(如甲基苯胂); (3)实验动物有致癌性, 尚未对体内估价; (4)实验动物没有致癌性(如抗代谢物), 在人体无致癌性或尚未观察到。鉴定

抗癌药物的致癌性主要是通过对实验动物的研究和临床上再发性肿瘤的病人或用抗癌药物治疗的非恶性病人的观察。对手术和/或放疗(RT)后长期化疗(CT)的病人进行随机对照的辅助性研究, 可得到更好的理解。最近有报道在恶性淋巴瘤、多发性骨髓瘤、乳房癌和卵巢癌变肿瘤中抗癌药物引起再发性肿瘤的危险性较大, 引起了极大的关注(表1), 但该资料只是来源于叙述抗癌药物治疗恶性疾病的个例报道, 它们是否直接和所见的继发性肿瘤有关尚未解决。本文试图从和抗癌药物致癌性有关的文献里选取新的资料进行分析。

表1 与治疗原发性肿瘤有关的再发性肿瘤或白血病的恶变情况

原发情况	主要再发性肿瘤
何杰金氏病	急性非淋巴细胞性白血病 (ANLL)
非何杰金氏淋巴瘤	实体瘤
	急性白血病
多发性骨髓瘤	急性白血病
	急性白血病
乳房癌和卵巢癌	急性白血病
	急性白血病 } 大多是ANLL

一、抗癌药物对人体的致癌性

抗癌药物也可致癌, 在上个世纪就十分清楚。砷剂是第一个发现对人有致癌作用的抗癌药物, Thiede专研究尸解的真性红细胞增多的病人发现Chloronaphazine能导致膀胱癌, 其致癌作用呈剂量依赖性。最近发现环磷酰胺能使膀胱癌发病率增加约9倍, 这也可能和所用剂量有关, 这种增加是在19,082例用环磷酰胺治疗的非泌尿道上皮癌的病人观察到的。烷化剂类的致癌性如环磷酰胺并非不可预测的, 因为即使在芥子气已

发现有这种致癌性。大量文献报道用过环磷酰胺后可引起膀胱癌和肾盂癌。其它抗癌药物也发现有致癌作用, 这种不良作用多半在药物引入临床后5到15年之间得到证实, 表2将所遇到的再发性肿瘤进行更详细的分类。

二、抗癌药物在非恶性疾病中的致癌性

用抗癌药物治疗顽固性非恶性疾病时, 要注意权衡利弊, 充分考虑到抗癌药物包括致癌作用在内的各种副作用对疾病的影响, 并且与不用抗癌药物时的情况相比较。环磷

药 物	主要恶性表现
I 单个药物	
硫唑嘌呤	恶性淋巴瘤 网状细胞肉瘤 皮肤癌
马利兰	急性白血病 (ANLL, ALL)
苯丁酸氮芥	乳房癌 肺 癌 急性白血病
环磷酰胺	膀胱癌 网状细胞肉瘤 急性白血病
苯丙氨酸氮芥	急性白血病
甲氨喋呤	皮肤癌
噻替派	急性白血病
环己亚硝脲 (CCNU)	ANLL
己烯雌酚	阴道癌 (子代) 子宫内膜癌 (口腔癌)
II 联合疗法	
COPP MOPP	急性白血病 (低发病率)
+放疗	急性白血病 (高发病率)

缩写: ANLL, 急性非淋巴细胞白血病; ALL, 急性淋巴细胞性白血病; COPP, 环磷酰胺+长春新碱+强的松+甲基苄胍; MOPP, 氮芥+长春新碱+强的松+甲基苄胍。

酰胺、苯丙氨酸氮芥、硫唑嘌呤和苯丁酸氮芥等药物主要用为免疫抑制以及用于慢性非恶性疾病 (有时也用抗癌药治疗)。这些药物引起的远期并发症已有全面综述, 但多数都是个例报道。不过在牛皮癣、系统性红斑狼疮 (SLE) 或类风湿性关节炎等疾病中恶变发生率是高的, 而在免疫缺陷情况下淋巴瘤和白血病的发病率也较高。许多人报道了接受肾移植患者的恶变, 还有病例报道了在慢性肾病 (包括肾小球肾炎)、牛皮癣、皮炎、红斑狼疮、类风湿性关节炎、结节性动脉周围炎、溃疡性结肠炎、慢性肝病、多发性硬化、特发性血小板减少性紫癜、苯丙氨酸氮芥和苯丁酸氮芥治疗后的冷凝集综合症、Wegener's 肉芽肿病、淀粉样变性和重症肌无力等疾病中的恶变情况。然而更能说明问题的还是那些提供发病率的文章。非恶性

情况下的恶变方式总结于表 3。

对于牛皮癣, 根据二组分别使用小剂量和大剂量的氨喋呤 (氨甲喋呤) 的报道, 恶变率和所用剂量成比例。但 Bailin 认为他的研究组中的恶变率较高 (包括 6 例皮肤癌在内的 13 例恶变) 并不能反映该药具有致癌性, 而要认识到牛皮癣本身就是一种癌前状态。另外一报道在 1,650 例用 MTX 治疗的牛皮癣患者中也发现了相近的恶变数。从这些研究中似乎很难表明 MTX 在治疗牛皮癣的常用量时就具有致癌危险性。另外在动物模型上还未有报道 MTX 具有致癌性。

在 3 组胶原性疾病和类风湿性关节炎患者中, 应用烷化剂和鬼臼树脂衍生物 (SP-I 和 SP-G) 可使恶变危险性增高, 主要是急性白血病和恶性淋巴瘤。用硫唑嘌呤平均每天每公斤 1.1mg 治疗严重的进行性多发性

表 3

抗癌药物治疗非恶性疾病的恶变情况

原发病	受检病人数	恶变数和率(%)	恶变类型	潜伏期(年)	原发病所用药物	恶变危险性
牛皮癣	171	3(1.76)	2例ALL 1例实体瘤	4~7	低剂量氨喋呤 0.5mg/d总剂量 30~50mg	未增加
牛皮癣	224	13(5.8)	6例皮肤癌	1~5	大剂量MTX(1~5g)	未明显增加
胶原性 疾病	720	无	—	—	烷化剂和鬼臼毒素	未增加
类风湿性 关节炎	400	9(2.3)	5例淋巴瘤, 3例AL,1例 实体瘤	缺	环磷酰胺	增加
类风湿性 关节炎	150	2(1.4)	AL	0~5	硫唑嘌呤 环磷酰胺 苯丙酸氮芥	可能增加

注: AL, 急性白血病

关节炎持续4~9个月, 结果有2例发生了癌变。检查133例非移植性慢性非恶性病患者长期应用环磷酰胺和硫唑嘌呤进行免疫抑制治疗, 发现5例癌症, 硫唑嘌呤的平均时间是1~19年, 环磷酰胺是0~7年。

最惊人的结果是来自于对肾移植患者记录资料的分析。在某些方面肾移植患者是可比的, 因为所有病例的免疫抑制剂都是相同的药物, 即硫唑嘌呤和强的松。美国外科学院关于人体肾移植的材料记录了19,631例肾移植患者, 其中存活超过1年的有10,602例, 恶变率为1.48%。总恶变数是290例, 以皮肤癌和脑肿瘤占多数。Hoover对此详细的分析表明: 恶性淋巴瘤危险性比在年龄和性别配对的人群中所预计的高30倍, 这主要由于网状细胞肉瘤的发病率极高。乳房癌或肺癌等实体瘤的发病率并不太高。Penn研究了3210例器官移植患者发现180例恶变, 净恶变率为5.61%, 其中大多为皮肤和间质性肿瘤。人们可能认为此数字太高, 因为癌症病人接受肾移植后, 101名患者中已出现4例二次恶变。最近英国、澳大利亚和新西兰对肾移植患者的肿瘤发生率进行联合调查发现硫唑嘌呤、环磷酰胺或苯丁酸氮芥应用3个月以上, 非何杰金氏淋巴瘤(NHL)及其它的鳞状细胞皮肤癌和间质性肿瘤的发生率增加60倍, 而作为对照组的1,349例没接受移

植但接受类似免疫抑制治疗的病人, 恶变率虽然也增加, 但较接受移植肾的患者程度较小。表4列出了最近发表的瑞士研究的420个肾移植患者中的恶变情况; 表5列出了接受心脏移植患者的恶变情况。

三、抗癌药物治疗肿瘤病人引来的二次恶变

1. 恶性淋巴瘤中的二次恶变

大多数抗癌药物治疗恶性淋巴瘤后引起的SM以AL和膀胱癌为主。许多作者发现何杰金氏病(HD)的SM也是AL。众所周知即使在没用药物治疗的HD中也可发生AL, 这就使评价药物治疗在该病中的作用较为复杂。在已发现的恶变实体瘤中, 大多数是膀胱癌, 仅有一例为胰腺癌。Rosner和Grunwald分析了文献中发生于HD的74例急性髓细胞性白血病(AML), 他们认为放疗(PT)极为可能是最重要的致癌因素, 而化疗(CT)可能增强它。从表6对HD中的SM加以分析可以得到较为肯定的结论; 表中第一组病人为对照组, 因为他们在加强疗法之前已进行分析。该组恶性淋巴瘤(HD)中SM发生率在0.7%~2.2%之间。通过多中心流行病学研究, Crosby在10,000例HD患者中发现17例急性粒细胞性白血病, 作者认为这是RT所致。Arsenau等发现用RT和辅助CT对HD进行强化疗

表4

肾移植患者的恶变情况

受检病人数	恶变数和率(%)	恶变类型	潜伏期(年)	免疫抑制药物	恶变危险性
1,872	39(2.1)	23例上皮性, 7例间质性	0~5	AP	增加
2,272	58(2.6)	49例上皮性, 9例间质性	0~5	AP	增加, 恶变是多因素的
19,631	290(1.5)	123例皮肤肿瘤, 26例网状细胞肉瘤	0.5~5	AP	网状细胞肉瘤恶变危险性增加
3,210	180(5.6)	皮肤癌, 间质性肿瘤	1~7.5	AP	网状细胞肉瘤恶变危险性增加350倍
3,823	34(4.0)	NHL, 鳞状细胞皮肤癌和间质性肿瘤	未知	AP	增加63倍
101	4(4.0)	3例实体瘤, 1例NHL	0.8~8	抗癌CT	肾移植患者接受器官移植
420	23(5.48)	8例NHL, 15例皮肤癌, 内脏癌	2~6	AP, 抗胸腺细胞血清	增加

AP, 硫唑嘌呤 + 强的松; NHL, 非何杰金氏淋巴瘤; CT, 化学治疗。

表5

接受异体心脏移植患者的恶变情况

受检病人数	恶变数和率(%)	恶变类型	潜伏期(年)	免疫抑制药	恶变危险性
182	18(9.9)	9例NHL, 7例皮肤癌	0.5~2	AP + 抗胸腺细胞球蛋白	增加 增加

法, 淋巴瘤患者中的SM危险性增加了23倍, 以实体瘤为主。而临床肿瘤分期和SM发生率之间没有关系, 但治疗持续得愈久, HD中的SM发生危险性愈大。有些人认为HD中SM发生率高说明HD本身的内在危险因素存在。在9组HD病人中通过统计学分析发现AML发病率增加, 且在很多的病例中还和治疗HD时引入的氮芥(NH₂)有关, 最近用MOPP + RT这种相关性更好。在治疗HD病人中, 非淋巴细胞性白血病发病率为1%, 这比从总体中估计的要高。

Stanford大学的一份包括有1,005例HD病人的材料中, Rosenberg等报道了25例SM, 发生率为2.5%。对于HD的个案治疗, 只接受RT的SM为2.2%而在RT + 辅助CT的341例HD中则为3.1%。一组接受联合疗法的HD病人中AML有6例, 而在另一组仅用CT的病人中仅有一例AML。这也说明了为什么近10年来较之50年之间HD中发生AML的报道急骤增多。在Milano

的一组关于HD中发生SM的研究中, 检查了764例用RT、CT或两者都用的病人, 在开始治疗的10年内, 总的SM发生率为7.3%, 其中急性非淋巴细胞性白血病(AHLL)发生率就占2.4%。实体瘤仅见于RT + 辅助CT或仅RT的病人中。而ANLL则仅发生于MOPP或改良化疗的病人。在已发生AML的216例HD患者中, 75%接受RT及CT两者, 仅15%用CT, 10%用RT。使用ABVD既没有实体瘤也没有急性淋巴细胞性白血病(ALL)发生。Jaquillat等对1,094例作为HD治疗的患者进行回顾性研究发现65例发生恶性并发症, 其中28例为粒细胞性急性白血病, 37例为实体瘤, 这种发生于HD的SM随所用药物不同而异。在接收包括烷化剂在内的联合化疗患者中, AL的危险性特别高。

2. 髓细胞性增生性疾病中的二次恶变
在红细胞增生的患者中, Chloronaphazine对膀胱的致癌性已充分得到证实,

表 6

何杰金氏病患者中的二次恶变发生率

受检 病人数	恶变数和 率(%)	恶变类型	潜伏期	原发病治疗	恶变危险性
2,340	17(0.73) ^a	皮肤癌及各种实体瘤	缺	RT	在淋巴诊断后未增加
1,102	24(2.18)	皮肤癌、实体瘤	缺	大多用RT,(有些联合单个烷化剂化疗)	未评论
1,028	12(1.17)	各种肿瘤、无白血病	缺	无固定疗法	未增加
10,000	17(0.17)	AML	缺	RT	AML增加10倍
1,500	3(0.20)	AL	71.5	单药或联合化疗	未增加
1,095	3(0.27)	AML	0.8~7	RT,单药或联合化疗	未增加
452	14(3.10)	12例实体瘤、2例ALL	0.8~3	RT,MOPP	增加23倍
200	1(0.5)	AML	2	RT,联合化疗	可能增加
800	6(0.75)	AL	75	RT,化疗	未增加
630	12(1.9)	AL	0.8~3.5	MOPP+RT	未明显增加
500	6(1.2)	AML	74	RT,单药或联合化疗	可能增加
341	5(1.7)	AML	2~6	加强RT,MOPP方案	SM率增加
1,029	7(0.68)	AML	2~6	轻度加强RT	SM率降低
232	5(2.16)	3例实体瘤,2例AL	3.6	RT,MOPP,COPP	AL率增加
613	12(1.96)	7例AML,5例实体瘤	0.8~5.1	RT,RT+化疗	RT后SM未增加
764	74(9.7)	实体瘤7.3%, ANLL2.4%	0.2~10	RT RT,MOPP,ABVD	化疗后SM增加 RT加MOPP后增加但 加ABVD不增加
242	5(2.06)	仅考虑NHL	1~4.5	RT+化疗	增加
659	32(4.86)	21例AL, 11例实体瘤	1~10	RT,RT+化疗 化疗	40岁以上患者用联合化 疗恶变性增加

RT,放疗; AML,急性髓细胞性白血病; a,发生于淋巴瘤诊断后; ABVD,阿霉素+长春新碱+博来霉素+氮烯唑胺

苯丁酸氮芥已知能使真性红细胞增生患者的AL发病增加。还有许多报道的主题是关于抗癌药物在多发性骨髓瘤的致癌作用,其中主要的SM是AML。Rosner分析了12例AL和46例其它疾病,其中12例仅经过苯丙酸氮芥治疗,而3例有SM(AML)发生的骨髓瘤患者未用苯丙酸氮芥治疗。Wahl报道了骨髓瘤中发生膀胱癌; Bell报道了发生乳房癌,这些似乎提示骨髓瘤的CT可使SM危险性增高,但他们不能解释这是由于药物本身的内在作用还是由于治疗成功患者的生存期延长使得SM有机会表现,如果病人的生存期足够长,即使不治疗SM也可以发生。在一组自1963年就开始观察的多发性骨髓瘤病人中,急性粒细胞性白血病的发生率比一般人群高100倍,很可能同使用苯丙酸氮芥有

关。最近在Alexanian和Case研究的两组骨髓瘤病人中,使用了几种包括苯丙酸氮芥、强的松龙、环磷酰胺、阿霉素和长春碱在内的五种药物疗法,有效率增加,在总的500例病人中只有1例发生AML。在364例用烷化剂、强的松、亚硝脲治疗的骨髓瘤病人中有14例发生AL。在50个月的观察期,发生AL统计学上的实际危险性迅速增至17.4%,值得注意的是近30年来,骨髓瘤中的SM发生率未明显改变。

四、实体瘤中的二次恶变

关于抗癌药物在各种实体瘤中的致癌性报道也不断增多,尤其在乳房癌和卵巢癌中,最主要的SM是AL,据信自采用各种抗癌药物治疗乳房癌以来更为常见。

1. 乳房癌(表7)

表7

乳房癌病人的二次恶变

受检病人数	SM数和率(%)	SM类型	潜伏期(年)	原发病治疗	恶变危险性
460	32(6.96)	AL,实体的	0~2	术后噻替哌辅助化疗	未增加
260	6(2.31)	3例AML,3例实体瘤	缺	术后LPAM+RT	增加
167	15(9.00)	实体瘤	缺	术后噻替哌辅助化疗	未增加
1,985	83(4.2)	实体瘤,4%白血病0~5	0~5	大多手术治疗,RT	增加
123	5(4.1)	实体瘤		仅手术治疗	未差别
118	5(3.4)	实体瘤		手术+LMF/BCG 术前辅助化疗	前瞻性 研究

乳房癌病人用单药如噻替哌、马利兰、苯丙酸氮芥、苯丁酸氮芥或联合化疗后可发生AL。Rosner综述了24篇有关乳房癌中发生AML的文献,认为即使不用抗癌剂治疗,乳房癌似乎也 and AML 发生率较高有关。在两组对噻替哌或苯丙酸氮芥的研究中,药物仅做为术后辅助治疗。SM发生没有改变,和对照组或术后放疗相比,甚至还少些。Chan等分析了术后随访5~15年的1,265例患者,对照组SM为11.1%,而用噻替哌术后治疗2年的633例病人中SM则为12%,无明显差异。Lerner检查的一组病人SM发生率为2.3%,他认为这是危险性显著增

加,可能是RT和辅助的苯丙酸氮芥联合作用所致。在另一组随机临床研究中分析尸检材料发现术后乳房癌患者用环磷酰胺辅助治疗,和未用辅助化疗或术后RT的病人相比在9年的观察期内,SM发生率未升高。最近研究表明术后噻替哌辅助治疗乳腺癌一年和SM的发生也没有关系。在一组随机前瞻性研究中,用苯丁酸氮芥、甲氨喋呤、5-FU和BCG做为乳腺癌的辅助疗法,对照组(仅手术)SM为4.1%(5/123),而乳房切除+辅助化疗的SM则为3.4%(4/118)。

表8

卵巢癌病人二次恶变

受检病人数	SM数和率(%)	SM类型	潜伏期(年)	原发病治疗	SM危险性
400	2(0.5)	2例ALL	5~7	术后苯丁酸氮芥 辅助治疗	Ⅲ/Ⅳ期潜在 危险性增加
5,455	14(0.26)	AML	0~3.5	苯丁酸氮芥,苯丙酸氮 芥,术后RT	比仅用RT增 加7~8倍
474	4(0.84)	ALL	1~6.5	苯丙酸氮芥 (低和高剂量)	剂量和危险性 增加有关
(1,399) 988	12(1.2)	ANLL	2~7	苯丙酸氮芥 苯丁酸氮芥	经化疗治疗后 增加
401	0	—	—	未化疗	—

药物治疗卵巢癌引起的SM也有报道,所有的SM都是AL包括红细胞性白血病,它们发生于噻替哌、环磷酰胺+噻替哌等药的治疗后,但广泛使用顺氯氨铂对卵巢癌有何远期效应有待观察。表8所示接受苯丁酸氮芥或苯丙酸氮芥治疗的卵巢癌但比RT的病人更易发生SM,AL的发生率分别是0.26%,

2. 卵巢癌(表8)

0.50%和0.84%,且和药物剂量与白血病明显相关。所有白血病都发生于12例用苯丙酸氮芥总剂量>800mg的患者。在另一组研究中5,445例用苯丁酸氮芥和苯丙酸氮芥+RT的可手术的卵巢癌病人中,SM的危险性比6,596例仅用RT治疗的高78倍。

3. 肺癌

在一组用白血福恩辅助治疗的病人中，243例有4例发生AL，潜伏期5~8年，长期应用白血福恩，在其它情况下肺部可发生多种恶变。白血福恩对人类肺组织毒性及可能的致癌作用已有综述。加强化疗后长期生存的小细胞性肺癌中可发生红白血病和其它血液性并发症。

4. 小儿恶性疾病

在168名长期生存的小儿恶性疾病患者中，SM发生率为1.8%，这不能表示危险性增加。一组回顾性研究分析了化疗的15,433例小儿恶性病患者，27年的观察期内仅发生102例SM (0.66%)，其中8人接受放线菌素D+RT，39例仅用RT治疗。将RT+放线菌素D治疗的病人和仅用RT的相比，发生SM的危险性减少7倍，这意味着抗癌药物对RT诱导的癌变有“保护”作用。可以这样认为，RT联合应用对于儿童恶变也不一定增加SM的危险性。仅用CT的360例小儿恶性疾病的长期生存者中，SM为4.17%，未超过估计值。将10个儿童中心提供的资料重新分析发现在近15,000名随访到1979年的儿童中，有113例证实为SM，比人群中通过年龄校正的预计癌发生率大约增加10倍，作者对此尚不能评价此治疗变量为SM的显著危险因素。

五、联合化疗的致癌可能性

有许多报道提出CT+RT，特别是加强疗法可能导致癌变。RT+CT应用于青年的粒细胞性白血病能诱导胰腺癌。环磷酰胺和RT治疗6个月男孩肩膀上窝软组织横纹肌肉瘤，在患儿7岁时似能诱导AL发生。

CT和RT似乎已成为发生AL (SM)的肿瘤患者的主要治疗方式，RT+CT引起SM的危险性增加在HD时证据特别充分。Muggin等指出恶性淋巴瘤的强化治疗和SM危险性增加有关，用RT+CT后，NCI和SWOG治疗的淋巴瘤患者发生SM危险性

分别增加23和29.4倍，而作为弱的治疗方案组发生的SM在NCI病人中为1.6~3.8% (9/390)，在SWOG中为11.9~13.1%，大约有一半增加的SM为AL。值得提及的2例结节性硬化的HD病人，经过4~6年的完全缓解后在原照射区发生了肺癌；一例经过照射的星形细胞瘤患者用甲基苄胍、环己亚硝脲，长春新碱化疗32个月出现HD。还有人报道亚硝脲类治疗脑肿瘤后发生AL，RT+CT治疗睾丸精原细胞瘤后很快发生AML。

总结

本文综述表明：

(1) 抗癌药物几乎全可能具有致癌性。

(2) 苯丙酸氮芥、苯丁酸氮芥和环磷酰胺等烷化剂引起的二次恶变发生率似乎最高。

(3) 发生于抗癌药物治疗后二次恶变几乎都是急性白血病。

(4) 影响抗癌药物的致癌性的条件。为(a)药物的致癌能力；(b)长期应用；(c)使用的总剂量和(d)病人的长期生存。

(5) 放疗和化疗似乎在恶性淋巴瘤有最大的致癌可能性。

(6) 免疫抑制剂作为辅致癌因素的作用很难估计，尽管用抗癌药物进行免疫抑制的移植病人发生网状细胞肉瘤的危险性较高，但并非实体瘤，同时也没有证据表明免疫抑制和致癌直接有关。

(7) 如果加强化疗方案具有明显的治疗作用，没有理由因为这些药物可能具有致癌性而放弃使用。

(参考文献235篇略)

[Cancer Treatment Review《癌症治疗评论》，(11): 39~67, 1984 (英文)]

陈 关节译 潘启超校 张紫洞审