

Topotecan 合併 Thalidomide 於再發生性卵巢癌的

臨床療效

楊淳弼 陳宏毅

一、前言

Thalidomide (Thado) 的化學結構式和速效型鎮靜劑 barbitol 有點類似，它於 1956 年上市，是一種非處方鎮定劑，早期在許多國家曾用於懷孕婦女的噁心、嘔吐的症狀，但是在 1960 年代發現它有強烈的致畸胎性，於 1961 年底被迫撤出市場。造成胎兒先天缺陷是由於 Thalidomide 會改變新生血管的生長和發展所引起。

1992 年研究血管新生理論的佛克曼 (M. J. Folkman) 小組成員中的達瑪托 (R. D'Amato) 利用 Thalidomide 來進行實驗，證明這種藥物具有抗血管新生的作用，這個發現使得 Thalidomide 目前正被嘗試用來治療許多癌症如神經膠瘤，轉移性黑色素瘤、腎臟癌、卵巢癌，前列腺癌乳癌、卡波西式肉瘤及多發性骨髓瘤等。

Topotecan 是喜樹鹼 (camptothecin) 的半合成衍生物，它的抗癌機轉在於能夠抑制酵素 topoisomerase 1，藉由這個作用使癌細胞在 DNA 複製的過程中會受到干擾造成 DNA 的斷裂，因而造成癌細胞的死亡。Topotecan 在 1996 年於美國上市時，當時所通過適應症為轉移性卵巢癌，目前增加了小細胞肺癌，而 Topotecan 在國內被核准的適應症為轉移性卵巢癌與小細胞肺癌之第二線化學治療。

早期的卵巢癌治療以手術切除為

主，並視需要給予輔助性化學治療，而轉移性卵巢癌則以化學治療為主，第一線化學治療以 cisplatin 加 cyclophosphamide 或 cisplatin 加 paclitaxel。第一線含鉑類的化學治療組合無效，或是復發的轉移性卵巢癌的病人則可使用 Topotecan 或 liposomal-doxorubicin(Lipo-Dox)，來做為轉移性卵巢癌的第二線化學治療。Topotecan 的主要副作用為骨髓抑制，大部分的病人在接受第一個療程間會發生第四級的嗜中性白血球減少症，因此也限制 Topotecan 與其它化學治療藥物合併使用的可行性。

二、Thalidomide 合併 Topotecan 的臨床療效

在 2008 年 1 月 15 日的癌症期刊 (cancer) 上，發表了一篇將 Topotecan 加上 Thalidomide 的第二期臨床研究結果，結果顯示 Topotecan 與 Thalidomide 合併使用可以改善再發性上皮卵巢癌 (recurrent epithelial ovarian carcinoma) 患者的反應率；接受 Topotecan 與 Thalidomide 的女性整體反應率為 47%，僅接受 Topotecan 的患者則是 21%；另外也發現合併使用的患者，其存活時間平均也延長了 2 個月。

這個研究是由明尼蘇達 Levi S.Downs Jr 醫師所主持，研究期間從

在 2001 年 4 月至 2005 年 7 月之間，一共收置了 75 位罹患再發性上皮卵巢癌的女性，她們的疾病程度都是可以量測的，或是其體內的 CA125 的濃度是上昇的(註一)；這些女性分別從 7 個不同的研究機構收納而來，且隨機分派到兩個治療組中。

被隨機分派到控制組的患者接受 $1.25\text{mg}/\text{m}^2$ 的 Topotecan，以 30 分鐘靜脈輸注連續 5 天，每 21 天投與一次；另一組接受同樣療程的 Topotecan，再加上口服的 Thalidanide 200mg；最後的統計分析包括了 69 位女性(39 位僅接受 Topotecan，30 位接受 Topotecan 加上 Thalidanide)。研究者發現整體反應率在 Topotecan 加上 Thalidomide 組為 47%(30 位病 4 中有 14 位)，而僅使用 Topotecan 組為 21%(39 位病患中有 8 位)。接受 Topotecan 加上 Thalidanide 患者免於惡化的平均時間為 6 個月，僅使用 Topotecan 患者則是 4 個月。(圖一)

三、藥物不良反應

在發生血液方面的不良反應上，在兩組之間的差距不大，在發生第三、四級的嗜中性白血球減少症上 Topotecan 加上 Thalidanide 組為 87%，僅使用 Topotecan 組為 72%；發生血小板減少的情形在 Topotecan 加上 Thalidanide 組為 20%，僅使用 Topotecan 組為 36%(表一)；然而在此研究中沒有患者因為這些不良反應需要降低劑量或延遲療程。

在評估存活時間的差異上，仍須接下去的第三期臨床研究進一步檢驗，並且評估此療程的所有潛力，如

果能進一步證實其療效，對於再發性卵巢癌的患者則是一大福音。

Thalidomide 對於癌症的緩和療法所扮演的臨床角色需要在未來更進一步的確認。癌症所伴隨的一些病理特徵包括代謝異常、惡質病、慢性噁心、失眠、癌症疼痛及感覺逐漸遲鈍等，Thalidomide 可能對於這些症狀會有療效，而且對於這些如此虛弱的患者而言，他的耐受性相當的好。

四、Thalidomide 的未來展望

Thalidomide 對於癌症的惡質病有顯著的治療效果，有可能是混合了免疫調節及中樞神經的作用。至於 Thalidomide 為什麼對一些特定的癌症有抗血管新生的作用以及在什麼情況下會發生這種作用則需進一步的確認。此外，建議劑量、將監測標準化、劑量-期間的相關性都需進一步的臨床試驗分析確認。

利用藥物不同的作用機轉協同對抗癌症所產生的一些症狀也是 Thalidomide 在未來值得研究的方向，如何達到最大的治療效果而不產生副作用應是未來應繼續努力的目標。目前國內正進行多個不同用途的臨床試驗，希望對 Thalidomide 有更深入的了解，確認他的臨床治療用途。

對於癌症患者，Thalidomide 造成畸胎的副作用應該是不用考慮的，而且因為這些患者的存活期較短，因此使用 Thalidomide 的時間也較短，發生神經病變的機率也相對較小，但是還是不可輕忽其可能造成的危險性，因此使用 Thalidomide 的患者仍須提供其正確的資訊，管控此藥使用情形，以免造成患者的傷害。Thalidomide 會有

白天嗜睡，暈眩及頭重腳輕(hangovers)的副作用，若在睡前使用可減輕這些症狀，持續使用 Thalidomide 2-4 週後這些症狀也會慢慢消失。另外，因為

Thalidomide 有很強的鎮定作用，因此應提醒患者當駕車或從事危險機器操作者須特別注意。

【註一】CA125 在臨床檢驗上，提供作為卵巢癌的指標，以上皮癌為例，約有 80% 的上皮癌會伴隨著 CA125 的上升，這顯示其對卵巢癌有較高的敏感度，但是這是一種非專一性的指標，其他腫瘤如乳癌、子宮內膜癌、胃癌、肺癌也會造成 CA125 的升高；CA125 也可被用來監測卵巢癌的療效及疾病進展的情形，同時藉由 CA125 的檢測可以發現患者卵巢癌是否有復發的情形

五、References

1.Clinical Trial. Clinical Trial, Phase II. Journal Article. Randomized Controlled Trial. Research Support, Non-U.S. Gov't] *Leukemia & Lymphoma*. 47(3):433-40, 2006 Mar.

2.Cortes J. Kantarjian H. Albitar M. Thomas D. Faderl S. Koller C. Garcia-Manero G. Giles F. Andreeff M. O'Brien S. Keating M. Estey E. A randomized trial of liposomal daunorubicin and cytarabine versus liposomal daunorubicin and topotecan with or without thalidomide as initial therapy for patients with poor prognosis acute myelogenous leukemia or myelodysplastic syndrome. [Clinical Trial. Journal Article. Randomized Controlled Trial] *Cancer*. 97(5):1234-41, 2003 Mar 1.

3.Downs LS Jr. Judson PL. Argenta PA. Ghebrey R. Geller MA. Bliss RL. Boente MP. Nahhas WA. Abu-Ghazaleh SZ. Chen MD. Carson LF. A prospective randomized trial of thalidomide with topotecan compared with topotecan alone in women with recurrent epithelial ovarian carcinoma. [Comparative Study. Journal Article. Randomized Controlled Trial. Research Support, Non-U.S. Gov't] *Cancer*. 112(2):331-9, 2008 Jan 15.

4.Barr P. Fu P. Lazarus H. Kane D. Meyerson H. Hartman P. Reyes R. Creger R. Stear K. Laughlin M. Tse W. Cooper B. Antiangiogenic activity of thalidomide in combination with fludarabine, carboplatin, and topotecan for high-risk acute myelogenous leukemia. [Clinical Trial, Phase II. Journal Article. Research Support, N.I.H., Extramural. Research Support, Non-U.S. Gov't] *Leukemia & Lymphoma*. 48(10):1940-9, 2007 Oct.

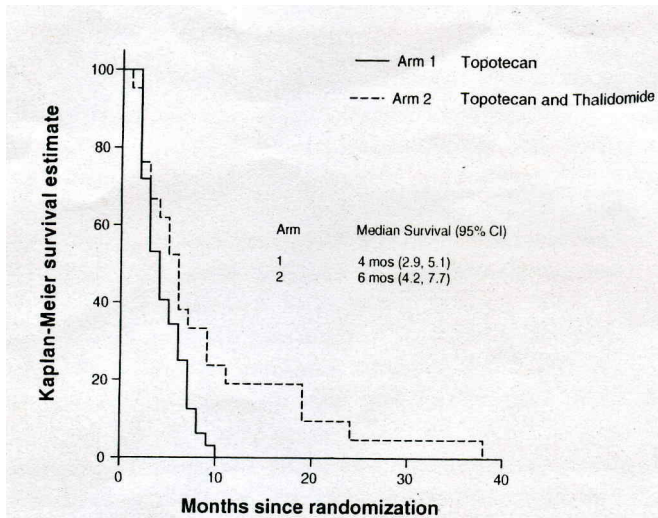


FIGURE 2. Kaplan-Meier estimate of progression-free survival. Arm 1 is the control arm (topotecan alone), and Arm 2 is the experimental arm (topotecan with thalidomide). All patients were followed to disease progression, and there were no censored events. 95% CI indicates 95% confidence interval.

[圖一] Progression-free survival 的評估

TABLE 3
Hematologic and Nonhematologic Toxicities

Toxicity	No. of patients (%)			
	Topotecan, n = 39		Topotecan/Thalidomide, n = 30	
	Grade 1, 2	Grade 3, 4	Grade 1, 2	Grade 3, 4
Neutropenia	3 (8)	28 (72)	1 (3)	26 (87)
Thrombocytopenia	14 (36)	14 (36)	19 (63)	6 (20)
Anemia	20 (51)	9 (23)	21 (70)	4 (13)
Auditory/hearing	0	0	3 (10)	0
Cardiovascular	0	0	2 (7)	0
Constitutional	20 (51)	2 (5)	18 (60)	2 (7)
Dermatology	6 (15)	0	5 (17)	1 (3)
Endocrine	2 (5)	0	1 (3)	0
Gastrointestinal	15 (38)	4 (10)	12 (40)	1 (3)
Genitourinary	2 (5)	1 (3)	0	0
Hemorrhage	1 (3)	0	0	0
Infection	0	3 (8)	2 (7)	2 (7)
Febrile neutropenia	0	4 (10)	0	2 (7)
Lymphatics	1 (3)	0	1 (3)	0
Metabolic	1 (3)	1 (3)	1 (3)	0
Musculoskeletal	3 (8)	0	3 (10)	0
Neurologic	4 (10)	0	7 (23)	4 (13)
Peripheral neuropathy	2 (5)	0	4 (13)	0
Ocular/visual	2 (5)	0	2 (7)	1 (3)
Pain	8 (21)	2 (5)	8 (27)	0
Pulmonary	4 (10)	2 (5)	4 (13)	3 (10)
Thrombosis	0	0	0	1 (3)

[表一] 副作用