

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 (六)

續前文

另一類化合物則用來抑制原癌基因(protooncogenes)所製造之酶的活性，(此為Weinstein首度提出“癌基因成癥”的概念) (Weinstein, 2002)，此概念提出：儘管有大量的癌性病變累積，腫瘤細胞通常是令人驚訝的以依賴單一癌基因或癌基因驅動路徑的活性來存活及擴張，有在許多腫瘤中部分的證實此理論 (Sharma & Settleman, 2007)。即使抑制了一個特定癌基因的活性，但活化另一條癌基因的替代路徑仍可造成腫瘤細胞的存活 (Tortora et al., 2007)，而以抑制大腸癌細胞依賴之單一訊息路徑的生物或化學製劑，例如由EGF (epidermal growth factor) 接受器所啟動的路徑，會將細胞外導致癌細胞生長、繁殖、抗凋亡的訊號傳遞到細胞內，進而促使腫瘤的形成 (Tanvetyanon, 2008)，所以EGFR的訊息傳遞路徑是可以調節細胞分化、增生、遷移、血管增生 (angiogenic potential) 與細胞凋亡 (apoptosis)，而EGFR抑制劑就是阻擋此一訊息傳遞路徑。美國食品及藥物管理局 (Food and drug administration, FDA) 在2004年2月批准Bevacizumab成為第一線

合併5FU治療轉移性大腸癌的藥物 (Hurwitz, 2004)，且Tortora 等 (2007) 試驗證明Bevacizumab加上高濃度 5 - FU和LV的治療是有療效之後，所以目前在美國和歐洲使用FOLFIRI療程，FOLFOX，或XELOX的治療可與Bevacizumab併用於第一線治療轉移性大腸癌 (Hollande, Pannequin & Joubert, 2010)。而Cetuximab和Panitumumab均為抗表皮生長因子接受器之單株抗體，其中Cetuximab是一種嵌合性IgG1單株抗體，選擇性結合表皮生長因子接受器的結合部位，而阻斷配體與接受器作用，進而抑制下游之訊息傳遞。當使用Irinotecan治療失敗病患，不論是單獨使用Cetuximab或是與Irinotecan合併治療，皆有其療效，促使FDA在2004年2月批准Cetuximab的上市，並只能用於野生型KRAS腫瘤 (wild-type KRAS tumors) (Jonker et al., 2007; Van Cutsem et al., 2007; Van Cutsem et al., 2009; Bardelli & Siena, 2010)。而Panitumumab是一種人類IgG2單株抗體，臨床治療效果跟之前所描述的Cetuximab之藥效反應差不多 (Amado et al., 2008; Baselga & Rosen, 2008; Van Cutsem et al.,

2007; Bardelli & Siena, 2010)，故於2006年9月被美國 FDA批准，並在2007年年底被歐洲國家批准使用 (Hollande, Pannequin, & Joubert, 2010)。目前常見的大腸癌標靶治療藥物有Bevacizumab、Cetuximab、Panitumumab，以下是對幾個最具代表性的標靶治療藥物之簡介，其次再介紹這些藥物的副作用：

1. Bevacizumab (Avastin®) 作用機轉

Bevacizumab是一種擬人化單株抗體 (93%為人，7%是鼠)，它可與VEGF中最主要的VEGF-A結合，使VEGF-A無法接上VEGF接受體 (簡稱VEGFR)。當腫瘤超過2-3mm大小時，就必需仰賴新生的血管來獲取養分與氧氣，腫瘤組織才得以不斷擴張範圍，甚至進行轉移。如果能夠阻斷血管的形成，則腫瘤細胞因得不到所需的養分與氧氣，腫瘤將無法長大甚至還會萎縮變小，也無法轉移到他處。Bevacizumab就是一種血管新生阻斷劑，專門作用於血管內皮細胞生長因子，進而達到阻斷血管的新生，它在人體內半衰期約17-21天。藉由抑制VEGF，可使腫瘤內的血管「正常化」，降低其間質壓力，使化學治療藥物更有效的進入腫瘤內。相關研究關於Beva-

cizumab使用於轉移性大腸癌的效果，2003年一個第二期臨床試驗 (AVF0780) 使用低劑量 (5mg/kg每兩週) 或高劑量 (10mg/kg每兩週) 的Bevacizumab合併5-FU/FA與單獨使用的5-FU/FA比較，做為轉移性大腸癌的第一線治療，結果發現低劑量的Bevacizumab合併5-FU/FA反應率最佳、可達40%，疾病無惡化存活期也變長而可達9個月，比單獨使用5-FU/FA的反應率17%及疾病無惡化存活期的5.2個月明顯為佳 (Price, 2004)。且使用高劑量Bevacizumab效果雖比單獨使用5-FU/FA (反應率24%，疾病無惡化存活期7.2個月) 為佳，但明顯不及低劑量Bevacizumab合併5-FU/FA之效果。因此Bevacizumab的進一步研究均以低劑量 (5mg/kg每兩週) 為主。另一個2005年發表的試驗結果也得到相似的結果 (Kabbinar et al., 2005)。

於2006及2007年使用 Bevacizumab合併Oxaliplatin或Irinotecan，加上5-FU/FA或Capecitabine做為第一線化療的第三期或第四期臨床研究的結果，如AVIRL研究係統計Bevacizumab合併FOLFIRI (Irinotecan 加上連續輸注之5-FU/FA) 的第四期研究，發現其反應率為53.1%，中位疾病無惡化存活期為11.1個月。之後在2008年初發表初步結果的第三期研究看FOLFOX-4 (Oxaliplatin合併 5-FU/FA之連續輸注處方) 或是XELOX (Oxaliplatin plus Capecitabine) 合併Bevacizumab，結果發現加上Bevacizumab可以延長疾病無惡化存活期 (由7.9個月升高到10.4個月)，而整體存活期由19.9個月上升到21.3個月 (p=0.07) (Kabbina-

var et al., 2008)。至於Bevacizumab用於第二線治療的效果，於2007年發表的試驗結果使用FOLFOX-4加上Bevacizumab做比較的第三期研究，結果發現反應率可由8.6%上升至22.7%，疾病無惡化存活期由4.7個月上升至7.3個月，整體存活期由10.8個月上升至12.9個月，均呈有意義的增加，因此不論第一線或第二線使用Bevacizumab，對病患之反應率、疾病無惡化存活期及整體存活期均有相當的助益 (Giantonio et al., 2007)。

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