

癌症之標靶治療

萬里藥局藥師 游丈樟

羅氏大藥廠藥師 呂錦聰

壹、前言

癌症是一種人體不正常增生的細胞，人體細胞從開始的生長到最後的凋零死亡都依循著一定的規則，當細胞的生長不依循此規則並且不斷的生長下去，到一定程度之後便會形成腫瘤，當這個腫瘤達到1公分的時候，細胞數就已經約有 10^9 ，持續生長的腫瘤細胞會壓迫到其他組織並產生症狀，持續的干擾或破壞周圍的淋巴、組織或器官並進入淋巴及血液系統便會造成轉移¹。

根據衛生署的公告，癌症已經第二十五年蟬連十大死因的首位，死亡人數占率超過百分之二十八，平均每13分鐘又50秒就有一人死於癌症，其中以肺癌和肝癌為最，其次是直腸癌和女性乳癌，因此癌症的預防、診斷與治療已經成為現今醫療領域裡面最重要的範疇^{2,6}。

貳、目前癌症的治療方式

一、外科手術治療

當腫瘤細胞還局限於一區域時可藉由手術切除，屬於腫瘤仍在比較早期時的治

療方式，可以移除腫瘤細胞及周圍組織與淋巴節。

二、放射線治療

與手術一樣屬於局部性的治療方式，針對腫瘤區域給予輻射線照射，進而破壞腫瘤細胞並使其停止生長與分裂¹。

三、化學治療

化學治療的使用除了在開刀完以後的輔助性治療，一般都屬於癌症轉移之後或癌症無法手術根治時的治療，屬於全身性的治療，因此投與方式以注射為主，但近年已逐漸發展口服投與的方式，化學治療的使用從比較早期的5-FU、Anthracycline，一直到近年新藥的發展，例如：紫杉醇、CPT-11、Gemcitabine，口服投與治療則有Capecitabine、UFUR等，由於化學治療是屬於細胞毒殺作用(cytotoxic)的治療方式，因此在殺死腫瘤細胞的同時也傷害到正常細胞，尤其是在分裂週期內的細胞，包括骨髓細胞、消化道黏膜細胞、皮膚細胞及毛髮細胞…等等，當這些細胞也被傷害時便會產生不適的症狀，統稱為化學治療的副作用，這些副作用會以

掉髮、噁心、嘔吐、腹瀉、便秘、口角炎、手腳麻木、疲倦、無力或免疫功能低下...等的方式呈現。

四、賀爾蒙治療

某些癌症的生長與賀爾蒙有關，例如：乳癌、前列腺癌，可以賀爾蒙治療的方式抗癌。

五、標靶治療

標靶治療的發展成為近年抗癌主流，由於癌細胞可能具有腫瘤血管新生因子、特殊抗原、特殊生長因子接受器、特殊訊息傳遞路徑以及癌細胞內細胞週期和細胞凋亡調控分子，利用分子生物學尋找新的藥物作用於這些標靶，進而達成抗癌的目的。由於標靶治療不像傳統化學藥物，以細胞毒殺性來達成治療效果，因而造成正常組織的副作用。它是改以針對癌細胞特殊因子為標靶做治療，對正常細胞的傷害性大大減小，副作用的產生也因此減少很多¹。

參、目前臨床的標靶治療用藥

一、Trastuzumab

屬於單株抗體(monoclonal antibody)的一種，單株抗體是一種經由人、鼠DNA基因重組技術製成的抗體，藉由單株抗體與癌細胞上的特殊抗原結合之後便可以經由三種機轉展開對癌細胞產生毒殺作用：(1)抗體依賴型吞噬細胞毒殺作用-ADCC(antibody-dependent

cellular cytotoxicity)；經由活化自然殺手細胞或毒殺型T細胞，對癌細胞產生毒殺作用。(2)補體依賴型細胞毒殺作用-CDC(complement-dependent cytotoxicity)；經由活化補體形成膜攻擊複合體(membrane attack complex)造成癌細胞的崩解。(3)啟動細胞凋亡-apoptosis；單株抗體與癌細胞表面的受體接合後可以影響特殊訊息傳遞路徑造成細胞凋亡。

接受器就是所說的標靶，而Herceptin所追蹤的標靶稱為HER2 protein(human epidermal growth factor receptor 2 protein；人類上皮生長因子接受器第2蛋白)，HER2過度表現(overexpression)的現象會造成細胞快速生長，對於HER2過度表現的乳癌病患，給予Herceptin治療不論是單獨使用，或者是Herceptin與其他化療藥物合併使用，對轉移性乳癌都有不錯的療效⁶。

二、Rituximab

與Herceptin同樣為單株抗體，作用機轉類似，但所追蹤的接受器稱為CD20抗原，主要用來治療NHL(Non-Hodgkin's lymphoma；非何杰金氏淋巴瘤)，因為NHL高度含有CD20抗原，因此成為Mab-thera治療非何杰金氏淋巴瘤的標靶。

三、Bevacizumab

同樣屬於一種人鼠嫁接的單株抗體，但作用機轉與上述二項不同，主要作用為血管增生抑制劑(Anti-angiogenesis)，由於血管新生對於癌細胞的生長具有關鍵性

的影響，癌細胞血管新生可以向宿主吸取養份，並可透過新生的血管轉移至身體其他部位造成癌症的轉移，其中血管內皮細胞生長因子VEGF(vascular endothelial growth factor)為最主要血管增生之調控因子⁴，avastin便是藉由與VEGF的結合進而抑制VEGF之促進血管增生機制，使癌細胞無法經由血管獲取生長必須的養分而達到抗癌的目的，因此有人稱之為癌細胞餓死法，同時avastin[bevacizumab]可使腫瘤細胞的血管正常化，進而增進化療藥物的效果，在此avastin所追蹤的標靶為VEGF，由於血管增生抑制普遍適用於各種癌症治療，因此avastin目前可以運用在很多癌症的治療，歐美已經通過avastin使用於大腸直腸癌、肺癌、乳癌，其他相關癌症的治療也陸續發展中。

四、Cetuximab

屬於單株抗體的一種，作用機轉為專一性地與上皮細胞生長因子接受器-EGFR(Epidermal growth factor receptor)結合，競爭性的抑制上皮生長因子的功能，而使得癌細胞不能進行複製、繁殖，所以追蹤的標靶為EGFR，目前使用於大腸直腸癌，其他相關癌症的治療陸續發展中^{3,6}。

五、Erlotinib

屬於表皮生長因子接受器酪胺酸激酶抑制劑-EGFR TKI(Epidermal growth factor receptor Tyrosine Kinase Inhibitor)，為小分子化合物；EGFR TKI會和

adenosine triphosphate競爭與tyrosine kinase結合，藉由阻斷腫瘤細胞的訊息傳遞使腫瘤細胞無法執行增生、成熟、血管(angio genesis)、轉移等作用，因此所追蹤的標靶為EGFR TKI，目前使用於肺癌與胰臟癌的治療³。

六、Gefitinib

與Tarceva同樣為EGFR TKI，作用機轉一樣，目前使用於肺癌的治療。

七、Imatinib

屬於一種多重標靶藥物(multi-targeting agent)，它可以對抗BCR-ABL、c-kit、PDGFR(platelet-derived growth factor receptor)等標靶，阻斷酪胺酸激酶(Tyrosine Kinase)的訊息傳導進而使含有BCR-ABL及c-kit的癌細胞停止增殖，目前使用於慢性骨髓細胞白血病(chronic myeloid leukemia, CML)與惡性胃腸道基質瘤(gastrointestinal stromal tumors, GIST)。

八、Lapatinib

屬於一種小分子之酪胺酸激酶抑制劑(tyrosine kinase inhibitor)，Lapatinib之抗腫瘤機轉主要是藉由同時抑制EGFR及HER2之酪胺酸激酶活性，進而阻斷受體之磷酸化反應及活性，因而抑制癌細胞生長的訊息傳遞，所以Lapatinib為追蹤EGFR及HER2之雙標靶藥物，目前使用於乳癌的治療，其他癌症的治療則在研究中⁶。

九、Sunitinib

屬於一種小分子之酪胺酸激酶抑制劑 (tyrosine kinase inhibitor)，會作用在血管生長因子接受器(VEGFR)、血小板衍生生長因子接受器(PDGFR)以及酪胺酸激酶，是一個多標靶分子抑制劑，可以達到抑制血管增生及抗腫瘤的效果，目前使用於胃道間質腫瘤(GIST Gastrointestinal Stromal Tumor)及晚期腎細胞癌(RCC；renal-cell carcinoma)的治療。

十、Sorafenib

屬於小分子的多重激酶抑制劑，因此也是一種多標靶分子抑制劑，可以抑制腫瘤細胞RAF kinase(RAF/MEK/ERK)的信息傳遞路徑而抑制腫瘤細胞增生，也可以抑制腫瘤細胞tyrosine kinase VEGFR-2和PDGFR及其相關信息傳遞，進而達到抗血管生成的作用，目前使用於晚期腎細胞癌(RCC；renal-cell carcinoma)與肝癌(HCC；hepatic cell carcinoma)的治療⁶。

肆、以下列表比較標靶藥物及其適應症(表一)

表一 標靶藥物及其適應症一覽表

學名	劑型 劑量 建議劑量	適應症
Trastuzumab	凍晶注射劑 440mg/vial 負載劑量 4mg/Kg 持續劑量 2mg/Kg 每週一次	<ol style="list-style-type: none"> 1. 單獨使用於治療腫瘤細胞上有過度HER2表現，曾接受過一次以上化學治療之轉移性乳癌病人。(91/4/1) 2. 與paclitaxel或docetaxel併用，使用於未曾接受過化學治療之轉移性乳癌病患，且為IHC Test3或FISH(+)者。(93/8/1、95/2/1) 3. 經事前審查核准後使用
Rituximab	注射劑 100mg/10mL, 500mg/50mL 375mg/m ² 體表面積	<ol style="list-style-type: none"> 1. 限用於 <ol style="list-style-type: none"> (1) 復發或對化學療效有抗性之低惡度B細胞非何杰金氏淋巴瘤。(91/4/1) (2) 併用CHOP或其他化學療法，用於CD20抗原陽性之B瀰漫性大細胞非何杰金氏淋巴瘤之病患。(93/1/1、95/3/1) (3) 併用CVP化學療法，用於未經治療之和緩性（組織型態為濾泡型）B細胞非何杰金氏淋巴瘤的病患。(95/3/1) (4) 用於做為濾泡性淋巴瘤患者對誘導療法產生反應之後的維持治療用藥。限用八劑，每三個月使用一劑，最多不超過二年。(97/2/1) 2. 需經事前審查核准後使用。
Bevacizumab	注射劑 100mg 5mg/Kg 每二週一次	AVASTIN(BEVACIZUMAB)與含有IRINOTECAN/5-FLUOROURACIL/LEUCOVORIN或5-FLUOROURACIL/LEUCOVORIN的化學療法合併使用，可以作為轉移性大腸或直腸癌患者的第一線治療 健保不給付

Cetuximab	注射劑 100mg/50mL 第一次：(400 mg / m ²)，每體表面積 維持治療：250 mg / m ² ，每週一次	1. cetuximab與irinotecan合併使用，治療已接受過含5-fluorouracil (5-FU)、irinotecan 及oxaliplatin二線以上之細胞毒性治療失敗且具有表皮生長因子受體(EGFR)表現型的轉移性直腸結腸癌的病患。 2. 本案需經事前審查核准後使用，每次申請事前審查之療程以9週為限，再次申請必須提出客觀證據(如：影像學)證實無惡化，才可繼續使用。使用總療程以18週為上限。
Erlotinib	膜衣錠 150mg 膜衣錠 100mg 150mg 一天一次，空腹服用。	1. 適用於先前已接受過化學治療後，但仍局部惡化或轉移之肺腺癌病患之第二線用藥。 2. 第三線非小細胞肺癌
Gefitinib	膜衣錠 250mg 250mg 一天一次	1. 適用於先前已接受過化學治療後，但仍局部惡化或轉移之肺腺癌病患之第二線用藥。 2. 第三線非小細胞肺癌(限肺腺癌)
Imatinib	膠囊 膜衣錠 100mg 1. 慢性骨髓性白血病(CML)患者 400mg，(疾病惡化600mg) 2. 急性轉化期(BLAST CRISIS)、加速期 600mg，疾病惡化(400mg bid)	1. 治療正值急性轉化期(blast crisis)、加速期或經ALPHA-干擾素治療無效之慢性期的慢性骨髓性白血病(CML)患者使用。 2. 用於治療初期診斷為慢性骨髓性白血病(CML)的病人。 3. 治療成年人無法手術切除或轉移的惡性胃腸道基質瘤。
Lapatinib	膜衣錠 250mg	在和capecitabine併用的情況下，TYKERB適用於治療腫瘤有HER2+/neu(ErbB2+)過度表現之現象且曾接受anthracycline、taxane以及trastuzumab治療後病況惡化之後期或轉移性乳癌患者
Sunitinib	膠囊 50mg 100~150mg口服，每天一次，按照治療4週接著休息2週的時間表給藥	適用於imatinib mesylate治療期間出現疾病惡化或對該藥出現不能忍受之腸胃道間質腫瘤；治療晚期或轉移性腎細胞癌(病理上為亮細胞癌(clear cell carcinoma))
Sorafenib	膜衣錠 200mg 400mg bid 空腹使用	晚期腎細胞癌且已接受interferon-alpha或interleukin-2治療失敗，或不適合以上兩種藥物治療之病患表單的底部

伍、結論

由於標靶治療的發展日新月異，從單標靶治療一直到多標靶治療，標靶治療可以避免化學治療細胞毒殺作用造成對人體正常細胞的損傷，因此癌症治療相關的副作用可以減輕很多，由於這些標靶治療多屬於最近幾年才研發出來的新藥，有新的治療機轉，因此相關費用都非常高，每個月所需費用約10萬~20萬不等，目前通過健保給付的品項很少，未來會通過健保給付的時程相信也不會太快，因此很多品項都是以自費方式給予；大部分的病患負擔不起，即使有能力的病患使用時也造成很大的經濟壓力，因此期望在很快的未來經由更先進的醫藥發展，使標靶治療用藥可

以降價，進而造福更多癌症病患，使癌症病患的存活期可以更加延長，使癌症的治療真正進入一個慢性病治療的新時代。

參考資料：

1. 財團法人台灣癌症基金會 <http://www.canceraway.org.tw/>
2. 行政院衛生署藥物資訊網 <http://drug.doh.gov.tw/>
3. 財團法人彰化基督教醫院腫瘤中心 <http://www2.cch.org.tw/tumor/>
4. 台灣癌症防治網(前台灣癌症臨床研究發展基金會) http://www.nhri.org.tw/nhri_org/pr/newspage/20061110.htm
5. 國家衛生研究院 <http://www.nhri.org.tw/index/home12.htm>
6. 鎖定標靶e網打盡 部落格 <http://blog.udn.com/curecancer99/1648842>

