

癌症藥物治療新進展 專攻癌細胞的標靶治療

文／血液腫瘤科 主治醫師 白禮源

化學藥物在癌症的治療上，一直扮演著重要的角色。廣義來講，癌症的藥物治療，除了化學藥物外，還包括荷爾蒙藥物治療及免疫藥物治療等等。傳統上，這些化學藥物的作用原理，主要是干擾癌細胞的分裂與生長，由於正常的細胞也用同樣的機制分裂生長，因此在治療癌症的同時，通常也會傷害正常細胞，帶來副作用。

新一代的癌症治療藥物都希望能夠更專一的對抗癌細胞，減少對正常組織細胞的破壞，這種方式稱為Target therapy，也就是所謂的標靶治療。標靶治療所根據的原理是癌細胞和正常細胞在細胞表面標記的表現或訊息分子的傳遞上，還是有所差異，如果能針對這些路徑去干擾，一方面能夠更有選擇性的殺死癌細胞，另一方面也能大大降低對正常細胞的破壞。

這些標的的位置在哪裡呢？從細胞膜表面的接受體（receptor）以及它的作用物（ligand），進而到接受體在細胞膜內側的激酶作用位（kinase domain），再進入細胞內的訊息傳遞路徑（signaling pathway），再往內看，到細胞核內的轉錄因子（transcriptional factor），以及DNA本身都是標靶治療的作用標的。再者，DNA要複製或者轉錄出mRNA時，受到epigenetic這個機制來調控，包括DNA的甲基化（DNA methylation）或者histone deacetylation等作用，都可控制特定基因的表現，影響細胞的分裂或生長。因此，epigenetic也是癌症治療的標的之一。另外有些標的是那些參與調控細胞分裂週期的眾多分子，包括刺激細胞分裂或是抑制細胞分裂者。有些標的是針對細胞凋亡（apoptosis）的這條路徑，例如在follicular lymphoma會表現的bcl-2，就和淋巴瘤細胞的anti-apoptosis有關，如果藥物能夠降低bcl-2就可能增加follicular lymphoma的治癒率。抑制血管新生也是當紅的一種作法，研究顯示，大多數腫瘤的生成都需要血管的新生才能更加長大。如果能夠抑制血管新生就有可能抑制癌細胞生長。





以上所談都是標靶治療藥物所針對的標的。仔細看來，這些標的在正常組織中大部分也都存在，只不過某類癌細胞表現某類標的特別多，或者是這種癌細胞需要這個標的才能夠繼續生長，因此我們使用這個藥物時就能對癌細胞造成比較大的傷害，同時減少正常細胞的傷害。雖然號稱是標靶治療，但是目前除了少數幾個藥物外，大部分都只能算是相對專一而已，並不是百分之百專一。以下我們就舉幾個例子來看看。

就細胞表面的分子來講，Rituximab是一種對抗細胞表面CD20的單株抗體。CD20是B淋巴球細胞表面的一種標記，Rituximab結合上CD20後，會藉由細胞毒殺作用或是誘發凋亡路徑，引起癌細胞的死亡。Rituximab被用在很多B細胞淋巴瘤，包括瀰漫性大細胞淋巴瘤（diffuse large B cell lymphoma）或者低惡性度的B細胞淋巴瘤的治療上。臨床上，Rituximab不僅可使瀰漫性大細胞淋巴瘤的治療反應率提高，也能夠讓病人的存活率延長。因此，治療瀰漫性大

細胞淋巴瘤，使用Rituximab加上CHOP已經是一種標準方法。

另外一個常見的例子是治療乳癌的藥物Herceptin，它是一種針對乳癌細胞表面標記Her-2/neu的抗體。Her-2/neu會表現在許多的腫瘤細胞表面上，而且乳癌病人癌細胞若有Her-2/neu的表現時預後較差。接受Herceptin加上化學藥物治療的病人，有較高的緩解力以及較長的存活時間。Herceptin除了用在轉移性乳癌外，由NSABP-B31，N9831和HERA研究中也已經知道，在乳癌手術後的輔助性治療，加上Herceptin亦可增加病人的存活率。

Cetuximab也是一種作用在細胞表面標記的單株抗體，作用的標的是表皮生長因子接受體（Epidermal Growth Factor Receptor，EGFR，ErbB1），Cetuximab在臨床上治療的效果以大腸直腸癌和頭頸癌最為明顯。大腸直腸癌的病人如果在使用傳統化學藥治療無效，以Cetuximab單用，或者以Cetuximab

加上Irinotecan，還可以有10.8%和22.9%的反應率。其他作用在細胞表面標的的標靶藥物，包括作用在淋巴瘤表面標記CD52的Alemtuzumab (Campath-1H) 等。

第二類藥物的作用位置在表面接受體位於細胞內側的位置，尤其是酪胺酸激酶的活性位置 (catalytic site)，或是ATP的結合位置 (ATP-binding site)。使用於肺癌的Iressa (Gefitinib) 以及Tarceva (Erlotinib) 都是此類藥物。最近有一個比較大的突破是Lapatinib這個藥物，它可以同時作用在EGFR和Her-2/neu的細胞內位置上，是一個雙重作用的酪胺酸激酶抑制劑 (dual tyrosine kinase inhibitor)。實驗顯示，Lapatinib用在Herceptin已經無效的病人身上，仍然會有18.2%的腫瘤反應率，另外在21%的病人身上可以觀察到腫瘤穩定下來，病人的中位整體存活時間可達24個月，比起沒有使用的病人多了5個月。

第三類藥物是作用在細胞內訊息傳遞的路徑，其中最為大家所知的就是慢性骨髓性白血病病人所使用的基利克 (Imatinib)。在慢性骨髓性白血病病人身上，第9對和第22對染色體的轉位，會產生一種不正常的蛋白，稱為bcr-abl。這種蛋白會不停的刺激下游的訊息傳遞，造成細胞不正常的增生。基利克就是作用在bcr-abl這個分子上的ATP結合位置。後來發現基利克也可以作用

在另外不同的標的，包括CD117和PDGFR-β等，因此基利克也被用於腸胃道基質瘤和一些Hypereosinophilia病人的治療。基利克的出現使得慢性骨髓性白血病的治療策略整個改觀，以前這種病人如果身體狀況和年紀允許，必須接受造血幹細胞的移植才有存活機會，否則不論以化學藥物或干擾素治療都只能達到短暫的效果。自從基利克發明後，現在慢性骨髓性白血病的治療第一線藥物就是基利克，因為它不但能夠讓疾病得以控制，而且所帶來的風險比血液幹細胞移植要小得多。雖然後來陸陸續續仍然有一些病人會對基利克產生抗藥性，但是Dasatinib和Nilotinib的發明又讓這些人有了一線希望，目前的臨床試驗也能證明它們的療效。

再以另一個細胞內訊息傳遞的標的mTOR來講，mTOR是很多訊息傳遞路徑的下游，包括前面提過的EGFR也是。目前已研發出幾個藥物可以抑制mTOR。比如說，Temsirrolimus已經被證實在轉移性腎細胞癌有比干擾素更好的治療效果，病人存活時間由7.3個月延長為10.9個月。還有一個研發中的藥物Everolimus (RAD001)，也被發現在轉移性乳癌有相當的療效。

在今年的美國臨床腫瘤醫學會上，大放異彩的是multi-kinase的抑制劑，叫做Sorafenib。Sorafenib不僅會抑制raf kinase，同時也會抑制VEGFR-1、VEGFR-2、

VEGFR-3、PDGFR- β 、KITFL、T-3和RET。這個藥物對轉移性腎細胞癌，可達到約40%的反應率及40%的疾病穩定率。至於肝癌方面，Sorafenib對於肝癌病人有約43%的疾病穩定率，能讓末期肝癌病人的存活期間從7.9個月延長為10.7個月。在肝癌的藥物治療史上，是第一個被證實能夠延長存活期的藥物。

接下來談到以epigenetic為標的的治癌藥物。5-azacytidine和decitabine就是這類藥物，它們是DNA methyltransferase的抑制劑。研究顯示，5-azacytidine用在骨髓發育不良（myelodysplastic syndrome）的病人，可使這些病人輸血的頻率大幅下降，改善他們的生活品質，降低轉變為急性白血病的機會，以及延長存活時間。

另外有些藥物會干擾在DNA的轉錄。利用DNA silencing或是RNA interference的技術，可以達到干擾特定基因的功能。比如說short interference

RNA是一種短片段的RNA分子，當我們把這些短片段的RNA送到細胞內，它會去結合在相對應的DNA結合位置上，進而干擾DNA的轉錄。因此如果某個癌細胞的產生和存活是因為某個致癌基因（oncogene）不正常活化的結果，當我們將這些short interference RNA送入細胞，便可阻礙這些oncogene的表現，進而達到治療癌細胞的效果。

以上我們談了一些關於標靶治療的例子，顯而易見的，標靶治療是以後癌症治療的趨勢，因為我們需要更專一的殺死癌細胞，同時減少藥物對正常組織的傷害。雖然以目前的藥物來看，多少還是會伴隨正常細胞的傷害，但是比起傳統的化學治療，已經有了長足的進步。希望在未來的基礎研究和臨床研究結合下，我們能夠找到更專一的抗癌藥物，達到百分之百命中癌細胞的治療效果。☪

