

# 癌症論壇

群醫大會診

主編  
陳博明

【附歷屆考題】

執行編輯  
王緯書、戴承正

編輯  
劉俊煌、邱宗傑、樊聖、顏厥全  
楊慕華、趙大中、蕭樑材、林正純  
鍾立民、白禮源、游介宇、陳志丞  
邱昭華、林鵬展、李明揚、傅雪美  
李淑貞、謝麗鳳、詹雅惠、李宜恬  
葉芳君、鄒琇珍、孫悅馨



合記圖書出版社 發行

# 癌症論壇

## 群醫大會診

主編  
陳博明

【附歷屆考題】

執行編輯  
王緯書、戴承正

編輯  
劉俊煌、邱宗傑、樊聖、顏厥全  
楊慕華、趙大中、蕭樑材、林正純  
鍾立民、白禮源、游介宇、陳志丞  
邱昭華、林鵬展、李明揚、傅雪美  
李淑貞、謝麗鳳、詹雅惠、李宜恬  
葉芳君、鄒琇珍、孫悅馨



合記圖書出版社



## 《誌謝》

對於下列作者同意集結出書敬致謝丞(依作者姓氏筆畫排列)

方榮煌	王令璋	王正旭	王玉祥	王惠暢	王緯書	朱力行
朱堂元	季匡華	林清榮	邱宗傑	邱昌芳	俞懿淳	梁雲
許裕燦	陳立民	陳立宗	陳尙文	陳威明	陳盛鈺	陳碧芳
黃承華	趙季梅	趙祖怡	劉俊煌	劉顯敏	樊聖	蔡俊明
謝玉林	謝瑞坤	顏厥全	蘇五洲			

審稿及校閱：王緯書醫師

文稿整理及編輯之執行：戴承正醫師

參與校對之醫師：楊慕華、蕭樑材、趙大中、林正純、鍾立民、白禮源、游介宇、陳志丞、邱昭華、林鵬展、李明揚、傅雪美

參與編輯及校對之護理師：李淑貞、謝麗鳳、劉淑珍、李宜恬、詹雅惠、梁素英、林清莉、林妙玉、鄒琇珍、孫悅馨、歐幸佳、蕭若蘋、吳宜萃、呂曉秋、孫倩婷、李淑媛

## 《台灣癌症臨床研究發展基金會程東照董事長序》

九〇年代以後，由於分子生物學的快速進步，新一代的癌症治療藥物的發明、治療儀器的進步、電腦的普及使得各種資訊更易於應用在醫學領域上、以及人體基因計畫的完成等等皆造成了腫瘤醫學的快速進展。基因治療甚至可能在不久的將來更可以得心應手地應用在病人身上。由於腫瘤醫學的快速發展以及分子醫學對於人類不可限量的貢獻，使得國人獨佔十大死因鰲頭的癌症在治療上的進步，我有自信的預言，人類必將克服這一難關，開創一頁燦爛的醫學史。

本書係台灣癌症臨床研究發展基金會、台北榮總腫瘤科及國內各大醫學腫瘤專家一起合作出版，出版的目的除了希望給予專業的醫師們有一個工作時得以參考的手冊、指引醫學生讀書外，並且因為深入淺出，亦希望能提供一般大眾一本不會太艱澀的癌症知識專書。本書由本基金會執行長陳博明主任帶著腫瘤治療的專業團隊所編寫的心血結晶，再加上王緯書醫師、戴承正醫師等在書籍編排上的努力，方能問世。

林語堂在《讀書的藝術》一文中說：「讀書有二方面，一是作者，一是讀者。對於所得的實益，讀者由他自己的見識和經驗所貢獻的份量，是和作者自己一樣多的。」

我衷心的希望這本書真的能令讀者獲得與作者一樣多的實益。



# 台灣癌症臨床研究發展基金會執行長暨 台北榮總內科部腫瘤科

## 陳博明主任序

兩年前台北榮總內科部腫瘤科與台灣癌症臨床研究發展基金會一同出版了第一版的「癌症醫學講座」，當時的出版是我們腫瘤科醫師們——王緯書醫師、謝瑞坤醫師、邱宗傑醫師、劉俊煌醫師、樊聖醫師和顏厥全醫師等等義務寫作的教學資料，戴承正醫師則花了不少功夫使用微軟公司的 WORD 軟體上作編排，再委託陽明大學出版處印了兩百本分送給陽明大學的實習學生以及榮總內科部住院醫師們。一路輾路藍縷走來，讓人覺得回味无穷，我們聽到有關於這本書的回音都是非常正向的。因此，當第一版分送完後，我們馬上開始著手第二版——「癌症論壇-群醫大會診」的排版與擬稿動作。戴承正醫師將最近五年內台灣癌症臨床研究發展基金會邀請國內癌症醫學界的醫師們編寫的癌症治療文獻與台北榮總腫瘤科的教學資料做了初步的整理，再交給王緯書醫師閱稿做增刪，他們並時時與我討論這一本書的內容以及出版的進度。

我們考量到為了能讓全國的醫學生與醫師們能夠容易得到這本書作為參考書籍，同時也希望能讓對癌症知識有渴求的一般民眾能夠易於取得此書，因此與合記圖書出版社的吳小姐洽談，欣聞他們樂意為我們推出這本講座。

這幾年來，癌症治療的快速發展確實令人咋舌，某些疾病在傳統的治療上原來只有化學治療是其唯一選擇，因為神奇子彈的發明，竟使得治療易如反掌。例如第三型骨髓性白血病，藉著口服全反式維他命 A 酸竟可以達到初步的緩解，慢性白血病的治療更是一大突破，我們給予 STI571 口服治療，達到的反應更令人驚喜。抗體發明更是分子生物學在腫瘤醫學的重大進展，這些已經逐步應用在部份的乳癌、惡性淋巴瘤甚而白血病的病患身上。

展望腫瘤醫學的未來，我們可以昂首遠望，我們在榮總腫瘤科二十餘年來的努力，為的就是讓台灣的腫瘤醫學能與國際接軌，這幾年來，我們國人也確實看到了，在台灣，治療癌症的經驗與技術絕對是世界級的。這幾年來，台灣癌症臨床研究發展基金會持續的邀請國內癌症醫學界的先進醫師們一同參與這一教育深耕的工作，我很感謝大家的參與。

我希望藉著這本書能讓所有人，無論是醫師、醫學生或一般大眾都能得到益處，也希望大家能支持腫瘤醫學在台灣的發展。

# 第一篇

---

# 腫瘤治療之觀念

腫瘤治療之觀念



# 《目 錄》

## 第一篇 腫瘤治療之觀念

第 一 章	生物治療簡介	1
第 二 章	癌症之分子遺傳機制	9
第 三 章	現今癌病基因治療之進展	17
第 四 章	癌症基因解剖計劃	23
第 五 章	癌症與血管新生	27
第 六 章	可以用腫瘤標記來早期偵測癌症的發生嗎？	31
第 七 章	癌症化學治療常見問題集	35

## 第二篇 腫瘤相關症候及治療

第 八 章	腫瘤附屬徵候群	39
第 九 章	癌症代謝性急症	41

## 第三篇 各種腫瘤個論

第 十 章	漫談鼻咽癌	49
第 十 一 章	鼻咽癌的症狀及診斷	53
第 十 二 章	化學治療在治療鼻咽癌所扮演的角色	57
第 十 三 章	乳癌手術治療的新發展	61
第 十 四 章	乳癌切除手術後之重建	65
第 十 五 章	乳癌治療在內科領域最近之進展	69
第 十 六 章	乳癌的放射治療	75
第 十 七 章	卵巢癌之早期診斷	83
第 十 八 章	胃癌非手術性治療發展的近況	87
第 十 九 章	幽門螺旋桿菌與胃癌	91
第 二 十 章	大腸直腸癌化學治療之近況	97
第 二 十 一 章	結腸直腸癌之肝轉移	103
第 二 十 二 章	腎臟細胞癌基因免疫療法的最新進展	107
第 二 十 三 章	膀胱癌化學治療的現況	111
第 二 十 四 章	高劑量化學治療於睪丸生殖細胞癌之角色	117
第 二 十 五 章	攝護腺癌的症狀與診斷	121
第 二 十 六 章	攝護腺癌之化學及生物療法	125
第 二 十 七 章	攝護腺癌之放射線治療	129
第 二 十 八 章	攝護腺癌的荷爾蒙治療	133
第 二 十 九 章	攝護腺癌併轉移性骨痛-銨 <sup>89</sup> 同位素療法	135
第 三 十 章	惡性肉瘤的病理診斷與分類	139
第 三 十 一 章	骨肉瘤的手術治療新趨勢	145
第 三 十 二 章	骨惡性肉瘤化學治療的最新進展	149
第 三 十 三 章	局部動脈灌注化療在惡性肉瘤的角色	161

第三十四章	橫紋肌肉瘤	163
第三十五章	惡性黑色素瘤治療之近況	167
第三十六章	急性骨髓性白血病化學治療最近的進展	175
第三十七章	細胞分化療法在急性白血病的應用	181
第三十八章	兒童白血病	185
第三十九章	慢性骨髓性白血病的治療	189
第四十章	淋巴瘤分類及其重要性	197
第四十一章	治療淋巴瘤何時需要用到放射治療	203
第四十二章	白血病及淋巴癌之染色體變化及其臨床意義	207

## 第四篇 造血幹細胞移植

第四十三章	造血幹細胞移植的新進展非骨髓除法移植的現況	211
第四十四章	周邊造血幹細胞移植的現況	219
第四十五章	造血細胞移植在淋巴瘤治療上的應用價值	223
第四十六章	B 型肝炎與骨髓移植病患肝功能變化的關係	227

## 第五篇 癌症藥物介紹

第四十七章	惡性腫瘤的最新治療藥物 – TEMOZOLOMIDE	231
第四十八章	抗癌新藥 – New anti-Cancer Drugs	235
第四十九章	抗癌新藥 – Oxaliplatin	239
第五十章	抗癌新藥 – Gemcitabine	243
第五十一章	抗癌新藥 – Navelbine	247
第五十二章	轉移性乳癌化學治療之新利器— 微脂體包覆化學藥物 – Liposomal-Doxorubicin	253
第五十三章	抗癌新藥 – Capecitabine (Xeloda)	257
第五十四章	Clodronate (Bonfos)於癌症上的應用	261
第五十五章	抗癌新藥 Rituximab	265
第五十六章	抗癌新藥 Herceptin	271

## 其他癌症用藥概論

抗代謝	275
抗生素	305
特殊藥物	329
烴基化	355
賀爾蒙及其他	383

附錄一、內科專科醫師考試筆試題	387
-----------------	-----

附錄二、腫瘤科常見疾病診斷	411
---------------	-----

附錄三、腫瘤科常見檢查名稱	417
---------------	-----

附錄四、腫瘤科常見手術名稱	419
---------------	-----

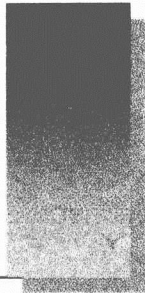




第  
1  
章

# 生物治療簡介

## BIO THERAPY



台北榮民總醫院內科部腫瘤科主治醫師 王緯書

### ■ 前言

利用生物製劑去治療癌症謂之生物療法。過去 20 年來經過不斷開發研究，生物療法已繼外科手術、放射線治療、化學治療之後成為第四種抗癌利器了。它的歷史遠溯至十九世紀初，最初稱為免疫療法(immunotherapy)。1894 年，William B Coley 發現外科手術後感染發熱的病患有較長之存活期，因此他嘗試將鏈球菌(streptococci)引起丹毒組織之萃取物(extracts)注射入無法手術之 Sarcoma 病患而產生腫瘤縮小之效果。隨後有一些研究者設法抽取其他細菌之萃取物直接注射入病患體內，作為非特異性之免疫療法，可惜成效有限。

直到 1980 年以後生物醫學知識及技術急速進展，對癌症之免疫系統及生物學之了解、Recombinant DNA 及融合瘤(hybridoma)技術的成熟、體外反應細胞(effector cell)大量培養增殖的成功、以及生物製劑之純化技術改進等，使生物治療不再是夢。

## ■ 什麼是生物治療？

利用宿主對癌細胞所產生的生物反應來治療癌症之謂。此生物療法異於化學治療(chemotherapy)，即其非藥品或化學製劑而是哺乳動物之基因體(genome)的產物。總之，生物治療是利用體內之自然蛋白質及與生俱來的功能去治療癌症之方式。

## ■ 生物治療法之理論根據

癌症起因於控制細胞生長、分化、凋亡之基因在各階段之突變。癌細胞有異於正常細胞之 tumor-associated antigens，而此這些異常抗原之表現乃源於 DNA 突變之結果。免疫系統能認識並攻擊此類“nonself”之癌細胞。

生物製劑之分類如表 1-1

表 1-1 生物製劑之分類

細胞激素	Cytokines Interferons Interleukins Hematopoietic growth factors Tumor necrosis factor
單株抗體	Monoclonal antibodies
分化促進劑	Differentiation agent Retinoids
細胞治療	Cellular therapy Lymphokine-activated killer cells(LAKs) Tumor-infiltrating lymphocytes(TIL)
免疫促進劑	Immunostimulants Nonspecific Bacillus Calmette Guerin(BCG) Levamisole Specific Vaccines
基因治療	Gene therapy



## ■ 以下簡單介紹最近較熱門之生物製劑：

### A 免疫療法：Her-2 抗體臨床應用

#### 前言

Her-2/neu 蛋白是一種 transmembrane glycoprotein，它支配著 tyrosine kinase 的活性，如果這個基因因為某種原因不斷擴大，所產生的 Her-2 蛋白就會在細胞上過度表現。我們可以經過免疫化學組織染色方法、分子生物學等方法來檢查。現在已經知道有 20-25% 的乳癌病人，他們的乳癌細胞有 Her-2 的過度表現，這些病人對 tamoxifen 有抗藥性且預後不良；必須用 Anthracycline 為主的化學治療才有療效。

#### 臨床應用

抗 Her-2 單株抗體(Herceptin)用在乳癌免疫治療的報告，其中著名的是一位 Cobleigh 博士，他將單株抗體用於 Her-2 陽性轉移性乳癌病人，這篇研究是 phase II 的研究，一共有 220 人，平均年齡是 50 歲，都有轉移性病灶(骨頭轉移除外)，他們以前都接受一到二種的治療，其中 80% 曾經接受兩次以上的化學治療；94% 都用過 Anthracycline；68% 有用過 Taxane；25% 曾作過周邊血幹細胞移植。結果它的反應率為 16%，有 8 個人全部緩解、16 個人部分緩解，緩解的時間平均是 9 個月，它的毒性小，只有 5% 的人有心臟方面的毒性，所以 phase II 的研究認為 Herceptin 可以用在治療 Her-2 過度表現的轉移性乳癌病患。

另外一篇是 Slamon 的報告，它是經隨機抽樣的研究，轉移性乳癌病患總共人數是 469 人，分為二組：一組是化學治療包括 AC 或 paclitaxel；另一組是上述的化學治療加上 Herceptin 單株抗體，它的反應率從 16% 升高到 42%；以前用過 Doxorubicin 者從 45% 升高到 52%，總緩解率從 32% 增加到 49%；TTP(到腫瘤惡化時間)從 3.6 個月延長到 7.6 個月，也就是說延長了 65% 的 TTP。結論是(1) 20% 至 25% 的乳癌病患細胞有 Her-2 基因的過度表現。(2) Her-2 陽性的乳癌病患，最好使用強效的化學治療，而不要使用荷爾蒙治療。(3) 目前有 Herceptin 單株抗體用在 phase II 的研究，不管是單株抗體單獨使用或者是與化學治療合併使用，都有不錯的效果。

## Herceptin 之主要副作用

Herceptin 的副作用包括輕微的噁心、嘔吐、或骨頭疼痛的情況，並且在少部分的病人(約 5%)會造成心臟功能受損，這些心臟功能受損的病人都是原來就有心臟病，或是已經接受過相當多劑量的 Adriamycin 的病人。所幸使用血清轉氨 抑制劑(ACE inhibitor)或其他心臟藥治療後大都可以恢復。在骨髓造血系統毒性方面，部分病患有貧血和白血球減少之傾向，多半輕微且停藥後即可以恢復。在胃腸道毒性方面，在單一藥物治療之病患，約有 25%的病人會有腹瀉之現象；在合併 Herceptin 與化學治療之病患會有增多之傾向，但也都相當輕微。其他毒性方面，有極少數病患會出現發冷、發燒、頭痛、暈眩、倦怠、或出疹等現象發生，但多不嚴重。

## B Rituximab

### 前言

惡性淋巴瘤是一種異質性(Heterogenous)之疾病，依 REAL 分類可分成 30 餘種亞群，其中約 70~80%屬於 B 細胞淋巴瘤，在臨床上依其臨床惡化之速度分類，病程惡化較慢者為低惡性度(Low-grade)淋巴瘤，病程惡化較快者為高惡性度(high-grade)淋巴瘤及位於兩者之間者為中惡性度(intermediate-grade)。而低惡性度者之主要為濾泡型淋巴瘤(Follicular Lymphoma)及小淋巴性淋巴瘤(small lymphocytic lymphoma)。雖然低惡性度惡性淋巴瘤自然病程長達 5-10 年，但對化學藥物常俱抗藥性而無法延長期存活期。最近證明 rituximab，一種單株抗體，可以消滅帶有 CD20 抗原之 B 淋巴球，展開了治療惡性淋巴瘤之新頁。

### Rituximab 之作用機轉

CD20 抗原係一分子量為 32-kD 的不含醣鏈之磷蛋白，為一種橫跨細胞膜的抗原(transmembrane antigen)。它幾乎存在於所有 B-淋巴球的表面。當初會選擇抗 CD20 單株抗體來治療復發性低惡性度非何杰金氏淋巴瘤，之原因有二：第一、於歐美國家超過百分之九十之低惡性度非何杰金氏淋巴瘤都是 B-細胞所構成，它們都含有 CD20 抗原。第二、CD20 抗原雖然存在於幾乎所有成熟的 B-淋巴球的表面上，但是在較為早期之造血幹細胞(stem cell)、早期前 B-細胞(early pre-B cell)、抗原呈現網狀樹突細胞(antigen-presenting dendritic reticulum cells)、正常的漿細胞以及其他正常組織之表面並不含有 CD20 抗原，因此這項治療並不會影響



Rituximab，是一種抗 CD20 單株抗體。它在 B 淋巴細胞上與 CD20 抗原結合後會引起免疫反應，促使 B-細胞的溶解。細胞溶解的可能機制包括補體依賴細胞毒殺作用及抗体依賴細胞毒殺作用(ADCC)。體外的試驗亦證明，對有些化學藥物產生抗藥性的 B-細胞淋巴瘤細胞對 rituximab 仍然敏感。同時有研究人員發現當抗 CD20 單株抗體與 B-淋巴球的表面上之 CD20 抗原結合時，會明顯影響 B-淋巴球之分化並阻斷其細胞週期。

## 臨床應用

1998 年 Mclanghlin 報告 130 位可以評估之低惡性度淋巴瘤病患，其中大部分為已經接受化學治療無效之病患，單獨使用 Rituximab 後有 58% 的患者可達到部分緩解，其有效反應時間長達 12.7 個月，最有趣的是 Rituximab 單株抗體可清除 bcl-2 陽性細胞。而更令人鼓舞的是 22 位腫瘤大於 10 公分以上之病患中有 12 位(55%) 達到緩解。此藥劑亦可用於慢性淋巴性白血病，其反應率為 12%~38% 不等。另外對於化學治療俱抗藥性之 Mantle cell 淋巴瘤，Rituximab 用在第一線及第二線治療，其反應率分別為 43%(n = 23)及 37%(n = 30)。對於瀰漫性大細胞 B 型淋巴瘤之反應率亦高達 37%。

## Rituximab 合併化學藥物之臨床試驗

最近 Czuczman 等人率先於學會報告以 rituximab 合併傳統治療惡性淋巴瘤之化學治療組合 CHOP，來治療 40 位低惡性度淋巴瘤的病人。其中有百分之八十的病人先前並未接受過化學治療，而且有 83% 病患為第三或是第四期。此種將單株抗體合併化學藥物之理論基礎在於：一、此兩種治療單獨使用時，對低惡性度淋巴瘤均有效；二、此兩種治療之作用機轉不同，理論上不會有交叉抗藥性之產生；三、rituximab 與 CHOP 治療引起之毒性並無明顯之重疊情形。結果發現治療之緩解率高達 95%(包括 55% 完全緩解)，此外即使於部份緩解的病人，其腫瘤大小於二維空間影像檢查其截面積亦平均減少達 87%。而 8 位骨髓或周邊血液淋巴細胞 bcl-2 聚合酶鏈反應(PCR)呈陽性的病患中，有 7 位經此治療後其 bcl-2 轉為陰性，這是標準劑量 CHOP 治療所無法達到的。特別值得注意的是此一療法所達到的緩解期極長，經追蹤 29 個月後仍然處於緩解狀態。

至於 Rituximab 合併 CHOP 使用於瀰漫性大型 B 細胞淋巴瘤之病患亦有驚人之臨床效果，Link 醫師等報告 33 名病患中有 32(97%) 名達到緩解，完全緩解者更高達 63%。

## Rituximab 之副作用

Rituximab 以靜脈滴注可能引起之副作用主要包括發燒及寒顫，大部份發生在第一次注射後 2 個小時內。其他常見的副作用包括噁心、蕁麻疹 / 皮疹、疲倦、頭痛、皮膚發癢、支氣管痙攣，舌或喉腫脹感(血管神經性水腫)、嘔吐、瞬時血壓過低、潮紅、心律不整及腫瘤疼痛等。

## C Interleukin-2(IL-2)

### 前言

眾所週知轉移性腎癌之預後極度不良，2 年之存活率只有 10-20%，而化學治療、放射治療及荷爾蒙治療療效均十分有限，最近的免疫療法如 IL-2 及干擾素約有 10-30% 之反應率，然而此種治療因會產生嚴重的副作用而限制了其臨床應用。

### IL-2 之作用機轉

IL-2 是由抗原活化之 T 輔助細胞產生之 T 細胞生長激素，其生物特性為促進 T 細胞亞群之增殖、促進細胞毒性 T 細胞(cytotoxic T-cell)、自然殺手細胞及單核細胞之活化、使血液周邊淋巴球轉化成 LAK(lymphocyte-activated killer cells)細胞、並刺激 B 細胞之生長及抗體產生、促進 IFN- $\alpha$ 、GM-CSF、TNF 等細胞激素(cytokine)之分泌、以及增加 T 細胞表面 IL-2 接受體增生等。

### 臨床應用

高劑量 IL-2 單獨使用於腎癌及黑色素癌(melanoma)病患之反應率為 10-30%。以往治療方式是經由靜脈注射及皮下注射為主。最近 Huland 等改變治療方式，對 116 名有肺轉移之腎癌病患，使用 IL-2 吸入治療。結果完全緩解者為 3%，部分緩解為 12%，(全反應率為 15%)，而 55% 為穩定狀態(stable disease)，即 70% 之病患經由 IL-2 吸入治療後，不但可減少副作用而且可防止疾病惡化長達 8.1 月以上。另外 IL-2 亦可與 IFN- $\alpha$  及化學藥劑合併使用，對黑色素癌之反應率高達 50%。

## D 抗癌新藥微脂體—Doxorubicin

### 前言

Doxorubicin 是一種廣泛使用對多種癌症均有治療效果的抗癌舊藥，其主要作用機轉是經由螯合 DNA、抑制 topoisomerase II 和產生氫氧自由基等作用來毒殺細胞。其副作用如嘔吐、噁心、黏膜組織發炎和脫髮外，對心臟亦可產生累積性的傷害，因而限制了這個藥物的使用劑量。因此，利用微脂體(liposome)包裹 doxorubicin，使未包裹的藥物之血中濃度高峰降低，避免藥物與正常組織直接作用，除可減輕累積性心臟毒性外並可直接對癌細胞作用而增強抗癌療效。

### 微脂體—包被 Doxorubicin

微脂體為一種載運藥物的好劑型，因不具毒性、不引起免疫反應、能改變藥物的動力學、增加藥物在腫瘤組織中的濃度及減少副作用等優點，目前已應用於製藥工業，在臨床上開始使用。

目前已研發出來利用微脂體(liposome)包裹 doxorubicin。微脂體製劑可改變傳統抗癌藥物的藥物動力學，使藥物能經由微脂體在血液中長時間循環，並大量累積在新生血管眾多的腫瘤部位。因此利用微脂體在血液中長時間循環的性質，及微脂體表面容易用標的性配位基或抗體修飾的特點，將有助於抗癌藥物的定點傳送，另外可使未包裹藥物的血中濃度高峰降低。可有效的減緩 doxorubicin 的副作用並減低其累積性心臟毒性。

### 微脂體—Doxorubicin 的臨床應用

已知與微脂體—Doxorubicin 對於較嚴重的 AIDS-related Kaposi's Sarcoma 病人有 80%左右的治療效果；對於曾經接受其他化學治療失敗的病人仍然有 40%左右的治療效果。

此外，51 位曾接受 Cisplatin 或 Paclitaxel 治療失敗的卵巢癌患者，以單一微脂體 Doxorubicin 治療。其有效率為 26%，中位數存活期為 11 個月。雖然其中有 13 位病人產生到第 3 級或第 4 級的皮膚或黏膜毒性，但是病人整體的耐受性都不錯。

最近在歐洲的臨床報告顯示，71 位轉移性乳癌病人單獨使用微脂體—Doxorubicin，有 30%以上的療效，中位數存活期為 7 個月，其中 28 位病人曾經使用傳統治療乳癌藥物組合 CMF 治療無效，而仍然有三成左右可以獲得有效控制。此外，有學者將傳統治療轉移性乳癌之第一線化療組合 FAC 中的 doxorubicin 以微脂體—



Doxorubicin 60 mg/m<sup>2</sup>加以取代，用於未經治療之轉移性乳癌病患共41位，平均每一位病患接受之微脂體-Doxorubicin劑量為552 mg/m<sup>2</sup>，甚至有的病患接受之劑量高達900 mg/m<sup>2</sup>以上。結果發現其反應率高達75%，反應期長達11.2個月，平均存活期為19.4個月，而其心臟毒性相當輕微。

### 微脂體—Doxorubicin 的副作用

在臨床試驗中，微脂體—Doxorubicin 的副作用相當少，如嘔吐、噁心和脫髮等副作用較未包裹之 doxorubicin 為低，部分病患有口腔炎及手足症等，且少數病患在初次注射過程會產生過敏現象，但只要立即停止給藥即可緩解，此外該藥尚有降低心臟毒性，增高給藥次數的潛能。

### ■ 結論

雖然 Herceptin，Rituximab，Liposomal-doxorubicin 等最好的使用劑量、用法等還不瞭解，但它們用在第二線或第三線之癌症治療上獲得相當令人滿意的成效。目前各國研究者已朝向與化學治療合併應用，進行有系統、隨機分組研究用於癌症第一線治療。在不久將來當有所突破，Biotherapy 將在 21 世紀癌症的主要治療上扮演極重要的角色。

### 參考文獻( References )

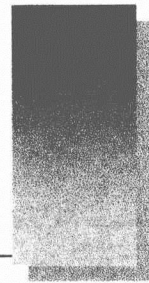
1. Hagberg H. Rituximab (chimeric anti-CD20) monoclonal antibodies for therapy of malignant lymphoma: Current status and the perspectives. *Biotherapy in cancer* 3:4-9, 1999.
2. Kaufmann M, Cooke T, van de Vijver M, Slamon D, Piccart M. Her2 status-changing clinical practice. *ECCO-10* 1999.
3. Huland E, Heinzer H, Huland H. Immunotherapy of pulmonary metastatic renal cell carcinoma: Success dependent on risk factors? *Hepatogastroenterology* 46(Sup):1257-1305, 1999.
4. Valero V, Buzdar AU, Theriault RL, Azarnia N, Fonseca GA, et al. Phase II trial of liposome-encapsulated doxorubicin, cyclophosphamide, and fluorouracil as first-line therapy in patients with metastatic breast cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 17(5):1425-34, 1999.
5. Shapiro CL, Ervin T, Welles L, Azarnia N, Keating J, Hayes DF. Phase II trial of high-dose liposome-encapsulated doxorubicin with granulocyte colony-stimulating factor in metastatic breast cancer. *TLC D-99 Study Group. Journal of Clinical Oncology*. 17(5) : 1435-41, 1999.



# 第 2 章

## 癌症之分子遺傳機制

### MOLECULAR GENETICS



署立豐原醫院內科 樊聖主任

#### ■ 前言

癌症之成因，歸根究底在於基因之變化。明瞭基因之變化，不但可以增進我們對於癌症分子病理機轉之認識，尚且可以做為診斷，篩檢以及治療之參考。而欲探究造成癌症之基因變化，方法之一乃在於研究有遺傳傾向之家族性癌症病例，將在此一家族造成癌症之基因尋找出來，進而探求此基因產物原來正常之功能為何，突變之後的影響，接著，再探求此一基因在非家族性之同類癌症的形成過程中，是否亦扮演重要角色。本文之目的，即在於介紹目前已經知道的家族性癌症基因，其致癌分子機轉，以及可能的臨床應用。

#### ■ RET

RET 之基因產物是位於細胞膜上面的接受器，其本身具有 tyrosine kinase 之性質，屬於訊號傳遞鏈之一環。當其最初被發現的時候，是跟乳突型甲狀腺癌（papillary thyroid carcinoma）牽扯在一起。於此類癌症中，RET 基因常以本身斷裂再與另一基因接合，重組成一新基因之面目出現，因此 RET 被看成是一種致癌基因（proto-oncogene）。其活化機轉在於斷裂之接受器，能逃脫接合子（ligand）