

癌症治療的新發展

伍美文醫生
腫瘤放射治療
2015年8月18日

統計數字：在過去的一年裡，美國有 1,600,000 的癌症新病例。到了 2030 年，這個數字將增加 45%。就是說，在美國，大約四分之一的死亡原因與癌症有關。

癌症五年生存率（美國 1975 年至 2010 年統計數字）

Trends in Five-year Relative Cancer Survival Rates (%), 1975-2010

Site	1975-1977	1987-1989	2004-2010
All sites	49	55	68
Breast (female)	75	84	91
Colon	51	60	65
Leukemia	34	43	60
Lung & bronchus	12	13	18
Melanoma of the skin	82	88	93
Non-Hodgkin lymphoma	47	51	71
Ovary	36	38	45
Pancreas	3	4	7
Prostate	68	83	100*
Rectum	48	58	68
Urinary bladder	72	79	79

5-year relative survival rates based on patients diagnosed in the SEER 9 areas from 1975-1977, 1987-1989, and 2004-2010, all followed through 2011.
*99.6%
Source: Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program, National Cancer Institute, 2014.

癌症治療的最新成果

2015 年最突破性發展：

- 對慢性淋巴細胞性白血病的治療，2014 年引入四種新藥，高度有效，較少副作用，使對這種病的治療從對老年病人束手無策到可以使很多

被診斷為慢性淋巴細胞行白血病的病人或對治療產生耐藥性的病人，有機會治癒或者達到控制的效果。

- 對晚期前列腺癌（攝護腺癌）的治療，在標準治療的基礎上加入第一線化學治療，臨床實驗顯示了前所未有的生存率。
- 對早期乳腺癌年青病患，在標準化療的基礎上，加入價格便宜的抗荷爾蒙藥物（Luteinizing hormone-releasing hormones）在提高生存率的同時，有助保存生育能力。
- 對低性度腦神經膠質細胞瘤，在標準放療的基礎上，加入同時進行的化療，大大提高生存率。
- 在對高危人群進行肺癌篩選檢查方面，探詢使用低放射劑量的電腦掃描技術達到最大的效果並且將潛在的風險降低到最低。
- 新的生物分子標靶治療藥物幫助克服肺癌細胞的抗藥性。
- 新的信息技術在醫療方面的應用，包括美國臨床腫瘤學協會的工程計畫-----ASCO's CancerLinQ 能夠幫助克服一些研究經費方面的削減
- 如今，準確治療(precision medicine)發展很快。最好的例子是標靶治療，它已經成為治療很多癌症的普通方法。標靶治療有的放矢，對癌細胞的殺滅作用針對性強，副作用相對與化療會小很多。這是過去幾十年來對癌症生物研究的成果。
- 對癌細胞的基因研究為癌症的預防和治療提供了新的方向。例如，現代技術對腫瘤細胞提供了廣泛的分子信息，對這些信息的分析可以對基因的因素有更深入的了解，從而了解引發和維持癌細胞的基因方面的因素。
- 有些研究能夠將癌症誘因，例如吸菸和過度日曬，與特意的基因變化或者基因突變特徵相聯繫。
- 另外一些研究，發現有些癌症治療與癌細胞的基因突變特性，比之癌細胞生長的器官，有更大的相關性。例如，一個膀胱癌病患，如果癌細胞的基因突變特性與肺癌細胞的相似，治療方法應該如同肺癌治療而不是膀胱癌治療。這方面研究的前景很有潛力，不過還需要更多的進一步研究才能更加明確。

防癌方面的研究和進步

據估計，今天每兩個出生的人，會有一個在其一生中患癌。儘管在治療癌症方面已經和正在獲得很大進步，對癌症的預防，是抗癌的重要方面。

- 人們可以通過改變生活方式（例如，定期適當的運動鍛鍊，維持健康範圍的體重，均衡的飲食），並且通過避免癌症的誘因（例如過度暴露於紫外線、吸菸）大大減低患癌的風險。
 - 發展中的研究證實：過度肥胖會增加很多種癌症的風險，並且在患癌後會在治療過程中增加併發症的風險，降低治療效果。
 - 肥胖在增加患癌風險方面，已經超過了吸菸因素，成為了患癌的首位風險因素。每年，約有 84,000 的癌症新病例於過度肥胖有關係。而肥胖和超體重與五分之一的癌症死亡有關係。
 - 假如目前超體重的人群增長速度持續下去，估計到了 2030 年，會增加 500,000 的癌症新病例。
 - 正在進行中的科學研究，對聯繫肥胖和癌症的相關生物學因素逐步有所了解。最終的目標是要將這種知識與健康的生活方式結合起來，幫助人們減少癌症的風險。
- 有些特異的藥物正在被推薦給某些癌症高風險的相關人群，以達到減少患這些癌症的風險，例如，乳腺癌和卵巢癌。在更年期後的乳癌高危人群，有新的藥物方法減少患乳癌風險。
- 減少癌症死亡的措施，抗癌的另一個重要方面，與早期癌症早期發現，或癌前病變早期發現，相關的癌症篩選檢查有關。
 - 在美國，癌症篩選檢查已經常規使用的有：乳部掃描——乳癌；大腸鏡檢查——腸癌；子宮頸塗片檢查和 HPV 病毒檢查——子宮頸癌。
 - 在 2013 年，美國有關部門(the US Preventive Services Task Force (USPSTF))推行年度低放射劑量電腦掃描對高危人群進行肺癌的篩選檢查。高危人群指的是現在的吸菸者以及有一定程度的過去吸菸史的人。目前的研究還有利於提高低放射劑量電腦掃描肺部篩選檢查的有效性和減少潛在的害處，主要是通過更好低鑑別需要驚醒這種篩選檢查的人群和減少假陽性結果。2014 年 3 月，美國 USPSTF 推薦對年齡 55 至 80 歲有 30 年包吸菸歷史者，包括了現在的吸菸者或在過去 15 年內停止吸菸者，進行年度低放射劑量電腦掃描的肺癌篩選檢查。比較於 X 光胸片檢查，低放射電腦掃描有望減低 20% 的肺癌死亡。
 - 肺癌的篩選檢查也促使了戒菸。吸菸者會因為肺癌篩選檢查發現異常而積極戒菸。USPSTF 推薦要將肺癌篩選檢查和戒菸教育相結合。

- 過去的這一年，一個重要的癌症預防方面與更年期後乳癌高風險人群有關。通過對約 4000 名有乳癌高風險的更年期女性的研究，有一種抗荷爾蒙藥物 Anastrazole 能夠將五年乳癌發病率降低 50%——在服用 Anastrazole 一組，只有 2% 的女性患乳癌，比較於 4% 乳癌發病率的服用安慰劑的對照組。乳癌高風險因素包括：有乳癌家族史、乳腺組織密集、有個人乳腺良性病變歷史。Aнаstrazole 相對於其他這類有乳癌預防作用的藥物，副作用較少，不會引起心臟問題或骨折，不會像 Tamoxifen 那樣增加血栓形成或子宮內膜癌的風險，雖然它會增加潮熱／夜汗和肌肉關節疼痛。Aнаstrazole 預防乳癌的作用還有待 FDA 批准。
- 還有一種正在進行的研究，探討通過驗血方法，分析血液中的一種稱為 microRNA 的分子，可以幫助鑑別掃描發現的不正常表現是否與肺癌有關。

癌症精確化治療方面的進步（舉例）

過去的三十年裡，放療一直是低惡性神經膠質細胞瘤的第一線治療方法。最近臨床研究已經證實，對這種腦腫瘤的治療如果加入化療，可以將病人的存活率提高大約 5.5 年。病人接受放療，平均生存率是 7.8 年，接受放療加一組特殊的化療 (PCV, Procarbazine, Lomustine, and Vincristine) 存活率可達 13.3 年。結合治療還可以是疾病的惡化推遲 10 年，比較於單一放療的 4 年內出現惡化。進一步的研究將探討放療加較新的化療藥 Temozolomide 的作用。

第一線化療藥加入標準的荷爾蒙治療藥物治療晚期前列腺癌，提高生存率。以往，化療只是在荷爾蒙藥物治療失效之後才開始做化療。但是，最近研究結果證實，對於新診斷有晚期前列腺癌病人，較早開始化療，將化療作為第一線治療輔以荷爾蒙藥物治療，可以提高治療效果，平均增加十個月的壽命。

在美國，每年死於肺癌的人數達到了 150,000 人，幾乎是所有死於癌症人數的三分之一。新進發展迅猛的肺癌生物學研究為治療癌症打開了新途徑。標靶治療藥物已經成為了治療非小細胞性肺癌的標準治療。

- 對 EGFR 基因突變陽性的病人（約占 10%—15% 西裔病人和 40% 亞裔病人），Erlotinib, Afatinib 是有效的治療。但是，在癌細胞接受 Erlotinib, Afatinib 治療一段時間後，有大約一般病人會產生進一步

EGFR 基因突變（稱為 T790M），對 Erlotinib, Afatinib 產生抗藥性。現在，有新的藥物為病人繼續提供有效治療：AZD9291 和 CO-1686。大約有 50% 接受 AZD9291 治療的 T790M 陽性的病人，和 60% 接受 CO-1686 治療的 T790M 陽性的病人能取得臨床效果。繼續長期研究正在進行中，看這兩種藥物能不能提高生存率。另外，這兩種新藥對正常上皮細胞生長因子受體的影響不大，所以副作用，例如腹瀉和皮炎，不是很大。

- 對 ALK 基因變異的病人（約占 5% 病人），Crizotinib 是有效的治療，可以減慢腫瘤生長達 8-10 個月。但是，約有三分之一的病人對此藥產生抗藥性。Ceritinib 是一種新藥，專門對付產生抗藥性的腫瘤。臨床試驗證明，Ceritinib 比 Crizotinib 有效 20 倍。

對化療產生抗藥性的晚期胃腺癌，FDA 批准使用 Ramucirumab。這種藥物可以提高患者的壽命。Ramucirumab 屬於血管形成抑制劑，阻止對腫瘤的血液供應，以達到抗癌目的。這個藥有望在不遠的將來為胃晚期胃癌病人帶來明顯的治療效果。

Lenvatinib 是一種新藥，專門對付對放射性碘劑產生抗藥性的甲狀腺癌，對癌症生長的延緩平均達 15 個月。這種藥還在試用於肝癌、肺癌、腎癌，以及其他一些癌症。另外一種新藥 Sorafenib，與 Lenvatinib 有異曲同工之作用。

癌症的免疫治療

這是一種通過增強人體自身對癌細胞的自然抵抗能力達到抗癌目的的治療。

- 抗體免疫治療
- 細胞免疫治療：例如，CAR T-cell 治療，是將病人的血液抽出，在機器分離出 T 細胞，然後將病人的血液輸回體內，病人接受化療，而他／她的 CAR T-cell 則在實驗室接受處理並大量複製，然後輸回病人體內。這些經過處理的 CAR T-cell 具有殺滅癌細胞的作用。這種方法已經成功用於某些白血病。
- 癌細胞疫苗

血液活檢取代組織活檢是一種新方法，通過分子水平的檢驗評估腫瘤的預後、對治療的反應，或進行治療方法的選擇。

癌症個人化治療方面的進步（舉例）

個人化治療的進步

- 对肿瘤在基因水平上的检测
 - BRCA1, BRCA2:——評估乳腺癌的遺傳相關性：如果陽性，考慮更徹底的治療（例如全乳切除），更徹底的預防（例如雙乳切除），病人及其直系親屬更早期的癌症篩選檢查
 - 乳腺癌——HER2NEU – Herceptin, ER/PR – Hormonal Therapy,
 - 肠癌——KRAS – Erbitux
 - 肺癌——EGFR – Tarceva
 - 脑神经胶质瘤——MGMT – Temozolomide
 - Oncotype Dx, MammoPrint:——評估乳腺癌復發的可能性
 - 如果復發指數低，不用做化療
 - 如果復發指數高，要做化療
- 根据肿瘤的特异性选择治疗方案
- 根据病人的体质、意愿选择最佳治疗方案
- 根据病人在治疗过程中对治疗的耐受程度进行调整。

癌症外科個人化治療的進步（舉例）

- 改良傳統手術
 - 盡可能保留器官功能（例如，與化療放療結合）。
 - 注重病人的心理需要（例如，保留乳頭和皮膚的全乳切除手術，有利人工乳房重建術）。
 - 機能重建手術（例如，喉頭全切除後植入人工喉，病人恢復說話。）
- 創傷性較少的淋巴結探查手術
 - 淋巴結探查是手術治療乳腺癌、黑色素瘤等腫瘤的一部分。過去是做比較大面積的淋巴結清創術，曾加手術後肢體淋巴性水腫的風險。
 - 現在普遍使用的 Sentinel Node Biopsy 技術，可以比較準確地評估淋巴結轉移的情況，減少淋巴結清創的程度。
- 各種微創手術
 - 胸腔鏡下的肺腫瘤切除術
 - 腹腔鏡下的腸腫瘤切除術

- 盆腔鏡下的子宮癌切除術和局部淋巴結清創術
- 遠程操縱機器人施行前列腺（攝護腺）切除術

癌症放射個人化治療的進步（舉例）

- 放射外科（外科醫生和放療醫生合作）
 - 在手術過程中給予局部放療
 - 選擇性的乳腺癌病例
 - 某些腹腔腫瘤
 - 放射外科：用一次性大劑量放療達到開刀的效果
 - GammaKnife
 - CyberKnife
- 放射性同位素（通過口服或注射進入器官或全身）
 - Samarium-153 —— 鈦-153 治療廣泛性骨轉移
 - Zevalin Yttrium-90 —— 鈇-90 治療淋巴瘤
 - Y-90 microsphere —— 鈇-90 治療肝腫瘤
 - Ra-223 —— 鐳-223 治療前列腺癌引起的廣泛性骨轉移

其它個人化抗癌的進步（舉例）

- 乳部核磁共振掃描 (Breast MRI) —— 更細致的圖像檢查
 - Mammogram 對乳腺組織密集的人，有一定的局限性。從 2013 年 4 月份開始，有關部門規定要在乳部掃描 (mammogram) 報告中向病人說明這一點。必要時，醫生要安排病人做乳部核磁共振掃描 (Breast MRI)。
- 對於頭頸部上皮細胞癌，除了以往常規病理檢查之外，還加做 HPV16 檢查：
 - 如果陽性，預後較好
 - 如果陰性，預後較差
 - 現在有對這方面進行研究的臨床試驗，探測是否可以對 HPV16 陽性的病人減少治療的強度而不會降低治療效果。

參考資料：

- 美國臨床腫瘤學協會 (ASCO, America Society of Clinical Oncology) 2015 年年會報告

- 美國腫瘤放射治療學協會 (ASTRO, America Society of Therapeutic Radiation Oncology) 2014 年年會報告 (註：2015 年年會將於今年十月份開)
- 美國癌症治療聯網準則 (NCCN, National Comprehensive Cancer Network) 2015 年版