

乳癌標靶治療的新進展

林口長庚血液腫瘤科沈雯琪醫師

長年以來，女性乳癌一直為女性癌症發生率的第一名。根據衛生署的資料，從民國 91 年至民國 95 年女性乳癌發生率已增加 22.2%。根據統計約有 5% 乳癌患者診斷時即已轉移，而早期乳癌患者也有少數族群發生復發。一旦乳癌轉移或復發，五年存活期約只有 20~30%。近年來由於分子生物學及基因體醫學的突破，使得癌症治療有了重大的發展。不但有化學治療的方式來治療癌症，更發展出新的治療方法--標靶治療。

可能成為藥物作用的標靶包括了癌細胞具有的特殊抗原、特殊生長因子受體、腫瘤血管新生相關因子或受體、癌細胞訊息傳遞路徑中的各類分子，及癌細胞內細胞週期和細胞凋亡之調控分子。這些重要的分子標靶多數因為腫瘤形成過程中的基因突變，進而影響腫瘤的存活、增殖、局部侵犯及遠端轉移。針對這些標靶發展之藥物即是所謂的標靶治療。

針對乳癌最常作為治療的標靶為第二型人類上皮細胞生長因子接受器 (HER2)。研究得知，轉移性乳癌細胞過度表現HER-2的比率為20-25%，臨床治療的經驗也發現過度表現HER-2基因的乳癌病人接受化療後的療效較無HER-2過度表現的乳癌病人差，因此若能針對HER-2的過度表現進行阻斷，抑制乳癌細胞的生長分裂，將有助於控制乳癌的生長。目前針對HER-2過度表現乳癌的標靶治療大致分為兩種：

1. 單株抗體標靶治療

利用人類基因重組技術製得單株抗體藥物，於細胞外阻斷第二型人類上皮細胞生長因子接受器，屬於大分子結構，必須使用針劑注射方式。目前用於乳癌之單株抗體標靶藥物為『賀癌平(Herceptin)』，學名為Trastuzumab。美國FDA於1998年，核准賀癌平使用於HER-2過度表現的轉移性乳癌患者治療。在隨機臨床試驗中顯示，合併化療和賀癌平使用於HER-2過度表現的轉移性乳癌病人，比單用化療有較好的有效率和存活率。另外，根據多項臨床試驗顯示，針對早期乳癌患者，使用賀癌平作為anthracyclines (小紅莓)類化療後的輔助性治療或合併taxanes(紫杉醇)類化療的輔助性治療，相較於單純只給予化療將能減少乳癌的復發率。不過因賀癌平為大分子結構的藥物，無法通過腦血管屏障而可能無法阻斷腦轉移的機率。至於賀癌平最大副作用為影響左心室的功能，發生比率約

2-10%，因此在使用時需監測心臟功能。目前健保除了給付賀癌平於HER-2過度表現的轉移性乳癌病人合併紫杉醇類化療第一線使用或第一線化療失敗後單獨使用，自99年1月後也給付於早期HER-2過度表現且淋巴結陽性乳癌之輔助性治療。

2. 小分子酵素抑制劑

小分子酵素抑制劑也是乳癌標靶治療上的一大突破，在2008年衛生署核准上市的『泰嘉錠(Tykerb)』，學名為Lapatinib。泰嘉錠是作用在上皮細胞生長因子接受器(epidermal growth factor receptor, EGFR)與HER-2的酪胺酸激酶抑制劑(tyrosine kinase inhibitor)，可同時抑制EGFR與HER-2的自體磷酸化，阻斷HER-2細胞內後續的訊息傳導，最終導致癌細胞凋亡。根據文獻報告，對於HER-2過度表現，且接受過化學治療藥物anthracyclines(小紅莓)、taxanes(紫杉醇)及標靶療法藥物賀癌平等治療的晚期或轉移性乳癌患者，使用泰嘉錠併用capecitabine(截瘤達)相較於截瘤達單一治療組，明顯延長患者疾病惡化時間。另外，針對乳癌腦轉移的患者，泰嘉錠也是治療的一項選擇。因泰嘉錠為小分子酪胺酸激酶抑制劑，可以穿過血腦障壁，對腦部移轉的乳癌患者泰嘉錠治療效果明顯優於賀癌平。泰嘉錠副作用方面要注意的包含下痢、手足症候群、皮疹、疲勞、消化不良等，其影響左心室的功能比率較賀癌平為低。由於泰嘉錠主要經由肝臟酵素代謝，因此可能會與其他併用的藥物產生交互作用。另外，建議空腹服用(飯前或飯後2小時)，在服藥期間，病患應避免攝取葡萄柚汁以免影響泰嘉錠的血中濃度。目前衛生署核准泰嘉錠的適應症為HER2受器為過度表現，接受過小紅莓、紫杉醇及賀癌平等治療無效或無法耐受，晚期或轉移性乳癌患者。不過目前尚無健保給付。

而至於泰嘉錠與賀癌平，在晚期的乳癌患者，或是併用於輔助性化療，哪一個藥物的效果會比較好？目前關於這些問題的臨床實驗都已在進行當中，相信在未來幾年，答案會陸續揭曉。

隨著醫療技術的進步，「標靶治療」再度為許多晚期乳癌患者帶來新的希望，也減少了早期乳癌復發的機會，並打造了為患者「量身訂做」的治療新局。