

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 (七)

待續

2. Cetuximab (Erbix®) 作用機轉Cetuximab是一種人鼠混種基因重組的單株抗體 (IgG1) , 它特定地結合到人類上皮細胞生長因子接受體 (EGFR) 的細胞外區域而抑制EGFR的生物活性。EGFR是一種跨膜醣蛋白, 在很多正常的上皮組織, 包括皮膚和毛囊都可以表現。當EGFR與其配體 (ligand) 結合時, EGFR就會形成二聚體, 啟動EGFR轉酮酶 (transketolase, TK) 的活性, 將細胞表面接受到的訊息往細胞內傳遞。則導致配合基無法與EGFR結合, 使轉酮酶活性因此而下降, 進一步減少細胞繁殖、存活及侵犯之能力。且它對EGFR的親和力比接合基大5~10倍, 於人體內半衰期約為100-120小時。

相關研究關於Cetuximab合併化學治療用於第一線轉移性大腸癌病患的治療效果, 2007年在美國American Society of Clinical Oncology(ASCO)年會報告, 一個第三期臨床研究(CRYSTAL)比較Irinotecan 合併5-FU/FA連續輸注處方是否加上Cetuximab (用法為400mg/m²做為起始劑量, 之後250mg/m²每週一次) 的效果, 結果發現反應率由38.7%有意義的上升到46.9%(p=0.005); 另一個

OPUS研究則比較Oxaliplatin 合併5-FU/FA之FOLFOX-4是否加上Cetuximab之效果, 初步結果也發現反應率由35.7%上升至45.6%(p=0.064)(Van Cutsem et al., 2007) 。綜合其研究的結果Cetuximab確實可增加第一線化療的反應率, 與疾病無惡化存活期(Sorscher, 2007) 。若使用Cetuximab於第二線治療的效果, 2007年在ASCO發表的EPIC大型研究收集使用Oxaliplatin治療後失敗的病患, 比較單獨使用Irinotecan或加上Cetuximab的效果, 結果發現反應率由4.2%顯著16.4%(p<0.0001) (Sorscher, 2007) 。至於當病患使用過Oxaliplatin及Irinotecan合併5-FU/FA之治療後無效, 使用Cetuximab用於第三線治療的效果, BOND I 研究發現單獨使用Cetuximab的反應率為11%, 若再加上Irinotecan (雖然之前對病患已經無效) 則反應率可有意義的增加至23%, 這個研究也建立了Cetuximab合併使用Irinotecan用於第三線治療的基礎。另一個第三期研究(NCIC CTG及AGITG) 比較於第三線單獨使用Cetuximab或是支持性治療的效果, 發現使用Cetuximab可明顯增加疾病無惡化存活期及整體存活期 (由4.6個月上升到6.1個月), 反應率是8%, 另

有31.4%的病患維持穩定 (Cunningham et al., 2004) 。

3. Panitumumab(Vectibix®) 作用機轉Panitumumab是一個完全擬人化的抗EGFR抗體 (IgG2 kappa 的單株抗體), 可與腫瘤細胞的表皮生長因子受體結合(EGFR), 和第一代抑制上皮細胞生長因子接受體的單株抗體Cetuximab具有相同的作用機轉, 與Cetuximab相異之處於它不會刺激人體產生抗體依賴性細胞毒殺作用(antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity, ADCC), 單純經由阻斷EGFR訊息傳遞路徑, 產生抗腫瘤作用。Panitumumab造成的過敏反應比Cetuximab低, 約為6%, 若有發生輕微過敏反應 (1/2級), 須將輸液注速率降至一半, 若發生嚴重反應則需立即和長期停止治療。Panitumumab與EGFR的親合力, 約為TGF- α 與EGF的40倍, 其使用劑量每週2.5mg/kg或6mg/kg, 靜脈輸液注射60分鐘, 因半衰期有7.5天。故兩週給藥一次。假如單次劑量超過1000毫克時輸液注射時間應延長至90分鐘, 不可使用靜脈快速輸液注射或推注。相關研究Panitumumab用於第三線的效果可由一個第三相研究比較使用Panitumumab與支持性治

療的結果得知: 它有8%的反應率, 另有28%的病患可使疾病穩定, 無惡化存活期也可延長, 因可延緩腫瘤生長使腫瘤縮小的效果, 用於疾病惡化或標準化學 (含Fluoropyrimidine, Oxaliplatin, Irinotecan) 治療無效之上皮細胞生長因子接受器, 過度表現的轉移性大腸癌第三線的治療故於美國2006年FDA核准上市 (Peeters et al., 2006) 。Bevacizumab Cetuximab和Panitumumab雖有相關研究支持它們的療效, 但這些藥物也有其副作用, 以下就針對副作用作一介紹。

(1) 出血和傷口癒合不佳

血管新生抑制劑會干擾內皮細胞及血小板的緊密相互作用, 而導致血管完整性受損, 引起出血、胃腸穿孔、傷口癒合不佳和阻礙潰瘍的癒合, 使用Bevacizumab治療的

病患有40%出現出血的併發症(Kabbinavar et al., 2003) , 而在傷口癒合過程中, 血小板會釋放生長因子, 增強血小板活化, 當大腸癌病患手術後即使用Bevacizumab與單獨化學治療, 傷口癒合問題從3.4%增加到13%, 在手術後期間, 病患合併使用Bevacizumab其傷口癒合的問題從0.5%增加到1.3% (Scappaticci et al., 2005) 。此外, 因抗血管生成治療會增加胃腸穿孔機會(Ma et al., 2001) 。

(2) 血栓形成

內皮細胞主要角色為限制血液凝固於受傷部位, 因此血管內皮細胞會產生及分泌許多因子來防止凝血反應的活化及堆積, 阻斷血管內皮生長因子途徑誘導細胞凋亡 (Tarase-



viciene-Stewart et al., 2001) , 因此使用Bevacizumab有增加動脈血栓形成 (Kabbinavar et al., 2003) 。

(3) 高血壓

VEGF會活化內皮細胞調節一氧化氮合成酶的酵素功能, 而對於減少一氧化氮產生的效果, 導致突然的血管收縮血壓上升之情形, 但大多在停藥後會改善。

待續



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

www.CRCLasVegas.com

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