

# 三氧化二砷乳劑應用於皮膚轉移性乳癌患者——藥物吸收研究之病例報告

鄭企峰 徐心馨\* 黃明立\*\* 黃明哲\*\*\*

台北市立仁愛醫院 內科 \*台灣東洋藥品公司 臨床藥師

\*\*彰化秀傳醫院 血液腫瘤科 \*\*\*台北馬偕紀念醫院 血液暨腫瘤科

## 摘要

乳癌的患者常會發生惡性細胞的皮膚轉移，而其轉移的位置以胸部局部復發及頭皮最為常見，其臨床表現常以皮下結節、皮膚浸潤造成發炎甚至潰爛。皮下的轉移會影響到病人的心理及情緒，進而降低生活品質，且其治療往往不是高劑量化學療法或放射線治療、甚至於骨髓移植能得以痊癒，這樣的問題經常困擾著醫師及病人。三氧化二砷 (Arsenic Trioxide, ATO) 在臨床上已被使用於急性前骨髓性白血病 (acute promyelocytic leukemia, APL) 及其他惡性腫瘤之治療。本臨床研究，使用三氧化二砷乳劑 (Arsenic Lotion, 台灣東洋藥廠提供) 作為乳癌轉移性皮膚腫瘤之局部治療，並定時抽取病人全血進行藥動學研究。血液檢品置入於 DV-50 管內，經 CEM MARS-5 微波消化後以感應耦合電漿質譜儀 (ICP-MS) 分析血中砷含量。在兩位病人的研究結果證實三氧化二砷乳劑局部塗抹不會造成全身性吸收，病人的皮膚病灶，在治療後分泌物減少且惡臭降低。該治療方式值得進一步探討其臨床之可行性。

關鍵詞：轉移性乳癌 (Metastatic breast cancer)

三氧化二砷乳劑 (Arsenic trioxide lotion)

皮膚轉移 (Cutaneous metastases)

發炎性乳癌 (Inflammatory breast cancer)

## 前言

根據統計，轉移性乳癌的患者約有百分之十至二十會發生惡性細胞的皮膚轉移，而其轉移的位置以胸部及頭部皮膚為最常見。而胸部的轉移經常會沿著之前手術所留下的疤痕生長。乳癌的皮膚轉移經常代表局部復發，若是之前曾經接受過放射治療，其皮膚轉移的病灶通常較大，潰瘍的程度也較嚴重 1-2。腫瘤細胞皮膚轉移的臨床表現常見皮下結節、皮膚發炎甚至潰爛。局部復發並不代表遠處的轉移，而且病人的預後並不差。但是皮膚的轉移會影響到病人的心理及情緒，進而降低生活品質，這樣的問題經常會造成醫師及病人的困擾。乳癌的局部皮膚轉移可依轉移部位的大小、深度，採取外科手術、局部放射治療或者是全身性的化學

治療 3-4。

三氧化二砷已被證實具有降低腫瘤細胞分裂的速率 5-6、加速其凋零死亡 7-8 及抑制血管新生的作用 9。在臨床上三氧化二砷已被應用於急性前骨髓性白血病 (acute promyelocytic leukemia, APL) 的治療及其他固態惡性腫瘤之研究。因此，我們使用三氧化二砷外用製劑進行轉移性皮膚腫瘤的病例研究，將三氧化二砷塗抹於乳癌病患之胸部皮膚腫瘤病變上，主要觀察的重點為藥物的全身性吸收，以定時抽血來確定血液砷含量的變化，了解外用砷製劑的吸收及排除情形，其次為觀察藥物的毒性反應。本研究的結果說明三氧化二砷外用製劑幾無全身性吸收，病患在藥物使用後其血液砷含量在一般人正常範圍。

## 材料及方法

### 三氧化二砷乳劑 (As<sub>2</sub>O<sub>3</sub> Lotion)

本產品為白色、水包油的乳化製劑，每公克含三氧化二砷 0.5mg，由台灣東洋藥品工業股份有限公司 (TTY Biopharm Co. Ltd.) 製造提供。

### 病例納入條件

本計畫受試驗者之篩選條件為：經組織學診斷為乳癌之病患，併有胸部皮膚之癌細胞轉移病變且無法再次手術切除，同時先前已接受化學藥物 (anthracycline 或 taxanes) 治療失敗的病患，經簽署治療計畫之同意書後開始三氧化二砷乳劑的治療。禁止懷孕或哺乳婦女接受本計畫之治療，對於併有其他嚴重疾病的病患亦不適合加入本試驗計畫，如嚴重的感染或心臟疾病等。

### 治療計畫

對於符合納入條件且不再接受化學治療或荷爾蒙治療的病患，將塗抹三氧化二砷乳劑於受試驗者之胸部傷口，每日二次，每次使用數滴均勻塗抹於傷口上，一天使用不超過 15 滴 (相當於 1mg As<sub>2</sub>O<sub>3</sub>)，持續使用 28 天，並於藥物使用前及固定時間抽血以進行血液砷含量的分析。

### 砷含量的檢定

血液砷含量的評估分為二階段，第一階段每位病患共抽血 6 次，目的在了解治療期間 28 天內血液砷含量累積情形，抽血時間為開始用藥前、用藥後 24 小時、72 小時、144 小時、312 和 648 小時(用藥第 28 天)；第二階段為病患使用 28 天後暫停使用藥物三天，在這三天當中密集抽血 8 次，目的從最後一劑藥物血中濃度的表現，進一步探討三氧化二砷之吸收及排除。此抽血的時間分別為第 28 天最後一劑用畢後之 2, 4, 6, 8, 10, 12, 24, 及 72 小時。此部分研究，我們共進行二位病患，每位病患試驗全程抽血 14 次，每次抽血 5 ml，總計抽血 70 ml。

### 檢品分析方法

由台灣檢驗科技公司執行，分析方法：取 0.5g 之全血檢品置入於 DV-50 管內，加入 4 ml 70% Nitric Acid，並於 CEM MARS-5 微波消化器內進行低溫微波消化，消化條件為：1 Stage, Power: 300~600W; Pressure: 0 psi; Temperature: 115°C; Time: 10~15 minutes ( 參數設定視樣品數量而定 )；而後以去離子水稀釋並定量至 50 ml，再以感應耦合電漿質譜儀 ( ICP-MS, 型號 HP4500 ) 分析砷含量，並控制添加回收率 ( spike recovery ) 於±15% 內。最低可檢測之砷濃度為 0.001  $\mu\text{g/g}$ ，化驗標準誤差在±10% 以內。

## 病例報告

### 病例一

42 歲乳癌患者在民國 83 年間，發現有一不痛硬塊於左側乳房外上方，並且隨著時間而變大，病人於民國 84 年 5 月前往三軍總醫院就診並接受乳房攝影及切片檢查，證實為惡性腫瘤，隨即進行乳房切除手術。病理報告顯示為 infiltrating ductal carcinoma 併腋下淋巴轉移 (18/19), ER (+), PR (-)。除此之外，並無遠處轉移的跡象。病人於出院後繼續接受放射治療及荷爾蒙治療 (Tamoxifen 10 mg bid)。然而病人於民國 88 年時發現左側胸部發現皮下結節，並前往臺大醫院求診。因懷疑為局部復發遂接受化學治療 (5-FU with leucovorin)。但是三個月後超音波檢查發現有一腫瘤位於右側乳房，經細胞穿刺檢查證實為惡性腫瘤。於是病人再度接受右側乳房切除及腋下淋巴摘除，並於術後接受化學治療 (CEF regimen)。但是胸部手術傷口因局部復發而有皮下結節、紅腫及潰瘍。由於傷口不易癒合，於是使用三氧化二砷乳劑局部治療。經治療後潰瘍及紅腫症狀改善、傷口惡臭減低並分泌物減少，且範圍不再擴大。使用中無不適之情形，唯傷口旁微癢，生化及血液檢查指數表現正常。

### 病例二

68 歲乳癌患者，民國 88 年 11 月因左側乳房腫塊及潰爛而就醫，經診斷為 T4N2M1 第四期乳癌、癌細胞形態為 Infiltrative Ductal Carcinoma、荷爾蒙接受體 ER/PR 為陽性、腋窩淋巴結 12 顆皆被癌細胞侵犯。隨即接受一系列的化學治療 (包括：Cyclophosphamide, Methotrexate, 5-FU, Epirubicin, Navelbine)，及放射線治療 (照野為前胸壁)，治療反應屬 Stable Disease。不幸於 89 年 11 月發生前胸壁皮膚復發，皮膚病灶迅速長大、潰爛，因此於 89 年 12 月 7 日開始使用三氧化二砷乳劑，局部塗抹於皮膚最大病灶處，持續塗抹一個月，在使用中其塗抹的傷口明顯較未塗抹處乾且分泌液減少，有助於傷口的護理。病患在使用中無任何不適反應，血液及肝腎指數無不正常變化。

## 結果

此二位病患在使用三氧化二砷乳劑全程之血液砷含量變化及用藥 28 天停藥後的血液砷含量變化如圖一和圖二。

病例一和病例二在用藥前之血液砷含量分別為  $0.046 \mu\text{g/g}$  和  $0.036 \mu\text{g/g}$ 。用藥後，病例一血液砷含量範圍為  $0.028 - 0.045 \mu\text{g/g}$ ，病例二為  $0.021 - 0.040 \mu\text{g/g}$ ，其使用藥物後之砷含量最大值皆在  $\text{baseline} \pm 10\%$  (化驗標準誤差) 之內，因此，整體而言，局部塗抹三氧化二砷製劑在此試驗中無法證實有吸收的現象，雖然病患的血液砷含量不時的變化，但從這二例病患的結果，此砷含量的消長不因砷製劑的使用而有意義的增加。

在臨床觀察的結果方面，持續塗抹三氧化二砷乳劑一個月，可看出傷口分泌物減少，惡臭降低。此外，病患在藥物治療前及治療後，其血液、生化數值沒有改變，且沒有一般三氧化二砷針劑用於 APL 病患發生的毒性，如：白血球的變化、肝功能指數增高、胸水、腹水、或 EKG QT interval 的改變等，唯有病患感覺皮膚局部性的反應，包括：刺痛、紅疹、脫屑或起水泡。

本計畫原訂治療十位病患，但由以上結果發現，以低於注射劑量十分之一的外用三氧化二砷乳劑，藥物並無吸收反應於血液的砷含量上，病患的砷含量仍維持在正常範圍內，因此本計畫完成二例後即提早停止。本計畫為一個月的研究時間，目的在了解三氧化二砷乳劑的全身性吸收情形和急性、亞急性毒性反應，並非典型的療效證實之第二期臨床試驗，因此對於藥物本身的療效、與其他藥物合併是否有加成反應或可能增加化療藥物之毒性等，則有待後續進一步的研究。

## 討論

轉移性皮膚腫瘤並非少見，其發生的機率和原發的惡性皮膚癌相去不遠，大約佔所有癌症病人的 0.7% 至 0.9%。少數病人因為轉移性皮膚腫瘤而發現內臟器官惡性腫瘤。在女性發生轉移性皮膚腫瘤以乳癌、黑色素細胞瘤；在男性則以肺癌、腎臟癌及黑色素細胞瘤發生的機率較高。腫瘤細胞的皮膚轉移可以由原發病灶直接侵犯或者是遠處的轉移。因為乳癌併發皮膚轉移較為常見，所以有關惡性腫瘤皮膚轉移的觀察亦由乳癌開始。

乳癌併發皮膚轉移的機率約在 10% 至 25% ，約有 6% 的病人在乳癌診斷時便有皮膚的侵犯。百分之八十的局部復發或者皮膚轉移在手術後五年內發生，而且皮膚的侵犯常發生於乳房切除後所留下的疤痕處。乳癌大小超過五公分，且局部漫延一向都是預後不良的徵兆，這時不只是皮下轉移，甚至於頸部淋巴腺轉移，另外發炎性乳癌及局部廣泛浸潤性乳癌更是常見轉移性皮膚病灶。根據榮民總醫院的統計 1991 至 1994 年間，共有 686 個乳癌患者，其中 106 例屬於局部廣泛浸潤性乳癌，占 15.5% 10。

大部分皮膚轉移的表現是以無痛的皮下結節或者是皮膚潰瘍，進而造成出血，對於被感染的皮膚潰瘍乳癌，潰瘍處經常會出現異味。文獻上曾有使用 metronidazole 軟膏塗抹，14 天才能減少異味的產生 11，若使用  $\text{As}_2\text{O}_3$ ，臨床的觀察約 3-7 天即能去除異味。有些乳癌的皮膚轉移因腫瘤細胞沿著皮下增生造成胸部腫脹，少數的轉移以微血管擴張為其表現。儘管在大多數腫瘤皮膚的侵犯代表病人的預後不好，但是乳癌併發局部皮膚轉移並非病人存活的關鍵因素，病人

存活時間的長短決定於病人開始治療至治療失敗期間的長短及當時是否有遠處的轉移。根據一些研究報告，乳癌病患發生局部皮膚轉移後的平均壽命約為 12 至 13 個月，有些病人可存活超過 5 年甚至 10 年。當病人發現局部皮膚轉移後情緒及心理皆會受到極大的影響，進而降低其生活品質。這樣的問題經常困擾著病人及醫生，因此如何有效控制局部皮膚的病變更顯得重要。一般而言，乳癌併發局部皮膚的侵犯常採取的治療有外科手術、局部放射治療或者是全身性化學治療。治療方式的選擇需考慮到病灶的範圍大小、深度及是否有其他遠處的侵犯。但是有許多病患之前已接受過放射治療或多次化學治療甚至因病灶範圍太大而無適當的治療方式。

不管在體內或體外，三氧化二砷已被證實具有降低多種腫瘤細胞分裂的速率、加速腫瘤細胞的凋零死亡及抑制血管新生的作用，而且在國內外已被核准用於急性前骨髓性白血病 (acute promyelocytic leukemia, APL) 的治療。根據最近的動物實驗三氧化二砷合併放射治療可以有效的抑制腫瘤細胞的生長並且降低腫瘤的血流供應<sup>12</sup>。除此之外，三氧化二砷也開始被應用於多種惡性腫瘤的臨床治療，中國大陸已完成三氧化二砷針劑在肝膽癌之臨床研究，總共收入晚期原發性肝膽癌 33 例，其中肝癌 29 例，膽囊癌 4 例，每日給予三氧化二砷 15mg，連用 14-21 天為一周期，平均使用 2.33 周期 (2-12 周期)，則緩解率為 15.2% (CR+PR)，緩解時間 3-28 個月 (中位數 5 個月)<sup>13</sup>；而美國國家癌症機構 (National Cancer Institute) 目前亦著手進行多個第二期癌症臨床試驗，包括：攝護腺癌、腎細胞癌、子宮頸癌及膀胱癌等<sup>14</sup>。

對於多種治療失敗之轉移性乳癌患者，由於皮膚轉移病變之局部治療目前並無有效的方法，因此亟待一藥物的開發來處理這個問題。而三氧化二砷的外用，在中國古老典籍中即有記載，外用治療子宮頸癌、皮膚癌、唇癌、陰莖癌等體表腫瘤。又近年來的試驗證實三氧化二砷的抗癌作用及效果，因此將三氧化二砷應用於皮膚轉移的癌病變即具有相當的合理性。本試驗即皮膚塗抹三氧化二砷每日不超過 1mg，劑量遠低於目前臨床之注射使用，一般而言，一天 10 mg 注射給予三氧化二砷主要的副作用包括：輕度的消化道症狀、周邊神經病變、皮膚色素沉著、以及胸、腹水，在肝臟及腎臟的功能方面，大多是造成檢驗數值升高，鮮少有嚴重至需要停藥的情況。由於本試驗所使用的劑量低，且從週邊血液監測的結果，皮膚塗抹沒有全身性的吸收，因此亦無全身性的不良生理反應。在局部性刺激方面，皮膚傷口上也並未出現皮膚潮紅、色素沉積或是脫屑等急性的副作用，然而，局部的使用仍然會影響正常的皮膚，通常皮膚會出疹或像猩紅熱的疹子脫屑起水泡。

三氧化二砷主要經由膽汁、尿液排出體外，少部分會蓄積於毛髮和指甲中。一般人由於暴露於環境的污染下，身體組織即含有一定的砷含量，血液的含量約為 0.04  $\mu\text{g/g}$ ，頭髮和指甲各約為 0.46  $\mu\text{g/g}$ 、0.28  $\mu\text{g/g}$ <sup>15</sup>。本試驗之案例在用藥前平均血液砷含量為 0.041  $\mu\text{g/g}$  (baseline value)，用藥後血液砷含量範圍為 0.021 - 0.045  $\mu\text{g/g}$  之間，此範圍皆不超過 baseline value  $\pm 10\%$  (化驗標準誤差) 範

圍，因此本試驗的分析結果，不論用藥前或用藥後，血液砷含量的比對皆維持在一般人正常範圍內，而證實外用之三氧化二砷乳劑幾無全身性的吸收。由此可見，三氧化二砷乳劑作局部治療應無全身性的作用，安全性高、不易產生全身性的副作用。所以三氧化二砷乳劑用於治療乳癌皮膚轉移是一種可應用且安全的治療方式。儘管如此，有關三氧化二砷乳劑適當且有效的劑量，仍有待進一步評估。

#### 致謝

感謝國家衛生研究院台灣癌症臨床研究組織（TCOG）之化學治療委員會的大力支持與指導。

#### 參考文獻

- 1.Lookingbill DP, Spangler N, Helm KF. Cutaneous metastases in patients with metastatic carcinoma: a retrospective study of 4020 patients. *J Am Acad Dermatol* 1993; 29: 228-36.
- 2.Schwartz RA. Cutaneous metastatic disease. *J Am Acad Dermatol* 1995; 33: 161-82.
- 3.Borner M, Bacchi M, Goldhirsch A, et al. First isolated locoregional recurrence following mastectomy for breast cancer: results of a phase III multicenter study comparing systemic treatment with observation after excision and radiation. Swiss Group for Clinical Cancer Research. *J Clin Oncol* 1994; 12: 2071-7.
- 4.Flook D, Webster DJ, Hughes LE, Mansel RW. Salvage surgery for advanced local recurrence of breast cancer. *Br J Surg* 1989; 76: 512-4.
- 5.Huang MJ, Hsieh RK, Lin CP, Chang IY, Liu HJ. The cytotoxicity of arsenic trioxide to normal hematopoietic progenitors and leukemic cells is dependent on their cell-cycle status. *Leuk Lymphoma* 2002; 43: 2191-9.
- 6.Yang CH, Kuo ML, Chen JC, Chen YC. Arsenic trioxide sensitivity is associated with low level of glutathione in cancer cells. *Br J Cancer* 1999; 81: 796-9.
- 7.Zhang TC, Cao EH, Li JF, Ma W, Qin JF. Induction of apoptosis and inhibition of human gastric cancer MGC-803 cell growth by arsenic trioxide. *Eur J Cancer* 1999; 35:1258-63.
- 8.Seol JG, Park WH, Kim ES, et al. Effect of arsenic trioxide on cell cycle arrest in head and neck cancer cell line PCI-1. *Biochem Biophys Res Commun* 1999; 265: 400-4.
- 9.Lew YS, Brown SL, Griffin RJ, Song CW, Kim JH. Arsenic trioxide causes selective necrosis in solid murine tumors by vascular shutdown. *Cancer Res* 1999; 59: 6033-7.
- 10.王惠暢、曾令民、吳秋文、雷永耀、彭芳谷。乳房疾病新論。一版。台北：九州圖書文物有限公司，2000;225。
- 11.Finlay IG, Bowszyc J, Ramlau C, Gwiedzinski Z. The effect of topical 0.75%

metronidazole gel on malodorous cutaneous ulcers. *J Pain Symptom Manage* 1996; 11: 158-62.

12.Chun YJ, Park IC, Park MJ, et al. Enhancement of radiation response in human cervical cancer cells in vitro and in vivo by arsenic trioxide (As<sub>2</sub>O<sub>3</sub>). *FEBS Lett* 2002; 519: 195-200.

13.錢軍、秦叔逵、何澤明等。三氧化二砷注射液治療中晚期原發性肝膽癌的臨床研究。中華腫瘤雜誌 2001; 23: 487-9。

14.Murgo AJ. Clinical trials of arsenic trioxide in hematologic and solid tumors: overview of the National Cancer Institute Cooperative Research and Development Studies. *Oncologist* 2001; 6 (suppl): 22-8.

15.Liebscher K, Smith H. Essential and nonessential trace elements. A method of determining whether an element is essential or nonessential in human tissue. *Arch Environ Health* 1968; 17: 881-90.

#### Study on the Systemic Absorption of Topically Applied As<sub>2</sub>O<sub>3</sub> Lotion in Patients with Cutaneous Metastatic Breast Cancer — Report of 2 Cases

Chi-Feng Cheng, Hsin-Hsin Hsu\*, Ming-Lih Huang\*\*, and Ming-Jer Huang \*\*\*

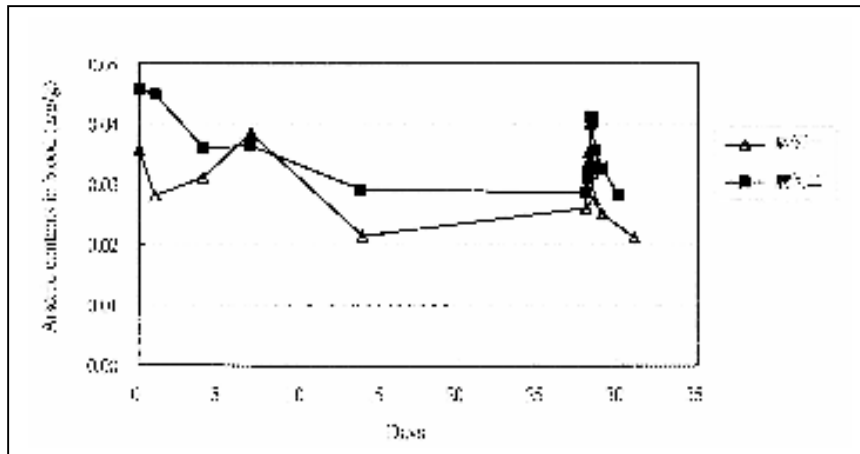
Department of Hemato-Oncology, Taipei Municipal Jen-Ai Hospital,

\*TTY Biopharm Co. Ltd., \*\*Oncology Center, Show Chwan Memorial Hospital ,

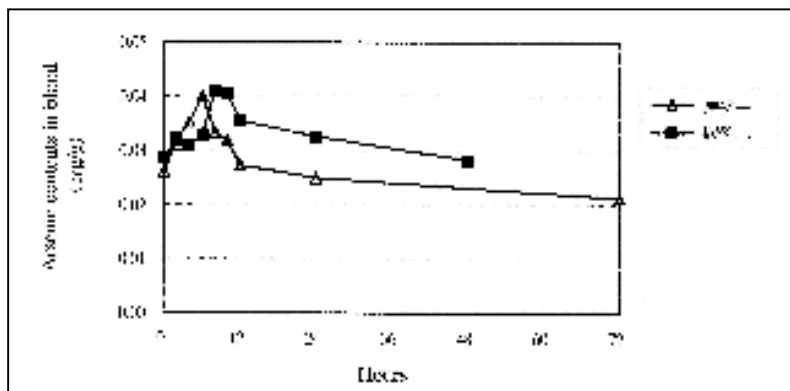
\*\*\*Department of Hemato-Oncology, Mackey Memorial Hospital

Breast cancer commonly affects skin. These cutaneous metastases frequently recur in chest wall or scalp. The most of clinical cutaneous metastases outcomes are subcutaneous nodule, inflammatory lesions induced by tumor infiltration, or skin ulcerations, which may disturb patients' psychology and emotion, and reduce the quality of patients' life. Both patients and physicians are afflicted with skin metastases. In addition, skin involvement usually can not be controlled by high dose chemotherapy, radiotherapy, or bone marrow transplantation. The arsenic trioxide (ATO) was recently approved the efficacy in the treatment of relapsed acute promyelocytic leukemia (APL) and trying out to treat other cancers. In our study, the novel topical formulation of arsenic trioxide (sponsored by TTY Biopharm Co. Ltd.) was used in the treatment of skin lesions metastasized from breast. Blood samples have been routinely analyzed for measuring the blood concentration of arsenic through the ICP-MS test after digested

by microwave oven (CEM MARS-S) in two patients. The results of our preliminary investigation show that the systemic absorption of topically applied arsenic lotion can not be found, and there are some clinical evidences in improving the dryness of skin lesions, and reducing the unpleasant odor. The advanced research of clinical therapy of arsenic lotion is recommended. ( J Intern Med Taiwan 2003;14: 31-36 )



圖一：二位病患全程血液砷含量監測情形：病例一血液砷含量範圍為 0.028 - 0.045  $\mu\text{g/g}$ ，病例二為 0.021 - 0.040  $\mu\text{g/g}$ 。二位病患使用三氧化二砷乳劑後之最大砷含量值皆在  $\text{baseline} \pm 10\%$  (化驗標準誤差) 之內。圖一：二位病患全程血液砷含量監測情形：病例一血液砷含量範圍為 0.028 - 0.045  $\mu\text{g/g}$ ，病例二為 0.021 - 0.040  $\mu\text{g/g}$ 。二位病患使用三氧化二砷乳劑後之最大砷含量值皆在  $\text{baseline} \pm 10\%$  (化驗標準誤差) 之內。



圖二：三氧化二砷乳劑最後一劑給予後 72 小時內血液砷含量之變化：一般人正常血液的砷含量約為 0.04  $\mu\text{g/g}$ 。在此試驗中，病患在停藥後 72 小時內，雖可看出血液砷含量的消長，但其砷含量最大值皆約為 0.040  $\mu\text{g/g}$ ，故維持在一般人正常範圍內，即分析三氧化二砷乳劑的吸收與排除則無意義。