

成醫藥誌



Pharmacy Forum

發行人：陳志鴻
總編輯：周辰熹
主編：藥品諮詢組
地址：台南市勝利路138號
電話：(06)2353535 轉 2515
<http://www.ncku.edu.tw/~pharmacy/>
八十年十月創刊
新聞局出版事業登記證
局版台省誌字第1207號

藥品諮詢問與答

李惠娟、藥品諮詢組

問題：54歲男性病患，診斷為Hepatoma，處方Ufur (Tegafur/Uracil 100/224 mg/cap) 1# qod + Thalidomide (50 mg/cap) 1# qod + Tamoxifen (10 mg/tab) 1# qod 合理嗎？

答：以往對癌症的化學藥物治療，是以藥物的最大耐受劑量(Maximum tolerated dose, MTD)針對癌細胞予以毒殺，但此治療方式除了對快速分裂的癌細胞有抑制作用外，也會傷害身體其他分化較快速或頻繁的正常細胞(如：骨髓、腸胃、黏膜、生殖細胞及毛髮等)。由於MTD型式的化學治療毒性大，所以產生的副作用較多也較嚴重，且傳統的MTD治療模式大都以三至四週為一個週期，雖然讓體內正常細胞得以修復，但也往往讓癌細胞得以喘息及突變(表一)。

近年來，因支持性療法及血球生長因子的發展，所以更頻繁的化學治療及更短的細胞休息期變得可行，故以密集的、低劑量的、細胞毒性較低的化學治療，逐漸形成癌症化學治療的新概念，這種宛如節拍器一般，不斷滴答作響的作用在病患身上的化學治療，即稱為節拍器式化學治療(Metronomic chemotherapy)。

本期要目

- 藥品諮詢問與答……………李惠娟、藥品諮詢組
- 高警訊藥品的安全管理……………吳玉琴
- 新藥通知……………藥品諮詢組

節拍器式化學治療之作用機轉為何？由於腫瘤細胞在轉移過程中，癌細胞會進入血管隨血行至標的器官並植入組織中，之後癌細胞逐漸增生形成腫瘤，並引發局部腫瘤之血管新生(angiogenesis)，所以血管新生在腫瘤生長及轉移上扮演重要角色。而血管新生過程受到血管新生因子(如：endothelial cell growth factor, VEGF)及血管新生抑制因子(如：Thrombospondin-1, TSP-1)之調控。研究發現VEGF之表現與子宮頸癌、乳癌及大腸癌肝轉移之血管新生程度成正相關；血管新生抑制因子則會抑制血管內皮細胞之增生、移行以及微小血管形成，並且使內皮細胞維持在不活動之狀態，故可抑制人類絨毛膜癌、卵巢癌以及子宮內膜癌細胞株之肺部轉移，及大腸癌細胞株之肝轉移。TSP-1屬於醣蛋白，為血小板主成份之一，可促進由thrombin引發之血小板聚集，調節傷口癒合、蛋白酶活性，和細胞之沾黏、移動及生長。許多研究顯示，TSP-1對血管新生有抑制作用，因此可抑制腫瘤形成及轉移之能力。

所以節拍器式化學治療藥物的選擇，主要以具有抗腫瘤新生血管作用的藥物為主，給藥劑量為一般建議劑量的1/3至1/10，並

以病患可耐受之劑量(tolerable dose)為調整因子，以不間斷給藥方式來治療腫瘤(圖一)。那些化療藥物具有抑制人體血管上皮細胞作用，而可用於節拍器式化學治療？1986年 Mitoxantrone 首先被證實具有抗血管新生作用，隨後 Methotrexate、Paclitaxel、Vinblastine、Cyclophosphamide、Docetaxel 也均有研究。而 Bevacizumab、Sunitinib 及 Sorafenib 則因為具有 anti-VEGF 作用，所以也可抑制腫瘤血管新生作用。

使用低劑量的抗腫瘤血管新生藥物治療，是否具有抑制腫瘤細胞作用？目前研究認為，抑制正常細胞血管增生的藥物濃度須達 micromolar ($1/10^6$)，相較於血管內皮細胞只要在極低的化療藥物濃度(picomolar, $1/10^{12}$)即具有感受性，兩者相較為 10~100,000 倍。體外試驗也發現，在使用低劑量化療藥物後可使 TSP-1 顯著上升，而體內的內皮前驅細胞(endothelial progenitor cells, EPCs)則會下降，其中 EPCs 為腫瘤血管新生的重要細胞來源。藉由持續作用在 TSP-1 及 EPCs 上，可促進細胞凋亡(apoptosis)及抑制血管新生，達到抑制腫瘤轉移和復發之可能(圖二)。

現況

目前化學治療的另一種方式，是同時配合 MTD 及節拍器式化學治療的觀念，即所謂的 Chemo-Switch 治療模式，乃利用連續給予一定療程的 MTD 治療後，接續給予節拍器式化學治療，前者可達到最有效率的縮小腫瘤，後者則可抑制腫瘤之復發。

適合門診病患長期使用的口服節拍器式化學治療藥物可選擇 Cyclophosphamide、Methotrexate、Fluorouracil、Capecitabine、Etoposide，或是具有抗血管新生性質藥物，

如：anti-VEGF、COX-2、Thalidomide。

現今對節拍器式化學治療較多的研究有乳癌、淋巴瘤及胃腸道癌，研究藥物有 Cyclophosphamide、Methotrexate、Fluoropyrimidine，合併藥物則有 anti-VEGF、Thalidomide、Cyclooxygenase。例如 Bevacizumab + 5-FU + Leucovorin 及 Irinotecan 用於大腸直腸癌、Trastuzumab + alkylating agent 或 Paclitaxel 用於治療轉移性乳癌。2004 年 Cochrane 評估 10 個有關 Tamoxifen 用於肝癌治療之臨床試驗，發現其對肝癌治療並未顯著降低腫瘤大小及延長存活率，也未改善病患的生活品質，所以認為 Tamoxifen 對肝癌治療仍有爭議。不過由於大約 1/3 肝癌患者具有 estrogen receptor，故認為具有 anti-estrogen 作用的 Tamoxifen 可能仍有臨床效益，所以雖未被正式核准但臨床上仍用來治療肝癌。

未來方向

目前節拍器式治療模式尚有些問題，在臨床應用上還有待更多研究來證實，例如：

1. 此類治療模式之最佳使用劑量及療程？
2. 那些病患或那類腫瘤適合使用此類治療方式？
3. 治療評估標的為何(如：存活率、腫瘤反應率、EPCs level)，該如何選擇評估標的？
4. 如何評估治療效益？

本案例利用 Thalidomide、Fluorouracil 及 Tamoxifen 以節拍器模式治療肝癌，藉由對腫瘤細胞產生抗血管新生及促進凋亡作用來預防腫瘤復發，且全身性副作用低、方便長期使用。故就目前之研究資料顯示，該處方內容應屬合理。

參考文獻

1. Robert SK and Barton AK. The anti-angiogenic basis of metronomic chemotherapy. Nat Rev Cancer 2004; 4(6): 423-36.

2. Gasparini G. Metronomic scheduling: the future of chemotherapy? Lancet Oncol 2001; 2: 733-40.

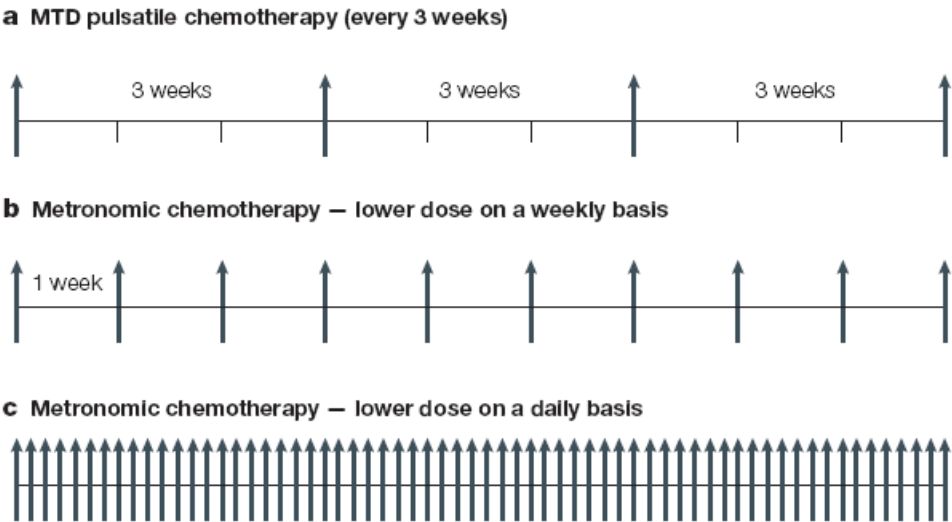
3. Pietras K and Hanahan D. A multitargeted, metronomic, and Maximum-Tolerated

Dose “Chemo-Switch” regimen is antiangiogenic, producing objective responses and survival benefit in a mouse model of cancer. J Clin Oncol 2005; 23:939-52.

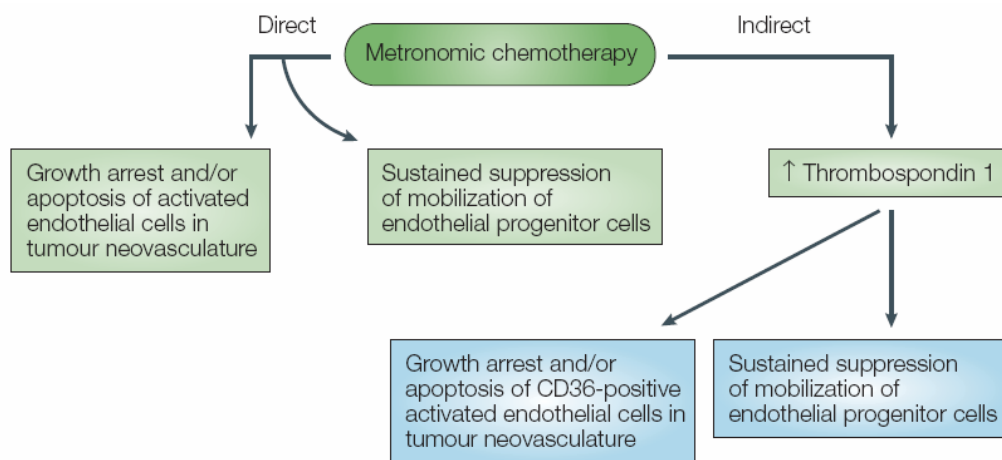
4. Nowak AK et al. Tamoxifen for hepatocellular carcinoma. Cochrane Database of Systematic Review 2004.

表一、MTD 與 Metronomic 化學治療的優缺點

方法	MTD-based	Metronomic
標的	破壞癌細胞 DNA、抑制 microtubule、干擾癌細胞代謝	Anti-angiogenic effect (抗腫瘤新生血管內皮細胞)
頻率	3-4 週為一週期間歇性給藥，使正常細胞組織修復	不間斷地給藥
劑量	Maximum tolerated dose	1/3-1/10 of MTD
比較	1. 修復期讓癌細胞產生抗藥性 2. 毒性大/是否增加存活期?	1. 副作用低/生活品質佳 2. 是否增加存活期?



圖一、Different therapeutic regimens (From: Robert SK and Barton AK, 2004)



圖二、Possible mechanism of the anti-angiogenic basis of metronomic chemotherapy (From: Robert)