

大腸直腸癌之藥物治療

彰化基督教醫院藥劑部藥師 葉怡柔、林水木、許峯旗、林逸祥、簡素玉

摘要

近年來治療大腸直腸癌有了重大突破及進展，合併使用5-fluorouracil及oxaliplatin或irinotecan使得存活率增加近一倍。而標靶治療藥物包括血管內皮細胞生長因子抑制劑-bevacizumab (Avastin)，及上皮細胞生長因子接受器抑制劑-cetuximab (Erbix)、panitumumab (Vectibix)，更有效改善了大腸直腸癌患者的存活率及治療的反應率。

本文將簡介包括傳統化學治療藥物，

及針對特定癌細胞的標靶治療藥物之作用機轉、副作用及臨床試驗結果。唯標靶藥物的花費仍相當可觀，如何增加新藥的成本效益及克服其副作用，仍有待進一步研究，以增進廣大CRC患者福祉。

關鍵字：

大腸直腸癌(Colorectal cancer, CRC)、標靶治療(targeted therapy)、bevacizumab、cetuximab、panitumumab

壹、前言

大腸直腸癌(Colorectal cancer, CRC)在美國是高居癌症的第三位，占了所有成人惡性腫瘤的10%，預估在2008年增加近148,810位新患者及49,960人死亡，儘管有70-80%患者可有效的利用手術切除腫瘤，但將近一半的人會有復發或轉移的情形發生¹。衛生署公布95年癌症發生報告，大腸癌為新增人數最多的癌症。大腸癌早晚期治療成效差異很大，早期發現早期治療，可大大提升癒後及存活率。

在1994年前5-fluorouracil (5-Fu)

是唯一有效的化學治療藥，近年來治療大腸直腸癌(Colorectal cancer, CRC)有了重大突破及進展，合併使用5-Fu及oxaliplatin或irinotecan使得存活率增加近一倍。標靶治療(targeted therapy)藥物包括血管內皮細胞生長因子抑制劑(Vascularendothelial growth factor, VEGF)-bevacizumab (Avastin)，及抑制上皮細胞生長因子接受器(epidermal growth factor receptor, EGFR)-cetuximab (Erbix)、panitumumab (Vectibix)，更有效改善了大腸直腸癌患者的存活率及治療的反應率²。

貳、癌症分期

癌症分期是癒後的重要指標，最常被使用的TNM (tumor-node-metastasis) 由美國癌症協會(American Joint Committee on Cancer)所訂定(表一)，將大腸直腸癌分成四期，第一期的五年存活率高達90%以上，第二期與第三期五年存活率分別為60-85%及25-65%，若已進行到第四期就僅剩5-7%。所以，由此可看出早期發現對癒後之重要性³。

另外也有針對化療是否對增加存活率及生命品質有幫助，所進行的研究，結果顯示有34-50%的患者可增加一年的存活期，存活期中位數(median survival)亦增加了3.7個月²。

表一 大腸直腸癌之分期-TNM

Stage	TNM Classification	Five-Year Survival %
I	T1 2, N0, M0	>90
IIA	T3, N0, M0	60-85
IIB	T4, N0, M0	} 60-85
IIIA	T1 2, N1, M0	
IIIB	T3 4, N1, M0	} 25-65
IIIC	T (any), N2, M0	
IV	T (any), N (any), M1	5-7

原發性腫瘤 Primary tumor (T)

Tx：無法評估的原發性腫瘤

Tis：原位癌：上皮細胞層內或只侵犯到固有層 (lamina propria)

T1：腫瘤侵犯到黏膜下層

T2：腫瘤侵犯到肌肉層

T3：腫瘤侵犯穿透肌肉層至漿膜層，或無腹膜覆蓋之大腸及直腸周圍組織

T4：腫瘤直接侵犯至其他器官或結構，以及/或穿過腹膜的臟器層(visceral peritoneum)

淋巴結 Nodal status (N)

Nx：局部淋巴結無法評估

N0：無局部淋巴結之轉移

N1：有1至3個局部淋巴結轉移

N2：有4個以上之局部淋巴結轉移 Distant metastases (M)

Mx：未做評估

M0：無遠處轉移

M1：有遠處轉移

* The information is from Greene FL, Balch CM, Fleming ID, et al. AJCC cancer staging handbook. 6th ed. New York: Springer, 2002.

參、藥物治療

一、5-Fluorouracil(5-Fu)

大腸直腸癌的治療以5-Fu為主，是一種fluorinated pyrimidine，主要的作用是抑制thymidylate的合成酶(是pyrimidine nucleotide的合成速率決定酶)，5-Fu常與leucovorin合併投與，因leucovorin是葉酸還原劑可幫助5-Fu穩定結合至thymidylate合成酶，因而增進對DNA合成的抑制。研究發現5-Fu合併leucovorin的治療，有將近20%的患者可縮小50%的腫瘤大小，且存活期中位數由無治療的6個月增加至11個月。

5-Fu的副作用與給藥方式有關，每週連續bolus五天並持續四至五週後，最常造成nutropenia和stomatitis的毒性，若降低劑量後仍常發生腹瀉(diarrhea)的情形，則改以連續靜脈輸注可降低血液及胃腸毒性，不過仍常造成palmar-plantar erythrodysesthesia手足方面症狀(hand-foot syndrome)²。

二、Capecitabine (Xeloda)

Capecitabine藥理分類為fluoropy-

rimidine，是fluorouracil的前趨藥，且為口服方式投與。由於5-Fu需要以較長時間靜脈輸注的方式，增加其抗腫瘤的活性，但需置入中央靜脈導管，而口服fluoropyrimidine不但可模擬延長時間輸注5-Fu，而且較為便利亦不影響臨床效果。2001年美國核准上市，用於治療轉移性大腸癌，需經過三階段的酵素分解，最後是經由在癌細胞過度表現的thymidine phosphorylase分解而成5-Fu，主要的副作用與長時間靜脈輸注5-Fu相似，較明顯的是造成口足症狀，其他有下瀉、噁心、嘔吐、骨髓抑制等。一個1207位轉移患者的第三期試驗，以隨機取樣方式研究，以一天兩次口服capecitabine(劑量1,250 mg/m²)與5-Fu/leucovorin比較，結果顯示capecitabine有較好的反應率(response rates, RR) (25.7 vs 16.7%, p<0.0002)，雖然在腫瘤惡化時間(time to progression, TTP)及整體存活期(overall survival, OS)兩組皆無顯著差異，但口服投與的便利性與毒性較小，對加入輔助療法建立了良好的基礎²。

三、Irinotecan (Camptosar)

Irinotecan是camptothecin生物鹼的半合成衍生物，作用於topoisomerase I有相當大的細胞毒性，因這個酵素影響DNA複製及轉錄牽涉的展開，造成DNA裂解和細胞死亡。Irinotecan是前趨藥，會由肝中carboxylesterases水解成活性代謝物SN-38，會被uridine diphosphate glucuronosyltransferase isoform 1A1 (UGT1A1)去毒性，形成去活化的

glucuronidated結合態代謝物，由尿液及膽汁排除，還有一些去活化代謝物則由肝中的cytochrome P-450酵素(CYP3A4及CYP3A5)代謝。

主要的副作用：骨髓抑制、下瀉、噁心、嘔吐、掉髮等；UGT1A1的聚合物則會有腸胃道副作用及骨髓抑制，現在的臨床試驗主要發展是在副作用與療效上尋找最適合的平衡點²。

四、Oxaliplatin (Eloxatin)

Oxaliplatin (Eloxatin)是第三代platinum衍生物，會造成DNA內縮和誘發細胞凋亡。但單獨治療效果有限，若合併使用fluorouracil及leucovorin (FOLFOX)在臨床上就有較大益處，臨床試驗結果顯示FOLFOX在RR及TTP方面，皆優於只使用fluorouracil及leucovorin。在此試驗中OS雖然未達統計上的意義，但亦屬好的進展。隨後的臨床試驗也證實oxaliplatin和fluorouracil具有很高的協同作用，機轉與向下調節thymidylate synthase有關。

Oxaliplatin不同於cisplatin和carboplatin，腎衰竭、禿頭、及耳毒性皆不常見，但神經病變卻相當常見，FOLFOX的療程中有16%的患者發生第三級的神經毒性²。

肆、標靶治療

藉由實驗室的研究可分辨出腫瘤組織的分子位置，因而提供治療的特定標靶，主要的目標是阻斷細胞生合成路徑，抑制癌細胞生長存活及轉移和強度，降低傳統

化療藥所造成之細胞毒性。現有三種標靶藥物已核准應用於治療CRC。

一、Bevacizumab (Avastin)

血管內皮生長因子(Vascularendothelial growth factor, VEGF)對於刺激腫瘤新血管生成(angiogenesis)或使維持未成熟腫瘤血管的分布是不可或缺的，VEGF 是最早發現具有能力誘發血管內皮的通透性及增殖等特性⁴。

Bevacizumab是將自老鼠身上所得對抗VEGF的單株抗體，利用基因工程將93%的結構改造成人類蛋白質，僅留7%的氨基酸仍屬於老鼠的。將bevacizumab注射到人體後，不會因為物種之不同而產生抗bevacizumab之中和抗體。於實驗室的研究中，bevacizumab可抑制多種癌症細胞株的生長，併用傳統化學治療產生加成作用⁵。

一臨床試驗925位未曾治療過之轉移性大腸直腸癌病患，對照組接受傳統oxaliplatin、irinotecan、5-Fu及leucovorin的合併治療及安慰劑，bevacizumab組接受相同治療藥物及bevacizumab 5 mg/Kg/2週。結果顯示接受bevacizumab治療組的病患有較佳的RR(對照組：bevacizumab組=35%：45%， $P=0.004$)、無疾病惡化存活期(progression-free survival, PFS) (6.24 vs 10.6個月， $P<0.001$)及OS(15.6 vs 20.3個月， $P=0.00003$)，兩組所發生副作用類似，但是bevacizumab組發生率較高，如：嚴重高血壓(Grade 3) (2.3% vs

10.9%)、血管栓塞(16.2% vs 19.4%)、深部靜脈炎(6.3% vs 8.9%)。

最常見副作用有：頭痛、噁心、嘔吐、厭食、口炎、便秘、上呼吸道感染、流鼻血、呼吸困難、蛋白尿等，較嚴重不良反應有高血壓危象、血管栓塞、腎病症候群、出血、胃腸道穿孔、傷口癒合困難及鬱血性心衰竭等⁶。

二、Cetuximab (Erbix)

Cetuximab是一種上皮生長因子接受器(epidermal growth factor receptor, EGFR)阻斷劑。研究顯示76%的大腸癌細胞膜上的EGFR呈陽性。EGFR本身係位於細胞膜表面的一種蛋白質，屬於酪氨酸激酶(receptor tyrosine kinase)家族的一員。由於大腸癌細胞會製造上皮生長因子(epidermal growth factor, EGF)以刺激癌細胞生長，因此使用cetuximab這種單株抗體將EGFR加以阻斷，可抑制大腸癌細胞的生長，並增加大腸癌細胞對化學治療藥物的敏感性。

臨床試驗研究單獨使用cetuximab治療轉移性大腸癌是否與併用irinotecan化學藥物一樣有效。第二期試驗(BOND-1)，329位5-Fu及irinotecan治療無效之病患，隨機接受cetuximab單獨或與irinotecan合併治療。結果發現對於irinotecan治療無效的大腸癌病患而言，不論是單獨使用cetuximab或是與irinotecan合併治療，皆有顯著療效。合併治療組其RR比單獨使用cetuximab高(23% vs 11%， $P=0.007$)。平均TTP也較長(4.1個月 vs 1.5個月，

P<.001)；OS亦較單獨療法的病患長(8.6個月 vs 6.9個月, P=0.48)。Cetuximab最常見的副作用是瘡瘡樣皮膚疹，在合併治療組較常見，但其嚴重度及發生率和單獨使用irinotecan相似⁷。

2005年BOND-2試驗報告，利用cetuximab抑制EGFR依賴細胞亦會影響VEGF生合成路徑，合併bevacizumab和cetuximab增加抗血管新生作用。將患者隨機分為使用bevacizumab和cetuximab (CB)與加上irinotecan (CBI)，主要研究是否具安全性及療效，且比較RR及TTP，結果顯示CB的RR為23%而TTP為6.9個月，另一組加上CBI的RR為38%而TTP為8.5個月，所發生的毒性皆是單獨使用時預期發生之作用，第三級紅疹有17%且有兩名血栓，但在BOND-2沒有發現有協同的毒性發生，這個研究證明合併使用標靶治療及傳統化療藥物，對增加安全性及療效的可能性，亦提供了對傳統化療藥物耐受性不佳的患者另一新的選擇⁴。

三、Panitumumab (Vectibix)

Panitumumab，是一個完全來自人類IgG2 kappa的單株抗體，具有抑制EGFR作用，2006年9月美國食品藥物管理局(FDA)核准了Vectibix上市，用於疾病惡化或傳統化學治療無效(含fluoropyrimidine, oxaliplatin, irinotecan)且EGFR過度表現的轉移性大腸直腸癌。研究顯示具延緩腫瘤生長作用，在一些受試者中腫瘤更有縮小的情形，因而快速獲得核准上市。

一大型phase III隨機、開放性(open-label)的臨床試驗，共463位患者，結果顯示接受panitumumab治療較僅給予最佳的支持療法的患者降低46%疾病惡化率，進行到第32週兩組平均PFS就有顯著差異，分別為96.4天及59.7天。雖兩組OS沒有顯著差異，不過此試驗已證實選擇單一藥物panitumumab的救援治療(salvage therapy)是有效且具實際臨床效益。

整體臨床試驗受試者均可耐受panitumumab的副作用，但某些副作用在panitumumab治療組患者比對照組患者有較高的發生率，如：皮膚方面副作用(90% vs 9%)、疲勞(24% vs 15%)、腹痛(23% vs 17%)、噁心(22% vs 15%)及腹瀉(21% vs 11%)等。瘡瘡樣皮膚疹和低血鎂是所有抑制EGFR的單株抗體主要副作用，包括panitumumab和cetuximab亦是如此^{8,9}。

伍、結果與討論

治療轉移性大腸癌在近五年來有了空前的進展，第三期試驗的存活率中間值增加了一倍，而且突破了兩年的障礙。鑑於增加不少選擇藥物，未來的臨床試驗最主要的是決策“什麼是最好的第幾(如第一、第二等)線治療？”和“什麼是最佳的治療策略？”如果能好好統合這些資源及治療方式，轉移性CRC的治療也有可能如同慢性疾病，這也是對抗癌症的象徵性步驟。唯此類標靶藥物的花費相當可觀，如何增加新藥的成本效益，是非常重要的課題。未來腫瘤醫藥學仍有待進一步研究，以增進廣大CRC患者福祉。

參考資料：

1. Ahmedin J, Rebecca S, Elizabeth W, et al. Cancer statistics, 2008. *CA Cancer J Clin* 2008; 58: 71-96.
2. Jeffrey A and Robert J. Systemic Therapy for Colorectal Cancer. *N Engl J Med* 2005; 352: 476-87.
3. Greene F, Balch C, Fleming I, et al. *AJCC cancer staging handbook*. 6th ed. New York: Springer, 2002.
4. George K and Axel G. Treatment Trends in Colorectal Cancer. *US Gastroenterology Review* 2005 - April 2005
5. Rachel M, David K. Bevacizumab current status and future directions. *Ann Oncol*. 2005; 16: 999-1004.
6. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, et al. Bevacizumab plus Irinotecan, Fluorouracil, and Leucovorin for Metastatic Colorectal Cancer. *N Engl J Med* 2004; 350(23): 2335-42.
7. Cunningham D, Humblet Y, Siena S, et al. Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004; 351: 337-45.
8. Van Cutsem E, Peeters M, Siena S, et al. Open-label phase III trial of panitumumab plus best supportive care compared with best supportive care alone in patients with chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25: 1658.
9. Van Cutsem E, Siena S, Humblet Y, et al. An open-label, single-arm study assessing safety and efficacy of panitumumab in patients with metastatic colorectal cancer refractory to standard chemotherapy. *Ann Oncol*. 2008 Jan; 19(1): 92-8.

