

轉移性乳癌系統性化學治療簡介

雲林基督教醫院藥劑課藥師 洪千茵

台中榮民總醫院家醫科醫師 吳家鈞

摘要

罹患轉移性乳癌患者的患者常需要化學治療來控制疾病惡化，近期對於單方化學治療和組合性化學治療在延長患者存活率上皆有大幅進展，多篇綜合分析也根據不同的藥物配方進行相關之治療成效研究以及副作用探討，目前針對轉移性乳癌的化學治療上是非常多元的，藥物選擇上需要個別評估，了解治療效果，可能之副作用，儘早調整來減輕患者不適，增加藥物順服性，亦是相當重要的課題。

關鍵字：轉移性乳癌、全身系統性治療、化學治療副作用、metastatic breast cancer、cytotoxic chemotherapy、therapeutic decision

壹、前言

近年來乳癌發生率已躍居女性國人癌症首位，每年新增近一萬名案例，好發於45至55歲間，更是此年齡層中癌症相關死亡率第一名。隨著政府推動乳癌篩檢及民眾對疾病認知度提高，早期檢測已成功地降低乳癌相關的死亡率，但仍有近5%的婦女在一開始確診即伴有遠處轉移，三成的婦女即便是早期非轉移性的疾病，仍可能在未來演變成轉移性乳癌。隨著新型化學治療藥物的進步，在這類患者的治療上也能達到疾病控制跟延長其存活率¹。

本文以實證探討轉移性女性乳癌患者之化療選擇及療程建議，對於要優先接受荷爾蒙治療或其他分子生物標靶藥物則不在探討範圍內。

貳、化學治療適應症

對於轉移性乳癌之治療目標主要是延長存活及降低癌症相關不適，增進生活品質。化療難免將伴隨著副作用，但在以下之患者可能為其必要之選：一、荷爾蒙接受體陰性患者：其對荷爾蒙治療的反應無效²。二、荷爾蒙接受體陽性且伴隨惡性症狀的患者，但因對一種以上之荷爾蒙治療反應不佳 (endocrine-resistant disease)，或轉移性乳癌侵犯多樣臟器而造成過大之腫瘤負荷 (tumor burden)³。

參、治療選擇影響因子

對於需化療的患者來說，使用單一藥劑 (single agent) 或使用二種或數種藥之組合治療 (combination regimen) 需考量下述多重因素，很難界定制式治療流程。

一、腫瘤負荷 (tumor burden)

係指疾病影響生理的程度，可由影像檢

查或臨床表現來決定，跟腫瘤大小或侵犯的器官有關。在輕微腫瘤負荷的情況，使用單一藥劑的存活率並不亞於組合式治療，同時具有較低的細胞毒性及副作用。但對大的腫瘤負荷可能加速病情惡化，組合式化療能增進藥物反應速率及效果，預期控制疾病的好處優於伴隨之副作用。

二、平均體能表現狀態 (performance status)

常見有 ECOG (eastern cooperative oncology group) scale 與 KPS (Karnofsky performance scale) 兩種評估法，可作為癌症治療前與治療後病情改善的評估。判定標準常為當 Karnofsky level < 20 %或經評估 ECOG 達第三級以上時，可能需考慮停止化療。

三、過去病史

有心臟血管疾病病史的患者，需避免如 anthracycline 而改用 paclitaxel 或 capecitabine 等心毒性低的藥物；吞嚥困難的患者應避免選擇口服化療藥或須高頻次口服的藥物；糖尿病人在使用化療前附加類固醇藥劑時可能導致血糖值的波動，因此不需前置 (premedication) 的化療藥物如 capecitabine 可能較佳。

四、過去接受化療的病史

過去曾接受過化療的患者，需考量過去治療效果，選擇無顯著交互抗藥性 (cross-resistance) 的藥物以促進成效。若過往曾出現骨髓抑制 (myelosuppression) 而需調整治療劑量或延遲間距的患者，需特別留意具骨髓抑制的藥物，如 ixabepilone 及 docetaxel，此時換成 anthracycline 或 capecitabine 也許更適合。曾有嚴重神經性病變 (grade 3/4 neuropathy) 在使用 microtubule-

directed agents 如 taxane、ixabepilone、eribulin 或 vinorelbine 等藥物時需特別小心，anthracyclines、capecitabine、etoposide 或 gemcitabine 亦可供替代。

五、患者考量

臨床醫師需與患者討論治療預期目標及相關副作用，共同制訂個別化治療。

肆、藥物概論：單方化學治療

紫杉醇類 (taxanes) 跟蒽環類 (anthracyclines) 為轉移性乳癌的單方化療第一線最常用的藥物。

一、紫杉醇

植物萃取化合物，影響細胞微管 (microtubules) 聚合作用，為有絲分裂的抑制劑，可阻斷細胞周期之 G2與M期，導向細胞凋亡，藉此達抗癌效果，包含：

(一) 歐洲紫杉醇 (docetaxel)

其使用劑量因頻次不同而相異；80-100 mg/m²，每三周為一治療週期或 30-40 mg/m²，每月為一治療週期，治療三周後隨即停藥一周。過去曾有針對輔助性化療的臨床隨機研究顯示高劑量每三周給予的組別在疾病控制成效上優於低劑量每周的使用⁴，但可能引發骨髓抑制而導致之中性白血球過低併發感染，但多數病人在數週內可恢復至正常白血球數量，也可用 G-CSF 減少嗜中性白血球缺乏症的持續期及併發症。此藥須避免使用在肝功能不全的患者。

(二) 太平洋紫杉醇 (paclitaxel)

使用為80-100 mg/m²，每月為一治療週期，治療三周後隨即停藥一周或175 mg/m²，每三周為一治療週期。而與 docetaxel

不同，每周低劑量治療對於整體存活率相較於每三周高劑量的治療是有顯著優勢⁵。其添加稀釋溶劑 (cremophor) 可能引發過敏反應，但可用類固醇 (治療前使用靜脈注射 dexamethasone 20 mg) 及抗組織胺 (H1及 H2 拮抗藥物) 來作有效預防。最嚴重的副作用同為骨髓抑制，在此類藥物中所引起神經病變或肌痛 (myalgia) 的機率最高，但停藥數月後症狀通常會改善。具輕微至中度肝功能不全的患者，於密切的監測下仍可適用。

(三) 奈米顆粒白蛋白太平洋紫杉醇 (nabpaclitaxel)

因紫杉醇難溶於水，藉奈米顆粒白蛋白疏水載體包覆以增強滲透和滯留效果，達到高腫瘤組織內濃度，與上兩種紫杉醇比較起來，有類似治療效果但較低過敏反應⁶，不需前置類固醇使用，目前非健保給付項目。

二、蔥環類⁷

與 DNA 結合並抑制第二型拓樸異構酶 (topoisomerase II) 來終止有絲分裂，以達抗癌效果，但常在乳癌輔助性治療 (adjuvant therapy) 中即曾使用，限制了在轉移性乳癌的應用。代謝過程中產生的過氧基 (superoxide radicals) 與細胞內鐵質結合形成 Fe³⁺ - (anthracycline)³ 複體，亦能促生過氧基，而心肌對自由基極為敏感，容易受損而產生心毒性。

(一) 小紅莓 (doxorubicin)

使用 60-75 mg/m²，每三周為一治療週期。目前並無研究比較兩者差異，但臨床上每周低劑量的耐受度較佳。Anthracyclines 類藥物的心毒性風險可能隨著累積使用劑量而提高，於累積使用 doxorubicin 達 300 mg/m² 的患者可用 dexrazoxane 減少心毒性，主

要藉其水解產物螯合心肌細胞內游離鐵或結合鐵，減少複體產生以保護心肌。

(二) 泛艾黴素 (epirubicin)

75-100 mg/m² 每三周為一治療週期，或 20-30 mg/m²，每月為一治療週期，治療三周後隨即停藥一周，是最常用的蔥環類藥物。

(三) 微脂體小紅莓 (pegylated liposomal doxorubicin)

可避免藥物被單核吞噬球系統消滅，增長循環時間，可延長治療間距至每月一次 40 mg/m²。近來有研究發現每月一次的 pegylated liposomal doxorubicin 及每三周一次的 doxorubicin 具相似的疾病控制跟存活率⁸。Pegylated liposomal doxorubicin 可能引發口炎或口腔黏膜潰瘍。

在比較 anthracyclines 與 taxanes 類藥物上，曾有綜合分析研究 (meta-analysis) 認為前者疾病控制較佳，但因收納研究間之高度異質性，仍需高等級證據驗證⁹。

三、截瘤達 (capecitabine; Xeloda)

口服後轉變成 5-fluorouracil，可毒殺癌細胞並縮小腫瘤，口服 1000-1250 mg/m²，每三周為一治療週期，每日兩次，治療兩周後隨即停藥一周。臨床上常用於紫杉醇類或蔥環類藥物治療失敗或因累積毒性無法繼續使用時的接續治療藥物，具通過血腦屏障 (blood brain barrier) 的能力，對於有中樞神經轉移的患者也適用。手足症候群 (hand-foot syndrome) 是可能的副作用，但少併發掉髮或神經病變。

四、其它

(一) 賀樂維 (eribulin; Halaven)

為水生海綿萃取物，與紫杉醇同為細胞微管抑制物，但作用部位不同，較類似機轉抗癌藥更少發生神經毒性（約5%），但其骨髓抑制比例高。其用法為 1.4 mg/m^2 ，每三周為一治療週期，每周一次，治療兩周後隨即停藥一周。

（二）溫諾平 (vinorelbine; Navelbine)

長春花生物鹼類 (vinca alkaloids) 抑制微小管的聚合作用，造成有絲分裂停止致使細胞死亡。其用法為 30 mg/m^2 ，每三周為一治療週期，每周一次，治療兩周後隨即停藥一周。常見副作用為噁心，嘔吐及掉髮。

（三）健澤注射劑 (gemcitabine; Gemzar)

可毒殺癌細胞，常與 paclitaxel 併用作為第一線組合式化療，也可作為單方化療，用法為 1000 mg/m^2 ，每三周為一治療週期，每周一次，治療兩周後隨即停藥一周。可通過血腦屏障，也可用於中樞神經轉移的患者。副作用常與腸胃不適相關，但多半輕微。

（四）易莎平 (ixabepilone; Ixempra)

其為黏液細菌 (myxobacterium) 與纖維堆

囊菌 (sorangium cellulosum) 半合成製造出的埃博霉素 (epothilone)，藉由與微管的亞單位結合，促進微管蛋白的聚合，抑制解離，導致細胞死亡。在對紫杉醇有抗性的患者可以考慮使用。使用劑量為 40 mg/m^2 ，每三周為一治療週期。約有一成患者會出現高度週邊感覺神經病變，同樣具穿透血腦屏障能力¹⁰。

（五）滅必治 (etoposide; Vepesid)

植物萃取物 podophyllotoxin 合成，可與第二型拓撲異構酶和 DNA 結合成可逆的三價複合物，引起單股 DNA 斷裂和其他形式的 DNA 損害，使腫瘤細胞在 G2期生長停滯。口服劑量為 50 mg/m^2 ，每日一次，每月為一治療週期，治療三周後隨即停藥一周。對於緩慢惡化的疾病且患者希望以口服化療進行治療的情況下可考慮使用，另其在腦脊髓液的濃度足以具有抗腫瘤的活性。

伍、藥物概論：組合式化學治療

當治療目標希望能有較快的治療反應，且優先於可能伴隨的副作用時可用。目前仍無前瞻性研究 (prospective study) 證實其優於單方化療。因繁複組合整理 (表一)。

表一 簡述各組合式化學治療組合及說明

藥物種類	使用時機	藥物組合	說明
anthracycline-containing regimens	對於未經治療的轉移性乳癌來說，治療反應率較好，其中以搭配紫杉醇的組合之客觀緩解率 ^a 最佳	Doxorubicin + cyclophosphamide (AC)	ORR 約五成 ¹¹
		Epirubicin + cyclophosphamide + fluorouracil (FEC)	ORR 約五成 ¹²
		doxorubicin + docetaxel + cyclophosphamide (TAC)	ORR 近八成 ¹³
		Doxorubicin + paclitaxel 或 docetaxel	ORR 約四成 ¹⁴
taxane-based regimens (不含蒽環類藥物)	對不適用蒽環類藥物的患者，紫杉醇常是接續的選擇，此分類中並無顯著交互抗藥性的情況，即使過	gemcitabine + paclitaxel 或 docetaxel capecitabine + docetaxel	ORR 約為四成，但兩者皆具有骨髓抑制毒性，併用時需特別注意 ORR 約四成，但副作用常更為強烈 ¹⁵

藥物種類	使用時機	藥物組合	說明
	去曾使用 paclitaxel，接續治療仍可採用 docetaxel		
其他組合	如右述	ixabepilone + capecitabine cyclophosphamide + methotrexate + fluorouracil (CMF) 含鉑金類藥物 (platinum salts) 的組合，如 carboplatin 和 cisplatin	ORR 約35% ORR 類似 capecitabine，但 overall survival 較差，只用於無法耐受 capecitabine 者 用於腫瘤 DNA 修復機轉有缺陷的患者如 BRCA1 突變或三陰性乳癌 (triple-negative breast cancer)

^a 客觀緩解率 (objective response rate, ORR)：腫瘤體積縮小達到預期值並能維持最低時限要求的患者比例，為完全緩解和部分緩解比例之和，一般來說至少需達30%以上。

陸、治療監測與時程

一、疾病治療監控及評估

監測針對疾病控制的藥物反應，除了影像學的檢查，在每一次的療程也必須搭配病史詢問及理學檢查；動態的腫瘤指標如癌抗原15-3(cancer antigen15-3；CA15-3) 或癌胚抗原 (carcinoembryonic antigen；CEA) 也可能有助於了解治療的進展。

二、治療時程

與輔助性治療不同，轉移性乳癌患者所接受的化療沒有既定時程，治療目標在於疾病的控制而非治癒，最佳治療便是有最佳維持成效的藥物。當臨床上疾病無法有效地控制，便是治療失敗，此時應考慮更換藥物甚至暫停化療，定義如下：（一）因疾病惡化而加重的臨床症狀或因治療引起的平均體能表現退化。（二）新的遠端轉移病灶出現。（三）原有的轉移病灶持續增大。

客觀影像檢查的標準則常用固體腫瘤反應評估 (response evaluation criteria in solid tumors；RECIST)，當下述三點符合二項以上時也是治療失敗：（一）腫瘤的最大徑和增加20% (且其絕對值增加超過5 mm)。

（二）出現新病灶。（三）原有非目標病灶的轉移持續惡化 (如骨轉移)。

柒、結論

轉移性乳癌為目前臨床上治療乳癌患者用藥較為複雜的族群，適當的化療能控制臨床疾病並增進存活。單方或組合式化療各有優缺點，考量各項因素並搭配審慎的評估以及細心的調劑藥物劑量及治療間距或是在治療失敗時更換處方皆是增加患者在治療期間的舒適和耐受性所不可或缺的，也期許我們具備照護晚期乳癌患者所需之專業知能。



Chemotherapy for Metastatic Breast Cancer

Chien-Yin Hung¹, Jia-Jyun Wu²

Department of Pharmacy, Yunlin Christian Hospital¹

Department of Family Medicine, Taichung Veterans General Hospital²

Abstract

Cytotoxic chemotherapy for patients with metastatic breast cancer could be necessary for disease control. Chemotherapy for metastatic breast treatment has been an issue of great complexity concerning multiple aspects that include treatment response, disease extension, disease characteristic, clinical performance status, the presence chemotherapy-associated side effect and patient preference. This article has organized some suggestions on the systemic treatment under clinical settings to help understandings about the initiation of systemic anticancer treatment and to enhance the professionalism in therapeutic decision-making.

參考資料：

1. Chia SK, Speers CH, D'yachkova Y, et al: The impact of new chemotherapeutic and hormone agents on survival in a population-based cohort of women with metastatic breast cancer. *Cancer* 2007; 110:973-9.
2. Davies C, Pan H, Godwin J, et al: Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptorpositive breast cancer: ATLAS, a randomised trial. *Lancet* 2013; 381:805-16.
3. Wilcken N, Hornbuckle J, Ghera D: Chemotherapy alone versus endocrine therapy alone for metastatic breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; CD002747.
4. Sparano JA, Wang M, Martino S, et al: Weekly paclitaxel in the adjuvant treatment of breast cancer. *N Engl J Med* 2008; 358:1663-71.
5. Mauri D, Kamposioras K, Tsali L, et al: Overall survival benefit for weekly vs. three-weekly taxanes regimens in advanced breast cancer: A meta-analysis. *Cancer Treat Rev* 2010; 36:69-74.
6. Gradishar WJ, Krasnojn D, Cheporov S, et al: Significantly longer progression-free survival with nab-paclitaxel compared with docetaxel as first-line therapy for metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27:3611-9.
7. Keller AM, Mennel RG, Georgoulas VA, et al: Randomized phase III trial of pegylated liposomal doxorubicin versus vinorelbine or mitomycin C plus vinblastine in women with taxane-refractory advanced breast cancer. *J Clin Oncol* 2004; 22:3893-901.
8. O'Brien ME, Wigler N, Inbar M, et al: Reduced cardiotoxicity and comparable efficacy in a phase III trial of pegylated liposomal doxorubicin HCl (CAELYX/Doxil) versus conventional doxorubicin for first-line treatment of metastatic breast cancer. *Ann Oncol* 2004; 15:440-9.
9. Piccart-Gebhart MJ, Burzykowski T, Buyse M, et al: Taxanes alone or in combination with anthracyclines as first-line therapy of patients with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26:1980-6.
10. Brunden KR, Ballatore C, Lee VM, et al: Brain-penetrant microtubule-stabilizing compounds as potential therapeutic agents for tauopathies. *Biochem Soc Trans* 2012; 40:661-6.
11. Nabholz JM, Falkson C, Campos D, et al: Docetaxel and doxorubicin compared with doxorubicin and cyclophosphamide as first-line chemotherapy for metastatic breast cancer: results of a randomized, multicenter, phase III trial. *J Clin Oncol* 2003; 21:968-75.
12. The French Epirubicin Study Group. A prospective randomized trial comparing epirubicin monotherapy to two fluorouracil, cyclophosphamide, and epirubicin regimens differing in epirubicin dose in advanced breast cancer patients. *J Clin Oncol* 1991; 9:305-12.
13. Nabholz JM, Mackey JR, Smylie M, et al: Phase II study of docetaxel, doxorubicin, and cyclophosphamide as first-line chemotherapy for metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2001; 19:314-21.
14. Cassier PA, Chabaud S, Trillet-Lenoir V, et al: A phase-III trial of doxorubicin and docetaxel versus doxorubicin and paclitaxel in metastatic breast cancer: results of the ERASME 3 study. *Breast Cancer Res Treat* 2008; 109:343-50.
15. Chan S, Romieu G, Huober J, et al: Phase III study of gemcitabine plus docetaxel compared with capecitabine plus docetaxel for anthracycline-pretreated patients with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27:1753-60.