

標靶藥物Cetuximab (Erbix) 在頭頸癌治療之角色

台北馬偕醫院呂宜興醫師

馬偕紀念醫院耳鼻喉科資深主治醫師

馬偕紀念醫院癌症中心執行秘書

馬偕紀念醫院IRB執行秘書

馬偕紀念醫院癌症中心頭頸癌小組召集人

教育部定助理教授



講授內容

1. 頭頸癌
2. 標靶藥物 Cetuximab (Erbix)
3. Cetuximab 頭頸癌健保給付條件
4. 口腔黏膜如何判斷白斑？



台灣 10 大癌症，按發生率及死亡率排序 (以年齡標準化率²排序)

10 大癌症 (不含原位癌⁶) 發生率 (每 10 萬人口)，民國 95 年

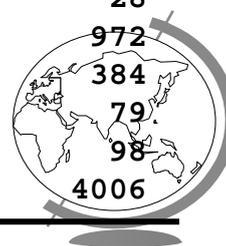
順位	ICD-O-3	原發部位	個案數 (人)	粗發生率	年齡標準化 發生率 ¹	年齡標準化 發生率 ²
1	C50	女性乳房	6,895	61.10 (1)	46.29	49.99
2	C22	肝及肝內膽管	10,092	44.12	33.97	37.44
3	C18-C21	結腸、直腸、乙狀結腸連結部及肛門	10,248	44.80	33.01	37.35
4	C33-C34	肺、支氣管及氣管	8,748	38.24	27.20	31.44
5	C61	攝護腺	3,073	26.51 (2)	18.40	21.94
6	C00-C14 ³	口腔、咽喉及下咽	5,352	23.40	18.07	19.55
7	C16	胃	3,794	16.58	11.71	13.57
8	C53	子宮頸	1,828	16.20 (1)	11.89	13.18
9	C44 ⁴	皮膚	2,457	10.74	7.66	8.88
10	C54	子宮體	1,159	10.27 (1)	7.87	8.45
	M959 ⁵	非何杰金森氏淋巴瘤	1,822	7.96	6.20	6.85
	C00-C80	全癌症	73,293	320.39	240.90	268.76

10 大癌症死亡率 (每 10 萬人口)，民國 95 年

順位	ICD-9	原發部位	個案數 (人)	粗死亡率	年齡標準化 死亡率 ¹	年齡標準化 死亡率 ²
1	155	肝及肝內膽管	7,415	32.41	24.25	27.21
2	162	肺、支氣管及氣管	7,479	32.69	22.51	26.57
3	153-154	結腸、直腸、乙狀結腸連結部及肛門	4,284	18.73	12.88	15.19
4	174	女性乳房	1,439	12.75 (1)	9.54	10.41
5	151	胃	2,398	10.48	7.03	8.41
6	140 ³	口腔、咽喉及下咽	2,202	9.63	7.39	8.02
7	185	攝護腺	957	8.26 (2)	5.03	6.46
8	180	子宮頸	792	7.02 (1)	4.87	5.61
9	150	食道	1,304	5.70	4.32	4.74
10	157	胰	1,247	5.45	3.87	4.48
	200 ⁷	非何杰金森氏淋巴瘤	1,211	5.29	3.80	4.38
	140-208	全癌症	37,998	166.10	119.37	136.96

臺灣地區男性頭頸癌概況

癌症類	2003個案數	1998個案數
1.肝癌	6753	5315
2.肺癌	5025	4088
3.大腸直腸癌	4677	3572
4.口腔口咽及下咽癌	4040	2473
口腔癌	3111	
口咽癌	363	199
下咽癌	519	357
其他	48	28
9.鼻咽癌	1157	972
喉癌	462	384
唾液腺癌	116	79
鼻腔鼻竇及耳癌	122	98
頭頸癌總數	5897	4006



2007 March 衛生署國健局：癌症登記報告

Future management of HNSCC

- ☞ Combined therapy: 團隊合作
- ☞ + operation 手術
- ☞ + chemotherapy 化學治療
- ☞ + radiotherapy (IMRT or IGRT) 放射治療
- ☞ + targeted therapy 標靶治療
- ☞ + immune therapy (HPV or EBV positive)
- ☞ + gene therapy 基因療法



馬偕醫院頭頸部癌團隊照顧病患 數量約每年150位左右, 存活率約6-7成,

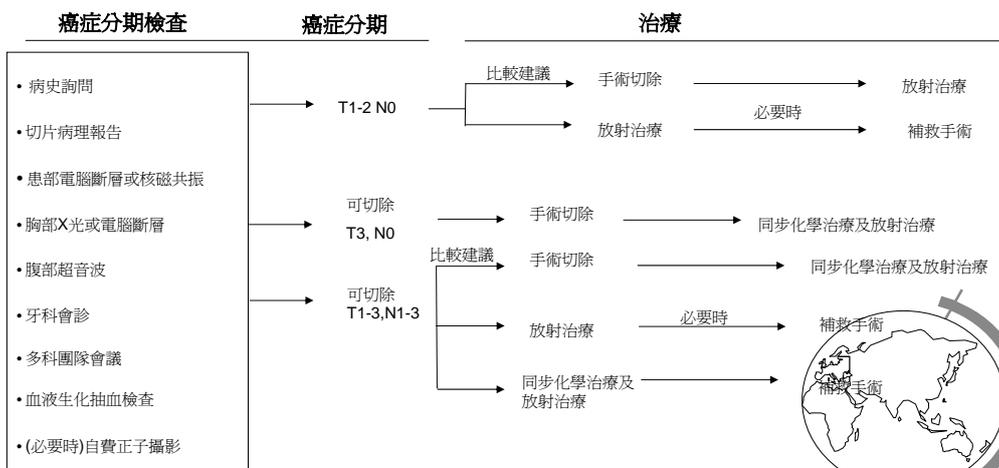
2004~2006年口腔癌病人存活率比較

期別	病人數	死亡數	存活數	存活率
IS	4	0	4	100
Stage I	97	16	81	83.51
Stage II	70	15	55	78.57
Stage III	53	20	33	62.26
Stage IV	220	117	103	46.82
TOTAL	444	168	276	62.16

資料來源：保險課癌登小組癌登資料庫 97/02



馬偕紀念醫院 口腔癌臨床治療指引 2010.1.7



頭頸癌常見症狀

頸部腫塊

口腔潰瘍、腫塊

口鼻分泌物夾雜血絲

吞嚥疼痛或困難

聲音沙啞、呼吸困難



頭頸癌之診斷與檢查

切片(病理化驗)

醫師視診、觸診

內視鏡

電腦斷層

磁共振影

核子醫學、超音波、X光

血液相關檢查



頭頸癌分期

原發腫瘤 (T)

T1, T2, T3, T4

頸部淋巴 (N)

N0, N1, N2, N3

遠處轉移 (M)

M0, M1



癌症治療的趨勢是多種療法之整合式治療，
目的要使腫瘤控制率達到最高，
而副作用減至最低，
在不減低治癒率情形下，
盡量保存病人器官與功能，
維持病人最好的生活品質。



癌症四大療法

(一)手術切除

(二)放射治療

(三)化學治療

(四)生物療法

(基因治療、免疫治療、標靶治療等)



頭頸癌治療原則

口腔癌：

第一,二期：手術或放療

第三期：手術加放療或放射化學治療

第四期：手術加放療化療

遠處轉移：化療為主，加放療

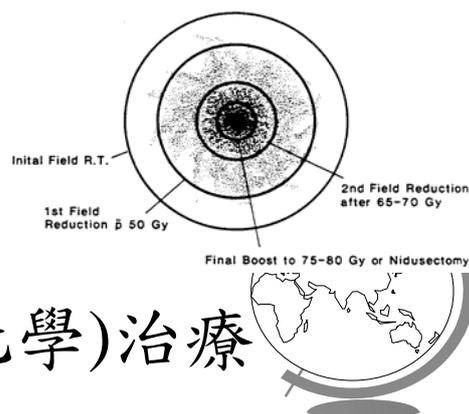


手術治療

療效快速

但許多病人仍須

追加輔助放射(化學)治療



頭頸癌先手術 需追加放射(化學)治療

T3, T4 病灶 (特別是 T4)

腫瘤沒切乾淨, 或切緣安全距離不足

腫瘤侵犯神經血管

頸部淋巴轉移

轉移淋巴結已穿破外膜



化學治療

有一定療效

但也有一定的副作用

療效不一定能持久



標靶治療

正中靶心 治癒癌症

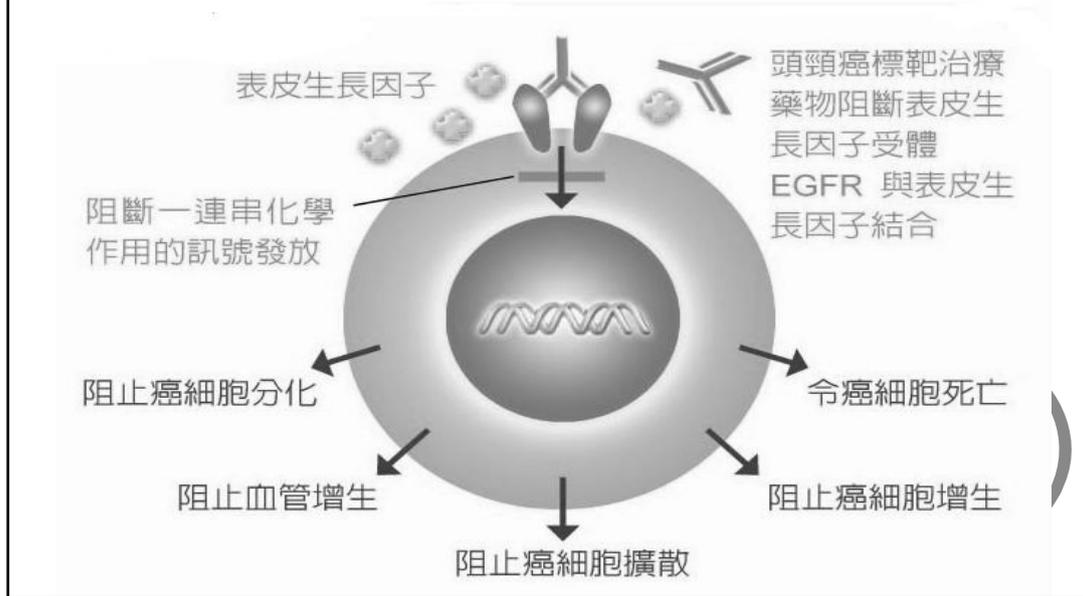
EGFR



表皮生長因子受體

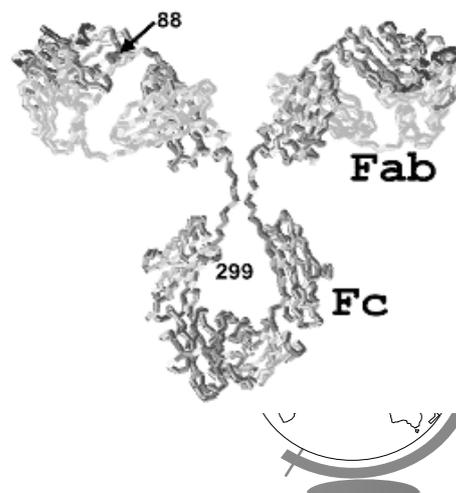


EGFR 單株抗體(Erbitux)



Cetuximab (ERBITUX): properties and mechanism of action

- ☞ IgG1 monoclonal antibody: induces apoptosis and ADCC
- ☞ Exclusive for EGFR
- ☞ High affinity: $K_d = 0.39 \text{ nM}$
- ☞ Preclinical data: synergistic activity in combination with chemotherapy and radiotherapy



ADCC = antibody-dependent cellular cytotoxicity

過去研究結果

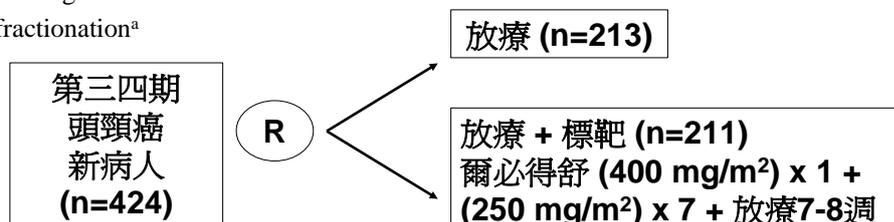
- ☞ EGFR 在細胞存活, 腫瘤生長, 侵襲, 轉移, 血管新生等扮演很重要的角色
 - ☞ 幾乎所有頭頸癌細胞會表現EGFR
 - ☞ EGFR表現越高的腫瘤, 越容易發生復發, 病人存活越短
 - ☞ EGFR的訊息傳遞與放療抵抗力有關
- EGFR 是頭頸癌治療的一個標靶



晚期頭頸癌第三相隨機分組臨床試驗 放療 vs. 放療+標靶 (1999-4至2002-3)

Stratified by

- ☞ KPS
- ☞ Nodal involvement
- ☞ Tumor stage
- ☞ RT fractionation^a



- 主要研究目的: 腫瘤局部控制期
- 次要研究目的: 總存活率, 反應率, 安全性



Bonner J, et al. N Engl J Med 2006;354:567-578

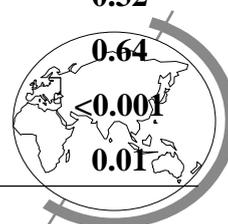
嚴重(第三四五級)副作用比較

副作用	放療 (n=212)	放療 + 標靶 (n=208)	p-value ^a
口腔黏膜發炎	52%	56%	0.44
吞嚥疼痛困難	30%	26%	0.45
皮膚炎	18%	23%	0.27
口乾	3%	5%	0.32
疲倦虛弱	5%	4%	0.64
類青春痘皮疹	1%	17%	<0.001
注射過敏反應 ^b	0%	3%	0.01

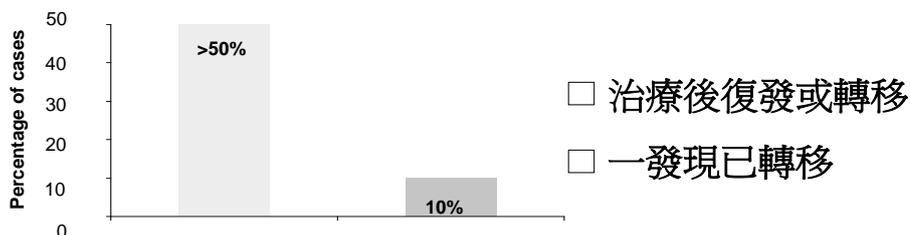
^aFisher's exact test

^bListed for its relationship to ERBITUX

Bonner J, et al. N Engl J Med 2006;354:567-578



復發/轉移頭頸癌



治療選擇:

- 化療
- 再放療
- 再手術
- 症狀治療

Cisplatin-based 化療結果:

- 腫瘤反應率: 30%
- 存活期(中值): 6-9 個月



H&N 健保給付規範

年紀大、腎功能
不良、聽力受損

2. 口咽癌、下咽癌及喉癌治療部分 (98/7/1)

(1) 限與放射線療法合併使用，治療無法耐受 platinum-based 化學治療及 platinum 禁忌症之局部晚期之口咽癌、下咽癌及喉患者。且病患須同時符合下列二項條件，方可使用：

- I. 年齡 ≥ 70 歲，或 $Ccr < 50ml/min$ 或聽力障礙者。
- II. $ECOG \leq 2$ 。

(2) 使用總療程以接受 8 次輸注為上限。

(3) 需經事前審查核准後使用。



Current Treatment Revolution SCCHN 非手術治療最強組合

NeoCT + Erbitux

+

Altered fractionated RT + Erbitux

+

Concurrent CT + Erbitux

+

Adj Erbitux



Summary of Erbitux in SCCHN

Economic consideration

Effective in new patients

Useful in post-op adjuvant setting

Effective in 1st line rec/met

Effective in refractory cases

Useful in NPC

Easy to use, less toxicity

Combined with appropriate S, RT



口腔黏膜健康檢查



口腔癌在台灣

- ☞ 死亡率為男性10大癌症第四位
- ☞ 2000人/年，死於口腔癌
- ☞ 男性癌症標準化死亡率上升最快(2000~2005，增加80%)
- ☞ 罹患口腔癌平均年齡逐年下降
- ☞ 平均死亡年齡中位數比其它癌症年輕10歲



檳榔在台灣

- ☞ 200萬嚼食檳榔人口
- ☞ 嚼食率自1980年代後大幅增加
- ☞ 為口腔癌之獨立致病因子
- ☞ 檳榔鹼



檳榔消費在台灣

- ☞ 200萬人嚼食檳榔
- ☞ 20年來每人檳榔攝取量增加5倍
(2.1kg/1981年 — 9.5kg/2001年)
- ☞ 產量逐年增加至1999年才趨緩
(16.7萬公噸/2000年 — 13.8萬公噸/2005年)
- ☞ 種植面積:5700公頃/1996年 5200公頃/2005年
- ☞ 初嚼年齡:14.5歲 (2005年調查)
- ☞ 初嚼時間:小學26.9%、國中28.9%、高中44.2%

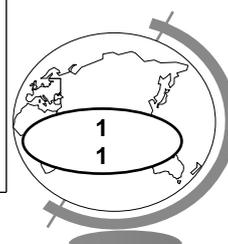


歷年男性口腔癌死亡率排名

Year	Mortality (Case Number)	Rank
1991	5.0 (494)	7
1992	5.5 (527)	6
1993	6.1 (631)	5
1994	6.3 (689)	5
1995	7.6 (830)	5
1996	8.5 (941)	5
1997	9.4 (1,041)	5
1998	9.6 (1,076)	5
1999	10.5(1,186)	5
2000	12.1(1,375)	5
2001	12.6(1,436)	5
2002	13.1(1,501)	5
2003	15.0(1,723)	4
2004	15.0(1,838)	4

Crude mortality rate (/10⁵)

25-44 yr



檳榔致癌實證

酗酒	嚼檳榔	抽菸	罹患口腔癌危險機率倍數
無	無	無	假定不抽菸, 不酗酒, 不嚼檳榔危險機率為 1
有	有	有	123
	有	有	89
有	有		54
	有		28
有		有	22
		有	18
有			10

資料來源：高醫葛應欽教授1995年發表於「口腔病理學及口腔內科學雜誌」



檳榔嚼食者

- 50歲以下
- 國中以下教育程度
- 勞力工作者
- 原住民
- 吸菸及喝酒習慣



口腔癌前病變是否需要治療？

- ☞ 是 — 重度變性(severe dysplasia)及原位癌(CIS)需要治療。
- ☞ 否 — 輕度及中度變性不需治療，但需臨床追蹤、飲食控制。



口腔癌前病變的治療

- ☞ 重度變性、原位癌—廣泛之局部切除，要有手術安全範圍
- ☞ 中、輕度變性—初級及次級預防，不建議手術或雷射切除



口腔癌相關網站

<http://health.chinatimes.com/blog/headandneck/>

繁體 簡體 中時健康 達人部落格 院所導覽 找醫院 找診所 查藥名 管理

有口難癌

對頭頸癌患者來說，最能體會感官世界失真的困境。
這裡提供癌症的衛教資訊及交流分享的天地，
讓他們不再有心難言。

中時健康 達人部落格總覽 > 有口難癌

合計共有：23篇文章 - 0則迴響 - 2,822人次點閱 - 7人次今日點閱 | 訂閱 RSS



Thank You !

