

從標靶藥物看癌症的標靶

曾嶽元

前言

傳統的癌症放射線療法常因造成廣泛性的組織破壞，而讓病人承受極大的副作用。然而現今科技的進步，各種電療的「刀」已被研發出來，減少正常組織受到波及。同樣地，傳統的癌症化學藥物也因常造成廣泛性的細胞傷害，而讓病人承受極大的痛苦。由於科技的進步，各種癌症標靶藥物如雨後春筍般出現。標靶藥物因為鎖定癌細胞，所以副作用自然就比化療為低了。

固然科技進步的成果可為癌症病人帶來極大的好處。但是錯用或濫用標靶藥物，對病人並沒有任何好處。理想的用藥方法應該是，在使用標靶藥物前先確定癌細胞有此標靶，而且沒有抗藥因子的存在。這個目的不難達成，因為現今各大醫院的分子醫學實驗室，都可檢驗癌症標靶和抗藥因子。近年來，藥廠在研發標靶藥物時，也同時推出搭配的「伴同性體外診斷醫療器材」，以方便醫師在開立處方前可先偵測癌細胞有無對應的標靶。不過，有些癌症尚無已知的標靶，所以想驗都沒得驗；相反地，有些癌症則是一定有標靶的存在，所以連驗都

不必驗。這些複雜的情況令人混淆，因此本文為此作一說明，以釐清基本概念。

癌症之標靶

首先我們來看正常細胞的生長及複製的過程。簡單地說，當正常細胞所處之環境中有「生長因子」增加時，細胞膜上的「受體」如EGFR、HER2、KIT等可接受到外界的訊息；接著「訊息傳遞網絡」的蛋白質如PI3K、KRAS、BRAF、ABL等，能將「受體」所接收到的訊息傳導至細胞核；然後核內的「轉錄因子」如MYC等則會活化相關的基因，於是DNA製造產物讓細胞複製。此外，細胞也能讓分泌生長因子如VEGF等，來促進血管的新生，讓細胞持續生長時可獲得養分及氧氣的供應。

正常細胞之生長調節機制有良好的控制，因此上述之過程可讓器官組織獲得適量的細胞數以汰舊換新。然而，當這生長調節機制失控時，一個小小的細胞會複製個不停，長成一個腫瘤，甚至最後還到處流竄，轉移到全身各處。在此所謂的生長調節機制失控，乃因DNA突變或擴增所致。譬如，九成以上的「慢性骨髓性白血病」（血癌的一種）

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 病理暨檢驗醫學部

電子郵件：jeffbucknell@gmail.com

有ABL的突變；肺腺癌約一半有EGFR的突變；「胃腸基質瘤」約七成有KIT的突變；乳癌不到三成有HER2的擴增、約四分之一有PIK3CA的突變。九成以上的胰臟癌和三成多的大腸直腸癌有KRAS突變；BRAF的突變常見於皮膚的黑色素瘤和甲狀腺的乳突癌，偶爾也出現於大腸直腸癌（5%）和肺癌（1%至3%）。上述所指之失控的分子（亦即突變或擴增的蛋白質），因為能讓癌細胞不斷地複製，所以是我們治療癌症時首要的打擊目標。從治療的觀點來看，所謂的癌症標靶指的就是這些失控的蛋白質分子。

突變而失控的蛋白質分子固然是驅動癌細胞複製的原動力，但癌細胞的生長還是需要各種蛋白質分子的參與。其中大多數是正常的蛋白質分子，因為這些蛋白質分子本來就是正常細胞的生長和複製所需。譬如說，乳腺細胞的細胞膜上有雌激素受體，因此女性荷爾蒙刺激此受體後，能驅動細胞的複製。由於此現象也發生在50%至60%的乳癌，所以雌激素受體也可以是治療某些乳癌時鎖定的標靶。

以上所述之癌症標靶都屬於「預測性的生物標記（predictive biomarkers）」。

亦即對於「預測性的生物標記」陰性之癌症，我們不應給予相對應之無效藥物，免得病人得不到療效卻蒙受藥物的副作用。至於癌細胞有無此「預測性的生物標記」，就必須靠分子檢驗了。

正面迎擊的標靶藥物

從治療的觀點來看，如果有藥物能抑制這些癌症標靶的話，我們就有可能治療癌症。在上個世紀

末，科學家秉著這個觀念成功地研發了治療癌症的新藥。首先研發出來的是小分子的化學藥物「基立克（Glivec）」，此藥可以塞進KIT和ABL的蛋白質裡，讓發飆的突變蛋白質故障而失去功能。於是細胞核不再收到訊息，所以癌細胞停止複製。因為「基立克」可攻擊ABL這個標靶，所以可用於治療「慢性骨髓性白血病」；又因為「基立克」可攻擊KIT這個標靶，所以可用於治療「胃腸基質瘤」。除了小分子的化學藥物，科學家也研發了單株抗體來攻擊位於癌細胞表面失控的受體，例如「賀癌平（Herceptin）」可攻擊HER2受體，因此「賀癌平」可作為治療乳癌的「標靶藥物」。由於「基立克」和「賀癌平」這兩種藥品在治療癌症方面大放光彩，打響了癌症標靶藥物的名聲。此後，百家爭鳴，目前在研發中的癌症標靶藥物有上百個，已上市或即將上市的大概也有30個。這些癌症標靶藥物中有些是真正攻擊癌細胞失控的分子，其中單株抗體藥物以攻擊EGFR的「爾必得舒（Erbix）」為代表。至於小分子藥物則包括攻擊EGFR的「艾瑞莎（Iressa）」和「得舒緩（Tarceva）」，以及攻擊BRAF的「日沛樂（Zelboraf）」。

由於乳癌中不到三成的案例有異常的HER2，因此在用「賀癌平」治療乳癌前，我們應先確定癌細胞有這個標靶（亦即擴增的HER2）。不然，我們不只是浪費健保資源，還給予病人無效的治療。同樣地，肺腺癌約一半有EGFR的突變，因此在用「艾瑞莎」治療肺癌前，我們應先確定癌細胞有這個標靶（亦即突變的EGFR）。的確，這兩種藥在做臨床試驗時，也是針對有標靶的癌症病人投藥，才證實有真正的療效。最近上市的「截克瘤（Xalkori）」是針對有ALK或ROS1突變（此乃轉位造成的基因異常）之非小細胞肺癌的標靶藥物。由於此基因的突

變發生率非常低（低於7%），所以使用此藥前必須檢測癌細胞有無*ALK*的突變。此外，另一新問世的標靶藥物「日沛樂」因為可緊緊地插入*BRAF*激酶的ATP結合位置而抑制其功能，所以「日沛樂」可用於有*BRAF*突變之黑色素瘤。顯然，在使用「日沛樂」前，我們也應檢測癌細胞是否帶有這個標靶（亦即突變的*BRAF*）。

與上述情況相反的是，當標靶（亦即可被藥物攻擊突變的突變蛋白質分子）的出現率遠大於50%時，我們可以想像，在臨床試驗中即便投藥不限於有標靶的癌症病人，在統計學上也有可能證實其療效。譬如，約九成之偶發性「胃腸基質瘤」有*KIT*或*PDGFRA*的突變，而九成以上的「慢性骨髓性白血病」有*ABL*的突變。由於這些突變的蛋白質分子都可被「基立克」抑制，因此「基立克」的臨床試驗不以分子檢測篩檢病人，也可證實「基立克」的神奇療效（當年問世時此藥被稱為「魔彈」）。

在使用標靶藥物時，我們不只需要檢驗癌細胞有無標靶（除了「胃腸基質瘤」和「慢性骨髓性白血病」外），還需要排除癌細胞是否帶有抗藥因子。一個最顯著的例子就是大腸直腸癌。我們知道大約三成多的大腸直腸癌有*KRAS*突變，而突變的*KRAS*正好是「爾必得舒」的抗藥因子。因此，「爾必得舒」不能用於有*KRAS*突變的大腸直腸癌。同樣地，「基立克」不能用於有*ABL*基因帶有T315I突變的「慢性骨髓性白血病」；「艾瑞莎」不能用於*EGFR*基因帶有T790M突變的肺癌；「截克瘤」不能用於*ROS1*基因帶有G2032R突變的肺癌。所以分子檢驗在癌症標靶治療上肩負雙重的把關角色。

旁敲側擊的標靶藥物

在治療癌症的策略上，除了直接攻擊癌細胞中失控的分子外，還有一個策略，那就是干擾癌細胞的生長。我們都知道組織的生長需要血管來供應養分，在沒有血液的供應下，癌組織無法生長超過0.2公分大小，因此攻擊血管的新生不失為治療癌症的一種方法。這類的癌症標靶藥物包括用於肺癌、乳癌、大腸直腸癌和惡性膠質神經瘤的「癌思停（Bevacizumab）」、用於腎癌和神經內分泌瘤的「舒癌特（Sunitinib）」、以及用於肝癌和腎癌的「蕾莎瓦（Sorafenib）」。

除了從外面抑制血管新生外，還可從細胞裡面干擾細胞的生長。我們知道當細胞得到足夠的能量（ATP）和營養（白胺酸）時，它就會啟動轉譯作用（translation）製造蛋白質讓細胞生長。在這個機轉中偵測ATP和白胺酸，並啟動轉譯作用的樞紐就是mTOR分子。因此，攻擊mTOR也是治療癌症的一種策略。目前mTOR抑制劑「癌伏妥（Afinitor）」即是以此機轉用於治療乳癌、腎癌和神經內分泌瘤。

另外還有一種「旁敲側擊的標靶藥物」，這類藥物並未干擾細胞的生長，因為它們並無此機轉。基本上，它們比較像騷擾癌細胞的標靶藥物。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（Velcade）」攻擊多發性骨髓瘤之蛋白質分解酶（proteasome），也攻擊所有正常細胞之蛋白質分解酶。這類的標靶藥物不分敵我地攻擊細胞，就是假設「若能傷敵一千的話，即便自損三百，也算賺到了」。想想看，海關的安檢不就是這樣阻止恐怖

份子的嗎？

對於以上三種「旁敲側擊的標靶藥物」，我們顯然沒有可供檢驗的標靶可用，因為正常的細胞或組織裡就已經有被攻擊的對象存在。因此，在臨床上當我們以「癌思停」治療大腸直腸癌、「舒癌特」治療腎癌、「蕾莎瓦」治療肝癌、或以「癌伏妥」治療神經內分泌瘤的時候，都不需要做分子檢驗。不過這個「豁免權」似乎有點讓人覺得不公平，因為「正面迎擊的標靶藥物」幾乎都要驗標靶，例如使用「賀癌平」需要驗*HER2*、「艾瑞莎」要驗*EGFR*、「日沛樂」要驗*BRAF*，為什麼「旁敲側擊的標靶藥物」竟然可免除分子檢驗？因此，一些認真的學者覺得，既然「蕾莎瓦」攻擊*RAF*、「癌伏妥」攻擊*mTOR*，那麼*RAF*和*mTOR*路徑的異常必然和此藥效有關。然而，研究指出，肝癌不必然有異常的*RAF*路徑；而*mTOR*上游的*PI3K*或*PTEN*是否有異常也和「癌伏妥」的療效沒關係。譬如，即有專家（Hortobagyi）指出，有單一基因（*PIK3CA*、*PTEN*、*FGFR1/2*、*CCND1*）異常之乳癌病人中，76名使用「癌伏妥」，35名使用「安慰劑」，前者之「無病存活」中位數為214天，後者為77天（ $HR = 0.26$ ； $95\% CI = 0.16-0.43$ ）。此四基因皆無異常之乳癌病人中，43名使用「癌伏妥」，18名使用「安慰劑」，前者之「無病存活」中位數為356天，後者為203天（ $HR = 0.24$ ； $95\% CI = 0.11-0.54$ ）。顯然，乳癌病人在使用「癌伏妥」之前並不需要檢驗癌細胞是否有*PIK3CA*突變或*PTEN*佚失。其實這並不令人意外，因為「癌伏妥」本來就是透過抑制*mTOR*來干擾細胞生長的。硬是要把「癌伏妥」的功力擴大到*mTOR*的上游分子（*PI3K*和*PTEN*），那真的是期望太高了。

標靶檢驗面對的驗證問題

當我們將「癌症標靶」視為依據以作為癌症病人可否接受標靶藥物之前，我們必須要問一個問題：擬檢驗的「癌症標靶」是否已通過臨床驗證（clinical validation）成為「預測性的生物標記」了？此議題的嚴肅性不亞於「擬上市的標靶藥物是否已通過臨床試驗而成為癌症的治療藥了？」。

驗證「生物標記」是否有「預測性」的方法可以是回溯性的設計（retrospective design），也可以是前瞻性的設計（prospective design）。這裡所謂的「回溯性的設計」指的是，將前瞻性的臨床試驗作回溯性的分析，亦即「回溯之前瞻性（retrospective-retrospective）」研究。譬如，「cetuximab和panitumumab只對*KRAS*無突變的晚期大腸直腸癌有效」，此一結論即是以此研究法獲得的。

至於前瞻性的設計則有多種。例如證明「trastuzumab對*HER2*陽性之乳癌有療效」，所採用的方法即為「濃縮性設計（enrichment design）」；至於目前開始收案以「比較erlotinib和pemetrexed對*EGFR*野生型之肺癌的療效」的臨床試驗（NCT01565538），所採用的方法則為「依指標治療之設計（treatment-by-marker interaction design）」；另外，杜克大學Potti及Nevins於2008年發表之乳癌研究「根據基因體標籤（genomic signature）選擇初步化療」，所採用的方法為「依指標治療之設計（treatment-by-marker interaction design）」。

各種驗證方法有其優缺點，研究者需視其面對之疾病的盛行率及標記的陽性率採用可行的方法。基本上，我們不能將未驗證的「生物標記」用於病人，正如同不能將未證實的藥品用於病人一樣。總之，癌症病人可否使用標靶藥物，完全得依據臨床試驗而定；未經驗證前，不能以「生物標記」作為用藥的憑據。

結語

從「是否需要做分子檢驗來偵測癌症標靶」這個觀點來看的話，我們可以將現況分成下列四種：

- 第一種情況是「有些患者的癌症有標靶，但有些患者的癌症沒有標靶」，因此，病人若要知道自己得的癌症有無標靶藥物可用，就必須去做分子檢測了。例如「非小細胞肺癌」需驗出有*EGFR*突變才可用「艾瑞莎」；「黑色素瘤」需驗出有*BRAF*突變才可用「日沛樂」；「乳癌」需驗出有*HER2*擴增才可用「賀癌平」；非小細胞肺癌需驗出有*ALK*轉位才可用「截克瘤」。
- 第二種情況是「大部份這類的癌症都有標靶」，因此不必做分子檢驗就可使用標靶藥物。屬於這類的癌症有「慢性骨髓性白血病」或「胃腸基質瘤」。
- 第三種情況是「雖然大部份這類的癌症都有標靶，但其中一部份另有抗藥性突變」，因此必須做分子檢驗以排除抗藥性的可能性。例如「大腸直腸癌」的病人，需要證明沒有*KRAS*的突變才能使用「爾必得舒」。
- 第四種情況是以「攻擊正常分子」來治療癌症，所以檢驗標靶並無意義。例如以「舒癌特」治療

「腎細胞癌」、以「蕾莎瓦」治療「肝癌」、以「癌思停」治療「大腸直腸癌」、以「癌伏妥」治療「乳癌」、以「莫須瘤」治療「B細胞淋巴瘤」、或以「萬科」治療「多發性骨髓瘤」等。

上述第一和第三類的癌症在使用癌症標靶藥物前，需先做分子檢驗來評估「預測性的生物標記」；而目前第二和第四類的癌症則沒有分子檢驗可做，但是將來如果發現有抗藥因子時，則需做分子檢驗來排除不適用的病人。

