

# 癌症基因與標靶治療

伍美文醫生 Meiwen Wu, MD  
腫瘤放射治療專科 Radiation Oncology  
Seton醫學中心 Seton Medical Center  
加州帝利市 Daly City, CA 94015

2012年9月18日晚上6時到7時  
September 18, 2012, 6:00–7:00pm  
角聲癌症關懷 全美電話教育講座

討論這個專題的目的，是在基因的水平上，

- (1) 瞭解癌症發生的原因，
- (2) 瞭解標靶治療的機制，
- (3) 探討標靶治療的選擇指徵，並且
- (4) 瞭解標靶治療目前的發展。

可能成为癌细胞受攻击的标靶，包括了：

- (1) 癌细胞特殊抗原，
- (2) 癌细胞特殊生长因子受体，
- (3) 肿瘤血管新生相关因子，
- (4) 癌细胞特殊信息传递通道中的各类分子，
- (5) 癌细胞内调控细胞生长周期和消亡的分子，

等等……。

在癌细胞的形成过程中，这些分子标靶由于基因突变，在癌细胞中过度活跃，对癌细胞生命力和侵犯性具有举足轻重的作用。

所以，假如抗癌药物可以对这些分子标靶进行调控，很可能在治疗上达到有的放矢的目的。

人體為甚麼會出現癌細胞？

癌細胞為甚麼能有機會無控制地生長而形成癌症或惡性腫瘤呢？

其中的原因與致癌基因的形成、腫瘤抑制基因的異常、DNA修復基因的失常、以及人體免疫機能的抗癌作用受損有關係。

在任何時間內，一個細胞內只有某些基因具有活動性。當細胞成熟之後，許多基因會永久性地不具活動性。細胞內基因的活動與不活動模式，及其所導致的蛋白質構成，決定了細胞的類型和功能。基因的缺陷、變異，可以通過各種機制導致癌症的產生。

## 癌症与基因的联系

“致癌基因”

“肿瘤抑制基因”

“DNA修复基因”

癌症的发生，可以是致癌基因、肿瘤抑制基因变异、以及DNA修复基因变异等各种因素积累作用的后果。

癌细胞的产生，需要在致癌基因加速活躍的同时，肿瘤抑制基因的抑制失效，才会发生。

## 甚麼是標靶治療（靶向治療）？

標靶治療和癌細胞的基因有密切關係。許多標靶治療的“標靶”，是癌細胞的特異生物分子，這些特異生物分子是由癌細胞的基因決定的。

標靶治療是利用藥物或其他物質，通過干預與腫瘤生長和發展有關的生物分子，阻斷癌症細胞的生長和擴散的一類治療。



## 標靶治療的優越性

癌症標靶治療通過集中針對癌細胞的特異生物分子和細胞變化起作用，最大優點在於治療效果以及因對正常細胞的作用較小而減輕副作用。

## 標靶治療的副作用

癌症標靶治療並不是一點副作用都沒有。分子標靶治療藥物也將正常細胞的與腫瘤的惡化有關的分子當作標靶，而且當作標靶的分子有多種多樣，因此會出現不同於傳統的抗癌藥物的副作用。

## 標靶治療的機制

標靶治療干預癌細胞的分裂增生以及不同的方式散播。根據靶向部位的不同，又可以將腫瘤靶向治療分為二大類，即腫瘤細胞靶向治療和腫瘤血管靶向治療。

另外，還有一類標靶治療能夠直接通過特殊的方式引發“程序性死亡”引起癌細胞的死亡，或者間接地通過刺激免疫系統的識別和破壞癌細胞的功能、產生損害癌細胞的毒性物質等方式導致癌細胞的死亡。

第一個用於癌症標靶治療的生物標靶，是乳腺癌細胞上的雌激素受體。很多乳腺癌的癌細胞具有雌激素受體，其生長離不開雌激素的刺激作用。當雌激素與乳腺癌細胞內的雌激素受體結合時，可以形成一種激素-受體復合體，激活特殊基因的表達，其中包括了癌細胞生長和分化的基因。臨床實踐證明，通過干涉雌激素對於雌激素受體陽性的乳腺癌細胞的刺激作用，可以抑制其生長，是一種有效的治療方法。

## 常用標靶治療藥物舉例

Trastuzumab (Herceptin®) 是一種單克隆抗體，與人類表皮生長因子受體 2 (HER-2) 結合。HER-2 是一種蛋白質受體，在一些乳腺癌細胞和一些其他類型的癌細胞內有高度的表達。Herceptin 用於治療某些類型的乳腺癌。

## 常用標靶治療藥物舉例

[Erlotinib \(Tarceva®\)](#)是一種小分子藥物，抑制表皮生長因子受體(EGFR)，用於治療已經擴散了的非小細胞型肺癌和不適於開刀切除或已經擴散了的胰腺癌。某些肺癌細胞有太多的EGFR，會讓這些細胞生長得更快。Tarceva是阻斷EGFR指示細胞生長的藥，有助於抑制部分肺癌腫瘤，特別是亞裔婦女以及從未吸過煙的病人。

## 常用標靶治療藥物舉例

Cetuximab (Erbitux®)是一種單克隆抗體，用於治療頭頸部鱗狀上皮癌或結腸直腸癌。這種藥物與表皮生長因子受體的外面部分結合，從而抑制受體接受刺激生長的信號，產生對癌細胞的抗增生效果。



## 常用標靶治療藥物舉例

Bevacizumab (Avastin®)是一種單克隆抗體，用於治療成膠質細胞瘤、非小細胞性肺癌、已擴散了的乳腺癌、已擴散了的結腸直腸癌。這種藥物與血管內皮生長因子(VEGF)結合，防止 VEGF對內皮細胞的 VEGF受體起作用，從而阻止新生血管形成。

## 常用標靶治療藥物舉例

Sorafenib (Nexavar®)、Sunitinib (Sutent®)

等標靶治療阻止腫瘤血管的生長(腫瘤血管生成)，用於治療腎癌。

## 常用標靶治療藥物舉例

有些標靶治療協助免疫系統對癌細胞的破壞作用，例如[Rituximab \(Rituxan®\)](#)。

## 常用標靶治療藥物舉例

腫瘤放射免疫標靶治療作為一種系統的特異靶向性的腫瘤治療手段，具有優於放療和化療對腫瘤細胞選擇性殺傷的特點，正受到人們的重視。

## 常用標靶治療藥物舉例

放射免疫標靶治療結合了單克隆抗體的靶向與放射性內照射的強殺傷作用，具有療效好、副作用低的特點。

## 常用標靶治療藥物舉例

放射免疫標靶治療(Radioimmunotherapy,RIT)是以能與腫瘤抗原結合的物質如單克隆抗體(Mab),作為靶向載體,偶聯放射性核素作為“彈頭”(治療劑)的腫瘤治療藥物注入體內,與腫瘤細胞相關抗原特異結合,將產生 $\beta$ 或 $\alpha$ 射線的放射性核素靶向到腫瘤細胞,實現對腫瘤的近距離內照射治療, $\beta$ 射線穿透力強,可到達腫瘤深部,療效可靠。而且,由於腫瘤局部的劑量比其他正常組織劑量高,對腫瘤殺傷而對正常組織損傷較少。

## 常用標靶治療藥物舉例

Tositumomab and 131I-tositumomab

(Bexxar®)、Ibritumomab tiuxetan

(Zevalin®)

是放射免疫標靶治療藥物，專門對特定癌細胞釋放特殊毒性物質的單克隆抗體，用於治療何傑金氏淋巴瘤和非何傑金氏淋巴瘤。

然而，標靶治療的作用受到一定的限制。主要在於癌細胞會對其產生抗藥性。所以，標靶治療最好能夠和其他治療方法並用。



如果癌細胞缺乏了可以讓標靶治療藥物攻擊的“標靶”，標靶藥物就不能對其起作用。

例如，干擾雌激素與乳腺癌細胞內的雌激素受體結合的藥物對很多乳腺癌病人有很好的治療效果，因為這些病人的癌細胞是雌激素受體(ER)或／和孕激素受體(PR)陽性。但是，對ER或PR陰性的乳腺癌細胞，這一類藥物沒有治療效果，醫生不會向病人推薦。

有時，在同一個病人身上會產生一個以上的惡性乳腺腫瘤，有些腫瘤是激素受體陽性而有些腫瘤是受體陰性的現象也會發生。因此，標靶治療的效果不但“因人而異”，也“因腫瘤而異”。

## 如何知道病人是否適合接受標靶治療？

病人是否適合接受標靶治療，取決於病人的癌細胞是否有適合標靶治療藥物攻擊的生物標靶。這是通過對癌細胞的特殊病理檢測決定的。

對於晚期非小細胞性肺癌，有些人使用化療的效果較佳，有些人使用標靶治療的效果較佳。不能一概而論。

## 結束語

我們憧憬，將來會有更多的標靶治療藥物，抗癌效果更強，副作用更少，治癒率更高，病人的生活質量更好，標靶治療癌細胞就象使用精確的定向爆破技術在高樓密集的城區拆除一棟舊樓一樣，舊樓頃刻間倒塌，而周圍的新樓歸然不動，毫髮無損。