

## 科普教育系列

# 癌症標靶療法

曾嶽元<sup>1,2</sup>、簡志誠<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>國泰綜合醫院分子醫學科，台北，台灣

<sup>2</sup>社團法人台灣分子醫學會，台北，台灣

<sup>3</sup>國泰綜合醫院疼痛科，台北，台灣

### 本文部份內容已於 News98電台9月9日晚上播出

全世界先進國家的人民因癌症而死亡的比例逐年升高，台灣亦不例外。國際上對癌症的重視，可從美國的行動中略窺一二。自從1971年12月美國總統尼克森簽署了National Cancer Act之後，美國即開始了大規模及有系統的抗癌活動。美國至今已投入一兆美金在各個層面，從診斷、治療、預防、到基礎研究，面面俱到。這些成果當然會加惠於各國，台灣的癌症診療也不例外。然而，不管是化療也好，電療也好，癌症病人總是治療得很痛苦。醫師殺了癌細胞，卻避免不了地傷了正常細胞。因此，在治療中正常的毛囊細胞死了，讓病人變禿頭；正常的口腔黏膜細胞死了，讓病人嘴巴潰爛，難以吞食。因此，我們一直都不認為醫學在癌症診療有什麼偉大的進步。直到近年來「癌症標靶藥物」出現後，我們眼睛才為之一亮。但是什麼是「癌症標靶療法」呢？很多人可能不太了解，甚至誤解。因此希望以下的對談能為大眾介紹此革命性的發展，以及釐清似是而非的觀念。

簡志誠：顧名思義，「癌症標靶療法」當然是要去殺死癌細胞的。不過在開始前先簡單說明一下，細胞是什麼？

曾嶽元：生物可以由一個細胞構成，也可以由一群細胞組成。不管是那一種情況，細胞都是一樣的。那就是，「細胞核」在細胞的中央，它的周圍是「細胞質」，然後再整個被「細胞膜」給包起來。說白一點，以雞蛋為例，蛋黃就是細胞核；蛋白就是細胞質；蛋殼就是細胞膜。

簡：正常細胞在幹什麼？為什麼會變成癌細胞？

曾：正常細胞的行為就像是正常人一樣，收到外界的訊息後，作出應有的動作。作個比喻，如果細胞是一個人的話，那麼細胞核就是大腦。我們靠著「五官」去察覺外界的訊息，再藉著「神經系統」傳送訊息給大腦。以這個比喻來看細胞（圖一），細胞膜上的「受體」就是細胞的「感官」，它像天線般接受外界的訊息；「訊息傳遞網絡」就是細胞的「神經系統」，它像電線般傳導接收到的訊息。因此，細胞核可偵測到外界的環境變化，以作出適當的反應。舉例

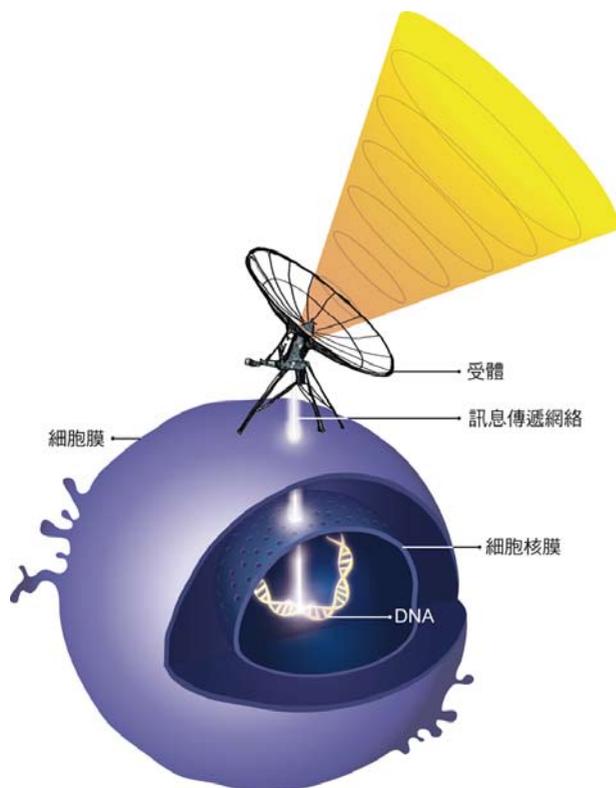
通訊作者：曾嶽元醫師

電話：886-2-2690-7965 ext 2518

傳真：886-2-2691-9800

地址：221 台北縣汐止市建成路160巷32號 分子醫學科

電子郵件：jeffbucknell@gmail.com



圖一、細胞訊息傳遞路徑示意圖。

細胞膜上含有許多的「受體」，這些「受體」就如同天線一般，當天線接收外界的訊息之後，會將此訊息傳送到細胞核的DNA。這一條如電線般的路徑就是「訊息傳遞網絡」。當DNA接受到此訊息之後，即可作出適當的反應。（彩圖詳見本刊網頁）

來說，當外界的「生長因子」增加時，細胞膜上的「受體」可察覺此變化，「訊息傳遞網絡」再將之傳遞至細胞核，於是細胞開始進行自我複製的動作。相反地，當外界的訊息顯示該停止複製時，細胞就會停止。這是正常細胞該有的動作，因此流失的細胞得以補充，但不會補充過度超過所需。但是癌細胞的「受體」或「訊息傳遞網絡」出現問題，所以狂送假訊息到細胞核，要細胞複製自己。所以癌細胞就不斷地增加，讓我們身上長出腫瘤。

簡：麻煩舉個臨床實例好嗎？

曾：好！我們以白血球當例子好了。正常情況下，骨

髓中的血球幹細胞可感受到血液中的環境，因此可調整它的生長和複製速度。所以，我們的血液中可維持一定數目的白血球。然而，因緣際會讓某個白血球的訊息傳遞者故障（這故障的傢伙名字叫*Abl*），所以*Abl*就會不斷地送出錯誤的訊息到細胞核，叫白血球不斷地自我複製，最後的結果就是造成一種血癌，正式名稱叫「慢性骨髓性白血病」。

簡：什麼樣的因緣際會，讓白血球的*Abl*訊息傳遞者發瘋？

曾：這有點複雜，大概的情況是這樣的。原本分別在天涯海角的兩個基因，一個就是剛才講的*Abl*基因，另一個叫*Bcr*基因。這兩個基因不知為什麼接在一起，於是原先規規矩矩傳遞訊息的*Abl*蛋白質，後來被*Bcr*基因控制而亂了套。以致狂送訊息給細胞核要細胞複製。

簡：如果是這樣的話，我們讓細胞的「受體」或「訊息傳遞網絡」通通停止運作，不就是可以治療癌症了嗎？

曾：沒錯！科學家就是這麼想的。他們甚至在1994年創造了新名詞「訊息傳遞療法（signal transduction therapy）」來彰顯這個概念。不過在當時這只是個概念而已，因為那個年代還沒能夠發明出這種藥物。其實當年還有不少科學家唱衰這個概念呢！因為他們認為不可能作出這種藥。一直到1996年諾華公司發明了「基立克」這個藥之後，所有的懷疑才一掃而空。這個藥的誕生是癌症治療的革命性突破，也創造了「標靶療法」和「標靶藥物」等名詞。

簡：什麼「基立克」？再講一次。

曾：我先前提到，因為白血球的*Abl*發瘋了，狂送訊息給細胞核要細胞複製，以致造成血癌。科學家發明

了一種化學小分子可以塞進Abl蛋白質裡，讓它故障而失去功能。於是細胞核不再收到訊息，所以細胞停止複製。因此，血癌可以被這小分子所抑制。這個小分子藥物就叫作「基立克」。在這模式中發飆的Abl就是血癌的「標靶」；「基立克」就是這個癌症的「標靶藥物」。

簡：血癌是「訊息傳遞者」出問題而造成的。麻煩另外舉一個因為「受體」出問題而造成的癌症例子？

曾：我前面提過，「受體」就像是細胞的天線一樣，可偵測到外界的變化，然後讓細胞核作出反應。某些乳癌就是因為受體數量太多，因此送到細胞核的訊息量就被放大了。所以細胞就複製不停，變成腫瘤。這個受體名字叫作Her2。乳癌的Her2受體在數量上與正常乳腺細胞不同，因此是一個很好的癌症「標靶」。「賀癌平」就是這類乳癌的「標靶藥物」。大腸直腸癌也有類似的情況，它的受體叫作EGFR，這就是標靶藥物「爾必得舒」攻擊的「標靶」。

簡：每一個癌症都有「標靶」嗎？

曾：理論上是如此，但實際上大多數的癌症到目前為止都還沒有找到標靶，所以科學家們還有得忙呢！目前就臨床實務而言，只有少數癌症有標靶，而大多數癌症是沒有標靶的。譬如肝癌細胞和腎癌細胞的標靶就還沒找到，所以它們就是沒標靶的癌症。

簡：等一下，目前肝癌、腎細胞癌都有標靶藥物啊！怎麼會沒有標靶呢？

曾：目前用在這類癌症的藥物如「舒癌特（sunitinib）」、「癌思停（bevacizumab）」、「蕾莎瓦（sorafenib）」都具有攻擊正常血管的能力。由於腫瘤在沒有血管的供應下，無法生長超過0.2公分大小，因此攻擊血管不失為治療癌症的好方法。在這

思維下，我們最常用的方法是動脈栓塞法。台灣很多肝癌的病人都用過這種栓塞治療。不過，沒有人叫它「標靶療法」。如果你把攻擊正常血管的抗癌藥物叫「標靶藥物」的話，那麼是不是作用在正常血管的高血壓藥物也該叫「標靶藥物」？這樣不也太浮濫了嗎？「沙利竇邁（thalidomide）」也有抑制正常血管生長的能力，現在也被嘗試用於癌症治療，但有人稱它為「標靶藥物」嗎？

簡：嗯，這有點混淆。可不可以再把「標靶」和「標靶藥物」解釋一次？

曾：當我們講「標靶藥物」這個名詞的時候，我們有特定的含意在裡面。那就是「標靶」只出現在有病的地方，而正常健康的細胞則無此「標靶」。例如「基立克」攻擊血癌之Abl；「艾瑞莎」攻擊「非小細胞肺癌」的突變型EGFR；「賀癌平」攻擊乳癌過量的Her2受體。這些「標靶」為突變的產物，不在正常細胞裡，所以這些藥都是標準的「癌症標靶藥物」。我們不能因為某個藥有個可攻擊的「標靶」，就把那個藥叫作「標靶藥物」，因為那樣子就會模糊掉「標靶藥物」的獨特性了。想想看，一個藥除非是完全沒效，否則怎麼會沒有它作用的地方？譬如環氧酶-2（cyclooxygenase-2）是阿斯匹靈的標靶；DNA是癌症化療藥物的標靶。但我們會因為它們有攻擊的目標，就把它們稱為「標靶藥物」嗎？不會嘛！因此，不能把所有新研發出的非傳統癌症藥物全稱為「標靶藥物」。

簡：為什麼近年來新研發的癌症藥物常要套上「標靶藥物」的名稱？

曾：因為「基立克」和「艾瑞莎」這些真正的「標靶藥物」問世後，不但聲名大噪，財源也滾滾而來。因此很多廠商也想混進來賺一筆。但真正的「標靶藥

表一、癌症標靶藥物費用（依商品字母順序排列）

商品名	劑量	健保費用
爾必得舒 (Erbix)	常用劑量為起始劑量是 400mg / M <sup>2</sup> (每平方公尺身體體表面積400毫克)，一星期輸注一次。之後每一星期的劑量是 250 mg / M <sup>2</sup> 。	健保價：7982元 / 5 mg / ml 20萬元 / 月 240萬元 / 年
基立克 (Glivec)	基本劑量400mg / 天；一天四顆	健保價：626元 / 100 mg 7.5萬元 / 月 90萬元 / 年
賀癌平 (Herceptin)	起始劑量為每公斤4毫克，之後每星期維持劑量為每公斤2毫克。	健保價：61192元 / 440 mg 6.5萬元 / 月 (約60kg) 70 - 80萬元 / 年 (約60kg)
艾瑞莎 (Iressa)	一天一顆	健保價：1391元 / 250 mg (一顆) 4萬元 / 月 50萬元 / 年
柏萊 (Sprycel)	慢速期 100 mg / QD； 加速期或快速期 140 mg / QD	健保價：645元 / 20 mg 健保價：1614元 / 50 mg 健保價：2034元 / 70 mg 慢速期：9.7萬元 / 月 慢速期：116萬元 / 年 加速期或快速期：13.5萬元 / 月 加速期或快速期：162萬元 / 年
舒癌特 (Sutent)	37.5 mg / 天	健保價：1456元 / 12.5 mg 13萬元 / 月 160萬元 / 年
得舒緩 (Tarceva)	一天一顆 (150mg)	健保價：1380元 / 100 mg 健保價：1864元 / 150 mg 6萬元 / 月 70萬元 / 年
泰息安 (Tasigna)	每日兩次，每次400 mg	健保價：1252元 / 200 mg 15萬元 / 月 180萬元 / 年



物」很難研發呀！搞個小分子化學物或單株抗體，再玩個文字遊戲，就容易混進來了。藥廠只要大聲把自己的藥多叫幾次「標靶藥物」，大家也就不明就裡地人云亦云跟著用「標靶藥物」來稱呼它了。於是售價就可跟著拉高了。

**簡：真的這麼貴嗎？為什麼「標靶藥物」就要賣得這麼貴？**

曾：從表一中我們可以看到，目前「賀癌平」一年藥費約新台幣75萬、「艾瑞莎」一年50萬、「基立

克」一年90萬、「爾必得舒」一年240萬。至於新上市的標靶藥物，一年藥費在歐美甚至高達2萬5千到10萬美金，譬如攝護腺癌疫苗Provenge藥價一年為9.3萬美元。所以，「標靶藥物」真的很貴。但這不是沒道理的，因為只有少數病人適合使用「標靶藥物」。用的人少，自然所分攤的藥費就高。譬如，大約只有三成的乳癌有Her2這個標靶，所以，比起化療藥物，使用「賀癌平」的患者就比較少，因此售價自然就高。從另一個角度來看，使用「標靶藥物」的病人則要先確定所患的癌症有無「標靶」。若無「標靶」還使

用「標靶藥物」，那不是去幫別人分擔藥費嗎？更糟的是，「標靶藥物」若沒有可攻擊的「標靶」，那不就如同「安慰劑」嗎？

簡：「標靶藥物」這麼貴，病人要使用多久才可停藥？

曾：只要有效就不能停藥，原因有些曲折。首先我們來看「致癌基因成癮性 (oncogene addiction)」這個詞，這原先是用來描述血癌對*Bcr-Abl*的依賴性。由於癌細胞有這個癮頭，因此用「基立克」來抑制*Bcr-Abl*就可以成功地壓住血癌。然而血癌幹細胞無此癮頭，因此「基立克」奈何不了血癌幹細胞。血癌的病人若停止服用「基立克」，那麼從血癌幹細胞衍生而來的血癌細胞就不會受到壓抑，於是累積下來產生臨床症狀。這麼一來，反而是變成病人對標靶藥物「成癮」，停不下來了。於是治療有效的病人就不能停藥了，一停下來，癌症就復發。好像是高血壓的病人依賴抗血壓藥一般，一停藥血壓又飆高了。一個眼前的例子就是，台灣衛生局的某位官員至今已連續服用「基立克」六年了。一個致命的血癌竟然被控制得乖乖的。但是他是停不了這個藥了。

簡：這不就變成慢性病了嗎？就算是用傾家蕩產換一條命好了。

曾：若真有那麼一天癌症變成慢性病，那真是醫學的大突破呀！病人想傾家蕩產換一條命，也得有這個運才行。可惜癌細胞會改變它的癮頭，讓原先有效的藥物變成無效。這種情況常在肺癌的標靶治療中碰到。某些「非小細胞肺癌」也有「致癌基因成癮性」，它們的癮頭是「突變的*EGFR*」。因此，用「艾瑞莎」或「得舒緩」來治療這些肺癌時，可以預期效果會很好。然而，不必多久，癌細胞的癮頭就出現變化了，以致於「標靶藥物」失去了準頭。出現了抗藥性，病

人只好停藥了。

簡：為什麼癌細胞會出現抗藥性？

曾：目前不太清楚為什麼癌細胞會改變它的癮頭。不過癌細胞的基因體不穩定是已知的現象。對於癌細胞而言，改變是一種常態；不改變反倒是奇怪之事。因此，治療癌症就好像在射一個移動的靶心一樣。原以為射中了，卻沒料到靶心已不在那兒了。

簡：抗藥性是用藥過程中產生的嗎？

曾：抗藥性應該是治療前就已經存在的。治療前，具抗藥性的癌細胞只佔一小部，治療中藥物把敏感的癌細胞殺死，只剩下有抗藥性的癌細胞。這造成一個假象，讓人誤以為抗藥性是用藥以後所造成的。

簡：照你這麼說，有些癌症在還沒開始用藥前就有抗藥性？有沒有實例呀？

曾：沒錯！如果治療前，具抗藥性的癌細胞佔大部份，甚至全部都是，那麼這個藥一開始就看不到藥效。譬如說，大腸直腸癌因為有*EGFR*這個標靶，所以可以用「爾必得舒」這個標靶藥物。但是約35%的大腸直腸癌有突變的*K-RAS*。這是另一個「致癌基因癮頭」，但「爾必得舒」奈何不了這個癮頭。因此突變的*K-RAS*就成為「爾必得舒」抗藥性的原因了。這就是為什麼大腸直腸癌在使用「爾必得舒」前，要先驗有沒有*K-RAS*突變，因為它是「爾必得舒」的抗藥性。

簡：聽起來有點複雜。這樣好了，如果有位癌症病人想知道「我能用癌症標靶藥物嗎？」，你要怎麼回答？

曾：從「癌症標靶療法」的觀點來看，癌症分為四種。如果醫師熟悉「癌症標靶藥物」的話，可以根據

表二、癌症標靶藥物適應症（依商品字母順序排列）

藥名	標靶	適應症
cetuximab (Erbixux)	EGFR	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Erbitux與irinotecan合併使用，治療經內含irinotecan之細胞毒性治療失敗且具有表皮生長因子受體表現型的轉移性直腸結腸癌的病患。</li> <li>• Erbitux與放射線療法合併使用，治療局部晚期之口腔癌、下咽癌及喉癌患者。</li> <li>• Erbitux與內涵platinum類之化學療法合併使用，治療復發及 / 或轉移性頭頸部鱗狀細胞癌患者。</li> </ul>
imatinib (Glivec)	KIT PDGFR FLT3	慢性骨髓性白血病與胃腸基質瘤
trastuzumab (Herceptin)	Her2	轉移性乳癌 (MBC) : <ul style="list-style-type: none"> <li>• 單獨使用於曾接受過一次 (含) 以上化學治療之轉移性乳癌病人。</li> <li>• 合併paclitaxel或docetaxel使用於未曾接受過化學治療之轉移性乳癌病人。</li> </ul> 早期乳癌 (EBC) : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Herceptin適用於作為經過外科手術、化學療法 (術前輔助治療或輔助治療) 治療後之HER2過度表現早期乳癌患者的治療用藥。</li> </ul>
gefitinib (Iressa)	EGFR	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人之第二線用藥。
dasatinib (Sprycel)	Abl Src	治療患有慢性、加速或急性期慢性骨髓性白血病，對先前含imatinib 的治療有抗藥性或無耐受性的成人。亦適用於患有費城染色體陽性急性淋巴性白血病，且對 先前含 imatinib 的治療有抗藥性或無耐受性的成人。
sunitinib malate (Suten)	VEGFR-1 VEGFR-2 VEGFR-3 PDGFR- $\alpha$ PDGFR- $\beta$ KIT CSF-1R	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) 。
erlotinib (Tarceva)	EGFR	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。
nilotinib (Tasigna)	Abl KIT	治療慢性期及加速期費城染色體 (Philadelphia chromosome) 陽性的慢性骨髓性白血病 (CML) 成年患者，且該患者至少有過一次對先前的治療 (包括imatinib) 有阻抗性或耐受性不良的經驗。

病理診斷很快地將之歸入以下四類之一：

- 第一類的是沒標靶的癌症。絕大多數的癌症屬於這一種，例如「小細胞肺癌」。
- 第二類的癌症是「有些患者的癌症有標靶，但有些患者的癌症沒有標靶」，例如「非小細胞肺

癌」。因此，病人若要知道自己得的癌症有無標靶，就必須去作分子檢測了。

- 第三類的癌症是「幾乎所有這類的癌都有標靶」，例如「慢性骨髓性白血病」，也就是我先講的「慢性血癌」。只要診斷出來，二話不

說，就開始用標靶藥物吧！

- 第四類的癌症是「很多這類的癌都有標靶，但有些患者有抗藥性，有些患者則沒有抗藥性。」，例如「大腸直腸癌」。病人若要知道自己得的癌症有無抗藥性，只好去作分子檢測了。

目前屬於上述第三類的癌症不多，但每年陸續增加中。因此，得到第一類癌症的病人不用氣餒，可能過一段時間就被歸入第三類了。屬於上述第二及第四類的癌症，則記得要作分子檢測。否則不是錯過了治療機會，就是在使用安慰劑。

簡：目前到底有幾個「癌症標靶藥物」？衛生署核可的有幾個？

曾：在研發中的癌症標靶藥物有上百個，但絕大多數不會成功。如果我們只看已上市或即將上市的，大概有30個藥品被稱為「癌症標靶藥物」。依我的嚴格標準，其中還有好幾個不算是真正的「標靶藥物」。如果把這30個藥品來分的話，大概可以分成四類：

- 第一類是真正的「標靶藥物」如「基立克」、「艾瑞莎」、「得舒緩」、「賀癌平」、「爾必得舒」、「泰息安（Tasigna）」和「柏萊（Sprycel）」（表二）。
- 第二類是「新血管抑制劑」如「癌思停」和「蕾莎瓦」。製造商都宣稱這些藥為「標靶藥物」，但其實它們所攻擊的目標是正常的血管。由於癌組織比正常組織有更高密度的血管，因此這些藥對癌組織的傷害會超過它們對正常組織的傷害。如果這種差異也算的話，這些藥勉強也可稱為「標靶藥物」。
- 第三類則是以上兩者兼顧的藥品，例如「舒癌特（表二）用在「胃腸基質瘤」時是攻擊突變型KIT的「標靶藥物」，用在腎細胞癌時則為「新血管抑制劑」。

- 第四類藥物所攻擊的目標出現在癌細胞和正常的細胞。因此這些是無辨識敵我能力的藥品。例如「莫須瘤（Mabthera）」攻擊B細胞淋巴瘤的CD20，也攻擊正常B細胞的CD20。「萬科（Valcate）」攻擊多發性骨髓瘤之蛋白質分解酶（proteasome），也攻擊所有細胞之蛋白質分解酶。其實多年來我們常使用的化療藥物，也是這種無敵我辨識能力的藥品。只不過沒冠上這麼時髦的名稱罷了。

簡：最後一個問題，有沒有便宜的「癌症標靶藥物」？

曾：目前科學家在翻箱倒櫃，找老藥新用。目前看來糖尿病用藥「甲福明（metformin）」，有可能也是「癌症標靶藥物」。若證明如此的話，那就太便宜了。

簡：謝謝您對「癌症標靶藥物及標靶療法」的說明。

曾：謝謝！