

有便宜的癌症標靶藥品嗎？

曾嶽元

當藥廠研發出新的癌症標靶藥品，而且成功地完成臨床試驗，證明其有效性與安全性時，醫師與病人們無不欣喜萬分，因為我們手上又多了一件武器來對抗癌症了。當然藥廠也一同高興，因為多年來的投資終於可以回收，而且還可能大賺一筆。

大家都知道癌症標靶藥品非常昂貴，但這不是沒道理的，因為藥品在研發階段實在所費不貲，尤其是在臨床試驗時，藥廠的花費更是高得驚人，所以癌症標靶新藥的總投資金額經常達到天文數字。這些投資必須在藥品上市後賺回來，這是合情合理的事，沒什麼好爭辯的。至於為什麼臨床試驗的花費會如此驚人，也沒什麼奧秘之處。基本上這就是實證醫學的代價。藥廠要證明新藥之有效性與安全性，就必須進行病人數目龐大的試驗；既然是藥廠的計畫，當然所有的費用（含相關檢查費、保險費等等）都得由藥廠自己出。如此大數量的參與者與高單價的乘積，所得的數字當然驚人。

近十多年來，上述的過程一再地發生，癌症病人

的存活期也一再地打破紀錄。無庸置疑地，如此之良性循環造福了人類。至於昂貴的藥費，也就只好當作必要之惡，大家多多忍耐了。

我們想想看，假如有一天，天上掉下來一個潛在的癌症標靶藥品，不需藥廠研發即有現成的可用，那不就好了嗎？然而，真有這種事發生了，我們大概也會作繭自縛而無福消受。來看看以下這個實例好了。

我們都知道癌細胞的「有氧糖醣解作用（aerobic glycolysis）」異常地旺盛，此謂之「Warburg效應」。目前臨床上使用的「正子掃描（Positron emission tomography; PET）」即是根據此理論發展出來的。

Warburg效應乃是許多因子一起造成的，其中一個因子就是異常活化的「丙酮酸脫氫酶激酶（pyruvate dehydrogenase kinase; PDK）」。簡單的說，葡萄糖進入細胞後代謝成「丙酮酸（pyruvate）」，然後，「丙酮酸」在正常細胞裡會

通訊作者：曾嶽元 教授

電話：886-2-2690-7965 ext 2518

傳真：886-2-2691-9800

地址：106 台北市仁愛路四段280號 國泰綜合醫院 病理暨檢驗醫學部

電子郵件：jeffbucknell@gmail.com

2014年7月14日來稿；2014年7月16日修改；2014年7月17日同意刊登

經呼吸鏈產生ATP。然而，癌細胞因為 PDK 活性太強，阻礙「丙酮酸」進入呼吸鏈，而改道代謝變成乳酸。這條旺盛的「葡萄糖→丙酮酸→乳酸」就是癌細胞特有的「有氧糖酵解作用」。更詳細的內容，請讀者參閱本刊第五卷第2期，李新城教授及其團隊在「生醫新知」單元中撰寫的《發現癌細胞中能量代謝異常之重要調控因子》。

由上所述，我們不難想像，如果有藥品可壓制 PDK，那麼我們不就有標靶藥品來攻擊癌細胞了嗎？還真是巧，海藻裡正好有種成份叫「二氯乙酸鈉（dichloroacetate; DCA）」。有研究發現指出，DCA 正好可抑制PDK¹⁻⁴。

其實多年來，臨床上已使用DCA來處理先天性粒線體病變和乳酸中毒，因此我們對此老藥的副作用並不陌生，亦即安全性無慮。近年來，由於對癌細胞的「Warburg效應」有較深入的了解，又知道DCA可抑制PDK，因此有研究發現DCA的確可誘發癌細胞凋亡³⁻⁹。有了這些觀察，自然而然地就有人嘗試老藥新用，把DCA當作癌症標靶藥品用於治療癌症；例如，神經膠母細胞瘤（glioblastoma）^{3,9}、膽管癌（cholangiocarcinoma）¹⁰等。的確地，這些初步的觀察也得到令人鼓舞的效果。此外，也有發現指出DCA還可增加化療藥品5-氟還尿嘧啶（5-fluorouracil; 5-FU）¹¹及放射線治療⁵效果。

老藥可以新用，天下還會有比這便宜的癌症標靶藥品嗎？這真是從天上掉下來的禮物。然而，接下來問題就大了。因為有關DCA之零零星星而又令人鼓舞的抗癌症效果，皆非來自大規模的臨床試驗。在沒有

嚴謹的實證醫學前，我們是不能宣稱DCA有任何抗癌效果的。糟糕的是，我們無法對DCA進行大規模的臨床試驗。原因有二，第一、沒有任何藥廠願意投下驚人的經費去做非自家產品的臨床試驗；第二、除了藥廠外沒有任何機構有足夠的財力去承擔大規模的臨床試驗。可想而知，在缺乏實證醫學的背書下，DCA是不可能作為癌症用藥的。然而，從學理上及有限的臨床經驗上，DCA是有可能用於治療癌症的。這個僵局就如此形成，而讓給癌症病人少了一個治療選項。

顯然我們因為沒辦法達到「嚴謹的實證醫學」這項自訂的要求，而變得束手無策。可是這個僵局不正是我們自己創造出來的嗎？如果我們不要太堅持嚴謹的實證醫學，那不就無此僵局了嗎？譬如，最近美國醫療人員 Kent Brantly 和 Nancy Writebol 在西非協助當地病人而不幸感染到伊波拉病毒（Zaire ebolavirus）。他們被送回到美國Emory大學醫院後，接受 ZMapp（一種未有實證醫學證明療效的藥品）治療而回復健康。假如當初要堅持使用有實證醫學證明的藥品，那麼這兩名病人就會困在僵局中等死了。這個例子就告訴我們，堅持嚴謹的實證醫學不見得都是對的。其實一百多年前，法國生理學家克洛德·貝爾納（Claude Bernard, 1813-1878）就曾說過：「醫學是一門在尚未準備妥善之前就被迫使用的科學（Medicine is a science forced to practice before it is ready）」。然而，目前醫界的共識是以嚴守實證醫學為準則，只有在沒有其它選擇時，才允許醫療行為可以不必有實證醫學的背書。當然，此共識也影響了醫學倫理的氛圍。不過值得我們思考的是，當一個人認為還有其它選擇時，另一個人可能已認為沒有其它選擇了。從醫學倫理上來說，我們能夠強迫一位自認

為沒有退路的病人，去同意還有其它選擇嗎？

當我們對癌細胞了解愈深入，我們就愈有可能找到有新用途之老藥。這讓癌症病人於面對逐漸暗淡的日子裡，多看到了一道曙光。然而，這種天上掉下來的禮物幾乎都因我們作繭自縛而困在僵局裡。因此，癌症病人還是沒有便宜的標靶藥品可用。

對於藥廠研發的新藥，我們得咬牙忍耐其昂貴的費用；對於垂手可得的的老藥新用，我們卻又束手無策。這對病人而言真是莫大的諷刺啊！醫學倫理專家知道該如何面對實證醫學了嗎？

參考文獻

1. Kato M, Li J, Chuang JL, Chuang DT. Distinct structural mechanisms for inhibition of pyruvate dehydrogenase kinase isoforms by AZD7545, dichloroacetate, and radicicol. *Structure* 2007; 15: 992-1004.
2. Zhao Y, Liu H, Riker AI, Fodstad O, et al. Emerging metabolic targets in cancer therapy. *Front Biosci* 2011; 16: 1844-1860.
3. Papandreou I, Gogasova T, Denko NC. Anticancer drugs that target metabolism: Is dichloroacetate the new paradigm? *Int J Cancer* 2011;128:1001-1008.
4. Bonnet S, Archer SL, Allalunis-Turner J, Haromy A, et al. A mitochondria-K⁺ channel axis is suppressed in cancer and its normalization promotes apoptosis and inhibits cancer growth. *Cancer Cell* 2007;11:37-51.
5. Cao W, Yacoub S, Shiverick KT, Namiki K, et al. Dichloroacetate (DCA) sensitizes both wild-type and over expressing Bcl-2 prostate cancer cells in vitro to radiation. *Prostate* 2008; 68: 1223-1231.
6. Michelakis ED, Webster L, Mackey JR. Dichloroacetate (DCA) as a potential metabolic-targeting therapy for cancer. *Br J Cancer* 2008; 99: 989-994.
7. Sun RC, Fadia M, Dahlstrom JE, Parish CR, et al. Reversal of the glycolytic phenotype by dichloroacetate inhibits metastatic breast cancer cell growth in vitro and in vivo. *Breast Cancer Res Treat* 2010; 120: 253-260.
8. Wong JY, Huggins GS, Debidda M, Munshi NC, et al. Dichloroacetate induces apoptosis in endometrial cancer cells. *Gynecologic Oncol* 2008; 109: 394-402.
9. Michelakis ED, Sutendra G, Dromparis P, Webster L, et al. Metabolic modulation of glioblastoma with dichloroacetate. *Sci Transl Med* 2010;2:31ra34.
10. Ishiguro T, Ishiguro R, Ishiguro M, Iwai S. Co-treatment of dichloroacetate, omeprazole and tamoxifen exhibited synergistically antiproliferative effect on malignant tumors: in vivo experiments and a case report. *Hepato-gastroenterology* 2012; 59: 994-996.
11. Tong J, Xie G, He J, Li J, et al. Synergistic antitumor effect of dichloroacetate in combination with 5-fluorouracil in colorectal cancer. *J Biomed Biotechnol* 2011; 2011: 740564.