

大腸直腸肛門疾病癥狀系列報導 (90) 大腸直腸外科醫師 / 熊維羆

大腸直腸肛門疾患簡介:現今大腸癌之治療趨勢 (五)



receptor, EGFR)(Crawford et al., 2009)。

早在1970年美國一位外科醫師 Judab Fokman曾提出血管新生對於腫瘤細胞生長的重要性，其中以VEGF為血管生成調控因素；在受到某些壓力刺激（如：缺氧、發炎或基因突變）即會被釋放；臨床上也確實發現VEGF在多種實質腫瘤（如：消化道腫瘤等）有過度表現的情形，因此以VEGF為標靶發展出的單株抗體藥物，就是藉由和腫瘤細胞的VEGF受體結合而干擾其血管新生作用，造成腫瘤細胞因無血管可供其養分和氧氣而死亡(Sivakumar, Harry & Paleolog, 2004)。

待續

續前文

三、化學治療：

化學治療(chemotherapy)簡稱為化療，是指利用化學藥物或蛋白質藥物去破壞癌細胞，最大優點就是可以治療或控制大範圍或是已經蔓延的癌症。

(一) 口服藥物

口服化學治療藥物可以增加大腸癌病患服藥的方便性與順從性。口服的5-FU相關藥物如Fluor pyrimidines、UFT (uracil-tegafur) Capecitabine (Xeloda®) 的Fluor pyrimidines會因為位於腸黏膜中的代謝酵素DPD (dihydropyrimidine dehydrogenase) 濃度不同而影響吸收成效，報告也顯示口服Fluor pyrimidines的反應率與反應時間明顯低於靜脈注射的5-FU (葉、林、許、林、簡, 2009)。UFT的成分包含口服的Fluor pyrimidine與DPD抑制劑，因此更能維持Tegafur均一吸收性與生物活性。UFT可抑制DNA合成，其副作用有白血球或血小板減少、出血、貧血、噁心、嘔吐、搔癢感、皮膚疹、頭痛等；Capecitabine為5-FU的前驅物，它可經腸壁完全吸收，並經過三個步驟酵素作用而轉化成有活性的5-FU產物以便在人體中發揮作用，其中最後一個步驟酵素為胸腺嘧啶磷酸酶 (thymidine phosphorylase, TP)，此種酵素存在於腫瘤組織濃度比正常組織還高，因此在腫瘤組織附近

能產生較高的5-FU活性藥物濃度，而達到更加的治療效果其副作用有潰瘍、心臟系統異常、平衡受損、協調性異常、骨髓抑制、光敏感反應。

(二) 注射藥物

近十年之中，Oxaliplatin及IFL(irinotecan)已經成為與5-FU加上FA(folinic acid)合併使用的主要化療藥物，使用於轉移性大腸癌第一線之治療。Irinotecan主要作用為抑制DNA複製時的一個酵素Topoisomerase I；而Oxaliplatin可以與DNA形成複合物以抑制DNA的複製並造成細胞凋亡。Irinotecan合併5-FU和FA較常見的副作用為腹痛、腹瀉，而Oxaliplatin合併5-FU和FA則是和劑量累積有關的神經毒性。

(三) 大腸癌化療組套

目前最常用的治療組套包括FOLFIRI與FOLFOX4，其治療反應率分別為56-64%與35-54%不等。

1. FOLFIRI治療組套

FOLFIRI由Irinotecan (Campto®) 上DeGramont (Leucovorin+5-FU bolus & Infusion) 所組成。Irinotecan為定位異構轉化酶第一型 (Topoisomerase I, Topo I) 抑制劑，當DNA藉助Topo I 欲進行複製時，因Irinotecan穩定作用於DNA之一股，造成DNA斷裂無法復原。Irinotecan主要由羧酐酶 (carboxylesterases) 代

謝為活性物SN-38，SN-38的代謝細胞毒性約為Irinotecan的100-1000倍，SN-38再經由葡萄糖醛酸轉移酶 (uridine diphosphateglucuronosyltransferases1A, UGT1A) 代謝為SN-38G並排出體外 (Smith, Figgwd & Sparreboom, 2006)。Irinotecan主要副作用有下痢及白血球低下等，當患者嚴重下痢或白血球低下時，須謹慎調降Irinotecan的劑量，並給予適當之止瀉藥 (loperamide) 或白血球生長激素 (granulocyte colony-stimulating factor, G-CSF)。

2. FOLFOX4治療組套

FOLFOX4由Oxaliplatin (Eloxatin®) 加上De Gramont所組成。Oxaliplatin為第三代鉑類藥物 (patinum)，屬於烷化劑 (alkylating agent)，主要作用是抑制腫瘤細胞的染色體 (DNA)，使腫瘤無法繼續分裂生長，最後會造成細胞死亡。Oxaliplatin較第一代鉑類藥物Cisplatin之腎及耳毒性為低，因此給藥之前不需先給輸液來預防腎及耳毒性。此外，對Cisplatin具有抗藥性的腫瘤，改用Oxaliplatin仍具有一定的療效。Oxaliplatin主要的副作用為神經毒性，通常與Oxaliplatin的累積劑量成正相關，臨床上建議累積劑量不超過800-850mg/m²，一旦發生嚴重神經毒性的患者，必須停用Oxaliplatin，根據臨床研究顯

示，FOLFIRI在轉移性大腸癌的治療反應率約為56-64%，略高於FOLFOX4的35-54%。

(四) 標靶治療

大多數的病患仍然以手術及化學治療為標準的治療，手術的執行適用於可切除腫瘤的病患，而一些第二期病患腫瘤侵犯到細胞壁外但還沒有侵犯到淋巴，和所有第三期與第四期的病患將接受化療 (Aschele, Bergamo & Lonardi, 2009; Chau & Cunningham, 2009; Gravalos et al., 2009; O'Connell, 2009; Segal & Saltz, 2009)，在某些特定轉移性大腸癌病患中，化療藥物被廣泛使用於輔助治療，希望減小腫瘤的大小，從而提供了一個在下一階段進行手術的機會 (Chu, 2008)，因此，FOLFOX療程仍然是標準的照護輔助治療 (Andre et al., 2004)。所謂標靶治療 (targeted therapy) 的藥物好比是一顆「導彈」，針對某種具有鎖定腫瘤特定的生長途徑，攻擊特定的標靶，直接阻斷腫

瘤細胞的生長、繁殖或誘導腫瘤細胞凋亡。這種專一性的治療方式，與傳統的癌症治療來比較，在治療效果上會相對的提升，又可減低對正常細胞的毒害，故副作用的影響也較輕微，所以整個癌症治療過程的品質也相對的提高。

目前依據不同的標靶所衍生出來的標靶治療共可區分為四大類：

1. 訊息傳遞路徑抑制劑 (inhibitors of signal transduction pathways)
2. 血管新生抑制劑 (angiogenesis inhibitors)
3. 蛋白質酶體抑制劑 (protease Inhibitors)
4. 免疫療法 (immunotherapy) (Vapiwala, 2004)。於大腸癌方面最具代表性的標的是血管內皮生長因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 與癌細胞上皮細胞生長因子接受器 (epidermal growth factor



大腸直腸診所

熊維羆 醫學博士
Roger W. Hsiung, M.D., F.A.C.S.
美國外科手術委員會認證
美國大腸直腸外科手術委員會認證

電話: 702-586-6688 (精通英、國、粵、西班牙語) 傳真: 702-586-9988
6080 S. Durango Dr., #105, Las Vegas, NV 89113

www.CRCLasVegas.com