

癌症治療的重大突破— 分子治療之現況與展望

陳博明

台北榮總腫瘤科

利用生物製劑來治療癌症謂之生物療法。過去 20 年來經過不斷開發研究，生物療法已經繼外科手術、放射治療、化學治療之後成為第四種抗癌利器了。它的歷史遠溯十九世紀初，最初稱為免疫療法 (immunotherapy)。1894 年，William B Coley 發現外科手術後感染發熱的病患有較長之存活期，因此他嘗試將鏈球菌 (streptococci) 所引起丹毒組織之萃取物 (extracts) 注射入無法手術之惡性肉瘤 (Sarcoma) 病患而產生腫瘤縮小之效果。隨後有一些研究者設法抽取其他細菌之萃取物直接注射入病患體內，作為非特異性之免疫療法，可惜成效有限。

自到 1980 年以後，生物醫學知識及技術急速進展，對癌症之免疫系統及生物特性之了解、基因重組技術 (Recombinant) DNA 及融合瘤 (hybridoma) 技術的成熟、體外反應細胞 (effector cell) 大量培養增殖的成功、以及生物製劑之純化技術改進等，使生物治療不再是夢想。目前在臨床上已成功發展出治療能有效治療乳癌的乳癌抗 Her-2 單株抗體 Herceptin，以及對低惡性度淋巴瘤具有特效的抗 CD20 單株抗體 (Mabthera)，此外，尚有對慢性骨髓性白血病之 Glivec (STI 571)，這些藥物單獨使用或與化學療法併用皆有相當不錯的成績。

藉著這些抗癌“生物療法”的發展，使得傳統許多醫界甚為棘手的癌症得到治癒的機會，相信不久的將來癌症獲得控制指日可待。

異體骨髓移植最主要的困難除了必須找到白血球組織抗原吻合的捐髓者外，還必須在前置治療時使用致死劑量之化學治療/放射治療，由於致死劑量的毒性容易引發器官衰竭以及感染敗血症等而大大的限制了移植者年齡。最近有一種新的“非殲滅性幹細胞移植”，其特點是利用免疫的力量，先用較輕的化學治療及免疫抑制劑使捐髓者之幹細胞與病患的血液細胞和平共存，然後再以捐髓者之免疫系統破壞殘存癌細胞。

傳統上實施異體骨髓移植前必須給予病患超高劑量（致死劑量）之化學/放射線治療，以期徹底消滅體內之癌細胞。然而醫學界也發現對於某些長得比較慢的血液惡性腫瘤，即使使用超高劑量（致死劑量）之化學/放射線治療也無法將癌細胞完全消滅，反而因這些前置治療引起嚴重的副作用而將受髓者年齡局限於 45 歲以下。

非殲滅性骨髓移植（Non-myeloablative transplantation）又稱迷你骨髓移植（mini-transplantation），係由以色列醫師 Slavin 所研究出來一種新的骨髓移植治療方式。其特色為移植前的前置治療加重了免疫抑制之劑量，如加入高劑量可以有效對抗 T-淋巴細胞的藥物——抗胸腺細胞球蛋白（anti-thymocyte globulin; ATG），以及可以有效對抗 B-淋巴細胞的藥物 Fludarabine 以預防排斥，而大幅減輕了細胞毒性化學藥物之劑量，並於移植後再輸入捐贈者的淋巴細胞引發所謂的移植物對抗（graft-versus-leukemia; GVL）效果。目前這種療法已經被廣泛應用到臨床且被證實具有療效，並引起醫學界的高度重視。

嚴格講起來，非殲滅性骨髓移植比較接近免疫治療，反而不像傳統的化學治療。宿主骨髓內的免疫與造血系統並未被摧毀，而是與捐贈者之免疫與造血細胞和平共存。非殲滅性骨髓移植的優點在於移植前的細胞毒性化學治療劑量輕很多，因此因治療所引起之毒性也少很

多，對於年齡較大、體能狀況較差、或之前曾接受過高劑量化學治療器官功能受損的病患也能接受，可以使更多的病患受惠。此外，最近也有報告醫界甚為棘手的轉移性腎臟癌的病患，於非殲滅性骨髓移植後獲得長期緩解，更使得該療法的應用範圍從傳統的血液惡性腫瘤擴展到固體瘤。

癌症治療的重大突破—分子治療之現況與展望

台北榮總 腫瘤科 陳博明

生物治療 (Biotherapy)

最近十幾年來生物醫學知識及技術急速進展，對癌症之免疫系統及生物學之了解、基因重組 (Recombinant DNA) 及融合瘤 (hybridoma) 技術的成熟、體外反應細胞 (effector cell) 大量培養增殖的成功、以及生物製劑之純化技術改進等。利用生物製劑來治療癌症的生物療法，已繼外科手術、放射治療、化學治療之後成為第四種抗癌利器了。

A : Her-2 抗體臨床應用

Her-2/neu 基因的基因產物是一個跨膜醣蛋白(transmembrane glycoprotein)，它具有酪胺酸激酶活性。20-25%之乳癌病患 Her-2/neu 致癌基因會過度表現，其所產生的 Her-2 蛋白也會在細胞膜上過度表現。具有 Her-2 受體的乳癌 tamoxifen 具有抗藥性且預後不良；必須用 Anthracycline 或 taxane 為主的化學治療才有療效。

以單株抗體技術成功製造抗 Her-2 單株抗體 (Herceptin) 用在治療 Her-2 陽性之乳癌病患具有相當療效。Cobleigh 博士將單株抗體施用於 Her-2 陽性轉移性乳癌病人作為第 2 線或第 3 線治療，一共有 220 人，平均年齡是 50 歲，80%有接受兩次以上的化學治療；94%都用過 Anthracycline；68%有用過 Taxane；25%曾作過周邊血幹細胞移植。結果它的反應率為 16%，有 8 個人全部緩解、16 個人部分緩解，緩解的時間是 9 個月，它的毒性小，只有 5%有心臟方面的毒性，所以此報告認為 Herceptin 可以用在治療 Her-2 過度表現的轉移性乳癌病患。

另外 Slamon 將 Herceptin 與化學治療劑併用，轉移女性乳癌病

患總共人數是 469 人，分為二組：一組是化學治療包括 AC 或 paclitaxel；另一組是上述的化學治癌加上 Herceptin 單株抗體，它的反應率於合併 Herceptin 後從 16% 升高到 42%；以前用過 Doxorubicin 者從 45% 升高到 52%，總共完全緩解率從 32% 增加到 49%；TTP（總腫瘤惡化時間）從 3.6 個月延長到 7.6 個月，也就是說延長了 65% 的 TTP。結論是單株抗體不論是單獨使用或者是與化學治療合併使用，都有不錯的效果。

B : Rituximab

前言

惡性淋巴瘤是一種族群差異性(Heterogenous)之疾病, 依 REAL 或 WHO 分類可分成 30 餘種亞群，國人約 70~80% 屬於 B 細胞淋巴瘤，在臨床上依其惡化之速度可分為病程惡化較慢之低惡性度 (indolent) 淋巴瘤，以及病程惡化較快之侵犯性 (aggressive) 淋巴瘤。雖然低惡性度惡性淋巴瘤之自然病程長達 5-10 年，但對化學藥物常具抗藥性而無法延長期存活期。最近證明 rituximab，一種單株抗體，可以消除帶有 CD20 抗原之 B 淋巴球，展開了治療惡性淋巴瘤之新頁。

CD20 抗原係一 32-KDa 不含醣鏈之磷蛋白，為一種橫跨膜抗原 (transmembrane antigen)。它幾乎存在於所有 B-淋巴球的表面。目前已發展出利用抗 CD20 單株抗體 (Rituximab) 來治療復發性低惡性度非何杰金氏淋巴瘤，Rituximab 對正常骨髓幹細胞及其他細

胞，如早期前 B-細胞 (early pre-B cell)、抗原呈現網狀樹突細胞 (antigen-presenting dendritic reticulum cells)、正常的漿細胞以及其他正常組織之並不影響，因為其表面並不含有 CD20 抗原，因此這項治療並不會影響造血功能。

1998 年 Mclanghlin 報告 130 位可以評估腫瘤大小之低惡性度淋巴瘤病患，其中大部分為已經接受化學治療無效之病患，單獨使用 Rituximab 後有 58% 達到部分緩解，且其有效反應時間長達 12.7 個月，最有趣的是 Rituximab 單株抗體可清除 bcl-2 陽性細胞。而更令人鼓舞的是 22 位腫瘤大於 10 公分以上之病患有 12 位 (55%) 於治療後達到緩解。

最近 Czuczman 等人率先於學會報告以 rituximab 合併傳統治療惡性淋巴瘤之化學治療組合 CHOP，來治療 40 位低惡性度淋巴瘤的病人。其中有百分之八十的病人先前並未接受過化學治療，而且有 83% 病患為第三或第四期。結果發現治療之緩解率高達 95% (包括 55% 完全緩解)，這是標準劑量 CHOP 治療所無法達到的。特別值得注意的是此一療法所達到的緩解期極長，經追蹤 29 個月後仍然處於緩解狀態。

至於 Rituximab 合併 CHOP 使用於侵犯性 B 細胞淋巴瘤之病患亦有驚人之臨床效果，Link 醫師等報告 33 名病患中有 32 (97%) 名達

到緩解，完全緩解者更高達 63%。

C : Glivec

慢性骨髓性白血病之第 9 對及第 22 對染色體轉位產生費城染色體 bcr-abl 融合基因，而導致病變。在 1996 年 Druker 等人發現酪氨酸激酶 (Tyrosine Kinase; TK) 抑制劑 (STI 571, Glivec) 可以加以抑制，進而減少慢性骨髓性白血病的癌細胞比率而達到血液學上及細胞染色體上之緩解，其作用機轉是 STI 571 佔據 bcr-abl TK 上 ATP 的結合位置，使 bcr-abl 無法進行磷酸化反應，導致 bcr-abl 的功能喪失，因而抑制慢性骨髓性白血病細胞之增生。

最近在加拿大的國際血液實驗學會，Bruker 報告目前 STI 571 之成績，對於慢性骨髓性白血病慢性期、加速期及惡性轉型期之 Cytogenetic 完全緩解率分別為 41%、17%、7%，而後兩者之繼續緩解率 (CCR) 分別為 15% 及 5%，他同時發表 16 個國家 177 醫學中心共 1106 名慢性骨髓性白血病的隨機分配臨床試驗報告，病患共分成兩組，STI 571 及干擾素加上 ara-C，結果發現前者優於後者。將來可能可以取代傳統化療。又 STI 571 不但可用於慢性骨髓性白血病，亦可用於腸胃結締組織肉瘤 (GIST) 之治療，是非常具有潛力之生物製劑。

結論

Herceptin,Rituximab,Glivec 等用在第二線或第三線之癌症及白血病治療上獲得相當令人滿意的成效。目前各國研究者已朝向與化學

治療合併使用，並進行有前瞻性、隨機分組臨床試驗用於癌症第一線治療。在不久的將來當有所突破，Biotherapy 將在 21 世紀癌症的治療上扮演極重要的角色。