



化學治療在大腸直腸癌治療的角色

◎林口長庚血液腫瘤科主治醫師 楊再勝

根據衛生署民國 97 年的統計，大腸直腸癌發生率分別佔台灣地區男、女性癌症的第一、二位，死亡率則居十大癌病的第三位。儘管大直腸癌的發生率有逐年增加的趨勢，但大腸癌治癒的機會是相當高的；尤其大腸直腸癌的化學治療在最近的十年中已經有很大的進展，根據 Scott Kopetz 等人的報告，轉移性大腸直腸癌的中位存活期已經從 1990 至 1997 年的 14.2 月增加到 2004 至 2006 年的 29.3 月。五年存活率從 1990 至 1997 年的 9.1% 增加到 2001 至 2003 的 19.2%。作者認為進步的主因為新藥和標靶治療藥物的應用讓大腸直腸癌化學治療的效果進一步提升。化學治療提高轉移性大腸直腸癌的緩解率，讓轉移性病灶能完全切除的機會增加，提升了治療的效果。

化學治療在大腸直腸癌治療的角色主要分為幾方面：

一、輔助性化學治療：

使用 5-FU/leucovorin 或加上草酸鉑 (oxaliplatin) 以減少第三期及高危險性第二期大腸直腸癌的復發。一般而言，此類化療約可減少五成的復發危險性。口服的化療如友復 (UFT)，截瘤達 (capecitabine) 也有等同 5-FU/leucovorin

的效果。

二、引導性化學治療：

對無法切除的大腸直腸癌或轉移性病灶，先施以化學治療，等腫瘤縮小後，再予以切除。此時緩解率高的複合式處方是優先選擇，同時可考慮加上標靶治療藥物。當然，治療時的副作用也會較大，故應調整最有效的處方及劑量。

三、對於可以切除的大腸直腸癌肝轉移性病灶，手術前後給予化學治療，或手術後給予化學治療：

最近的臨床試驗顯示確實可以比單獨手術切除減少復發率，但是何種處方是最佳選擇，目前倒是沒有定論。

四、直腸癌術前同步化學放射治療：

其目的主要是減少直腸癌的局部復發。對某些無法切除的直腸癌，同步化學放射治療的使用也可讓腫瘤縮小後再行切除。使用的藥物以 5-FU/leucovorin 為主，口服的化療如友復，截瘤達也有類似的效果。是否再加上其他藥物如草酸鉑、癌思婷、爾必得舒目前沒有定論。

五、姑息性化學治療：

無法切除的轉移性大腸直腸癌，化學治療的目標主要以延長病患生命、改善病患的症狀及其生活品質為主。目前

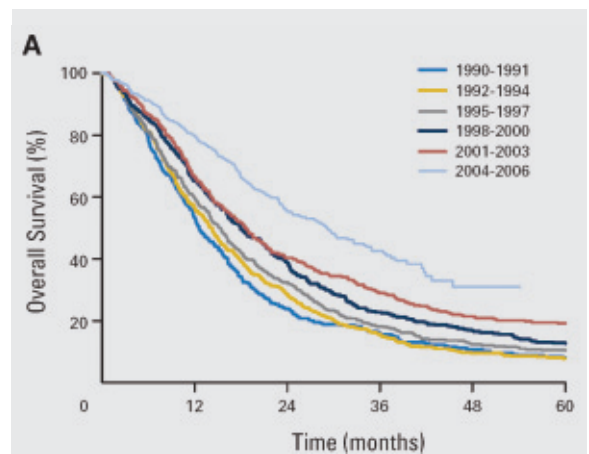
治療轉移性大腸直腸癌的藥物主要有 5-FU/LV，友復（UFT），截瘤達（capecitabine），抗癌妥（irinotecan），草酸鉑（oxaliplatin），癌思婷（bevacizumab），及爾必得舒（cetuximab），這些藥物可以單獨使用也可以合併使用，但以能將五大類藥物都能使用於病患為最高原則。其作用機轉，有些是干擾 DNA 的複製，或是抑制血管內皮生長因子（VEGF）、上皮生長因子接受體（EGFR）。選擇使用治療處方時，主要考慮治療藥物的種類及授予的時間，其次是選擇給予藥物的不同毒性。在開始治療之前，就必須先計畫治療時，腫瘤惡化或還未惡化時的治療處方，或當某些毒性出現時應如何調整處方。另外，評估病患使用這些處方的效果及安全性時，不僅要考慮處方中的藥物，也要考慮藥物的劑量及給予的時間安排和方式，以及手術切除的可能性和病患的身體狀況。

當第一線治療轉移性大腸直腸癌時，如果病患狀況許可給予積極治療（即病患能耐受積極治療並且高緩解率的治療對病患是有利的），則下列五種化學複合式處方都是合適的選擇：FOLFOX、CapeOX、FOLFIRI、5-FU/LV、or FOLFOXIRI。另外，可以考慮加上癌思婷或爾必得舒（只適合 k-ras 沒有突變型）等標靶治療藥物。但是如果病患狀況不適合積極治療（如病患身體狀況不佳或是高緩解率的治療對病患沒有太大幫助），則第一線治療的應選擇副作用較小的處方如 5-FU/LV、友復、截瘤達（加或不加癌思婷），或是單獨使用爾必得舒（只適合 k-ras 沒有突變型）。

目前使用於大腸直腸癌的標靶治療藥物有癌思婷及爾必得舒，這兩種標靶治療藥物單獨使用時，其效果皆不如化

學治療。這兩種標靶治療藥物主要使用於合併化學治療，可以增加化療的效果，但其缺點為標靶治療藥物價錢昂貴，而且健保有嚴格的使用規範。年老的病患使用時，癌思婷會增加中風及其他動脈阻塞疾病的風險。另外，癌思婷會干擾傷口的癒合及一個少見但很重要的併發症-腸穿孔。最近也有幾個使用爾必得舒合併化學治療作為第一線轉移性大腸直腸癌的治療報告。爾必得舒可以增加化學治療的緩解率，在可以切除的轉移性大腸直腸癌特別適用。但是也有許多文獻證實如果 k-ras 基因有突變，則爾必得舒是無效的。因此建議所有轉移性大腸直腸癌的病患都應接受腫瘤的 k-ras 基因檢查，k-ras 基因有突變的病患不應接受爾必得舒治療。因為這些病患使用爾必得舒不僅沒有好處，還會增加毒性及醫療花費。爾必得舒的主要副作用是皮膚疹、甲溝炎、口腔潰瘍。

在化學治療的毒性方面，使用 5-FU、友復、截瘤達可能導致腹瀉、口腔潰瘍、疲倦、皮膚色素沉澱等副作用。使用截瘤達時須注意在腎功能不好的病患會累積增加截瘤達的血中濃度，導致毒性增加，特別是手足症候群的發生率增



圖一 近期化學治療的進步，可以明顯的提升轉移性大直腸癌病患的存活期



加。這些副作用常導致需要調整截瘤達的劑量，在開始使用截瘤達時就須密切觀察這些副作用，特別是手足症候群的早期徵候。抗癌妥主要的毒性是延遲性腹瀉導致脫水和嚴重的中性白血球下降。須及時給予強力的止瀉藥物，必要時須住院給予抗生素治療及水分、電解質補充。使用草酸鉑最主要的毒性是周邊感覺神經病變，建議使用草酸鉑時可以調整草酸鉑給予的時間及方式以減少周邊感覺神經病變。病患如果已經有神經病變則不能再給予草酸鉑；如果病患停止草酸鉑是為了預防神經病變，則等神經病變消失後可以再次給予。

使用輔助性化學治療之前，醫師應與病人詳細討論其潛在的好處及風險。這些討論必須包括證據文獻、治療相關的併發症（如草酸鉑可能引發神經病變），病患復發的高危險預後因素，以及病患的喜好和選擇。如果已經決定要給予輔助性化學治療，下列因素須列入考慮：

- 一、手術後分析的淋巴腺數目
- 二、不好的癒後因素
- 三、評估病患的身體狀況及其預期的壽命

5-FU/LV加草酸鉑（FOLFOX）或截瘤達加草酸鉑（XELOX）在第三期大腸癌病患是最好的選擇。但是2009年美國癌症醫學會的ACCENT研究顯示70歲以上的病患使用5-FU/LV的效果不會比5-FU/LV加草酸鉑差。復發、截瘤達在第二、三期大腸癌的效果是與5-FU/LV相

當的，在中、高危險的第二期大腸癌病患也是合理的選擇，在低危險的第二期大腸癌病患則不建議使用。標靶治療藥物癌思婷及爾必得舒加輔助性化學治療，目前資料顯示不會勝過單獨使用輔助性化學治療，不建議使用於輔助性治療。抗癌妥目前資料顯示不會優於5-FU/LV，也不建議使用。

整體而言，大腸直腸癌的化學治療在最近的十年已經有很大的進展，轉移性大腸直腸癌病患的中位存活期已經增加到兩年以上，第二、三期大腸直腸癌的治癒率也因術後輔助性化學治療的使用而改善。標靶治療藥物的引進讓轉移性大腸直腸癌的治療的效果更為提升，雖然其效果仍不能令人滿意，但是對大腸直腸癌的治療貢獻是肯定的。除此之外，轉移性大腸直腸癌的化學治療的緩解率提高，讓轉移性病灶能完全切除的機會也大為增加，使得原來被認為不可能治癒的病患有機會治癒。因此病患除了接受藥物治療之外，積極的局部治療也有助於治療效果的提升。在漫長的抗癌過程中，家人的鼓勵及病友之間的相互扶持對病患也是極其重要的力量！



圖二 攜帶式化療可以減少住院的不便



圖三 口服化療可以減少注射化療的痛苦