

◎ 潘思樺

# 聞癌再也不色變—— 癌症的 標靶藥物治療

標靶藥物治療已成為一種正規的癌症治療策略，雖然並非所有的癌症都有合適的藥物可供使用，但這類型癌症治療策略著實帶給癌友更多的選擇與希望。

「標靶藥物治療」是為了能有效抑制癌細胞生長，並減輕病患產生的副作用，所發展出的新型癌症治療模式。

癌症一直是全球十大死亡原因中名列前茅的佼佼者，根據 2018 年 Cancer Statistic 的統計資料，全球每年約有 140 萬的癌症新增病例，平均每 488 位男性及 606 位女性就有 1 位診斷為癌症病患。因此，癌症治療一直是生醫領域中一項刻不容緩的研究議題。

過去臨床上對於癌症的治療多採行外科手術、放射治療或化學治療等方式。這些方法雖然能有效抑制癌細胞生長與擴散，但也會對體內正常的細胞造成影響，是以患者常會伴隨許多副作用，如嘔吐、禿髮、倦態、出血、感染、貧血等症狀，不僅對病患的生理及心理造成了很大的創傷，嚴重時會影響到患者的治療效果。科學家們投入許多心力，希望找出有效抑制癌細胞生長，又能減輕病患產生副作用的新型癌症治療策略，而「標靶藥物治療」就是在這樣的前提下發展出的一種癌症治療模式。

## 何謂標靶藥物治療

相信大家一定十分好奇，到底什麼是「標靶藥物治療」？它和傳統的化學治療或放射治療又有什麼不同呢？

其實標靶藥物治療的概念就像是小時候玩的「射飛鏢」遊戲，我們希望以「正中紅心」的方式把癌細胞加以毒殺，而不影響到正常細胞的生長。這樣的概念是在 1970 年代由美國哈佛大學醫學院及波士頓兒童醫院的 Dr. Folkman 所提出。Dr. Folkman 透過研究發現腫瘤成長的過程中，往往會因為缺氧而使得癌細胞無法存活，

這時癌細胞必須依賴血管新生的作用，由外界提供充足的養分而加以生長。

Dr. Folkman 認為若能有效抑制腫瘤產生新生血管，或許就能夠「餓死癌細胞」，進而達到抑制腫瘤生長的效果。有別於傳統的化學治療或放射治療，這樣的治療策略主要以癌細胞的特徵作為「標靶」量身訂「治」，對正常細胞的影響較小，也較能減緩副作用的發生，因而開啟了「標靶藥物治療」相關研究的蓬勃發展。

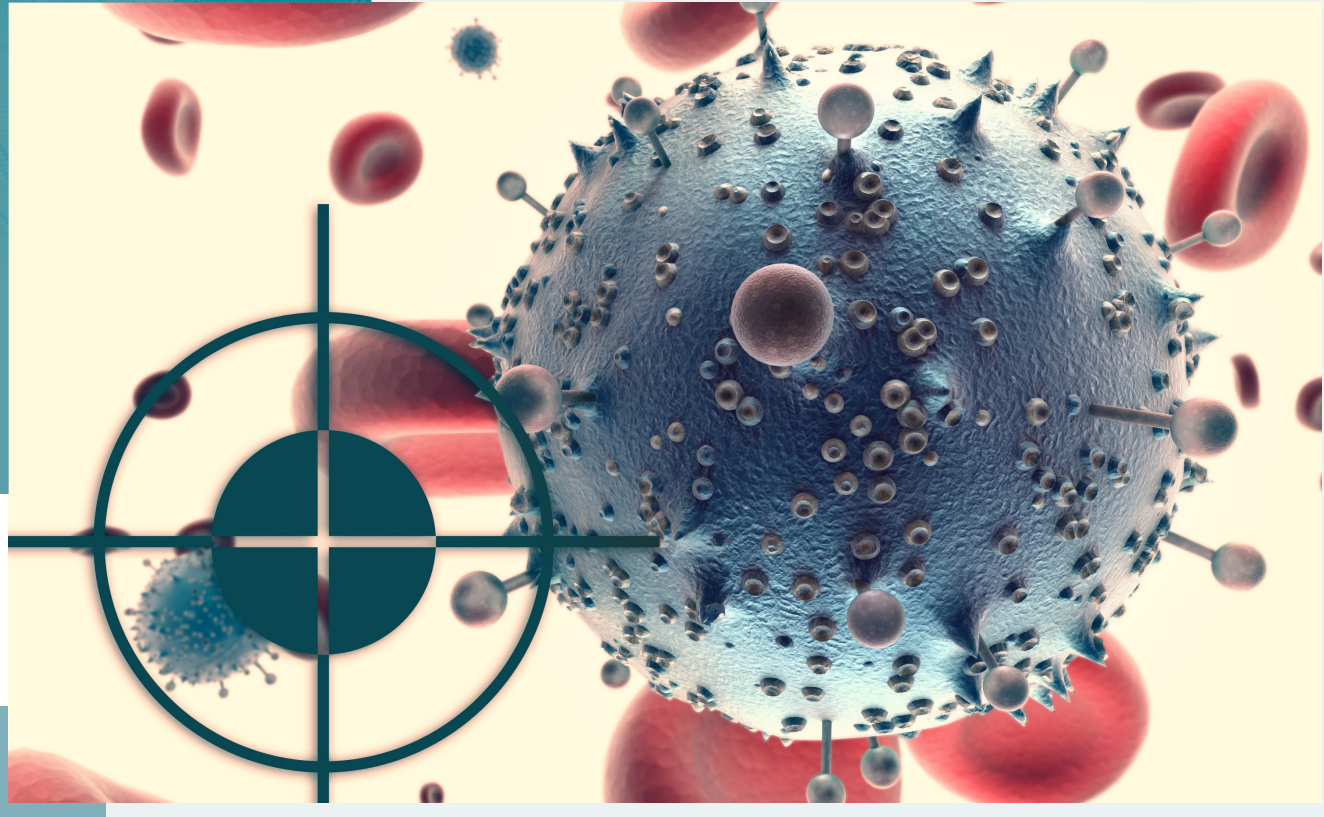
## 標靶藥物治療的主要作用方式

隨著分子生物科技的演進，目前有愈來愈多的癌症特異性因子被揭露。針對這些標靶因子也開發出許多的新型治療用標靶藥物，大致可區分為蛋白（抗體）藥物及小分子藥物兩大類別，其中已有許多藥物進入臨床實用階段，用以治療各種不同的癌症。分析這些藥物的主要作用機轉，可發現其作用方式大致有以下幾種類別。

**阻斷訊息傳遞路徑的小分子抑制劑**  
研究顯示，癌細胞會因為某些蛋白酶活性的不正常表現，使其細胞中的訊息傳遞路徑不斷活化，致使癌細胞不正常地持續增生。針對這些蛋白酶，目前已開發出許多小分子抑制劑，透過抑制這類型蛋白酶的活性，進而阻斷其下游的訊息傳遞路徑，就像打仗時把敵人的傳令兵攔截一般，以達到抑制腫瘤細胞生長與擴散的主要目的。

這種作用類別的代表性標靶藥物包括治療非小細胞肺癌的表皮生長因子受體酪胺酸酶抑制劑、治療慢性骨髓性白血病與腸胃道間質腫瘤的酪胺酸激酶抑制劑、

以癌細胞的特徵作為「標靶」量身訂「治」，對正常細胞的影響較小，也較能減緩副作用的發生。



所謂「標靶」，是指以瞄準「癌細胞特有特徵來抑制腫瘤增殖、分裂、轉移和血管新生有關的分子」，以達到有效率地壓抑或消滅癌細胞的目的。（圖片來源：種子發）

治療乳癌與轉移性腎細胞癌的 mTOR 抑制劑，以及針對 BRAF、ALK 的抑制劑等。

**細胞表面接受體（或抗原）的抗體藥劑** 文獻指出，細胞膜表面接受體或抗原蛋白的不正常表現，可能與癌症的形成有關。因此，部分的藥物開發著眼於利用單株抗體來辨識這些細胞表面不正常表現的標的蛋白，透過破壞這些蛋白質的功能與其下游的訊息傳遞，達到毒殺腫瘤細胞的最終目的。

像是 Rituximab 就是一種 anti-CD20 的單株抗體，常用於治療非何杰金氏淋巴瘤與 B 細胞淋巴瘤；Alemtuzumab 是一種 anti-CD52 的單株抗體，多用以治療慢性 B 細胞淋巴瘤性白血病；Trastuzumab 是 Her2 / Neu 的抗體，常用於乳癌的治療使用；治療大腸直腸癌的 Cetuximab 是 EGFR 的抗體，能透過影響 EGFR 下游的訊息傳遞而阻斷癌細胞的生長。

另外，研究人員常利用這類型的抗體與藥物結合形成一個複合體。原理是先透過抗體辨識癌細胞，進一步以藥物產生毒性殺死癌細胞。Brentuximab 就是透過抗體辨識 CD30 表現型的腫瘤細胞，進而以抗腫瘤藥物作用使癌細胞產生細胞凋亡的現象。

**抗血管新生藥劑** 1970 年代，Dr. Folkman 透過研究發現腫瘤細胞會藉著分泌一些血管新生因子，促使癌細胞附近的內皮細胞製造新生血管，進而提供癌細胞生長所需的養分，並可促進其轉移。也因此 Dr. Folkman 認為，若能有效抑制這些新生血管的形成，可有效促使這些癌細胞走向凋亡的路徑，許多抗血管新生藥劑也因而應用於癌症的治療。

Bevacizumab、Sorafenib、Sunitinib 等藥物，就是藉由抑制血管內皮生長因子，使得腫瘤細胞因無法產生新生血管而達到餓死細胞的主要目的。

**蛋白質崩解體抑制劑** 這類型的藥物是較為新型的標靶治療用藥，主要是合成的蛋白酶體抑制劑。像是用於延緩、停止及治療多發性骨髓瘤和被套細胞淋巴瘤惡化情況的 **Bortezomib**，就是一種 S26 蛋白酶體的可逆性抑制劑，它透過瓦解細胞內的環境穩定機制而導致細胞死亡。另外，**Carfilzomib** 是透過抑制血液與組織的蛋白酶體活性，進而延遲多發性骨髓瘤、血液與實體腫瘤的生長。

**抗癌免疫調節劑** 近幾年，免疫反應是癌症研究中一項熱門的討論議題。研究發現癌細胞可透過一些免疫抑制因子，像是 **CTLA-4**、**PD-1** 等來規避身體免疫細胞的機制，使得腫瘤得以形成。近年來許多科學家開始嘗試透過不同的方式刺激免疫系統的活化，幫助免疫系統辨識和清除癌細胞。

像是作用在 **CTLA-4** 的 **ipilimumab**，作用在 **PD-1** 的 **nivolumab**、**pembrolizumab**，以及作用在 **PD-L1** 的 **atezolumab**、**durvalumab**、**avelumab** 等，就是經由阻斷 **B7 / CTLA-4** 或 **PD-1 / PD-L1** 的結合，使體內的 T 細胞活化進而清除癌細胞。另外，像是 **lenalidomide** 與 **pomalidomide** 也屬於這種類別的抗癌免疫調節劑。

上述標靶藥物的主要型態看似不多，鎖定的因子和作用的機轉其實非常多樣且複雜。它們各自有一定的療效，科學家目前朝向結合不同型態和機制的藥物著手，希望能從更多面向來打擊腫瘤的生長與擴散。

## 標靶藥物治療的小迷思

雖然標靶藥物治療能有效提高治療的效益，延緩癌症的惡化，並使病患保有較好的生活品質，但標靶藥物並非萬靈神丹，仍有許多

使用限制與不足之處，這些便成為臨床上常見的幾個迷思。

### 是否所有的癌症都可以使用標靶藥物治療

由於標靶藥物治療的使用前提，是需要癌細胞帶有特定的基因變異或標記才能使其有用武之地，因此目前並不是所有的癌症都有適合的標靶藥物可供治療使用。此外，相同的癌症若患者不具有該特定的標靶因子，也一樣無法利用這種治療策略。建議患者在治療前應充分與醫護人員溝通，透過物理性的檢查、病理組織報告、病史詢問，以及癌症基因套組檢測等不同方式，評估患者是否適合進行標靶藥物治療，或應採行其他的癌症治療模式。

### 標靶藥物沒有副作用

就像射飛鏢一樣，標靶治療講求的是「正中紅心」，是以常讓人誤以為使用標靶藥物應該不會有副作用，但事實並非如此。雖然相較於化學治療，標靶藥物較能區分出正常細胞與癌細胞的差異，但在作用上仍不免會波及正常細胞，進而造成副作用的產生。

一般常見的副作用包括腸胃道與皮膚毒性、皮疹、痤瘡、毛囊炎、手足症候群、甲溝炎、口腔黏膜破損、腹瀉、噁心、嘔吐、高血壓、出血，水腫、代謝相關等問題，這些副作用的發生也會間接與藥物療效有關。因此，標靶藥物治療並非完全沒有副作用，只是相較於化學或放射治療，使用標靶治療的癌症病患能有較好的生活品質。

### 標靶藥物只可在手術或化療之後才能使用

對於固態腫瘤而言，透過手術清除癌細胞，再搭配化學治療以消除殘餘的癌細胞，仍是目前最廣為使用的治療模式。但對於一些血癌或嚴重轉移無法以手術切除的癌症而言，仍可選擇以標靶治療做為第一線的治療模式。究竟是否

雖然標靶藥物治療能有效提高治療的效益，延緩癌症的惡化，並使病患保有較好的生活品質，但仍有許多使用限制與不足之處。



要使用標靶藥物治療，以及何時開始使用，都有待病人與醫護人員做審慎的評估與充分的溝通。

**使用標靶治療後癌症再也不會復發嗎** 標靶藥物治療最常遇到的瓶頸，就是患者往往在使用藥物治療 8 ~ 10 個月後容易產生抗藥性，因此並非使用標靶藥物治療後，癌症就再也不會復發。目前學術上對於抗藥性產生的機轉已有一定的了解，當患者遇到這類情況時，可依據其產生抗藥性的原因，進一步由醫師評估是否要更換他種藥物，或需要採行其他的治療策略。

## 標靶藥物治療的營養照顧

除了藥物治療的成效與是否產生抗藥性的議題外，癌症病患如何透過飲食起居吃出抗癌力與好體力，一直都是癌症治療上大家關心的話題。對於施行標靶藥物治療的癌症病患而言，在飲食上並沒有太多的禁忌，原則上儘量選擇新鮮自然的食物，避免攝取加工、醃漬、煙燻和刺激性的食材。同時，每天需均衡攝取五大類食物，尤其含高抗氧化化合物的深綠色或十字花科蔬菜，如花椰菜、菠菜、蘆筍、萵苣，或富含胡蘿蔔素的南瓜、胡蘿蔔、地瓜、番茄、枇杷等更應多加攝取。

由於癌症病患容易因副作用不適而發生體重減輕的狀況，在飲食上建議可以採取少量多餐的形式，讓自己攝取足夠的熱量以維持基本的體重與足夠的體力。另外，因為酒精會影響藥物的療效，而葡萄柚、柚子等水果或果汁也容易與藥物產生交互作用，施行標靶藥物治療的癌症患者應儘量避免飲用或拿來配藥服用。當然，若患者真的無法進食，家屬也可考慮以市售含高蛋白的商業腫瘤營養配方或麩醯胺酸等為病患補充營養。

標靶藥物治療已成為一種正規的癌症治療策略，雖然並非所有的癌症都有合適的藥物可供使用，但這類型癌症治療策略著實帶給癌友更多的選擇與希望。雖然這些藥物並非神奇的萬靈丹，但是對標靶藥物的相關知識了解愈多，愈能以平常心面對療程中可能遇到的種種情況。抗癌的路上或許還有許多的未知等著你我，只要保持好心情，樂觀面對一切，並與醫護人員充分溝通，自能「聞癌再也不色變」。

---

潘思樺

臺灣大學醫學院基因體暨蛋白質醫學研究所

---

