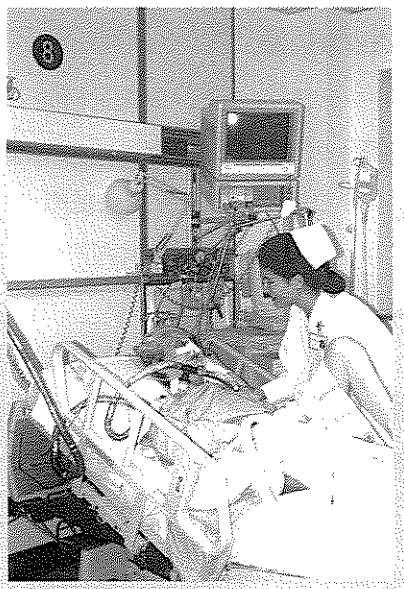
飛躍進步的晚期癌症藥物治療

腫瘤內科教授 鄭安理

從1970到80年代末期，晚期癌症的藥物治療陷入一個低潮，有著難以突破的瓶頸。但自從TAXANES在80年代末期問世以來，整個90年代卻是充滿蓬勃的朝氣。具突破性療效，且副作用大為降低的新藥包括 gemcitabine, oxaliplatin, vinorelbine 及 camptothecin 等相繼問世。使得大部份的主要腫瘤，包括肺癌、胃癌、大腸直腸癌、及胰臟癌等在80年代被列為化療效果存疑的癌症，目前都已接近例行需接受化療。另一方面，各種生物性治劑（biologic agents），包括分化促進藥物（differentiating agents），細胞訊號傳遞調節藥物（signal transduction modulators），抗血管生成藥物（anti-angiogenesis），及抗癌細胞表面受體或抗原之抗體藥物（antibodies）等也逐漸進入臨床實用之階段。生物治劑與化學治療合用也已在多項腫瘤顯現突出之療效。茲就數項重要腫瘤簡介如下：



肺癌

晚期非小細胞肺癌（NSCLC）在80年代一般較少接受化療。主要是因爲當時所用之化療處方(如cisplatin 與 etoposide 合用)副作用相當大，且治療效果不理想(腫瘤緩解率一般小於30%)。目前新藥如 taxanes, gemcitabine ,及 vinorelbine 已成 NSCLC 之主要藥物。90年代之處方，緩解率一般超過40%。目前台大醫院採用 gemcitabine 與 epirubicin 合用之處方，腫瘤緩解率更超過50%，且副作用比其它處方少，病人之接受度相當高。

胃癌

胃癌在80年代之主要處方爲 FAM ， FAMtx，及 EAP 等。尤其是後者，曾一度被廣爲運用，但終因副作用太大，而逐漸少用。

90年代最重要之發展，主要是 HDFL (Weekly 24 hr infusion of high-dose 5-FU and leucovorin) 之廣爲運用。台大醫院首先發表 HDFL處方之超低毒性(幾無骨髓造血抑制)及在胃癌之顯著療效。合併 PE (cisplatin 及

續下頁

臺灣大學學術期刊資料庫

及 etoposide) 及 HDFL 之處方，腫瘤緩解率更高達72%，惜副作用也大爲增加。最近，台大醫院証實三種處方，包括 cisplatin-HDFL、taxol-HDFL、及oxaliplatin-HDFL，都可獲致與PE-DHFL 相同的療效，且副作用顯著減少。尤其是 oxaliplatin-HDFL，副作用減少到極爲輕微之程度，而仍維持高緩解率。

目前研究的目標，在於延長腫瘤緩解之時間。上述90年代發展出來之處方，大致都有高緩解率及低毒性之特性但可惜緩解時間一般少於一年。爲延長腫瘤緩解時間，目前台大醫院正進行以兩組不同性質之化療處方 (P-HDFL→taxotere + CPT-11) 連續使用來治療病人之臨床試驗，其結果值得期待。

大腸直腸癌

大腸直腸癌在90年代，也因 HDFL 的使用而有了重大的突破。過去一般 5-FU + leucovorin 之處方只能達到小於25%之腫瘤緩解率，且副作用極爲顯著。HDFL 的使用使腫瘤緩解率得以超過40%，且因毒性輕微，病人之生活品質得到眞正的改善。

90年代也出現幾個重要的第二線藥物，包括 oxaliplatin 及 CPT-11。尤其 oxaliplatin 與 HDFL的併用，使復發的病人仍可有30%以上的緩解率。口服藥的出現，也是90年代重要的發展之一。包括 UFT, S-1, capecitabine 等，都是有效的口服藥，提供病人更多的選擇。

乳癌

乳癌在90年代，由於有 taxanes (taxol 及 taxotere)，vinorelbine，及 trastuzumab 等重要藥物的出現，而有了進展。

80年代的第一線處方，如 CMF，CAF，已逐漸被上述之新藥所取代。尤其是 anthracyclines (如 doxorubicin 及 epirubicin) 因其明顯之累積性心臟毒性，將逐漸讓出其第一線藥物之地位。上述之新藥，也使化療後再復發的病人有相當好的機會(大於30%)可以再度緩解，並享有相當程度的生活品質。

最近，併用 anti-HER2 antibody (trastuzumab) 及 taxanes，可大爲提高(30%) HER2(+) 乳癌之腫瘤緩解率，是治療學上的大一突破，許多病人也因而從絕境中得到拯救。

肝癌

肝細胞癌到目前爲止，仍無常規化療。台大醫院於90年代曾研發高劑量 tamoxifen 併用doxorubicin 之處方，得到33%之腫瘤緩解率。可惜這處方僅適用於血液相正常及無脾機能亢進(hypersplenism) 的病人。因肝癌末期病人，常有肝機能不佳及各種程度的 hypersplenism，而使該處方之使用受到相當之限制。

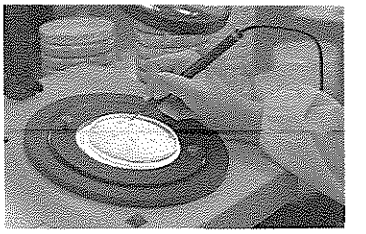
最近，thalidomide，一種血管生成抑制劑，被發現對於肝細胞癌有一定程度的療效，且其使用不受 hypersplenism 之限制。目前，該藥正在台大醫院進行臨床試驗。

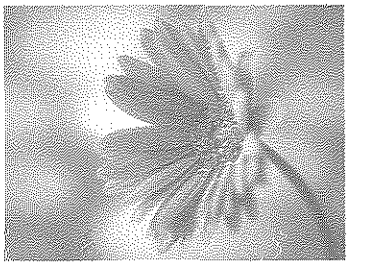
惡性淋巴瘤

惡性淋巴瘤之主要進展在生物性治療。90 年代証實 anti-CD20 (rituximab) 可以用來治療低惡性度之 B 細胞淋巴瘤。其緩解率達 50% 左右。

對於台灣盛行之周邊T-細胞淋巴瘤 (peripheral T-cell lymphoma)，台大醫院之研究群証實 13-cis retinoic acid，一種分化促進

臺灣大學學術期刊資料庫







藥物，可以誘導大約30%的腫瘤達成緩解。

90年代也發現低惡性度之胃 MALT (mucosa-associated lymphoid tissue) lymphoma，以抗幽門桿菌抗生素治療可有 70% 左右之腫瘤緩解，且復發率極低。更重要的，台大醫院及國衛院的合作研究指出，高惡性度之胃MALToma，在腫瘤初期時也可以有效地以抗幽門桿菌抗生素加以治療。

腦部淋巴瘤過去以來一直被認爲是治療上的瓶頸。最近，台大醫院証實等以包含數種可穿透血腦屏障 (blood-brain barrier) 的 BOMES 處方，可以治癒一部份的晚期腦淋巴瘤之患者。更新的第二代化療處方，目前正在台大醫院進行臨床試驗中。

胰臟癌

90 年代，gemcitabine 的出現，使晚期胰臟癌患者終於有了一個治療的機會。雖然其腫瘤緩率不高(10% 左右)，但仍有將近一半的病人症狀緩解而生活品質得以提昇。併用 gemcitabine 及 HDFL 之處方，目前正在台大及國衛院測試中。

鼻咽癌

鼻咽癌是台灣地區的重要腫瘤。80 年代之 PFL 處方，腫瘤緩解率相當高，但副作用也極爲顯著。台大醫院在 90 年代發展出較低毒性之 MAP-FL 處方，使病人的接受度大爲增加。鼻咽癌之第二線化療最近也有了新的進展。台大醫院目前進行併用 gemcitabine 及 vinorelbine 的臨床試驗，效果相當可觀。

結語

過去10年的發展，使得晚期癌症的化學治療，得到相當大的進步。在80年代，幾乎大部份的惡性腫瘤，包括肺癌，大腸直腸癌，胰臟癌及胃癌等，在末期時化療的效果都不被肯定。

但在邁向 21 世紀的今天，幾乎絕大部份的晚期癌症，都可以從藥物治療得到助益。更新更好的藥，也以更快的速度被開發出來。癌症藥物治療的明天，是值得期待的。

臺灣大學學術期刊資料庫