



## 北醫藥訊

發行人：陳振文

總編輯：簡淑真

執行編輯：王怡青

電話：27372181-8444

地址：台北市吳興街 252 號

---

中華民國一百零三年十月一日 出刊

第 66 期

---

本期內容：  
🌿 C 型肝炎藥物治療新趨勢 / 華幽嵐 藥師  
🌿 淺談轉移性攝護腺癌藥物治療 / 陳亭如 藥師  
🌿 淺談肝細胞癌之栓塞療法 / 陳胤白 藥師  
🌿 藥劑部 103 年 7 月- 103 年 9 月藥品異動



### C型肝炎藥物治療新趨勢

華幽嵐 藥師

#### 前言

C 型肝炎慢性感染是一種全世界的健康問題。C 型肝炎感染者可能症狀輕微或無症狀，但約有 50%-80% 會發展為慢性帶原，這會導致肝硬化、代償性肝疾病，以及肝癌。目前全世界約有一億三千萬到一億五千萬的帶原者，而每年約有三十五萬至五十萬人口因 C 型肝炎所導致的肝臟相關疾病死亡，而台灣 C 肝帶原者粗估約有三十五萬人。C 肝可分成 6 種主要基因型和 50 種以上的亞型，亞洲地區多為**基因型一**和**基因型二**，在台灣，主要的基因型為基因型一 b。針對 C 型肝炎的治療已經從 Pegylated interferon 和 ribavirin 進展到一些直接作用的抗病毒藥物。以下分別對傳統藥物與新藥做簡單的介紹。

#### 致病機轉

C 型肝炎是正單股 RNA 病毒感染造成，病毒藉由胞噬的方式進入肝臟細胞內，在宿主體內反轉錄成 DNA 後鑲嵌在原宿主的 DNA 中，再與宿主 DNA 一起進行轉譯成蛋白質，最後經由出芽方式離開宿主細胞繼續感染。急性感染約一成不到的病人會出現

倦怠、茶色尿、黃疸等症狀，在臨床檢驗數值上會看到血清轉胺酶上升(Alanine aminotransferase, ALT  $\geq$  100)、C 型肝炎血清抗體呈陽性(一年內陰性轉陽性為宜)等。

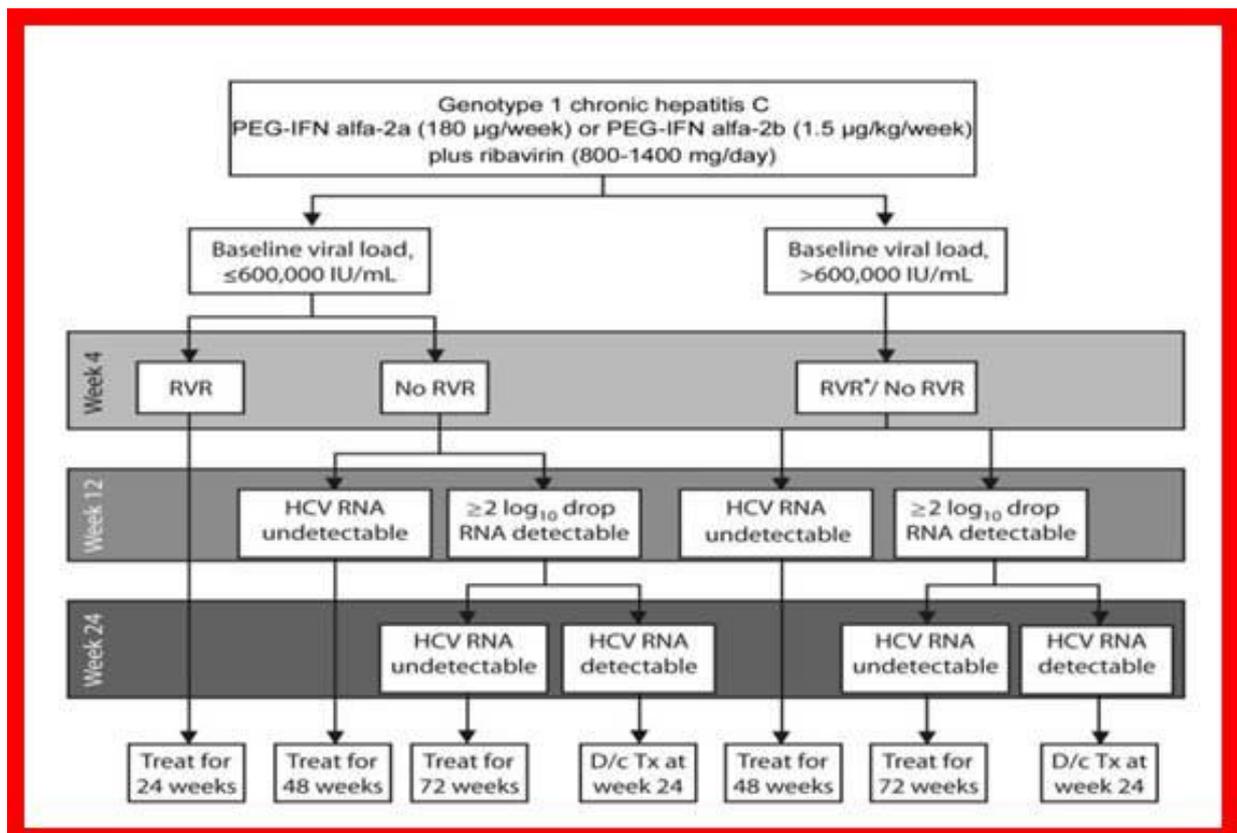
### 危險因子

高危險因子為輸血感染(例如剖腹產，1987 年接受輸注凝血蛋白或長期進行血液透析者)或非腸道注射感染(例如藥物濫用，住院感染)。與 B 型肝炎不同的是，C 型肝炎經由性行為傳染機率較小。

### C 型肝炎現今治療

因為具有高病毒突變率，表面抗原會一直改變，因此無法發展出抗體和疫苗。目前治療 C 肝的藥物為 PEG interferon- $\alpha$  (每週注射 pegylated interferon  $\alpha$ -2a 180  $\mu$ g 或 pegylated interferon  $\alpha$ -2b 1.5  $\mu$ g/kg)合併 Ribavirin 1-1.2g QD 治療。

圖一：基因型一治療流程



## 治療成效定義

Response		定義
Rapid Virological Response		第 4 週，HCV RNA 檢測反應呈陰性(< 50IU/ml)
Early Virological Response	complete EVR	第 12 週，HCV RNA 檢測反應呈陰性(< 50IU/ml)
	partial EVR	第 12 週，HCV RNA 下降>2 log units 以上，也就是病毒剩不到 1%
	Non-EVR	第 12 週，從 baseline 下降<2 log units 的量
Sustained Virological Response		停藥後 24 週(SVR24)在血清中未再驗出 HCV-RNA，視為治癒。

### 健保規範：

療程依 Viral Kinetics 區分如下：(98/11/1)

- (1)有 RVR (rapid virological response, 快速病毒反應)者，給付治療不超過 24 週。
- (2)無 RVR，但有 EVR (early virologic response)者，給付治療 48 週。
- (3)到第 12 週未到 EVR 者，應中止治療，治療期間不超過 16 週。
- (4)第一次治療 24 週後復發者，可以給予第二次治療，給付不超過 48 週。

### 副作用

使用干擾素注射的副作用較多，但都較輕微，真正嚴重的副作用比例很少，需要考慮停藥的副作用大多與血液數值的變化有關，包括貧血(Hb<8.5g/dl)、嗜中性白血球低下(ANC<500cell/mm<sup>3</sup>)、或血小板低下(Plt<25000/mm<sup>3</sup>)，通常血液數值的變化在療程開始的 4 週內較易發生，建議療程開始前、後二週、後四週都需監測全血數值，以早期發現副作用的發生。

其他常見但較輕微的副作用如發燒、疲倦、噁心嘔吐、局部注射反應等，通常不需要停藥。若發燒可給予退燒藥物或補充水分而緩解；噁心嘔吐可以溫和飲食，少量多餐等方式緩解；局部注射部位紅腫可衛教病人施打方式及局部熱敷，另外可藉由每日更換施打部位以改善。

### 新發展中藥物

## ■ HCV NS3/4A 的蛋白酶抑制劑

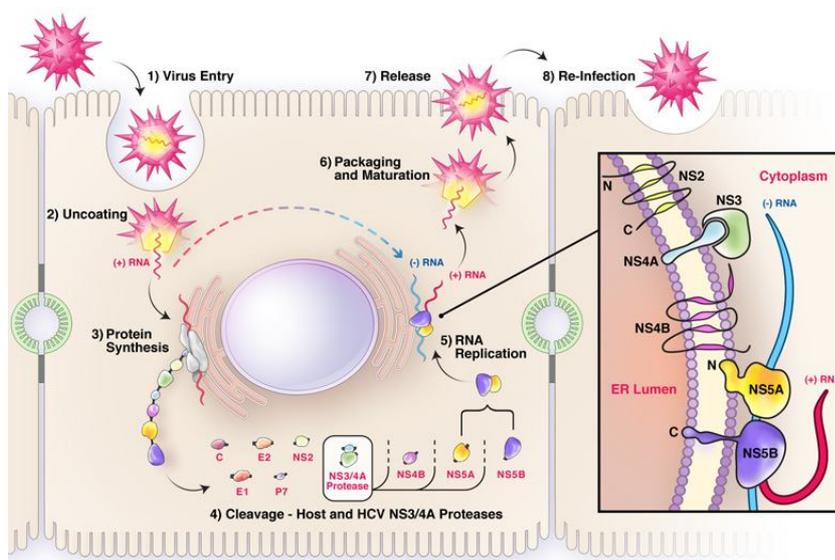
Simeprevir (Olysio®) 是口服 HCV NS3/4A 的蛋白酶抑制劑，機轉為抑制病毒 RNA 的轉譯，以阻斷 C 肝病毒的傳播。在第三期臨床試驗中，有肝硬化但從未治療的病人的 SVR 率約 80-81%，在肝炎復發的病人群中有 79%，對於先前有部分或全部對 pegylated interferon- $\alpha$  和 ribavirin 治療無反應的病人，則有 54% 的反應率。

Simeprevir 的用法用量為 150 mg QD，目前 FDA 核准與 pegylated interferon- $\alpha$  和 ribavirin 合併治療基因型一的 C 肝病人，治療 12 週後，再以 PEGIntron 和 ribavirin 繼續治療 12 或 36 週。常見副作用為光敏性及紅疹。膽色素的上升視為可預期的反應，因為 Simeprevir 本身也是肝臟運輸媒介 OATP1B1 和 MRP2 的抑制劑。

## ■ HCV 核苷酸類似物 NS5B 聚合酶抑制劑

Sofosbuvir(Sovaldi®)為口服 HCV 核苷酸類似物 NS5B 聚合酶抑制劑，機轉與 Simeprevir 類似，同為抑制 RNA 轉譯以達到抑制病毒數量。在第三期臨床試驗中，對於未治療過 C 型基因型一的病人，包含已出現代償性肝硬化的病人，在使用過 Sofosbuvir 和 pegylated interferon- $\alpha$  和 ribavirin 的合併治療後，89% 在 12 週後達到 SVR。FDA 核准治療基因型 1-4 的慢性 C 肝病患。

藥物動力學方面，Sofosbuvir 在服藥後的 30 分鐘到兩小時會達到最高血中濃度；經肝臟代謝後形成一活性代謝物 GS-331007，Sofosbuvir 的 T1/2 為 0.4 小時，而 GS-331007 的半衰期為 27 小時。藥物總排除率可達 92% 以上，其中約 80% 的藥物會經由腎臟排除。建議劑量為 400mg QD，治療基因型一和四需與 pegylated interferon- $\alpha$  和 ribavirin 合併治療 12 週，治療基因型二和三則只需與 ribavirin 合併治療 12 和 24 週。



## 圖二：C 型肝炎病毒的複製與新藥作用機轉

### ■ 臨床成效

日前在 COSMO 隨機試驗中，合併使用 Simeprevir 與 Sofosbuvir，並比較併用 Ribavirin 與否，治療基因型一的慢性 C 肝帶原者的療效，並針對 ribavirin 的有效性、治療時間長短，和 Gln80Lys(Q80K)多形性對結果的影響做分析，研究結果顯示，併用 simeprevir 和 sofosbuvir 對於患有 C 型肝炎基因型一的病人有較高比率可達到 SVR12，即使是對於 Peginterferon 和 ribavirin 的合併治療有較低的治癒率的病人，達到病毒快速下降(RVR)的病人占有所有病人的 81%，但不論是否有 RVR，達到 SVR12 的比率是差不多的(96% V.S 97%)。另外在治療時間和是否與 ribavirin 合併治療對於結果沒有影響。

安全性結果方面，常見副作用：31%病患出現疲勞、20%出現頭痛、16%出現嘔吐，但這些均未列入嚴重性臨床反應。87%的病人在治療期間出現一種以上的副作用，但大多屬於第一級或第二級不良反應。皮疹、蕁麻疹、貧血、高膽色素血症等在使用 ribavirin 那組較常見，多數病患在出現紅疹及光敏性的不良反應後仍繼續進行治療。

### 討論

對於 C 型肝炎的治療上，注射型干擾素併用口服 Ribavirin 仍是主流治療藥物，雖然目前的干擾素已有長效劑型，可 1~2 週注射一次，副作用也都多為輕微注射反應，但病人對於注射藥物的使用仍多有疑慮。新發展的藥物針對病毒的複製，在臨床上與干擾素和 Ribavirin 併用可達更佳療效，新的臨床試驗併用此兩種口服藥與 Ribavirin 也可達到較單用 Ribavirin 更加的治療效果，但是否可直接取代干擾素注射，似乎需要更進一步的研究才能確定。無論如何，新的口服藥物發展可給予無法適應注射干擾素的病人更多的治療選擇。

### 參考資料

1. Sanjiv Chopra, Paul J Pockros. Overview of the management of chronic hepatitis C virus infection. In. Adrian Bisceglie, editor. UpToDate, Inc., 2014.
2. Eric Lawitz, Mark S Sulkowski, Reem Ghalib, Maribel Rodriguez-Torres, et al. Simeprevir plus sofosbuvir, with or without ribavirin, to treat chronic infection with hepatitis C virus

genotype 1 in non-responders to pegylated interferon and ribavirin and treatment-naive patients: the COSMOS randomised study. Lancet. 2014 Jul 26. pii: S0140-6736(14)61036-9.

3. 高嘉宏醫師. 慢性 C 型肝炎治療準則. Taiwan Society of Internal Medicine. Online. <http://www.tsim.org.tw/article/A96/B1-22.pdf> google. 31 Oct 2014.
4. Product Information: SOVALDI(TM) oral tablets, sofosbuvir oral tablets. Gilead Sciences, Inc. (per manufacturer), Foster City, CA, 2013.



### 前言

攝護腺癌又稱前列腺癌，是男性獨有的癌症，其發生率與死亡率有逐年上升的趨勢。根據行政院衛生福利部的統計，民國 100 年癌症個案數增加最多的第 5 名為攝護腺癌，死亡率則為第 7 名。日本人雖然臨床上攝護腺癌之發生率僅有美國人的約二十分之一，台灣的數字也差不多。但在夏威夷的日裔男性比之在日本土生土長的男性，其攝護腺癌之發生率卻高了 10 倍。顯示後天環境的因素仍扮演著重要的角色。其中最為吾人知的是，東西方飲食成份的差異，可能是造成東西方臨床攝護腺癌發生率天壤之別的主要因素。其中的飲食差異，主要是指飽和脂肪酸的攝取量，西方社會遠高於東方社會。西方飲食中脂肪的含量高達 30-40%，但東方傳統的飲食中，脂肪僅佔不到 20%。此外維生素 D 缺乏，與較高的發生率也有關聯，例如：研究指出美國北方的日曬量較南方為低，而正好北方的攝護腺癌發生率較南方為高，而日曬量愈少，維生素 D 愈缺乏。多吃米食及豆腐在日本人的社會可能和發生率較低有關係。也有報告指出：重金屬的污染以及不平衡的代謝和攝護腺癌之發生也有關，例如：鎘之汙染及缺鋅和攝護腺癌之發生有關。此外某些職業如：橡膠和紡織工人，印刷工，油繪工，修船工，搬運工，農夫等職業暴露，都可能和攝護腺癌之發生有關聯。

### 臨床症狀

攝護腺癌在初期很少有症狀，到了較晚期，可能會有膀胱出口阻塞、急性尿滯留、血尿及尿失禁，甚至是轉移病灶的症狀，如骨頭疼痛等，小便方面的症狀和良性前列腺肥大的症狀幾乎不能分別，其實攝護腺癌和良性前列腺肥大症，可在同一個前列腺內看到，因此小便困難的原因究竟是惡性或良性的組織，造成的尿道壓迫或刺激，是很難區分的。若有骨骼轉移時會引起骨骼疼痛、病理性骨折，或骨髓受壓迫而造成神經方面的症狀，例如：下肢無力或癱瘓，大小便失去控制能力等。

### 攝護腺癌的分期

攝護腺癌之腫瘤分期對治療之決定影響很大。T1 期攝護腺癌是指臨床上未曾懷疑，肛診摸不到，但偶而因前列腺肥大之手術，例如：經尿道前列腺切除術而獲知惡性的病理

報告。其中 T1a 是指分化不太壞，癌細胞之比例少於 5% 或顯微鏡下少於 3 個小區域有癌細胞之病例。T1b 期則是指不符合 T1a 的其他 T1 期癌瘤。若因前列腺特異抗原升高，或經直腸超音波掃瞄發現不正常而切片為陽性者，特別歸類為 T1c 期。T1c 期者不一定是早期的攝護腺癌，因為有超過 1/3 的 T1c 期癌，實際上是較晚期的攝護腺癌，可能已有前列腺的被膜，貯精囊，甚至淋巴結或骨骼之侵犯。T2 期即 B 期攝護腺癌仍是侷限性癌，是指腫瘤並未穿破前列腺被膜。對於早期的攝護腺癌，疾病進展較緩慢，五年存活率較高，主要以根除性手術或放射線做治療。

若癌細胞已侵犯至前列腺被膜以外，是屬於局部侵犯性的攝護腺癌，也就是侵犯至貯精囊或前列腺外之組織(T3)，或已侵犯至尿道括約肌，膀胱頸，提肛肌或骨盆腔壁(T4)。癌細胞若侵犯至貯精囊則預後通常不好，一半的病人在五年內會發生遠處其他器官的轉移。直腸的直接侵犯很少在前列腺癌發生，很可能是因為直腸與前列腺貯精囊之間，有著一層很強韌的筋膜，阻擋了癌細胞之侵犯。晚期攝護腺癌則是已經有轉移的攝護腺癌，攝護腺癌較常轉移的部位為骨骼及骨盆腔之淋巴結，或骨骼、肺臟、肝臟，及所有其他遠處器官的轉移。而轉移性攝護腺癌主要以荷爾蒙治療為主。

## 藥物治療

### ■ 荷爾蒙藥物

荷爾蒙類藥物主要是針對已經有轉移的攝護腺癌，在 1960 至 1970 年代，美國退伍軍人協會的一些合作性研究，立下了荷爾蒙療法治療攝護腺癌的基礎，包括抗雄性素、雌激素、以及 LHRH 拮抗劑。雖然大部分的攝護腺癌要靠雄性素才能生存，但是同一個人的腫瘤中，除了有荷爾蒙敏感的細胞外，也有荷爾蒙不敏感(hormone-insensitive)，或稱荷爾蒙抗性(hormone resistant)的細胞，因此腫瘤中荷爾蒙敏感性細胞的比率，決定了病人對於雄性素壓抑療法的最初反應。在雄性素壓抑療法之後，80-90% 病人的疾病成穩定狀態，腫瘤會暫時縮小，甚至到完全不見，身體狀況也會好轉，體力恢復，食慾增加，體重回升。但是 10-20% 的病人則繼續惡化，對荷爾蒙治療無效。

表一：荷爾蒙類治療藥物

分類		學名	建議療程	備註
抗雄性素	類固醇類	cyproterone acetate	100mg BID~TID	
	非類固醇類	flutamide	250mg Q8H	單獨治療或與 LHRH analogue 合併使用
		bicalutamide	50mg QD	與LHRH analogues或手術去勢療法併用
女性荷爾蒙		diethylstilbestrol	1-3 mg QD	
LHRH analogues		leuprorelin acetate	3.75mg SC QM	
		goserelin acetate	3.6mg SC QM 或 10.8mg SC Q3M	可和 flutamide 併用
		Triptorelin acetate	3.75mg IM QM	

當血清中睪固酮(testosterone)濃度已達抑制標準(<50 ng/ml)，疾病仍持續進展，此時則定義為抗去勢型攝護腺癌(mCRPC, Castration-resistant prostate cancer)，則需使用第二線荷爾蒙或全身性化學治療來控制疾病。但因可使用的藥物較少，有很多新的藥物正在進行臨床試驗。美國 FDA 從 2010 年起陸續核准新藥上市，而目前正在開發中的 Enzalutamide，主要用於 mCRPC 且已用 docetaxel 治療無效之病患。

表二：用於攝護腺癌的第二線化療藥物

學名	機轉	建議療程
Docetaxel	歐洲紫杉醇類。 促進微管次體聚合成穩定的微小管，並抑制微小管的分離	Docetaxel 75mg/m <sup>2</sup> 及 prednisolone 5mg BID PO X 21 天。共 10 個 cycle。
Mitoxantrone	蒽環類。 嵌入 DNA 的分子中，使 DNA 斷裂，抑制合成，終止有絲分裂。	Mitoxantrone 12mg/m <sup>2</sup> 及 prednisolone 5mg BID PO X 21 天。共 10 個 cycle。

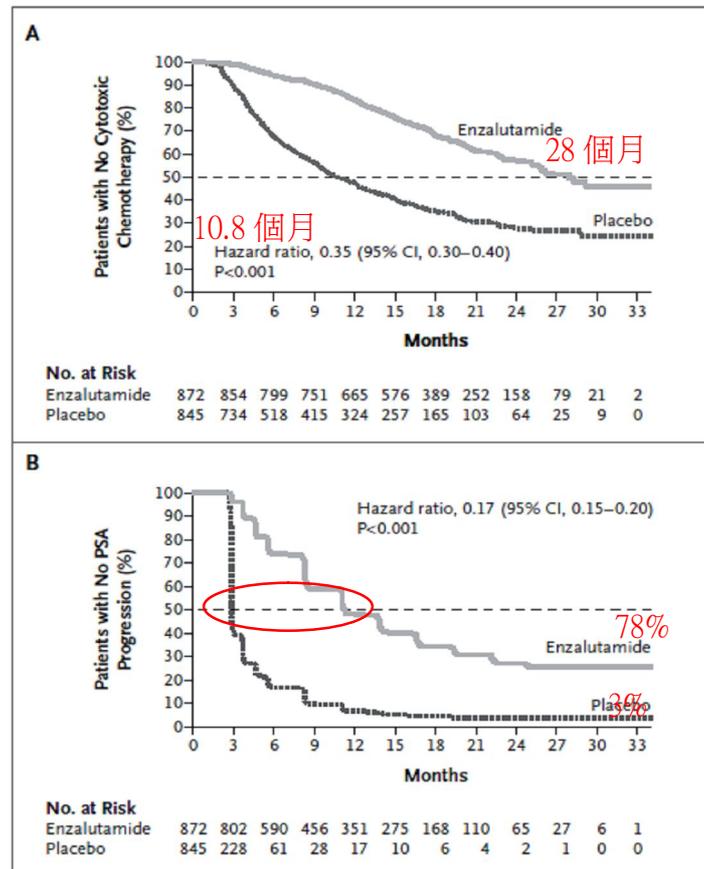
表三：使用於攝護腺癌的新藥

學名	
cabazitaxel	新一代紫杉醇類。
	衛生署於 2012 年核准上市，和 preanisonone 或 preanisolone 並用，治療對荷爾蒙無效的轉移性攝護腺癌，且已接受過 docetaxel 治療之病患。
	療程：cabazitaxel 25mg/m <sup>2</sup> ，及每天口服 prednisolone X 21 天。
Abiraterone acetate	雄性激素生物合成抑制劑。抑制 CYP17 的作用，進而抑制睪丸、腎上腺及前列腺腫瘤內雄性激素合成作用。
	衛生署於 2013 年核准上市。和 preanisonone 或 preanisolone 並用，治療雄性素抗性的轉移性攝護腺癌，且已接受過 docetaxel 治療之病患。
	建議劑量：每日一次口服投予 1,000 mg，合併每日兩次口服投予 prednisone 或 prednisolone 5 mg。
Sipuleucel-T	第一個癌症治療疫苗，藉由活化患者本身 T 細胞的作用，破壞呈現 PAP 抗原的癌症細胞。
	美國 FDA 於 2010 年核准用於治療無症狀或症狀輕微，且對荷爾蒙無效的轉移性攝護腺癌病患，目前國內尚無此藥。
	療程：注射三劑，每劑間隔兩周。可於注射前 30 分鐘，預防性給予解熱鎮痛藥(Acetaminophen)及抗組織胺(diphenhydramine)。
Enzalutamide	雄性素接受體抑制劑，可抑制雄性素與其接受體結合。
	美國 FDA 於 2012 年核准用於治療對荷爾蒙無效，且已接受過 docetaxel 治療的轉移性攝護腺癌病患。國內目前尚無此藥。
	建議劑量：每日一次口服投予 160 mg。

### 轉移性抗去勢型攝護腺癌(mCRPC)治療新趨勢

目前對於發展中的新藥如 cabazitaxel, Abiraterone acetate, Enzalutamide 等在臨床上的定位都在轉移型攝護腺癌且已接受 Docetaxel 治療的病人，最新的臨床試驗則是改變

Enzalutamide 的給藥順序，研究了其於化療前使用的效果。在 PREVAIL 試驗中，隨機分配了 1717 位尚未使用化療藥物治療的轉移性抗去勢型攝護腺癌(mCRPC)患者每天接受 Enzalutamide 治療（一次 160 mg）或使用安慰劑。此試驗結果顯示對尚未使用化療藥物治療的轉移性抗去勢型攝護腺癌(mCRPC)患者使用 Enzalutamide，可以延緩開始化療的時間(Enzalutamide 28 個月 vs Placebo 10.8 個月)，提高存活率。



圖一：PREVAIL 試驗中比較使用 Enzalutamide 與 Placebo 的臨床療效比較

## 結語

一般攝護腺癌的藥物治療以荷爾蒙類藥物為主，但對於使用荷爾蒙類藥物無效的病人而言，藥物的選擇侷限於化療藥物，但藥物的副作用大，治療效果也不彰。自 2010 年開始 FDA 核准了四種機轉不同的新藥，包括 Cabazitaxel、Abiraterone、Sipuleucel-T 和 Enzalutamide。主要用於治療對荷爾蒙無效的轉移性攝護腺癌，且已接受過 Docetaxel 治療之病患，可延長存活期。最近的試驗提前在未給予 Docetaxel 前使用 Enzalutamide，結果顯示 Enzalutamide 在化療前給藥可以延長整體存活時間，延後化療必須開始的時間點。如果在疾病的早期使用 Enzalutamide，會不會改善骨相關不良事

件、疼痛和生活品質？研究當中顯示有明確成效，但和其他新的激素藥物的給藥順序後有什麼改變？隨著這些新的治療藥物出現，需進一步研究確定最佳的用藥方式和給藥順序，這些都是未來試驗必須要解決的重要問題。

### 參考資料

1. 中華民國 100 年癌症登記報告。行政院衛生署國民健康局。
2. 國家衛生研究院。攝護腺(前列腺)癌臨床治療指引。國家衛生研究院。2010
3. de Bono JS1, Oudard S, Ozguroglu M, et al. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. *Lancet*. 2010;376:1147-54
4. Product Information: JEVTANA(R) IV infusion, cabazitaxel IV infusion. Sanofi-Aventis US LLC, Bridgewater, NJ, 2010.
5. Product Information: ZYTIGA(R) oral tablets, abiraterone acetate oral tablets. Janssen Biotech, Inc. (per FDA), Horsham, PA, 2012.
6. Kantoff, PW, Higano, CS, Shore, ND, et al: Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer. *N Eng J Med* 2010;363: 411-22.
7. Howard I.Scher, Karim Fizazi, Fred Saad, et al: Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *N Eng J Med* 2012;367:1187-97.
8. Karim Fizazi, Howard I Scher, Kurt Miller, et al: Effect of enzalutamide on time to first skeletal-related event, pain, and quality of life in men with castration-resistant prostate cancer: results from the randomized, phase 3 AFFIRM trial. *Lancet Oncol* 2014; 15: 1147 – 56



### 案例簡介：

71 歲男性於去年開始發現體重減輕(半年減輕 5 公斤)，但並無其他生活上的改變與不適，於附近診所就醫時才發現肝臟有約 10 公分以上的腫塊，腹部電腦斷層發現肝臟左葉腫瘤約 13x9 公分，另右葉還有其他小的結節約 2x2 公分，經肝穿刺切片檢查後確診為肝細胞癌，BCLC 分期 C，Child-Pugh A，評估無法經由手術切除，開始使用標靶藥物治療，並合併以局部肝動脈化學治療(Hepatic arterial infusion chemotherapy, HAIC)。隔兩個月後追蹤腹部電腦斷層腫瘤無擴大，繼續使用標靶藥物外另執行經導管動脈化學藥物栓塞術(Transcatheter arterial chemoembolization, TACE)，之後追蹤腹部電腦斷層左葉肝臟腫瘤似乎有些微縮小，日前又開始了肝動脈化學治療的療程。

### 前言

原發性肝細胞癌(Hepatocellular Carcinoma, HCC)為國人十大死因之一。肝臟腫瘤的治療方法必須考慮病患的肝功能、腫瘤大小、數目、位置，是否侵犯肝門靜脈？是否有肝外轉移？目前的治療方式如下：

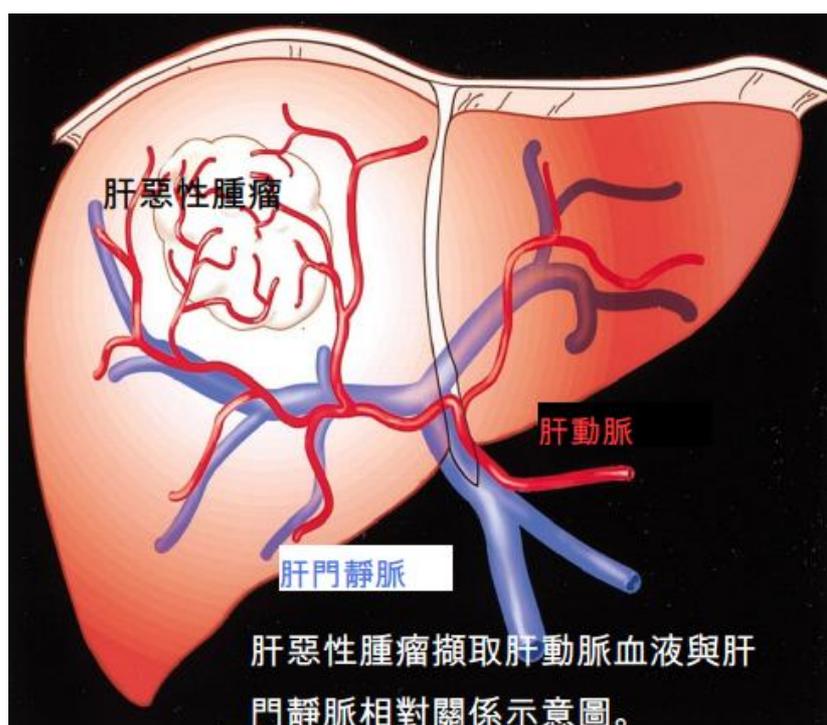
- 手術切除
- 血管栓塞(Transcatheter arterial chemoembolization, T.A.C.E.)
- 超音波指引局部酒精注射/局部冰醋酸注射(PAI/PEI)
- 微波凝固/電氣灼燒術
- 化學藥物治療
- 立體放射線治療(3D R/T，光子刀放射治療)
- 標靶藥物治療

肝臟腫瘤直徑較小且數目較少的病患，可優先考慮手術切除、移植或其他局部摘除方式，包括腫瘤內純酒精、醋酸注射或灼燒術。但若腫瘤已不可手術或不可局部根除，除了口服的標靶藥物外，也可以考慮血管栓塞術或肝動脈給予化學療法以減少全身性化療副作用。以下針對血管栓塞術的原理與使用方法做進一步的介紹：

## 血管栓塞術的原理

血管栓塞術的全名為經動脈導管動脈化療藥物栓塞治療(Transcatheter arterial chemoembolization, T.A.C.E.)。肝臟的血液供應主要為肝動脈及肝門靜脈兩條血管。正常肝組織由肝門靜脈提供了 75%的血液及養分，而肝動脈提供了 25%的血液及養分。相反的肝細胞惡性腫瘤大部份擷取肝動脈血液快速成長，罕少從肝門靜脈。且原發性的肝癌幾乎不會轉移到人體他處，因此利用正常肝臟與肝腫瘤血液供應不同的特色，將化學藥物與栓塞粒子直接注入供給肝腫瘤營養的血管。一方面可使化學治療藥物集中於腫瘤之中，提高治療效果；另一方面阻斷腫瘤的營養供給而加速其壞死。此方法更可大幅降低一般由靜脈注射藥物所引起的副作用；此外，肝動脈栓塞可同時治療多顆腫瘤，不必像酒精注射或電燒須分開治療。對於不能開刀的病人而言，此種治療方法可提高 2-5 倍的存活時間。

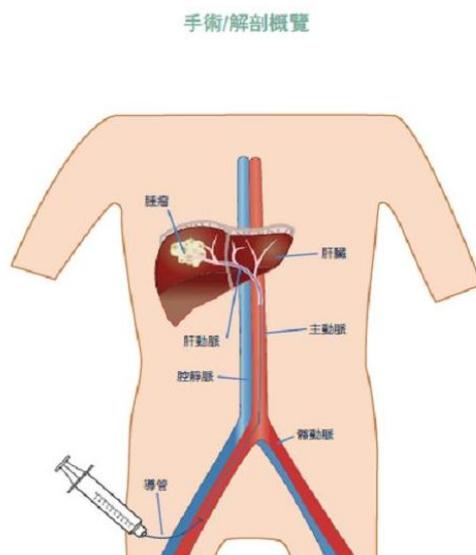
圖一：肝惡性腫瘤與肝動脈血液示意圖



## 手術方式與常見併發症

放射腫瘤科醫師將導管放在選定血管適當位置，作血管攝影確定肝腫瘤的位置及供應腫瘤的血管，經由導管注入藥物與栓塞物質，此方法可重覆實施。

圖二：手術意向圖



血管栓塞術的適應症為不適合接受手術的肝癌病人，其肝功能在正常值的 3-5 倍內、黃疸指數在 2mg/dL(含)以下、近日沒有胃腸道出血及明顯腹水與肝腦症者，均可接受肝動脈栓塞治療；但病人年齡、其他合併的身體疾病與腫瘤侵犯血管的程度，皆會影響治療的效果與增加可能的併發症。

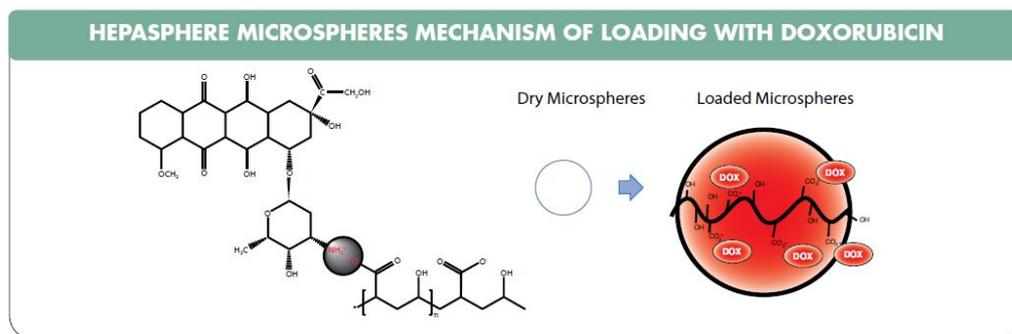
常見的併發症，多數病人在治療後 2-7 天內會有發燒、噁心、嘔吐、右上腹痛、或全身倦怠的感覺，肝功能也會在這期間內受到明顯的影響；一般在 3-5 天後，以上的症狀會逐漸緩解。但若腫瘤的範圍很大，或侵犯到肝內血管，或病人本身肝功能不佳，均會延緩恢復的時間。另一個需要注意的問題是感染，可能會造成膽囊炎或肝膿瘍。但多數的病人在接受抗生素治療與膿瘍引流後，感染會受到很好的控制。其它可能的併發症包括傷口血腫、肝衰竭、肝外血管栓塞或痙攣造成身體其他器官血流供應受阻(可能引起中風、心肌梗塞、肺栓塞、胃潰瘍、腸道壞死、或下肢癱瘓等)，甚至死亡，但總體而言，發生嚴重併發症的機率小於 5%。

### 使用藥物

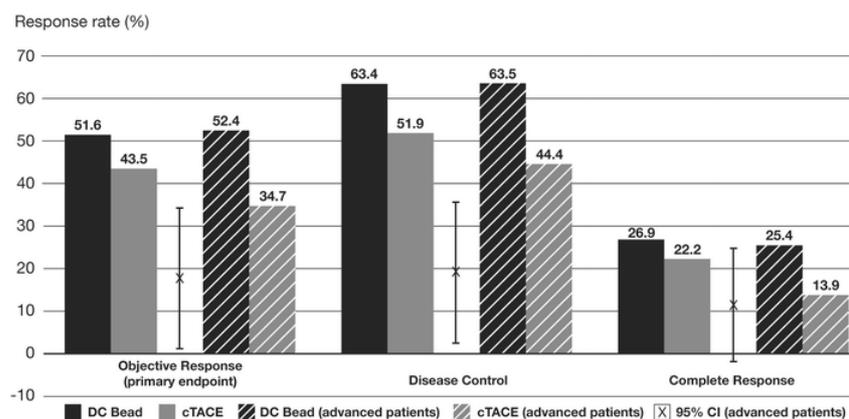
肝動脈栓塞術所使用的化療藥物通常以細胞毒殺性藥物如 Doxorubicin 及 Cisplatin 為主，與 Lipiodol 混合後再注射至動脈導管內。常見的使用療法包括單獨使用 Doxorubicin，或合併使用 Doxorubicin、Cisplatin，與 Mitomycin C。合併多種化學藥物似乎對於腫瘤有較佳的反應率，但副作用如肝功能升高、血液毒性等發生率也較單獨療法來的高，因此目前並無使用藥物的定論。

以往健保給付的肝動脈化療栓塞術在手術後 10-15 分鐘內，即有高濃度之化療藥物分散至全身，無法將化療藥物集中於腫瘤處。近期有一種新型載藥微球，可視為改良式的肝動脈化療栓塞術，但目前未通過健保給付，病人需自費。使用同樣的化學藥物，但利用載藥微球(HepaSpheres，直徑為 200-400 $\mu$ m)可裝填帶有正電荷化療藥物的特性(主要搭配藥物為 Doxorubicin)，讓化療藥物局部在腫瘤位置緩慢釋放，因此化療藥物不會分佈至全身，患者較無需擔憂落髮、骨髓抑制及化療藥物伴隨的心毒性，治療後病患肝功能也較不受影響。

圖三：HepaSpheres 負電荷(acrylate)與 Doxorubicin 正電荷(hydrochloride)相互作用



在 PRECISION V 臨床試驗中，收納 212 位無法以手術切除，且 Child-Pugh A/B 的肝細胞癌受試者，分別使用 Doxorubicin (50~75mg/m<sup>2</sup>)傳統動脈栓塞術，與 Doxorubicin 150mg +載藥微體，比較兩組的療效與副作用，顯示使用載藥微體的族群有較低的副作用與併發症發生率，追蹤全身性副作用，顯示即使載藥微體搭配使用較高 Doxorubicin 的劑量，也並不會有較高比率的全身性毒性。



圖四：血管栓塞術後六個月腫瘤反應率。DC Bead: Drug-eluted bead; cTACE: conventional TACE

**Table 3** Effects of systemic doxorubicin (safety population)

Event/SWOG toxicity grade	DC Bead (n = 93)		cTACE (n = 108)	
	No. of events	No. of patients	No. of events	No. of patients
Alopecia	1	1 (1.1%)	23	22 (20.4%)
Grade 1	1		12	
Grade 2	0		11	
Marrow suppression	5	5 (5.4%)	8	6 (5.6%)
Grade 1	2		1	
Grade 2	2		1	
Grade 3	1		4	
Grade 4	0		2	
Mucositis	4	4 (4.3%)	7	6 (5.6%)
Grade 1	4		5	
Grade 2	0		1	
Grade 3	0		1	
Skin discoloration	2	2 (2.2%)	2	2 (1.9%)
Grade 1	1		0	
Grade 2	1		2	

Note: Serious adverse events were defined as events (1) resulting in death, (2) that were immediately life-threatening, (3) resulting in permanent or significant disability/incapacity, or (4) requiring or extending inpatient hospitalization or (5) congenital anomaly/birth defects

圖五：比較傳統與新型載體療法中 Doxorubicin 全身性副作用發生率

## 藥品與載體調配方式

### 產品配置

- 以20ml 0.9%生理食鹽水溶解50 mg doxorubicin, 配置流程分為兩步驟
- 遵照原廠規定用2 steps loading method:  
加入半量(10ml)的Doxorubicin至微球瓶中, 靜置10分鐘讓微球膨脹四倍至120-240 $\mu$ m, 將膨脹後的微球抽回, 與50mg Doxorubicin靜置1小時讓微球充份鍵結Doxorubicin 載入化療藥
- 靜置一小時後將上清液捨棄, 再加入非離子性顯影劑稀釋到30ML



1 以30ml針筒及20G針抽取20ml 0.9%生理食鹽水溶解配製50mg的doxorubicin



2 將微球瓶子的黃色蓋子打開, 將蓋子垂直立起不要將蓋子取下



3 旋轉微球瓶子數次分散瓶中之微球



4 以新的30ml針筒及20G針, 抽取出步驟一 所配製的50mg doxorubicin/20ml 生理食鹽水



5 將10ml步驟四中的Doxorubicin溶液注入微球瓶子裡



6 輕微的搖動並來回翻轉約5至10次, 以讓內容物接觸到瓶口為原則, 但不需劇烈晃動, 接著靜置十分鐘(為確保微球與Doxorubicin混合均勻, 每隔幾分鐘再來回翻轉瓶身)



7 以同一支尚存有25mg Doxorubicin及10ml生理食鹽水(步驟四)的針筒抽出步驟六靜置十分鐘後的橙黃微球(有些微紅色微球仍留在瓶子中是正常的), 輕微來回搖動以均勻分散針筒內的內容物



8 將針頭移開以蓋子封住, 靜置60分鐘, 讓微球完全吸載50mg的Doxorubicin



9 將靜置一小時後步驟八的針筒接上三向閥, 讓微球沉澱在針筒底部, 將針筒上方10ml清液懸浮液排出捨棄, 加入10ml非離子性顯影劑



10 翻轉針筒數次以混合內容物, 直至微球分散均勻之懸浮液即算配製完成

#### 所需耗材

- 凍晶10mg Doxorubicin x 5 vials
- 海派栓塞微球 x 1 vial
- 20G 針頭 x 2
- 30ml 針筒 x2
- 20ml 0.9%的氯化鈉溶液
- 10ml非離子性的顯影劑(Visipaque)
- 試管架 x1

## 結論

在不適合接受手術的肝癌病患中, TACE 是首選的療法。Drug-delivery TACE: HepaSphere 利用栓塞材料裝載化療藥物, 直接精確地傳遞至腫瘤細胞, 比起傳統的

TACE，能局部提升更高的藥物濃度。是一種安全有效的治療方式，且可明顯降低併發症的發生，提高患者存活率及生活品質。且如果 HepaSpheres 治療無效的話，也能選擇其他治療方式，不會有後遺症。

## Reference

1. Ming-Chun Ma,1 Yen-Yang Chen,1,2 Shau-Hsuan Li et al. Intra-Arterial Chemotherapy with Doxorubicin and Cisplatin is effective for Advanced Hepatocellular Cell Carcinoma. The Scientific World Journal ,Volume 2014, Article ID 160138, 8 pages
2. Johannes Lammer, Katarina Malagari, et al. Prospective Randomized Study of Doxorubicin-Eluting-Bead Embolization in the Treatment of Hepatocellular Carcinoma: Results of the PRECISION V Study. Cardiovasc Intervent Radiol. 2010 Feb;33(1):41-52.
3. Katerina Malagari, Maria Pomoni, Hippokratis Moschouris, et al. Chemoembolization of Hepatocellular Carcinoma with Hepasphere 30–60  $\mu$ m. Safety and Efficacy Study Cardiovasc Intervent Radiol (2014) 37:165–175
4. H. van Malenstein, G. Maleux, S. Heye, et al. A Randomized Phase II Study of Transarterial Chemoembolization with Doxorubicin Eluting HepaSpheres Microspheres in Patients with Hepatocellular Carcinoma. 2010 Gastrointestinal Cancers Symposium, No. 226
5. Product Information: HepaSpheres™ Microspheres. Meri Medical Systems, USA, 2011.



藥劑部 103 年 7 月-103 年 9 月藥品異動

通告主旨：藥品異動

通告事由：因藥品缺貨或停產，經附醫、萬芳、雙和醫聯合藥委會決議通過取代藥品

異動藥品名稱 (院內代碼)	取代藥品名稱 (院內代碼)	藥品適應症及藥品相關資訊
Salazopyrin EN-tab (Sulfasalazine) (OSAL)	<b>Salazine EC 500mg (Sulfasalazine) (OSAL-1)</b>	1. 適應症：潰瘍性結腸炎 ( U L C E R A T I V E C O L I T I S ) 、 C R O H N ' S D I S E A S E 、類 風溼性關節炎 ( R H E U M A T O I D A R T H R I T I S ) 。 2.本品項為同成分、同劑量取代。
Sucrate gel sups. (Sucralfate) (LSUC)	<b>Scrat sups. (Sucralfate) (OSUC01)</b>	1. 適應症：胃潰瘍、十二指腸潰瘍、 食道潰瘍、逆流性食道炎。 2.本品項為同成分、同劑量、不同包裝 量取代。 3.本品項成分為 Sucralfate 1mg/gm ； 1g/10mL/pk 。
Isotrex Cream 0.1% 10gm (Isotretinoin) (TISOT)	<b>Bolover cream 0.1% (Retinoic Acid) (TBOL)</b>	1. 適應症：尋常性痤瘡、皮膚角質 化。 2.本品項為同成分、同劑量、不同包裝 量取代。 3.本品項成分為Retinoic Acid 1mg/gm ； 5gm/tube 。
Eltroxin 100mcg (OELT01)	<b>ELTroxin 5 0 mcg (OELT5)</b>	1. 適應症：甲狀腺機能減退症。 2. 本品項為同成分、不同劑量取代。
Nesp Inj. Syr. 20mcg (Darbepoetin alfa) (INES)	<b>NESP Inj. Syr. 20mcg (Darbepoetin alfa) (INES-1)</b>	1. 適應症：治療與慢性腎臟功能失調 有關的貧血症狀或因此而需要輸血的 患者，治療與癌症化學治療有關的症

		<p>狀性貧血。</p> <p>2.本品項為同成分、同劑量取代。</p> <p>3.本品項成分為 Darbepoetin alfa，20mcg/0.5mL/syri。</p>
Silvadene 20g/tube (Silver sulfadiazine) (TSIL)	<b>Silverzine cream 20g/tube (Silver sulfadiazine) (TSIL-1)</b>	<p>1. 適應症：局部預防及治療二級、三級燒傷的傷口化膿。</p> <p>2.本品項為同成分、同劑量取代。</p>
Kintropine Eye 0.2 5 % (Atropine) (TKIN)	<b>WU-FU 0.25% Atropine eye drop (Atropine) (TWU-1)</b>	<p>1. 適應症：散瞳、睫狀肌麻痺。</p> <p>2.本品項為同成分、同劑量取代。</p>
CALcium carbonate 500mg (CaCO3) (OCAL-1)	<b>Gaining tab. 500mg (CaCO3) (OGAI)</b>	<p>1. 適應症：緩解胃部不適或灼熱感、或經診斷為胃及十二指腸潰瘍、胃炎、食道炎所伴隨之胃酸過多。</p> <p>2.本品項為同成分、同劑量取代。</p>
Tetracycline OPH Oint. (Tetracycline HCl) (TTET01)	<b>TETRACycline OPH Oint. (Tetracycline HCl) (TTET-2)</b>	<p>1. 適應症：眼部細菌傳染性炎症。</p> <p>2.本品項為同成分、同劑量取代。</p>
Eunac 100mg (Diclofenac) (OEUN)	<b>Votan SR 100mg (Diclofenac) (OVOTA)</b>	<p>1. 適應症：緩解發炎及因發炎反應引起之疼痛。</p> <p>2.本品項為同成分、同劑量取代。</p>
Persantin 75 mg (Dipyridamole) (OPER75)	<b>Peysan F.C 75mg (Dipyridamole) (OPEY)</b>	<p>1. 適應症：對於慢性狹心症之治療可能有效。</p> <p>2.本品項為同成分、同劑量取代。</p>
Convulex-500 (Valproic acid) (OCON)	<b>DEPAKINE Chrono 500mg (Valproate Sodium) (ODEP500)</b>	<p>1. 適應症：癲癇之大發作、小發作、混合型及顳葉癲癇，躁病。</p> <p>2.本品項成分為Valproate Sodium，500 mg/tab。</p>

Diprosone cream 5g/tube (Betamethasone) (TDIP)	<b>Betamethasone oint. 5g/tube (Betamethasone) (TBETA)</b>	1. 適應症：皮膚炎、皮膚過敏及其他 皮質類固醇具有療效之皮膚疾病。  2.本品項為同成分、同劑量取代。
Zorac Cream (Tazarotene) (TZOR)	<b>Kosian Cream (Tazarotene) (TKOS)</b>	1. 適應症：乾癬及尋常性痤瘡。 2.本品項為同成分、同劑量取代。  3.本品項成分為Tazarotene 0.1%, 30g/tube。
Urso 100mg (Ursodeoxycholic acid) (OURS)	<b>Genurso 100mg (Ursodeoxycholic acid) (OGENU)</b>	1. 適應症：膽固醇系膽結石之溶解、 原發性膽道肝硬化(primary biliary cirrhosis, PBC)之肝功能改善。  2.本品項為同成分、同劑量取代。
Polupi 50mg (Propylthiouracil) (OPOLU)	<b>Procil 50mg (Propylthiouracil) (OPROC)</b>	1. 適應症：甲狀腺機能亢進症。  2.本品項為同成分、同劑量取代。

通告主旨：藥品異動

通告事由：經附醫、萬芳醫、雙和醫聯合藥委會決議通過取代藥品

異動藥品名稱 (院內代碼)	取代藥品名稱 (院內代碼)	藥品適應症及藥品相關資訊
AmBisome★50mg (Amphotericin B Liposome) (IAMB)	<b>Ambil★50mg (Amphotericin B Liposome) (IAMBI)</b>	1. 適應症：(1)骨髓移植後併發腎毒性發 生侵入性黴菌感染。(2)腎功能不全之麴 菌屬、念珠菌屬或囊球菌屬類的菌種感 染病患。(3)治療感染囊球菌腦膜炎的 HIV患者。(4)治療麴菌屬、念珠菌屬或 是囊球菌屬類的菌種感染，或是無法用

		<p>Amphotericin B Deoxycholate治癒的病患，或是腎功能不全或無法耐受Amphotericin B Deoxycholate所產生的毒性之病患。(5)治療臟器的利時曼氏病。在免疫不全且患有臟器的利時曼氏病之患者使用Amphotericin B Liposome for Injection治療，在初期寄生蟲清除後仍有高復發率。(6)對發燒的重度嗜中性白血球缺乏症患者可能罹患黴菌感染症之經驗療法。</p> <p>2.本品項為同成分、同劑量取代。</p>
Diovan F.C.80mg (Valsartan) (ODIO80)	<b>Diovan F.C.40mg (Valsartan) (ODIO40)</b>	<p>1. 適應症：治療成人和6-18 歲的兒童或青少年高血壓、心衰竭(NYHA 二到四級)、心肌梗塞後左心室功能異常。</p> <p>2.本品項為同成分、不同劑量取代。</p> <p>3.本品項成分為Valsartan 40mg/tab。</p>
Ponstal (Mefenamic acid) (OPON01)	<b>Ponstan 250mg (Mefenamic acid) (OPON)</b>	<p>1. 適應症：經痛、經血過多、鎮痛、抗炎、解熱。</p> <p>2.本品項為同成分、同劑量取代。</p>
EuroDIN 2 mg (Estazolam) (OEUR)	<b>Eszo 2mg (Estazolam) (OESZ)</b>	<p>1. 適應症：失眠。</p> <p>2.本品項為同成分、同劑量取代。</p>
Vitamin B6 10mg (Pyridoxine HCl) (OVITB6)	<b>VITAMIN B6 10mg (Pyridoxine HCl) (OVITB6-2)</b>	<p>1. 適應症：補充維他命B6。</p> <p>2.本品項為同成分、同劑量取代。</p>

通告主旨：新進藥品

通告事由：經附醫、萬芳醫、雙和醫聯合藥委會決議通過為常備藥品

藥品名稱 (院內代碼)	藥品相關資訊
<b>Duovir-N (ODUOV)</b>	<p>1. 適應症：治療愛滋病毒HIV-1感染，用於已在接受lamivudine、zidovudine及nevirapine各單方相同劑量合併治療且可耐受的成人病患。</p> <p>2.本品項成分為(Zidovudine 300mg, Lamivudine 150mg, Nevirapine 200mg)/tab。</p>
<b>Atripla (OATRI)</b>	<p>1. 適應症：適合單獨使用或者與其他抗反轉錄病毒藥物合併使用，用於治療成人HIV-1感染。</p> <p>2.本品項成分為(Efavirenz 600mg, Tenofovir DF 300mg, Emtricitabine 200mg)/tab。</p>
<b>MST★◎30mg (Morphine sulfate) (OMST30)</b>	<p>1. 適應症：緩解嚴重及頑固性疼痛。</p> <p>2.本品項成分為：Morphine sulfate，30mg/tab。</p> <p>3.此藥品為一級管制藥品，請開專用處方箋。</p>
<b>Jurnista★◎8mg (Hydromorphone) (OJUR)</b>	<p>1. 適應症：癌症末期病患之嚴重疼痛，病患已使用口服morphine，且劑量已達穩定(不再變動)至少二周，而有更換其他鴉片類藥物止痛的需求者。</p> <p>2.本品項成分為：Hydromorphone，8mg/tab。</p> <p>3.此藥品為二級管制藥品，請開專用處方箋。</p> <p>4.此藥為"緊急採購藥"，開立此藥前，請先向藥品管理組(分機:8432)確認有無提出"事前緊急採購"申請!!</p>

通告主旨：新進藥品

通告事由：經附醫、萬芳醫、雙和醫聯合藥委會決議通過為緊急採購藥品

藥品名稱 (院內代碼)	藥品相關資訊
<b>Zostavax (IZOS)</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 適應症：預防50~79歲之成人帶狀疱疹。</li> <li>2. 本品項為活性帶狀疱疹疫苗。</li> <li>3. 此藥為"緊急採購藥"，開立此藥前，請先向藥品管理組(分機:8432)確認有無提出"事前緊急採購"申請!!</li> </ol>
<b>Eylea inj. (Aflibercept) (IEYL)</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 適應症：適用於治療非息肉狀脈絡膜血管病變(PCV)的血管新生型(濕性)年齡相關性黃斑部退化病變。</li> <li>2. 本品項成分為：Aflibercept，40mg/mL，0.278 ml/vial。</li> <li>3. 此藥為"緊急採購藥"，開立此藥前，請先向藥品管理組(分機:8432)確認有無提出"事前緊急採購"申請!!</li> </ol>
<b>Seebri breezhaler (Glycopyrrolate) (TSEE)</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 適應症：慢性阻塞性肺疾之維持治療。</li> <li>2. 本品項成分為：Glycopyrrolat，50 mcg/dose，30 dose/box。</li> <li>3. 此藥為"緊急採購藥"，開立此藥前，請先向藥品管理組(分機:8432)確認有無提出"事前緊急採購"申請!!</li> </ol>