

美國住院醫師訓練包括CPC lecture, Tumor conference, Mortality conference, Ground round 以及每天 Bedside teaching conversation, 像下列以某項特定題目的討論, 天天都有, 弟想提出作為參考。

乳房癌的病發率佔美國婦人癌症第一位, 據統計每 15 人有 1 人會長出乳癌, 而每 17 人有一人因乳癌而死, 因此醫界上下不遺餘力的研究發展, 期能找出新方, 以便對症下藥。固然“早期診斷, 早期治療”仍是金科玉律, 對於轉移性病例的療法也日新月异, 尤其 1973 年 Dr. Jensen 始作俑者, 發現約 30% cancer cell 含有 estrogen binding protein (Estrogen receptor)——(以下簡稱 E.R.) 後更有新的看法。此文想談談轉移性乳癌的療法, 一般承認為二: 一、

Endocrine therapy (包括 endocrine ablative procedure 和 pharmacologic Hormone therapy), 二、Chemotherapy。茲以三位醫師的討論來澄清最新的概念 (人名為杜撰)。

Dr. Cone (Intern): 早, Dr. Marks, 我們有位轉移性乳癌病人入院, 打算明天提出 tumor conference 不過不知 endocrine ablative procedure 或 high dose estrogen 較適合治療?

Dr. Tsai (Resident): 我們如何決定 estrogen-dependent 或 prolactin-dependent? 用 Combined chemotherapy 或 endocrine therapy?

Dr. Marks (Chief Oncologist): 這不是一兩句話可以解決的, 走吧, 我們去討論室談談。

轉移性乳癌 治療法的探討

敬請校友 蔡榮甲 賜教

幾分鐘後討論室裏

一、Endocrine ablative therapy

Dr. Marks: 首先, 在考慮 estrogen-dependent 之前, 我建議用另一較廣義的名詞——Hormone dependent 作為表示乳癌接受 endocrine ablative procedure 後, 開始退化者。因動物實驗證明, prolactin 乃是主要 cancer cell 的刺激素。然而癌細胞必須有 estrogen-mediated function, prolactin 才能大施所為。

Dr. Tsai: 那麼是否切除 pituitary 移去 prolactin, 切除 ovary 移去 estrogen 都作用在干擾細胞的 prolactin-stimulated growth?

Dr. Marks: 對極了, 不過正確的相關生物化學反應有待進一步研究。

Dr. Cone: 又怎樣解釋 adrenalectomy, 是否表示 glucocorticoid dependent?

Dr. Marks: 我不以為是, 我們知道停經或 ovariectomy 後分泌一種 adrenal androstenedione, 它進一步轉化成 estrogen, 因此 Adrenalectomy 只不過是除去 estrogen precursors 而已了。

Dr. Tsai: 如何決定 ovariectomy, Adrenalectomy 或 hypophysectomy?

Dr. Marks: 病人的經期狀況是很重要的決定因素, 停經前的婦女約 30% 有效, 如果這 30% 的病人再發, 則接著 adrenalectomy 或 hypophysectomy 都有效。我們有 Dr. 王他專門做 transphenoidal approach with dissecting microscope, 因此我們樂於 hypophysectomy。停經後病人

，因 ovaries 不再分泌 estrogen，故適宜用 adrenalectomy 為初療法。

Dr. Tsai: 只有 30%！我真不願意介紹病人接受這種療法。對了，有沒有什麼方法確定什麼病人屬於這 30%？

Dr. Marks: 你真問到重點了，過去，我們只能根據臨牀判斷。舉例來說，再發期間越長，效果越好，而上面我也提過，第一次 ovariectomy 有效者，第二次 adrenalectomy 亦佳。現在自從發現 E.R 後，約略一半的病人 cancer cell 含有 E.R.，根據統計的結果，E.R. (-) 療效少於 5%，E.R. (+) 療效高於 55%。

Dr. Cone: 我們能否從病人胸部轉移病兆細胞找出 E.R. 以決定療法？

Dr. Marks: 是的，病理室陳醫師已能做出此檢查，我想不久各大醫院都應能提供這項服務的。

Dr. Tsai: 我知道 E.R. (-) 我會不猶豫的建議 chemotherapy，但是 E.R. (+) 者我猶豫的建議 endocrine ablative therapy 因為只有 55% 有效，是嗎？

Dr. Marks: 我必須提醒一點，實驗室中的 E.R. 檢查並不能完全取代臨牀的判斷。舉個例子來說，假使病人轉移病兆細胞發現是 E.R. (+) 而病人再發期間很短或初次 ovariectomy 的效果不佳，或肝、中樞神經轉移，我們不建議 endocrine ablative procedure。

二、Pharmacologic hormonal therapy

Dr. Cone: 那麼什麼是荷爾蒙藥物治療？

Dr. Marks: 雖然二者有些類似，但仍

須區分的。類似者為約 30% 有效，且大都數荷爾蒙有效者 endocrine ablation 也有效。一般而言，于停經後的轉移乳癌病人先給高劑量 estrogen，如果反應良好，再手術治療。

Dr. Cone: 我給弄糊塗了，為什麼同樣的病人，給 estrogen 或手術除去 estrogen 都有效？

Dr. Marks: 哈！哈！我再進一步說明吧！如果病人是 Hormone-dependent 那麼停經前的 ovariectomy 與停經後的 Adrenalectomy 是適當的。然而高劑量 estrogen 則作用在完全不同的機轉。這種機轉雖尚未完全了解，一般相信它干擾了某部分的 prolactin-stimulated growth 例如阻止某種 enzyme 的合成，阻止 prolactin 接近細胞膜。我要強調的一點乃是你可以給 Endocrine ablative procedure 或相反的給予 high dose estrogen 使癌細胞退化，它們的作用是分開的。

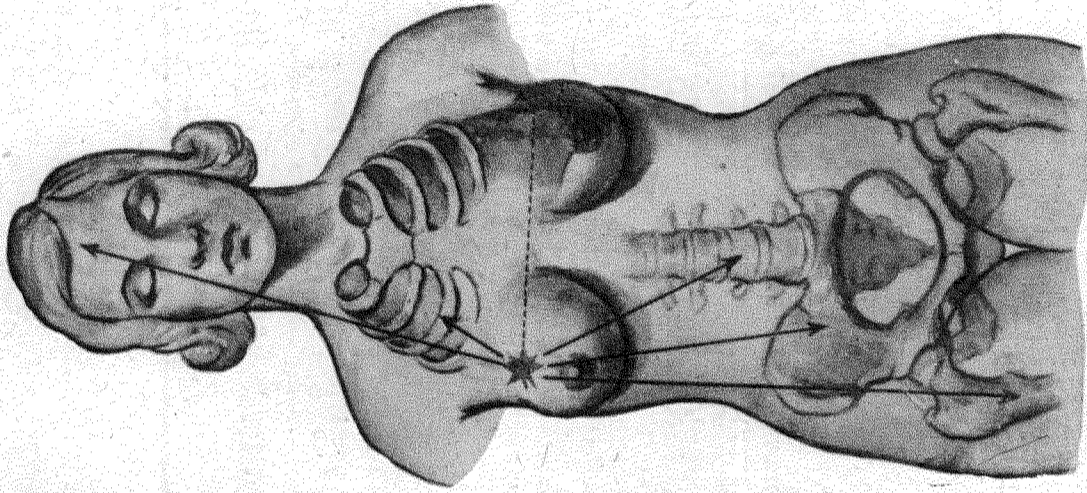
Dr. Tsai: E.R. 的檢查是否具相同意義？

Dr. Marks: 我已說明過 E.R. (+) 會有較好的療效。一般的資料支持這個看法。可是大體而言效果是短暫的，因此我們不應鼓勵這種治療。我順便談談其他可能治療的方法吧！

我們知道某些病人在初期乳房切除手術時，已經是 high risk group，我是指在乳房組織中發現淋巴滲透者；他們是很容易在幾年內再發或轉移的。因此許多研究者，在手術當時加上了輔助方法，使病人的免疫機構功能提高加入抗癌的行列，它包括 combined chemotherapy, endocrine therapy, 或甚至 BCG。如果更多更多的資料證明能夠降低病人的再發率至 0 (或近於 0) 那麼治療轉移性

乳癌就真的進入另一里程了。好了，明天的 conference 再見。

Dr. Tsai Dr. Cone: 再見，謝謝，明天見。



幾天後

Dr. Tsai: Dr. Marks, 我們送去病人胸壁切片做 E.R 病理分析報告結果為 E.R. (-)。

Dr. Cone: 同時病人有肝臟轉移的跡象，Alkaline phosphate value 提高，cold area on liver scan。

Dr. Marks: 看來像是應該談談 cytotoxic chemotherapy 的樣子。

Dr. Tsai: 或者，你願意只給 supportive treatment？病人年紀 68 而且很衰弱。

Dr. Marks: 她仍有很好的機會去接受 chemotherapy，我認為應該立刻治療她，有沒有其它部位轉移？

Dr. Cone: bone scan 發現腰骨、坐骨轉移。骨髓 aspiration negative，但 biopsy positive。

Dr. Marks: 血鈣如何？肝，腎功能如何？

Dr. Cone: 正常。bilirubine, SGOT, SGPT, BUN, creatinine 正常。

Dr. Marks: 好的。即使在發現 E.R. 之前，我們也經驗 endocrine 在這些肝、腦、肺轉移的病人只偶然有效，單一藥物約 20% 有效，而 combined chemotherapy 則提高到 50%。雖然如此，腦的部份，大都需 radiotherapy。

Dr. Tsai: 是不是所有 combined chemotherapy 效果皆著？

Dr. Marks: 不一樣的，目前廣泛所用者為 alkylating agent (cyclophosphamide), Antimetabolite (5-F

U, methotrexate) 與 doxorubicin (adriamycin)。完全 remission 須要一年期間，部分 remission 則 4-8 月即達目的，我們目前使用 doxorubicin, cyclophosphamide 與 Fluorouracil 三種。後 doxorubicin 的劑量達到 450mg/square meter body surface 改用 cyclophosphamide, methotrexate 和 fluorouracil。

Dr. Cone: 副作用又怎樣，她能忍受嗎？

Dr. Marks: 惡心，嘔吐，舌炎等腸胃副作用和禿髮都不嚴重。

Dr. Tsai: 你漏掉了靜脈炎、心肌傷害，以及抑制造血器官。這位病人已接受胸壁 x-ray 照射治療，會加重心肌損害嗎？

Dr. Marks: 可能的，不過只要藥量在 500mg/square meter 則即使有 x-ray 照射心臟亦無妨的。小心的給藥不偏於血管外可減少靜脈炎。而抑制造血器官是一般抗癌藥物的嚴重副作用，因此必須小心的檢查血液，至少每週一次。大約 10-20% 有 infection bleeding 現象，sepsis 致死約 3%。

Dr. Cone: 此病人肝臟轉移，有必要減量嗎？

Dr. Marks: doxorubicin 主要在肝代謝由 bile 與 urine 排泄的，一般而言，除非 bilirubin 昇高否則並不減量。2-5mg 減 50%。大於 5mg 則減 75%。

Dr. Tsai: 這病人有腰痛和 L₅, L₄ compression fracture 是不是要加上 radiotherapy？

Dr. Marks: 首先，我喜用 chemotherapy 通常幾天內症狀會消失，不過假如使用 course 症狀仍在，或為避免病理骨折危害

spinal cord 則先用 radiotherapy，但千萬不要一起使用，以免造成嚴重的 myelospinal compression。但有例外，因頭髓只佔 10% 以下的造血，可一起使用。她有 brain scan 嗎？

Dr. Cone: 沒有。

Dr. Marks: 在女人 breast cancer 是最常造成 space-occupying CNS lesion 一定要做且 3-6 月做一次，因為治療後，最先再發通常是 CNS system

三、Chemoimmunotherapy

Dr. Tsai: 請你告訴我們一些有關的 BCG Vaccine。

Dr. Marks: non-randomized studies 認為 chemotherapy alone 和加上 BCG Vaccine 二種的 response rate 一樣，可是 survival rate 却有意義的增加，如果此論點確定了，那麼用 chemoimmunotherapy 治療 cancer 的這一天就來了，BCG Vaccine 的使用只是開始，更多的免疫方法正在廣大的調查中。

Dr. Cone: 假若這病人是 ER(+) 呢？

Dr. Marks: 最好的治療應當是 endocrine 加上 chemotherapy 或再加上 immunotherapy 合併使用各種方法似乎是合理的。最後，我希望強調早期的發現以免再發，那麼我們就不必再為轉移性乳癌煩惱了。

塞里塞里 塞里塞里 塞里塞里 塞里塞里

加拿大韓思·塞里教授，繼巴甫洛夫神經系統整體觀之後，在內分泌系統方面，建立了「應力」(stress) (有人譯為「應激」) 學說。四十年來，應力學說經過千萬人努力鑽研，不僅對西方醫學具有劃時代的意義，對中國醫學，也有重大的「映射」作用。這其間，即如：應激學說，有推動我國「六經傳變」學說現代化的潛力；反之，六經傳變學說，也可供給應激學說治療學的藥療系統。這裏且將二者有關文獻，先行製出一份極其簡單的對照表，俾便深入研究。

我國傳統的六經傳變學說，屬於「病傳」週期的一門學問(關於病傳問題，內經選載有其他學說)。文獻載在「內經」：「素問」第三十一篇「熱論」；其後「傷寒論」根據熱論

踵事增華：在症狀學上，有長足進展；在治療學上，肯定了一百幾十個有效方劑，從而建立起中國藥療學系統性的基礎。

回溯六經傳變學說，自紀元前成書的論文集——內經著錄以後，加上傷寒論的成就，一千多年來，前賢們一直在閱觀的研究中加以應用，留下無可數計的業績；但迄今尚無迹象向微觀研究進軍。這可能由於近百年西方醫學進入「微物世界」之後，偏重於細菌病理的探討，與六經傳變整體論格格不入之故。所幸遲至目前西方整體觀學風大興，尤其塞里的應激學說提出：「特異性反應」和「非特異性反應」的兩種病理概念以後，東亞的日本學人和我國學人纔想到：六經傳變、與非特異性反應的概念不謀而合。