

前言: 進入 21 世紀的今天，癌症已蟬聯 20 年的國人十大死因的榜首，於是近年來抗癌藥品的研究與發展，格外引人注目，對於全世界的癌症病患而言，可算是一個重建 希望的年代。由於全世界新藥不斷的研發上市，而我國衛生署也陸續核准通過了許多臨床抗癌新藥。其中較具有代表性的藥品有：屬 Taxanes 類的 Paclitaxel(太平洋紫杉醇)及 Docetaxel(歐洲紫杉醇)，對卵巢癌、乳癌及肺癌具有相當的療效。之後、相繼上市的有 Gemcitabine 能有效對抗肺癌及胰臟癌。 Vinorelbine 對肺癌、乳癌之療效也不錯。至於用來治療大腸結腸癌之新藥發展，也有所突破。如：Irinotecan、Oxaliplatin 等。最近利用生物製劑來治療癌症，已是繼外科手術、放射治療、甚至化學治療後，最有利的治療武器。第一個用於治療癌症的單株抗體為 Trastuzumab，它主要是針對 Her-2/neu 基因過度表現之乳癌的生物療法。故抗癌藥品研發至今，生物療法可能成為癌症治療的主軸，也能為癌症病患提供最有效且副作用最少的治療。

**Taxanes 類的 Paclitaxel 及 Docetaxel 1.作用方式及臨床應用：** Taxanes 類的 paclitaxel 及 docetaxel，其作用機轉都是作用在細胞進行有絲分裂時，促進 tubulin dimer 聚合成微小管，同時抑制微小管去聚合作用，而穩定微小管，使細胞有絲分裂無法正常進行，進而導致細胞死亡。目前 paclitaxel 經美國食品藥物管理局證實，對乳癌、卵巢癌、甚至肺癌在臨床上皆有相當的療效。有報告指出，在其化學治療失敗的卵巢癌患者，使用 paclitaxel 可達到 30% 的反應率。對於未接受過化學治療的晚期卵巢癌患者，合併使用 paclitaxel 與鉑製劑為主之化學治療(如：cisplatin、carboplastin)，其反應率可高達 77%，因此 paclitaxel 與 cisplatin 或 carboplastin 的合併使用，已成為第一線治療晚期卵巢癌的標準療法(1)。至於 docetaxel 其經衛生署核准的適應症有乳癌，特別是指局部 晚期或轉移性，且經 anthracycline 為主的化學治療失敗之第二線用藥，及治療以含鉑製劑之化學療法失敗的局部晚期或轉移性非小細胞肺癌的病患。根據臨床研究報告指出，包含 134 位轉移性乳癌之病患，以 anthracycline 為主的治療療程無效或復發，其接受 docetaxel 100mg/m<sup>2</sup> 之治療，其總反應率為 47% 而存活期中數為 7 個月(2,3)。另一研究報告針對局部晚期或轉移性非小細胞肺癌的病患，其曾對含鉑製劑之化學療法失敗者，再使用 docetaxel 還可以產生約 20% 的反應率，存活期中數為 9 個月(4,5)。綜合上述，Taxanes 類的 paclitaxel 及 docetaxel 新藥問世，的確大幅提高病患的存活率。

**2.Taxanes 類常見的副作用：** Paclitaxel 含有 polyoxyethylated castor oil(cremophor EL)的賦形劑，來當成稀釋溶液，所以約有 40% 以上的病人會發生與組織胺有關的過敏反應，其中有 75% 的病人是發生在注射第一個劑量之 10 分鐘內產生。如果在注射前給予類固醇的前處理藥物，即可避免此反應發生。嗜中性白血球減少症發生率高於 90%，而且是與劑量的大小有關。其最低點的發生時間為投藥後第 8 天至 11 天，在第 21 天可恢復。亦可藉由投予 G-CSF 來 減低此毒性。掉髮的發生率高達 82.9%，屬可逆性。通常發生在治療後 14 至 21 天，在治療 5 到 7 個療程後可再生，一般可用冷卻頭皮等方式來有效降低禿髮 的嚴重程度。至於在腸胃道方面，可能發生輕微至中等程度的噁心(40%)、嘔吐(25%)、腹瀉(39%)，反應嚴重者低於 5%。神經毒性成了 paclitaxel 主要的副作用，周邊神經病變發生在 60% 以上的病人。體液滯留與 docetaxel 之累積劑量有關，通常發生在數個療程之後。建議服用口服類固醇藥物之後，只有 1.6% 的病患因體液滯留而停止治療(6)。

**Gemcitabine 的臨床應用與副作用：** Gemcitabine 經衛生署核准的適應症為非小細胞肺癌之第一線用藥。此藥物可單獨使用或與 cisplatin 併用來治療無法手術之局部晚期、或有轉移之非小細胞肺癌、及治療局部惡化性或有轉移之胰臟癌。Gemcitabine 具有細胞週期專一性，其主要的作用機轉是殺死正進行 DNA 合成(S 期)的細胞，同時經由 G1/S 交接期來阻斷細胞的進化。由於 Gemcitabine 特有的作用機轉，使它發揮

優異的臨床效果和極易控制的副作用。在單獨使用 Gemcitabine 的臨床試驗中顯示，以 28 天為一週期，每一週期的第 1、8、15 天給予 Gemcitabine 800 至 1250mg/m<sup>2</sup>，對晚期非小細胞肺癌有 20~26% 的反應率，存活期中數值為 7 至 9.4 個月。gemcitabine 併用 cisplatin 對晚期非小細胞肺癌有 30~60% 的反應率，存活期中數則提高為 8.7 至 12 個月(7,8)。gemcitabine 的副作用，整體而言，毒性極低，主要為骨髓抑制作用，此作用與劑量大小有關。但只有小於 1% 的病患因貧血，白血球過低而停藥。至於其他常見的副作用：如噁心、嘔吐，通常為輕微至中等程度，腹瀉(19%)、掉髮(15%)、類感冒症候群(20%)等，比起其他抗癌藥，其副作用的毒性相對較輕微。

**Irinotecan 的臨床應用與副作用：** Irinotecan 屬於細胞抑制性的 topoisomerase I 抑制劑，topoisomerase I 是促進 DNA 複製和轉錄的酵素。而 irinotecan 的抗癌機轉是與 topoisomerase I 結合，導致 DNA 無法複製，而造成細胞死亡。Irinotecan 的適應症是轉移性大腸直腸癌之第二線用藥。但自民國 90 年 10 月 1 日起，由衛生署核准為第一線用藥。主要理由是由於臨床研究數據顯示 (編號：campto #303 study)：其包含 387 位病患，其中 199 位病患給予 irinotecan 併用 fluorouracil 加 leucovorin，其餘 188 位病患僅 給予 fluorouracil 加 leucovorin，結果顯示：給予 irinotecan 這組的病患，其反應率及存活期都明顯比僅用 fluorouracil 併用 leucovorin 的這組效果來得好。分別為 49%：31%；17.4 個月：14.1 個月，於是 irinotecan 併用 fluorouracil 加 leucovorin 應該被視為轉移性大腸直腸癌之第一線的標準療法(9)。

**關於 irinotecan 常見的副作用有：**延遲性腹瀉(88%)，一般發生在投予 24 小時後至下一治療週期開始之前。病患一旦發生腹瀉，應儘快告知醫師，並立即開始給予適當的治療。目前治療的方式為立即服用高劑量的 loperamide 4mg，然後每 2 小時服用 2mg，不得連續治療超過 48 小時。急性膽鹼性症候群(83%)發生於給藥時、或給藥後 24 小時，其主要症狀為早期腹瀉、盜汗、瞳孔縮小及唾液增加等，在臨床上應當給予 atropine sulfate 0.25mg 或 scopolamine 來預防。至於其他副作用有噁心、嘔吐(70%至 80%)、疲倦(76%)、掉髮(53%)等。

**生物製劑 Trastuzumab 1. 臨床應用：** Trastuzumab ( Herceptin R<sup>o</sup>) 是第一個源自 DNA 基因重組人類化的單株抗體，也是目前最熱門的乳癌治療劑。此抗體可以對抗一種叫做 HER-2/neu 的抗原，而 HER-2/neu 基因是可貫通細胞膜的受器蛋白。其結構類似上皮生長因子，可藉由免疫化學組織方法，分子生物學等方法來檢查。根據研究指出：在轉移性乳癌的病患，他們的癌細胞有 25-30% 有 HER-2/neu 基因過度表現的現象。而 HER-2/neu 基因的過度表現被認為與腫瘤的侵犯與轉移 及預後較差有關。而 trastuzumab 的適應症可單獨使用於癌細胞上有過度 HER-2/neu 基因表現、或曾接受過一次以上化學治療之轉移性乳癌病人。在一臨床研究報告中：包含 222 位病患單獨使用 trastuzumab 來治療，其整體反應率為 15%，其中有 8 位病患癌細胞完全消失，12 位病患的癌細胞消失超過一半，其反應期中數值為 9.1 個月。存活期中數值為 13 個月，所以此臨床研究認為 trastuzumab 可以用來治療 HER-2/neu 基因 過度表現的轉移性乳癌病患(10)。

**2. 常見的副作用：** Trastuzumab 的副作用包括輕微的噁心(33%)、嘔吐(23%)、發燒(36%)或骨頭疼痛(47%)，但令人較顧慮的毒性為心室功能障礙與充血性心衰竭 (<5%)，在這些心室功能受損的病人中，都是原來就有心臟病或已經接受相當多劑量的 adriamycin 的病人。因此，在接受 trastuzumab 治療的病人要審慎監測心毒性。至於在血液毒性與掉髮方面之副作用，相較其他化學治療藥物，trastuzumab 的確很少發生，這 是它的優點(11)。

**結語：** 抗癌藥品隨著生物製劑的研發，相信一定能為癌症病患帶來一線重建的希望，並能提供患者最有效且副作用最少的治療。不僅大大提升醫療品質，就連病患的生活品質也獲得大幅改善，這也是新藥研發的精神與目標。 參考資料: 1. Donehower RC, et al : Overview

of Taxol in USA . *Cancer Treat Rev.* 1993 ; 19 : 63-78. 2.Klaassen U et al , *Onkologie* , 1994 , 17 , 86-90 . 3.Leonard R C F , Rodger A and Dixon J M, *Br Med J*, 1994 , 309 , 1501-1504 . 4.Chandra P . Belani , *Seminars in oncology* , 1998 , 25 (3) , Suppl 8 (June ) , 10-14.5.James R . Rigas , *Seminars in oncology* , 1998 , 25 ( 3) , Suppl 8 (June ),5-9. 6.Francis P , Schneider J , Hann L et al ,*J Clin Oncol* , 1994 , 12 , 2301-2308 . 7.Crino L et al , *J Clin Oncol* 1999 ; 17 : 3522-3530. 8.Sandler A et al. *J Clin Oncol* 2000 ; 18: 122-130. 9.JY Douillard , D Cunningham , A D Roth , M Navarro , R D James , P Karasek , P Jandik , T Iveson ,J Carmichael , M Alakl , G Gruia , L Awad , P Rougier . Irinotecan combined with fluououracil compared With fluououracil alone as first-line treatment for metastatic colorectal cancer ; a multicentre randomised Trial . *Lancet* 2000 ; 355: 1041-1047. 10.Cobleigh MA et al : Multinational study of the efficacy and safety of humanized anti-HER2 monoclonal Antibody in women who have HER2- overexpressing metastatic breast cancer that has progressed after Chemotherapy for metastatic disease. *J Clin Oncol* 17 : 2639 ,1999. 11.Treish I et al : Pharmacology and therapeutic use of trastuzumab in breast cancer . *Am J Health —Syst Pharm* 57 : 2063, 2000. 12.Dominic A. Solimando, Jr, MA, Linda R. Bressler, Pharm D, Polly E. Kintzel, Pharm D, Mark C, Pharm D.*Drug information handbook for oncology*. 2nd ed. 2000-2001.