

中文題目: 癌症分子標靶治療之最新進展與未來展望

英文題目: Overview of Molecular Targeted Therapy in Oncology

作者: 葉坤輝

服務單位: 臺灣大學醫學院臨床醫學研究所 臺灣大學附設醫院腫瘤醫學部

癌症「分子標靶治療」(molecular targeted therapy)是癌症治療的新紀元，經由基礎研究了解癌細胞與正常細胞間某些關鍵「標靶」(targets)的表現差異，運用抗體或小分子等藥物來有效阻斷癌細胞異常活化或過度表現之重要標靶相關路徑，達到治療的目的，由於對癌細胞具較高度選擇性，理論上對正常細胞影響較小。

癌症分子標靶治療已有許多大類，且不斷快速發展，各類多已進入臨床實用階段，分別治療各種不同腫瘤，包括：惡性淋巴瘤、乳癌、肺癌、慢性骨髓性白血病(CML)、結腸直腸癌、胃腸基質瘤(GIST)、腎細胞癌、肝癌、頭頸癌、胃癌等。譬如：一、細胞表面接受體(或抗原)之抗體藥劑：anti-CD20 (Rituximab), anti-HER2/neu (Trastusumab), anti-HER1/EGFR (Cetuximab)等。二、訊息傳遞路徑小分子抑制劑：EGFR-TK(tyrosine kinase, 酪胺酸激酶)抑制劑 (Gefitinib, Erlotinib), Bcr-Abl-TK 或 c-Kit-TK 抑制劑 (Imatinib)等。三、抗血管新生藥劑：anti-VEGF 抗體(Bevacizumab), VEGFR 抑制劑 (Sorafenib, Sunitinib, Vandetanib)等。四、mTOR 訊息傳遞路徑抑制劑(Temsirolimus, Everolimus)等。五、蛋白質崩解體(proteasome)抑制劑(Bortezomib)等。

癌症分子標靶治療的臨床實用階段

第一個被美國食品藥物管理局(FDA)核准的抗體藥物 Rituximab，是一抗 CD20 標靶之抗體，對化療後復發或頑抗之低度惡性淋巴瘤有 50%的腫瘤緩解率，且毒性輕微。

Imatinib 可有效治療慢性骨髓性白血病(CML)與惡性胃腸基質瘤(GIST)。CML 患者近 100%表現費城(Ph)染色體，費城染色體產物 Bcr-Abl 之下游 TK 異常持續活化。Imatinib 是 Bcr-Abl 之 TK 小分子抑制劑，對使用甲型干擾素已無效之慢性期之 CML 病患仍可達到 95%血液像完全緩解與 60%之費城染色體主要緩解之療效。GIST 細胞約 90%表現 c-Kit 接受體基因突變而使其下游 TK 酵素異常持續活化。GIST 的主要治療是手術切除，手術後轉移或復發無法再切除的病患，化療幾乎無效，Imatinib 是 c-Kit 之 TK 抑制劑，口服治療後不但作用快速、有效、且毒性低，可使約 65%至 70%的 GIST 患者達到腫瘤緩解，加上腫瘤穩定的部份，共有 80%至 90%的患者腫瘤達到有效控制，病患整體中位存活期約達 5 年。

口服 Gefitinib 或 Erlotinib 對以鉑化合物(cisplatin/carboplatin)為主之化療藥物已失效之非小細胞肺癌(NSCLC)患者仍有約 18.4%腫瘤緩解率，對未曾使用過化療之晚期 NSCLC 患者，第一線使用口服 Gefitinib 或 Erlotinib，可達超過 50%腫瘤緩解率，對東方女性(含台灣、日本等)、非吸煙(non-smokers)、肺腺癌(adenocarcinoma)患者口服 Gefitinib 或 Erlotinib，腫瘤緩解率尤其更高。

肝癌(HCC)與腎細胞癌(RCC) — 晚期肝癌與腎細胞癌向來屬於對傳統化療頑抗性腫瘤，傳統化療的腫瘤緩解率極低，公元 2007 年分別有大型第三期臨床研究證實標靶治療藥物 sorafenib 可有效延長晚期 HCC 患者的存活期；分別證實標靶治療藥物 sunitinib,

temsirolimus, 與 sorafenib 三者可有效延長晚期 RCC 患者的存活期, 一則使傳統化學治療困境重現曙光, 二則使美國食品藥物管理局(FDA)列為核准”加速通過”的藥物適應症。

癌症標靶治療併用化學治療是另一新的發展方向。譬如: 結腸直腸癌(CRC)約 60% 有上皮生長因子接受體(EGFR)之表現, 當晚期 CRC 患者對傳統化療(Irinotecan)無效時, 使用原先使用的化療處方加上 EGFR 抗體 Cetuximab 又重獲 22.9%的腫瘤緩解率, 使治療困境重現曙光。針對未曾使用過化療之轉移性 CRC 患者, 第一線使用以 Irinotecan 為主處方(IFL)併用 bevacizumab, 與 IFL 併用 bevacizumab 之安慰劑對照組比較, 可有效延長中位存活期, 有效提昇無腫瘤惡化存活期, 且提高腫瘤緩解率至約 45%。

癌症分子標靶治療可預測療效 — 「個人化」(personalized)標靶治療

以 Trastusumab 治療乳癌, 若經由乳癌組織之免疫組織染色法(IHC)檢測 HER2/neu 標靶高度表現陽性患者(染色 3+)或染色體原位螢光偵測(FISH)呈陽性者, 其乳癌治療療效大幅提升。以 Gefitinib 或 Erlotinib 治療非小細胞肺癌(NSCLC), 若 EGFR(epidermal growth factor receptor)標靶有特定的 exon 19, exon 21 等活化型突變者, 對 Gefitinib 或 Erlotinib 之緩解率尤佳; 反之, 無相對突變患者, 則少見療效。以 Imatinib 治療 GIST 的療效也是可預測的, 其中 c-Kit 標靶的 exon 11 有特定活化型突變者, 腫瘤緩解率最高(約 85%以上), 且腫瘤無惡化期間最長, exon 9 有特定活化型突變者, 腫瘤緩解率次高。

現今, 許多著名研究室與國際藥廠研發單位正如火如荼的進行標靶治療新藥的開發。第一大類, 各式新的細胞表面接受體 TK 小分子抑制劑, 如: 繼 Imatinib 之後新的 c-Kit/PDGFR 抑制劑(sunitinib), FLT-3 抑制劑, IGF-1R 抑制劑等, 繼而有作用於多重標靶的(multi-targeted)抑制劑(如 EGFR/HER-2 之 lapatinib; VEGFR/EGFR 之 vandetanib 等)。第二大類, 細胞內部的訊息傳遞路徑抑制劑, 如: (A)接受體 TK 下游→ PI3K→ Akt/PKB→ mTOR 抑制劑, 如 mTOR 抑制劑(temsirolimus, everolimus)可抑制癌細胞與血管新生之雙重抑制效果; (B)接受體 TK 下游→ Sos/Grb/Ras→ Raf→ MEK→ ERK1/2, 如 Raf 抑制劑(sorafenib 等), MEK 抑制劑(CI-1040 等), 均已逐步開發。第三大類, 各式細胞內的重要”終端標靶”抑制劑, 如: histone deacetylase (HDAC)抑制劑(vorinostat 等), 繼 Imatinib 之後新的 Bcr-Abl 抑制劑(nilotinib 等), DNA 之去甲基化(hypomethylating)藥物(azacitidine 等), 均已陸續開發。

未來, 經由上述各大類標靶治療藥物的各式組合, 或使用多重標靶抑制劑, 或再併用化學治療藥物, 提供未來癌症藥物治療無限的可能進展, 這些均有賴更多研發工作與臨床研究來驗證。然而, 值得重新深思的問題是: 一、癌症分子標靶治療理論上對正常細胞影響較小, 但並未能全如預期, 事實上又產生新形態的治療毒性, 如: gefitinib, erlotinib, cetuximab 均產生青春痘與甲廓炎等特殊皮膚毒性; sunitinib, sorafenib 產生手足症候(hand-foot syndrome)皮膚毒性; bevacizumab 產生咳血, 血栓與胃穿孔等特殊毒性; gefitinib, erlotinib, vandetanib 產生間質肺炎(interstitial pneumonitis)特殊毒性; 另有些標靶藥物仍然有傳統化學治療骨髓抑制的副作用。標靶治療藥物的各式組合或使用多重標靶抑制劑, 是否產生相加的或新的治療毒性。二、標靶治療藥物的高價費用所帶來個人的、家庭的、社會的、或政府的藥物經濟學(pharmacoeconomics)議題, 更值得深入探討。