

抗血管新生藥物在癌症治療應用之發展

陳立宗

高雄醫學大學內科

國衛院 癌症研究組

經過了 20 多年的努力，近年來的研究顯示 Judah Folkman 於 1971 年所提出之觀念“長期授予抗血管新生藥物可使惡性腫瘤長期維持於休止(dormancy)狀態而不致惡化”是正確的。當 1997 年 Boehm 等人以動物實驗顯示異於化學治療藥物 endoxan 之使用會誘發腫瘤細胞之抗藥性，而只能短暫抑制腫瘤之生長，長期間斷性均使用 endostatin (一種體內存在之抗血管新生物質)，可導致小老鼠異體移植腫瘤之消失。

此一結果振奮了癌症基礎研究人員，臨床醫事人員，癌症患者及其家屬和藥界人事。許許多多的新藥研發均針對著“血管新生”為目標。根據血管新生基金會臨床試驗之資料庫於 2001 年 4 月份之統計，目前進行之第一期臨床試驗之抗血管新生藥物計有 31 種，進行第二期臨床試驗者，則有 32 種藥物，另有 12 種(新舊藥物)則進行第三期臨床試驗中，因多數之抗血管類藥物之作用機轉被認為主要是抑制新生血管之新生，但並不會引起已存在之成熟(mature)血管之消退，故它們被認為或許僅能維持腫瘤不變大或緩慢之消退(regression)；而不太可能導致腫瘤快速、明顯之減小。因此，抗血管新生藥物應屬 cytostatic 藥物。因其作用之方式異於過往之抗癌化學治療藥物(屬 cytotoxic 藥物)，抗血管新生藥物在藥物研發的臨床試驗上遇到了一些麻煩。因多數的癌症臨床試驗之規範是因應化學治療藥物之發展而建立的。例如，化學治療藥物之使用法則之一是較高之劑量有較佳之療效，故應盡可能使用最高耐受劑量。因此，第一期臨床試驗之主要目的本來是觀察藥物之劑量限制毒性(dose-limiting toxicity)及病人之最高耐受劑量(maximal tolerable dose)，然而抗血管新生藥物之副作用異於化學治療而有時急性副作用不顯著，故不一定能觀察到急性的藥物劑量限制毒性或病人之最高耐受劑量，再者，就抗血管新生藥物之使用“最高”耐受劑量，並不一定就是“最佳”生物活性劑量。這使得抗血管新生藥物之第一期臨床試驗的必要性受到了質疑。

在第二期臨床試驗，多數之化學治療藥物因未能確定其可能療效，均以單一藥物做為欲治療標的腫瘤之第二線治療為開始，若能在

這些能有 20% 左右之腫瘤緩解率，則視為有效而予以進行下一階段之臨床試驗。然抗血管新生藥物因其作用並不太被看好能導致腫瘤之快速緩解，而只能維持腫瘤不變大，故在抗血管新生藥物之第二期臨床試驗就無法以腫瘤緩解率來評估其療效，而一般會考慮以無腫瘤惡化存活期或腫瘤標誌緩解率 (tumor progression-free survival or tumor-marker response rate)。但以“無腫瘤惡化存活期間”或“腫瘤標誌緩解率”作為療效之指標時，若無適當之對照組存在，又很難比較受試之抗血管新生藥物是否真的能有效的阻止腫瘤之惡化而得以延長“無腫瘤惡化存活期”或降低腫瘤標誌之數值，還是因為病例之選擇所造成之影響。因在臨床試驗之設計上，需要對照組且以無腫瘤惡化存活期為指標，故在設計上就必須直接進入第三期隨機分組臨床試驗，才能驗證抗血管新生藥物對延長無腫瘤惡化存活期之影響。而第二期臨床試驗之設計，亦常利用隨機分組之設計，比較抗血管新生藥物合併既存之化學治療處方是否能有效提高單獨使用化學治療處方之療效 (增加腫瘤緩解率)。若此隨機分組第二期臨床試驗發現或證實合併抗血管新生藥物能有效提高化學治療藥物對某特定腫瘤之療效，則亦可進入第三期隨機分組試驗來驗證抗血管新生藥物之使用得以提高之腫瘤緩解率是否得以進而提高患者之整體存活率 (overall survival)。

近年來逐漸有一些抗血管新生藥物之第二期臨床試驗之結果被發表，就結果而言，因看不到有明顯之腫瘤緩解效果，令部分學者及患者感到相當洩氣，但我們仍相信，唯有等待良好設計之臨床試驗選擇出來的適當藥物的隨機分組第三期臨床試驗結果，我們才能真正知曉此類藥物在癌症治療上之真正價值。

再者，隨著臨床試驗之累積與實驗室技術之精進，目前已有證據顯示抗血管新生療法，並非如以往所認知的不會有抗藥性的問題產生。腫瘤細胞之異質性 (heterogeneity) 除了一般所知之抗化學藥物之能力外，亦也包括了對血管依存程度之異質性或誘發血管新生機轉之異質性 (heterogeneity in vascular-dependence and angiogenic pathway)，故抗血管新生藥物之使用在未來也將朝著複方抗血管新生藥物療法 (combination anti-angiogenic agents therapy) 及結合其他治療方法，如手術、放射線治療或甚至化學治療合併使用來避免或延緩具抗血管新生藥物之癌細胞之產生，而得以有較佳之療效。