

癌症藥物治療的發展

文·圖／鄭安理

目前全球每年約有9百萬人死於癌症，預估10年後將接近1千萬人。臺灣每年約有8萬名新診斷的癌症病患，其中近5萬人將死於癌症。

治療癌症的主要方法，包括手術切除，放射線治療，及藥物治療。對於大多數的病患，藥物治療仍是抗癌的最後一道防線。當藥物治療失效，生命也將宣告終止。

癌症藥物的發展，如同其他的科學，是偶然（serendipity）與智慧交織的過程。本文中略述其重要的事蹟與讀者分享。

化學治療的發展

化學治療（chemotherapy）一詞，係Paul Ehrlich（1908諾貝爾獎得主），在19世紀末年所創。惟起初並非為了治療癌症，而是治療細菌感染。19世紀末，Ehrlich研究組織的化學染色。他深信可找到具細菌專一性的化學物質，使之與細菌結合而殺死細菌。在他鏗而不捨的努力下，終於開發出arsphenamine（即俗稱“606”或“salvarsan”的抗梅毒藥物），開啟了近代抗生素的先河。

Paul Ehrlich的觀念，也深深影響了癌症治療的研究，即科學家終能找到癌細胞專一性的化學物質，使之與癌細胞結合而殺死癌細胞。事實上在Paul Ehrlich的實驗室筆記裡，清楚描述了一種化合物可用來治療癌症。這個化合物，經証實是一alkylating agent，也成了後世最常用的抗癌藥物之一。可惜在當時的衛生環境，癌症不是重要疾病，Paul Ehrlich的該項發現並未獲進一步發展。

近代癌症化學治療的先河，來自40年後的戰場。1943年12月2日，德軍轟炸盟軍Bari港（義大利，俗稱第二珍珠港）。被炸沈的John Harvey艦，溢出大量芥子氣，導致許多人死亡。由於芥子氣屬化學戰劑，為日內瓦公約所禁止，故盟軍封鎖該則消息。所幸，隨行軍醫在病理解剖中發現，死亡的人出現嚴重骨髓造血抑制及淋巴萎縮的現象。此一發現密傳回耶魯大學後，研究者推測該化學物質可能對於分裂中的細胞有毒性。而癌細胞的特徵之一便是不斷分裂增殖。經過持續改良，第一個癌症治療藥物nitrogen mustard，一種alkylating agent，終於問世。（Goodman LS et al. JAMA 1946;132:126-32）

之後的50年，癌症藥物的主流便是化學治療。然而化學治療藥物的攻擊對象為分裂增殖的細胞，不論是癌細胞還是正常細胞。如圖1所示。

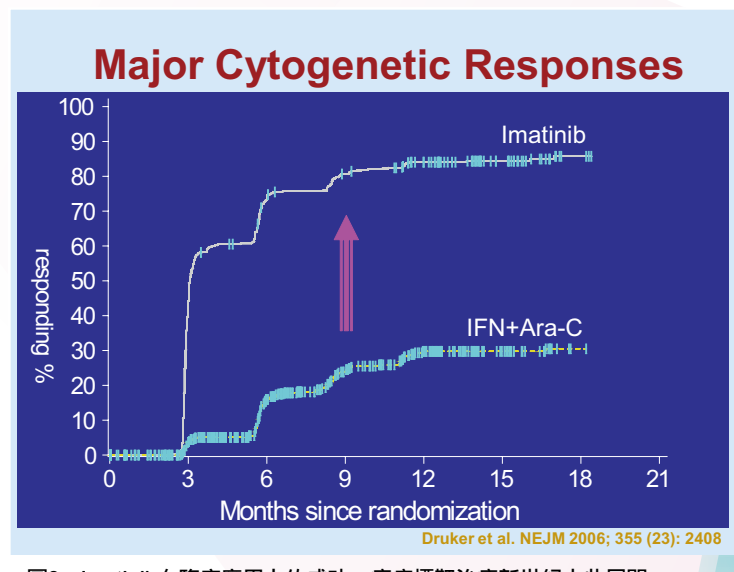
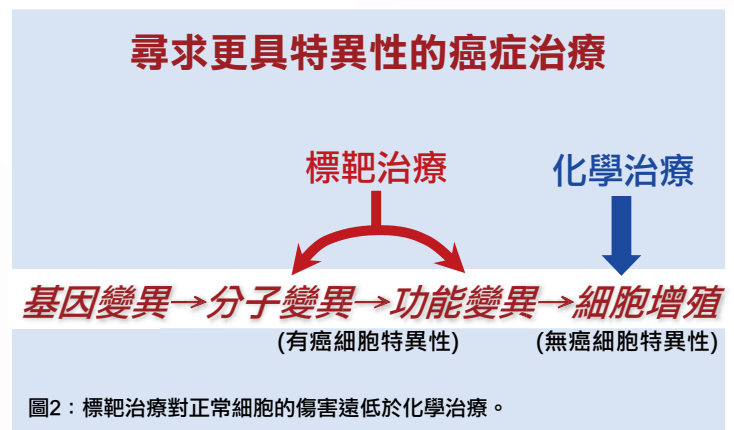
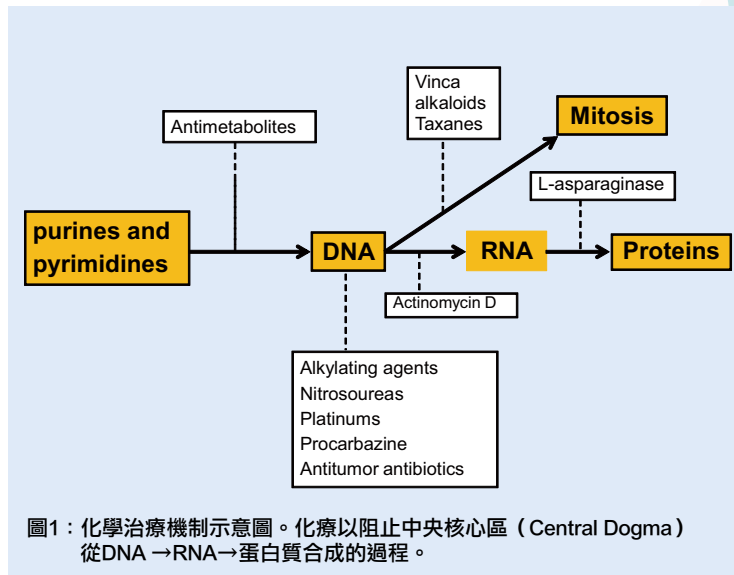
癌細胞分裂，需先有DNA複製，訊息再傳到RNA及Protein，即所謂的Central Dogma。化療的機制主要為阻止或破壞此一過程。譬如antimetabolites阻止purines/

pyrimidines的合成，alkylating agents造成DNA的斷裂等。另一方面，人體仍有許多的正常細胞需要不斷分裂增殖，包括造血細胞，黏膜細胞，毛髮，和生殖細胞等，卻因化學治療不可避免地連帶受到損傷，而出現絕大多數化療共通的副作用：白血球及血小板低下，口腔潰爛，掉髮，及生殖功能受損等。20世紀下半葉，化療成了癌症病人共同的夢魘。

標靶治療的出現

分子生物學的快速發展，在20世紀的後30年，讓我們對癌症致病機轉有更深入的理解。隨著各種致癌基因（oncogenes）的發現，癌症治療出現了新的可能性。慢性骨髓性白血病（CML）即是最好的典範。CML的細胞有專一性的突變，過去被稱為“費城染色體”，即第9及第22染色體之間的轉位，造成了一個正常細胞所沒有的新蛋白質（Bcr-Abl）。Bcr-Abl本身是一個已活化的激酶，不斷刺激CML細胞的生長。針對Bcr-Abl尋找抑制其功能的化學物質，在1980年代即展開。終於，一個嶄新的藥物imatinib在20世紀末誕生了。Imatinib與其他化療藥物不同，其所抑制的主要標的Bcr-Abl，只存在癌細胞中，所以對正常細胞的影響很小。如圖2所示。

如上所述，一般的化療，難免傷及其他正常的分裂細胞，而標靶治療作用在癌細胞特有的標的上，突顯其癌細胞專一性。Imatinib在臨床應用上甚為成功，它使CML的治癒率提升了將近50%



Novel Agents for Cancers (2000-)

Cytotoxic agents

Oxaliplatin
Pemetrexed
Abraxane
Ixabepilone
Bendamustine
Pralatrexate
Cabazitaxel

Molecular-targeted

Trastuzumab (anti-Her2/neu)
Cetuximab (anti-HER1)
Imatinib (inhibitor of bcr-abl and c-kit)
Gefitinib (inhibitor of EGFR TK)
Erlotinib (inhibitor of EGFR TK)
Nexavar (inhibitor of VEGFR and B-raf)
Bevacizumab (anti-VEGF)
Bortezomib (proteasome inhibitor)
Gemtuzumab (anti-CD33)
Sunitinib (inhibitor of VEGFRs)
Alemtuzumab (anti-CD52)
Temozolomide (mTOR inhibitor)
Everolimus (mTOR inhibitor)
Panitumumab (anti-HER1)
Lapatinib (anti-HER1/HER2)
Vorinostat (HDAC inhibitor)
PLX4032 (B-RAF inhibitor)
Ipilimumab (anti-CTLA4)
Romidepsin (HDAC inhibitor)
Crizotinib (ALK inhibitor)
Ofatumumab (anti-CD20)
Pazopanib (inhibitor of VEGFR, FGFR, and PDGFR)

圖4：標靶治療在21世紀開始10年發展至為蓬勃。

(圖3)，且副作用遠少於化學治療。Imatinib在2000年獲FDA核准，標示了癌症治療新世紀的來臨。21世紀前10年，抗癌藥物的發展即以標靶治療為主(圖4)。

後標靶治療時代

標靶治療的成功，取決於癌細胞具有驅動性突變 (driver mutations) 的存在。如CML之Bcr-Abl，肺癌之EGFR mutants，乳癌之Her-2 amplifications，胃腸基質瘤的C-kit mutants，黑色素瘤的B-Raf mutants等。對於無驅動性突變的癌細胞仍頗為棘手。譬如抗血管新生的VEGFR-TKI，並非針對癌細胞的驅動性突變，其療效也極其有限。

到目前為止，仍有近8成的癌病找不到其驅動性突變。對於這些癌症，研究者除了以更新的基因研究方法尋求突破外，也嘗試其他療法，其中，以免疫治療及溶瘤病毒 (oncolytic viruses) 特別值得注意。

2011年，美國FDA核准兩個免疫藥物 (ipilimumab及sipeulucel)。這些藥物可改變人體對於癌細胞的免疫強度，以達到治療的效果。

2011年9月，Nature雜誌刊登了一個溶瘤病毒的第一期臨床試驗 (Breibach CJ et

al. Nature 2011;477:100-4)。這個研究指出，以靜脈注射JX-594（一種經基因改造的vaccinia virus），經過7-9日後，病毒僅在腫瘤細胞中大量增殖，未在正常細胞中增殖。這個病毒雖還不足以殺死癌細胞，但該研究已隱然指出溶瘤病毒將是未來深具潛力的研究方向。

結語

回顧癌症藥物治療的發展，20世紀下半葉50年主要為化學治療，但化學治療受限於其不可避免的毒性。21世紀前10年，是標靶治療的全盛時期，但受限於無法處理不具驅動性突變的腫瘤。放眼未來，免疫治療，病毒治療，和其他基因治療都具有極大的開發潛力。■（本專題策畫／醫學檢驗暨生物技術學系方偉宏教授&農藝學系盧虎生教授）

參考論文：

[1] Goodman LS et al. JAMA 1946;132:126-32.

[2] Breibach CJ et al. Nature 2011;477:100-4.



鄭安理小檔案

現任臺灣大學醫學院內科特聘教授暨腫瘤醫學研究所所長，臺灣大學醫學院附設醫院腫瘤醫學部主任。1980年畢業於臺大醫學系，之後於母校附設醫院接受內科學與腫瘤學訓練，1990年赴美國威斯康辛大學癌症中心從事癌症研究。1994年獲博士。1998年起擔任臺大醫院腫瘤內科主任教授，2006年獲聘為特聘教授，2009年起擔任腫瘤醫學部主任及腫瘤醫學研究所所長。

鄭教授積極參與癌症轉譯研究，已發表超過200篇國際知名期刊論文，內容涵蓋肝細胞癌、胃癌，淋巴瘤，及乳癌等領域。目前主要研究工作為肝細胞癌分子標靶治療及胃黏膜相關組織（MALT）淋巴瘤之臨床及基礎研究。曾3次榮獲國科會「傑出研究獎」。2007年當選為美國科學研究協會會士(AAAS)。2009年任中華民國癌症醫學會第15屆理事長。2008年獲頒行政院傑出科技貢獻獎，2010年獲教育部第54屆學術獎。