

肝癌藥物治療

林逸祥 · 藥師

注意
事項

你不可不知!

世界衛生組織 (World Health Organization, WHO) 2018 年全球癌症統計資料顯示肝癌 (Hepatocellular carcinoma, 簡稱 HCC) 發生率占第六位 (4.7%)，但死亡率卻高居第四位 (8.2%)；而國民健康署公布 2016 年癌症登記資料庫發現國人肝癌發生率高居第五位，而死亡率卻僅次於肺癌。肝癌主要治療方法分別以手術、肝動脈

栓塞療法 (TAE) 及經皮腫瘤根除療法為主，而全身性藥物治療療效 (如化學藥物治療，化療) 其實相當有限，自 2007 年第一個標靶治療藥物 (Sorafenib) 核准使用於無法切除肝癌病患時，即開啟肝癌標靶治療新世代 (如表一)，但臨床治療應用主要在於晚期無法手術或轉移性肝癌，包括免疫治療藥品 (如表二) 也是如此，毫無疑問可進一步提供病患更佳治療療效及改善生活品質新選擇。

表一、晚期肝癌標

學名 (商品名)	第一線用藥	
	Sorafenib (Nexavar)	Lenvatinib (Lenvima)
中文名稱	蕾莎瓦	樂衛瑪
規格 (顆)	200 毫克	4 毫克 / 10 毫克
給藥途徑		□
健保價 (元 / 顆)	863	1,214
用法用量	400 毫克 一天兩次 (飯前)	> 60 公斤 12 毫克一天一次 < 60 公斤 8 毫克 一天一次
FDA 核准使用 (HCC)	2007.08	2018.08
衛生福利部 核准適應症	1. 轉移性或無法手術切除且不適合局部治療或局部治療失敗之晚期肝細胞癌。 2. 晚期腎細胞癌。 3. 甲狀腺癌。	1. 甲狀腺癌。 2. 腎細胞癌。 3. 肝細胞癌：無法手術切除且不適合局部治療之晚期肝細胞癌患者。
常見不良反應	高血壓、掉髮、體重減輕、腹痛、腹瀉、血小板低下、出血、疲倦、手足皮膚反應、感染、皮膚疹、食慾降低、噁心、胃腸道疼痛。	高血壓、疲倦、腹瀉、食慾降低、關節痛、肌肉疼痛、噁心、體重減輕、甲狀腺功能異常、手足皮膚反應、蛋白尿、出血。
手術前應停藥	14 天	6 天
避孕 *	14 天	30 天
停止哺乳 *	2 週	1 週

使用相關藥品病患愈多（研究證據發表、健保給付等因素），治療期間藥品的注意事項便不可不了解，以下相關訊息提供病患及家屬參考：

一、正確用法用量：口服標靶藥品用法並非皆每天服藥，如癌瑞格用藥為連續服用 21 天停藥 7 天；服藥時間建議空腹使用，如 Sorafenib、Cabozantinib；服用請完整吞服整粒，不可將錠劑粉碎（打開膠囊）。

二、藥品或食品交互作用：肝癌口服標靶藥品均由肝臟的 CYP3A4 酵素系統代謝，如會影響此系統藥品（如肺結核、抗黴菌、抗癲癇藥品等）或食品（如葡萄柚）即會干擾前者藥品作用（療效）或副作用，就醫前應先告知醫師。

三、藥品不良反應處理原則：（如表三）

- (1) 肝癌標靶藥品作用幾乎均有抑制血管新生作用，所以造成高血壓機率很高，建議應定期監測血壓，尤其原本有心血管疾病患者更需小心。
- (2) 可能造成傷口癒合時間延長，如需手術計畫或身體有大面積傷口情形，應與主治醫師討論使用時機。
- (3) 口服標靶藥品使用期間易發生手足皮膚反應（Hand-foot skin reaction, HFSR），一般常發生時間點為兩至六週後，受壓部分容易有水泡產生，如處理不佳確實會降低生活品質。
- (4) 口服標靶藥品可能會造成腸胃道不適（如食慾不振、腹瀉、噁心嘔吐等），尤其是腹瀉（其中蕾莎瓦、癌必定發生率最高）。

標靶治療現況用藥

第二線用藥

Regorafenib (Stivarga)	Cabozantinib (Cabometyx)	Ramucirumab (Cyramza)
癌瑞格	癌必定	欣銳擇
200 毫克 服	20 毫克 / 40 毫克 / 60 毫克	100 毫克 / 500 毫克 靜脈注射
890	自費	自費
160 毫克 一天一次，連續服用 3 週， 停藥一週	60 毫克 一天一次（飯前）	8 毫克 / 公斤，每兩週輸注一次
2017.04	2019.01	2019.05
1. 大腸直腸癌。 2. 腸胃道間質腫瘤。 3. 肝細胞癌：治療曾接受 sorafenib 治療的肝細胞癌病患。	1. 腎細胞癌。 2. 曾接受過 sorafenib 治療之肝細 胞癌病人。	1 胃癌。 2. 非小細胞肺癌。 3. 大腸直腸癌。 4. 肝細胞癌：單一療法適用於接 受過 sorafenib 治療且 alpha- fetoprotein (AFP) ≥ 400 ng/mL 之肝細胞癌病人。
高血壓、疲倦、手足皮膚反應、胃腸 道疼痛、腹瀉、發燒、肝指數上升、 蛋白尿、感染、食慾降低、體重減 輕、噁心、皮膚疹。	高血壓、疲倦、手足皮膚反應、腹 瀉、噁心、嘔吐、食慾降低。	高血壓、週邊水腫、腹痛、食慾降 低、蛋白尿、噁心、腹水。
14 天	28 天	28 天
60 天	4 個月	3 個月
2 週	4 個月	2 個月

* 避孕及停止哺乳時間直到藥品治療結束後。

- (5) 疲憊感雖然可能是標靶藥品的關係，但也有可能為肝癌本身疾病所引起。
- (6) 免疫治療藥品可能會發生一些因引發過度免疫反應的副作用，較不同於化學治療相關副作用，如肝炎，間質性肺炎，皮膚疹，關節炎，心肌炎，或是腦下腺炎造成內分泌功能異常等，症狀程度大多為輕度，

只需配合症狀用藥與適度休息即可回復改善；但如未即時處理可能也會發生嚴重症狀，使用前後應需特別注意。且大多數可能引起相關副作用時間點是可預估的，最早發生一般為皮膚症狀，但症狀緩解後是否繼續使用需重新審視評估，後續追蹤狀況，應再由多專科團隊共識會議討論。

表二、晚期肝癌免疫治療現況用藥

作用機轉		PD-1 抑制劑	
學名 (商品名)		Pembrolizumab (Keytruda)	Nivolumab (Opdivo)
中文名		吉舒達	保疾伏
規格 (vial)		100 毫克 / 4 毫升	20 毫克 / 10 毫升; 100 毫克 / 10 毫升
給藥途徑		靜脈注射	
用法用量		2 毫克 / 公斤, 每 3 週一次	3 毫克 / 公斤, 每 2 週一次
健保價 (vial)		自費	\$ 44,150 (100 毫克規格)
核准適應症	差異	FDA	默克細胞癌、子宮內膜癌、食道癌
		TFDA	-
	相同	FDA & TFDA	黑色素瘤、非小細胞肺癌、何杰金氏淋巴瘤、頭頸部鱗狀細胞癌、泌尿道上皮癌、胃癌、原發性縱膈腔 B 細胞 淋巴瘤、高微衛星不穩定性癌症 (大腸直腸癌)、子宮頸癌、小細胞肺癌、肝細胞癌、腎細胞癌
FDA 核准 (HCC) 時間		2018.11	2017.09
常見不良反應		蕁麻疹、高膽固醇血症、高血糖、高三酸甘油酯血症、白蛋白低下、低血鈉、便秘、食慾不振、腹瀉、噁心、鹼性磷酸上升、肝指數上升、關節疼痛、骨骼肌疼痛、咳嗽、呼吸困難、疲倦	蕁麻疹、紅疹、高血糖、血鉀過高、低血鈣、低血鈉、高膽固醇血症、高三酸甘油酯血症、便秘、食慾不振、噁心 / 嘔吐、貧血、淋巴球低下、肝指數上升、關節疼痛、背痛、全身無力、頭痛 (12~24%)、週邊神經炎、肌酸酐上升、咳嗽、呼吸困難、疲倦
避孕及停止哺乳 *		4 個月	5 個月

※FDA：美國食品藥物管理局；TFDA：衛生福利部食品藥物管理署。 PD-1：Programmed cell death protein 1

* 避孕及停止哺乳時間直到藥品治療結束後。

目前不論是標靶治療藥品或免疫治療藥品應用於肝癌治療並非適用每個病患，均需多方面評估（如病患肝硬化狀況、經濟狀況、共病、期別等），醫療團隊甚至應主動提供病患（包括家屬）相關用藥指導及醫病共享決策（Shared Decision Making, SDM），協助病患做出的最佳治療計畫決定。

肝癌病患未來會有更多使用相關的藥品治療機會，但也不可忽視藥品相關注意事項（正確使用及注意預防或處理副作用），無論是肝癌醫療團隊、病患、家屬均要充分了解用藥注意事項，用藥過程持續追蹤，若發現問題應提早介入處理治療，如此才可降低可能發生的不可預期傷害，才能確保病患用藥安全及品質。👤

表三、肝癌口服標靶治療藥品副作用處理原則

副作用	預防原則	處理原則
手足皮膚反應 (HFSR)	<ol style="list-style-type: none"> 1. 治療前先軟化或去除過度角化或老繭皮膚。 2. 使用含 10% 尿素潤膚劑。 3. 避免接觸溫度差距極大的環境（如熱水、冷水）。 4. 避免使用含酒精的洗手液，使用無香料，非皂性的皮膚產品。 5. 避免身體過度暴露日曬。 6. 建議病人穿著棉襪、軟鞋或鞋墊，質地柔軟的鞋，避免身體有單點壓迫及久站 	<ol style="list-style-type: none"> 1. 繼續預防措施。 2. 使用含有 20-40% 尿素的乳霜。 3. 使用含有水楊酸等的去角質劑。 4. 使用含有硫酸鎂成分手足冷浴，減輕疼痛及軟化老繭。 5. 如為中重度症狀可局部使用類固醇藥膏；假如無改善可再使用口服止痛藥品。 6. 避免感染可每天將龜裂皮膚浸泡等比例醋水 10 分鐘。 7. 如嚴重情況甚至需做傷口清創。
腹瀉	利用飲食習慣養成每日良好排便習慣。	<ol style="list-style-type: none"> 1. 避免咖啡因，酒精，辛辣或高脂肪，乳製品和不溶性纖維含量高的食物。 2. 香蕉、米飯、馬鈴薯、蘋果醬、土司和益生菌可能有幫助。 3. 應減少平常服用 lactulose 類瀉藥。 4. 補充水分及監測電解質（必要時）。 5. 如飲食改變仍無法改善時應給於止瀉劑（如 loperamide），甚至針對習慣性腹瀉病患可先投予預防性給藥。
疲憊感	—	<ol style="list-style-type: none"> 1. 平時應規劃常規作息時間表。 2. 當有足夠體力時，日常運動如步行或負重運動是有幫助。 3. 建議營養飲食和適當的水分補充。 4. 當出現甲狀腺低下、男性睪固酮低下、疼痛、睡眠障礙、情緒障礙、憂鬱及貧血狀況，應再評估及適當治療。 5. 治療其他副作用如腹瀉、噁心嘔吐及體重減輕，也有幫助。 6. 對於較嚴重症狀時，可以考慮使用精神興奮劑如咖啡因，methylphenidate 或 modafinil；但是，應該注意 TKIs 與 modafinil 可能發生相互作用。 7. TKIs 晚上服用較早上佳，可減少白天疲憊感。
噁心嘔吐	應避免巧克力、咖啡因、飲酒及抽菸	<ol style="list-style-type: none"> 1. 可考慮使用止吐劑如 metoclopramide 等。 2. 應小心 5-HT₃ 抑制劑如 Ondansetron 及 granisetron 與 TKIs 會有交互作用。
食慾不佳及體重減輕	<ol style="list-style-type: none"> 1. 小心記錄食慾及體重狀況。 2. 充分攝取飲食營養。 	<ol style="list-style-type: none"> 1. 可考慮服用促進食慾藥物如 dronabinol 或 megestrol acetate。 2. 處理噁心狀況。 3. 建議攝取高卡路里食物及保健食品。
高血壓	<ol style="list-style-type: none"> 1. 治療前應先做好血壓控制。 2. 初治療期間（數個月）應常規監測血壓。 	<ol style="list-style-type: none"> 1. 可使用血管收縮素轉化酵素抑制劑（ACEI）或血管張力素受體阻斷劑（ARB）或 β-blockers 控制血壓。 2. 也可使用鈣離子管道阻斷劑但應小心與 TKIs 可能有交互作用。 3. 應小心使用 thiazide 利尿劑，會增加腹瀉機會。

※ 摘譯於 L. Rimassa, et al. Cancer Treatment Reviews 2019;77: 20–8.