

# 癌症基因與個人化治療

## 華語電台講稿

伍美文，腫瘤放射治療醫生  
Seton醫學中心，加州帝利市

2010年7月26日晚上8時到9時

### 討論這個專題的目的：

在基因的水平上，

- 探討癌症發生的原因，
- 瞭解與癌細胞基因有關的治療方法，
- 並理解治療選擇過程的個人化因素。

### 甚麼是基因？

基因是遺傳的生物單位。基因決定一個人的顯性特徵，例如頭髮和眼睛的顏色。基因也決定一些隱形特徵，例如血液中紅細胞的帶氧能力。複雜的生命特徵，例如體力，可以由數個不同的基因加上環境的影響決定的。

基因存在於細胞內染色體中，由一種稱為脫氧核糖核酸(DNA)的生物大分子構成。人類有大約30,000至40,000個基因。基因攜帶著細胞產生特殊蛋白質的指令。這些特殊的蛋白質對細胞乃至對機體的生命過程往往有著決定性的意義。

在製造蛋白的過程中，細胞首先要把儲存在基因內的信息復制到另一種稱為核糖核酸(RNA)的生物大分子，細胞蛋白質的合成機構對

RNA中的信息進行解碼，進而製造特殊的蛋白質。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。

## 甚麼是致癌基因？

對癌症有影響的第一組基因是“致癌基因”。

有些基因參與正常細胞的生長，它們發生了變異會變成致癌基因。致癌基因可以導致或有利於癌細胞的生長。成為致癌基因的基因變異可以是遺傳的，也可以是由致癌物質或環境引起。

由於癌症的發生通常必須有數個基因變異的發生，而基因變異是隨著時間的推移而積纍的，一個人的患癌機會隨著年齡的增長而增加。例如，一個75歲的人比之一個25歲的人患結腸癌的機會，要高於100倍。現代的人比起50或100年前的人壽命更長，所以現代人接觸導致基因變異的致癌環境因素的時間也長一些。

## 致癌基因如何致癌？

致癌基因通過以某些形式的存在，和／或以過度的活躍性，刺激癌細胞的發展。

當致癌基因在正常細胞內產生時，可以對細胞發出指令，製造出一些特殊的蛋白質，這些蛋白質可以刺激細胞過度地生長和分裂。

癌症產生於細胞正常生長的失控。在正常的機體組織，新生細胞

的生成和老化細胞的死亡的速度保持著一種平衡狀態。在癌症的情況下，這種平衡被打破了。這種失衡可以產生於細胞生長的失控，也可以產生於細胞“程序性死亡”能力的缺失。

## 甚麼是細胞“程序性死亡”(apoptosis)?

細胞“程序性死亡”(apoptosis)，也稱“細胞自殺”，指的是一種老化或受了損害的細胞正常地“自我瓦解”的機制。

## 甚麼是腫瘤抑制基因?

對癌症有影響的第二組基因是“腫瘤抑制基因”。腫瘤抑制基因是正常的基因，失去其作用會導致癌症的發生。也即是說，如果一對腫瘤抑制基因在一個細胞內缺失，或因變異而成為非活動性，它們的失態可能會使癌症發生。帶有高幾率患癌遺傳的個體往往在出生時就帶有腫瘤抑制基因的缺陷。

有一種特殊的腫瘤抑制基因攜帶製造p53蛋白質的指令。P53能夠引發細胞的程序性死亡。當細胞內的某些DNA基因結構受到損害時，會無控制地生長和分裂。在這種情況下，p53蛋白質能起到抑制細胞生長和分裂的作用。如果受損害的細胞不能修復，p53蛋白質可以引發細胞的程序性死亡，從而防止了基因受損細胞失控性地生長。

## 甚麼是“DNA修復基因”?

對癌症有影響的第三類基因是“DNA修復基因”。DNA修復基因攜帶特殊的指令，指導一類蛋白質的製造。這類蛋白質具有DNA修復

功能，它們的正常功能可以避免細胞將受損後不正常的DNA在生長分裂過程中復制到下一代的基因中，從而避免了癌細胞的產生。

DNA修復基因的變異會導致受損基因修復失敗，引起續發變異的積累。有些家族遺傳的癌症與DNA修復基因的缺陷有關。

## 基因變異——癌症發生的原因

如上所述，癌症的發生，可以是致癌基因、腫瘤抑制基因變異、以及DNA修復基因變異等各種因素積累作用的後果。

例如，腸癌可以起始於腫瘤抑制基因的缺陷，從而引發細胞的過度增生。細胞過度增生過程中，會給其他基因變異增加了機會，包括了DNA修復基因、腫瘤抑制基因、和許多其他與生長有關的基因。隨著時間的推移，基因變異導致的細胞缺陷會產生惡性的腫瘤細胞。

癌細胞的產生，需要在致癌基因加速活躍的同時，腫瘤抑制基因的抑制失效，才會發生。

癌症的發生，除了癌細胞內部的生物分子變化之外，與腫瘤周圍的生物環境變化也有很大關係。細胞的表面有一些特殊蛋白質受體，這些受體的正常作用是和細胞周圍其他細胞發生聯繫使生長受到限制和調節。癌細胞的表面缺失了這些受體，從而恣意無控制地生長。癌細胞還會產生一些細胞分裂因子和蛋白酶影響周圍的細胞，破壞組織的基底膜和基質，使癌細胞有機會隨著淋巴循環和血液循環轉移。

## 引起基因變異的因素

化學物質（例如烟草）、放射線、病毒、以及遺傳因素，都可以

通過改變細胞的基因引發癌症。

化學物質和放射線通過損害基因的結構產生基因變異。

病毒通過把自身的基因傳送進入細胞的基因產生基因變異。

遺傳將易於產生癌細胞的不正常基因傳給下一代。

## 甚麼是基因治療？

人類對基因研究的水平，已經達到了尋求通過改變人體基因物質而治療或預防疾病（包括癌症）的階段。

基因治療包括將基因物質（DNA或者RNA）引入人體細胞，達到治療效果。基因治療目前還是處於人體臨床實驗性階段。

基因治療通常被視為標靶治療的一部分，因為它們針對特殊癌細胞生長因子起作用。

## 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。由於科學家通常把這一類生物分子稱為“分子標靶”，癌症的標靶治療有時也被稱為“分子標靶藥物”、“分子標靶治療”，或其他類似的名稱。

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，對比起其他類型的治療，例如化療和放療，可以會更有效，對正常細胞的毒性作用會更少。正可謂“有的放矢”。

有許多癌症標靶治療已經被美國食物藥物管理局批准用於特定類型癌症的治療。其他則仍然在臨床試驗階段（人體實驗），還有更多的是在臨床前的試驗過程（動物試驗）。

癌症標靶治療的單獨使用、與其他標靶治療的結合使用、與其他類型的治療方法的結合使用（例如化療），都在探索和研究之中。

## 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。癌細胞的分裂、移動、對特定外界刺激的反應、以及衰亡，與一些蛋白質有密切關係。這些蛋白質參與癌細胞的信號傳遞通路，形成複雜的系統，控制癌細胞的基本功能和活動。許多標靶治療專門針對的就是這一類的蛋白質。標靶治療通過對癌細胞無控制生長和分裂的信息阻斷，達到停止癌瘤惡化的目的，並且能夠啟動癌細胞的“程序性死亡”過程導致其消亡。

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。

## 標靶治療的“標靶”

標靶治療離不開適合作為治療的生物標靶：與癌細胞的生長和生存有重要聯繫的生物因素，例如癌細胞的特殊基因、特殊蛋白等。

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-受體複合體，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。

有幾種干擾雌激素與乳腺癌細胞內的雌激素受體結合的藥物已經被美國藥物管理局批准使用，其中有些歷時已久。不同的藥物雖然使用的目標一致，但是作用的機制有所不同。例如tamoxifen 和 toremifene (Fareston®)，能與雌激素受體結合，從而阻止了雌激素與雌激素受體的結合。另一種藥物，fulvestrant (Faslodex®)，能與雌激素結合，使其受損，從而減少癌細胞內的雌激素水平。另外有一類標靶治療藥物稱為芳香酶 (aromatase) 抑制劑，專門干擾雌激素對於雌激素受體陽性乳腺癌細胞生長的刺激作用。芳香酶是人體內產生雌激素必需的酶。阻斷了芳香酶的活性即降低了雌激素水平並抑制了需要雌激素的乳腺癌細胞的生長。芳香酶抑制劑主要用於更年期後的病人，因為更年期前病人的卵巢可以產生足夠的芳香酶，使抑制劑失效。已經被美國藥物管理局批准使用的芳香酶抑制劑包括Anastrozole (Arimidex®), exemestane (Aromasin®)，和letrozole (Femara®)。

## 其他標靶治療藥物舉例

有些標靶治療藥物稱為信號傳遞抑制劑，作用是阻斷特殊的酶和生長因子受體的作用（這些酶和生長因子參與癌細胞的增生）。

**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，具有酪氨酸激酶活性，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。這種藥物的作用機制還未完全清楚。但是有一種可能性是通過與 HER-2結合，以遏止HER-2發送促進癌細胞生長的信號。Herceptin還可能有其他效果，例如引發免疫系統對高度表達HER-2腫瘤細胞的攻擊作用。

**Erlotinib (Tarceva®)**是一種小分子藥物，抑制表皮生長因子受體的酪氨酸激酶活性，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。

**Cetuximab (Erbix®)**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。

有些標靶治療通過改變某些蛋白質功能其作用。這些蛋白質負責調節基因表達，並對其他細胞功能起調節作用。

有些標靶治療引發癌細胞的“程序性死亡”。

有一類標靶治療阻止腫瘤血管的生長（腫瘤血管生成）。腫瘤的生長要有良好的血液循環以獲得所需的氧和營養。干擾腫瘤血管生成可以起到抑制腫瘤生長的作用。**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。其他這類藥物還包括了治療腎癌的 **Sorafenib (Nexavar®)**、**Sunitinib (Sutent®)** 等。

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®)**。

有一類標靶治療是專門對特定癌細胞釋放特殊毒性物質的單克隆抗體。例如用於治療某些淋巴瘤的 **Tositumomab and 131I-tositumomab (Bexxar®)**、**Ibritumomab tiuxetan (Zevalin®)**。

癌症疫苗治療和基因治療通常被歸類於標靶治療，因為它們都是針對特定的癌細胞產生作用。

## 標靶治療在癌症治療的地位

在癌細胞有特殊的生物分子標靶可被“攻擊”的情況下，標靶治療為醫生和病人提供了一種更準確的抗癌治療。標靶治療根據病人癌細胞內的獨特生物分子標靶“有的放矢”，使癌症的個人化治療成為可能。

標靶治療比較於化療，對正常細胞有較少的毒性作用，因此對癌細胞的攻擊有更高的選擇性，副作用較少，從而提高了病人的生活質量。

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。

## 關於癌症個人化治療的更多考量

以下是病人和病人家屬經常提到的問題：

“癌症有治嗎？”

“為甚麼患的是同樣的癌症，別人要做化療，而我不用做化療？”

“我看到別人用同樣的藥物，病情沒有多大好轉，而對於我，這種藥物會有效嗎？”

醫生根據甚麼決定癌症的治療方案和計劃？

如果有不同治療選擇，病人應該如何作決定？

下面對以上問題作一些討論。

## 個人化治療的綜合考量

世界上沒有任何病例是一模一樣的。個人化治療，要對病和人兩者兼顧。對病，要針對病症、病情、病況。對人，要掂量年齡、性別、經歷、體質、意願、社會經濟條件等因素。

## 癌症的對病治療

西醫的癌症治療方法，包括了局部治療（手術、放療）和系統治療（化療、標靶治療、基因治療、骨髓移植、食療等）。

單指對病治療，對每一個病例，治療方法的選擇離不開病理診斷、生物學檢查、各類掃描、過去和現在的病史等。西醫很重視臨床試驗研究提供的科學證據。在特定的年代和時期，治療癌症的方案一般是根據當時被公認的、以臨床試驗研究結果作依據的最佳方法作出

抉擇。由於癌症治療的研究和發展日新月異，發生在不同年代時期的同一類病例，所採用的治療方法會很不一樣。

## 癌症的對人治療

“治病救人”，治病，是為了救人。假如開刀把癌瘤摘除了，化療把癌瘤驅散了，放療把癌瘤殺滅了，但是病人卻因治療的副作用奄奄一息以至縮短了生命，或失去了生命，就成了“治病害人”。抗癌的過程，應該以人為本，就是既要把癌症控制住，也要使病人保持一定水準的生活質量。

病人的年齡因素，會影響到治療的抉擇和效果。例如，對於生長很慢的一類早期攝護腺癌（前列腺癌），如果發生在超過了80歲的老年人身上，不作任何治療可以是一種明智的選擇。

一個人患癌之前的身體狀況，對患癌後的抗癌治療選擇和治療效果影響很大。例如，有些化療藥物即使很特效，但是對腎臟功能不好的病人是不能用的。

每個人對身體不舒服的耐受程度是不同的。

每個人在面對疾病打擊所作出的反應是不同的。

每個人對付精神壓力的自我舒解能力是有差別的。

文化宗教背景、個人經歷、家庭環境等方方面面的不同，使“對人治療”變得更複雜。

對於癌症醫生，如果能夠為病人花多一點時間，對病人的心情、心理、心結、意念、意願、意志有多一些瞭解，對適當的治療選擇會有很大幫助，同時在治療過程中，也可以及時對病人的承受能力作出調整，會有利於治療效果的提高。

對於癌症病人，應該勇敢面對自己的病情，積極參與抗癌，而不是回避和妥協。病人應該要求醫生用容易理解的語言，對自己的病情（診斷、預後等）和治療（作用、副作用等）作解釋。病人要盡量積極參與治療方案的選擇，要讓主診醫生明白自己的意願。病人要把自己的害怕、憂慮、困擾等心理障礙主動向醫護人員坦誠相告，這樣有助於爭取得到足夠的精神支持。