

## 談百年來人類癌症治療發展史

文、圖/張金堅

台中澄清醫院外科 台大醫學院外科

古希臘時期，西方醫學始祖希波克拉提斯曾經描述一些癌症的症狀，他把惡性腫瘤稱為  $\kappa\alpha\rho\kappa\iota\nu\omicron\varsigma$ ，意為螃蟹或小龍蝦。這樣的命名可能來自於惡性腫瘤的表面形狀：惡性腫瘤通常有一個堅實的中心，然後向周遭伸出一些分支，就像螃蟹的形狀。希波克拉提斯的描述中僅有在外觀可見的腫瘤，例如位於皮膚、鼻子或乳房上的腫瘤。而治療的方式也是根據其所提出的人類健康是由四種體液（黑膽汁、黃膽汁、血液、痰）所達成平衡的理論來進行（體液學說）。根據病人的四種體液平衡狀態不同，有飲食、放血、使用瀉藥等治療方法。

到了18世紀，由於顯微鏡的普遍使用，科學家發現了「癌毒」會從原本腫瘤生長處透過淋巴結轉移到身體其他部位（遠端轉移）。但是由於衛生的問題，以手術治療癌症並無法有很好的結果。進入19世紀後，無菌法（asepsis）的使用改善了外科手術的衛生情形，並且也讓術後存活率上升。使得外科手術切除腫瘤成為癌症主要治療方式。同一時期，人的身體為不同的組織構成，組織則由細胞組成的觀念興起。細胞病理學的時代正式來臨。

第二次世界大戰時期，許多醫學研究中心發現同一種疾病在不同國家間的發生率差別相當大，也促使各國的公共衛生組織互相通報疾病及流通醫院治療的資料。此外，第二次世界大戰之後，日本醫學界觀察到廣島和長崎原子彈受害者的骨髓完全被毀壞。他們認為放射線可能也可用來治療有問題的骨髓，這項發現開啟了使用骨髓移植治療白血病的想法。

二十世紀初期，因為抗癌藥物的發現，開創了治療癌症的新紀元。由於抗癌藥物不斷的開發和治療使用，對於相關藥物的藥理學、藥物動力學及抗癌藥物劑量之關係也變得愈來愈複雜，所需要的相關知識也愈來愈深奧，癌症的化學治療也漸漸成為另外一個獨立的學科，因此開始有腫瘤內科專科制度的設立。

1970年12月23日是癌症治療史上的重要日子。美國總統尼克森 (Richard Nixon) 簽署了國家癌症法案 (National Cancer Act)，並在國家衛生研究院 (National Institutes of Health, NIH) 成立了專責癌症研究及防制機構：國家癌症中心 (National Cancer Institute, NCI)。到了1980年代，NCI的研發經費佔了NIH全部經費總額的近四分之一；有一半以上的經費是花在基礎的分子生

物學上。

接下來，我們將對各種癌症主要治療方式的沿革，分別做介紹。

### 手術

理論上，若是以手術完全移除腫瘤細胞，癌症是可以被治癒的。但並非總是如此簡單，因為外科手術通常無法切除已經轉移到其他部位的癌細胞。手術的目的在於移除腫瘤細胞或是整個器官，雖然將主要的腫瘤經外科手術切除，但仍可能有些潛伏在腫瘤所生長的器官週遭的少數腫瘤細胞是無法被察覺的。

談到癌症治療手術，最重要的里程碑當屬 William Halsted 於1894年發表的根除性乳房切除術 (radical mastectomy)<sup>(1)</sup>。Halsted認為乳癌細胞是從原發部位以離心放射狀 (centrifungel) 向周遭擴散，因此他建議儘可能將周圍組織整塊 (en bloc) 切除，即便是侵犯到肱骨頭部 (head of humerus)，也要一起拿掉。

這樣的觀念影響的不僅僅是乳癌手術，甚至是整個二十世紀前葉的癌症治療。一直到七十多年後，另一位偉大的外科醫師，Dr. Bernard Fisher，才推翻了這個假說：Fisher 根據動物實驗上的發現，認為乳癌細胞事實上很早就能經由血液和淋巴循環傳遞出去<sup>(2)</sup>。他並提出假設，淋巴結的侵犯，是乳癌細胞往全身擴散的起點。因此，他認為傳統的大範圍根除性乳癌手術 (radical mastectomy)，對小腫瘤來說，造成病人太大的傷害；對於較侵犯性的乳癌來說，卻又不足以控制可能發生的遠端轉移。Fisher 領導的一系列國家乳房及腸道外科輔助計畫 (National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project, NSABP) 已經明確揭示，大範圍根除性乳癌手術並不會比只切除腫瘤本身，再輔以術後化學治療及放射治療來得好，而且後者可以對病人造成較少的傷害<sup>(3,4)</sup>。

Fisher的理論不止影響了乳癌治療的重大進展，這樣的觀念更延伸適用到其他癌症的手術及術後治療：

選擇性前哨淋巴結摘除術 (selective sentinel lymph node dissection) 的觀念為20世紀末癌症醫學的重大突破，所謂前哨淋巴結，指的是接受惡性腫瘤細胞轉移的第一個(或第一組)淋巴結，此觀念在1977年，首先由Cabanis提出，他在分析100個陰莖癌病人的淋巴

結攝影後，發現有淋巴結轉移的病例，在腹股溝隱靜脈及股靜脈交會處的淋巴結一定會有轉移發生，因此它將其命名為前哨淋巴結，並且認為這是淋巴系統的第一道過濾網( first filter )，癌細胞會先轉移至這個淋巴結，再轉進至其餘的淋巴結，但當時這觀念並未獲得廣泛的注意。直到1991年，UCLA的Wong 及Morton將這觀念在動物實驗上獲得證實，緊接著1992年Morton 等人將前哨淋巴結應用在早期黑色素瘤(melanoma) 病人身上，獲得初步臨床試驗的成功。並進一步以選擇性前哨性淋巴結摘除術取代傳統的淋巴廓清術，做為有無淋巴結轉移的診斷，若前哨性淋巴結有癌細胞侵犯，則視同整個區域淋巴腺已經有癌轉移，必須作進一步的淋巴廓清術或其他治療。

1994年Guiliano則將此經驗應用在乳癌病人上，前哨性淋巴結的研究在世界各地如火如荼展開。傳統乳癌腋下淋巴結廓清術會伴隨某些併發症，如肩關節僵硬及淋巴水腫(lymph edema)，淋巴水腫之發生率依各中心統計雖僅約7.5% 至8.6%，但很難治療。截至今日各大醫學中心的前哨性淋巴結檢出率由 97.1% 至100% 不等，偽陰性率則都在5% 以下，已然肯定前哨性淋巴結在評估乳癌病人腋下轉移的價值。目前的報告中，接受前哨性淋巴結手術的病人，尚未有發生淋巴水腫的病例。

前哨性淋巴結已是目前世界一股熱潮，它的最大價值在於：(1)減少傳統淋巴腺廓清術帶來的併發症，(2)可以增進癌症病人分期(staging)的敏感度，(3)提供對早期癌細胞擴散機轉的研究方向。有關前哨淋巴結的研究報告已不限於乳腺癌與黑色素細胞癌，對其他早期惡性腫瘤施行擴大切除範圍的根治性手術也正受到挑戰。相信它會是明日之星，甚至其他癌症手術均可採用，進一步縮小手術範圍，減少手術給病人帶來的創傷，提高病人生活品質的癌症治療發展方向正受到人們的關注。

## 放射治療

1895年，倫琴(Roentgen)首先發現X-rays的存在<sup>(5)</sup>。1898年，居禮(Curie)夫婦發現放射性元素「鐳」(radium)，也建立了放射線治療的先頁<sup>(6)</sup>。不過直到1928年200千伏特(kV)深部X線機的問世，並成功用於治療頭頸癌，才打開了用放療治療癌症的先河。1951

年第一台遠距離鈷60(cobalt)治療機在加拿大問世。這是第一個有效的非手術癌症治療方法。在此以後，外科醫師不再獨立進行治療，轉而與醫院裡的放射專家一起合作進行治療。這樣的多方面合作也使得癌症病人的治療得以整合並且更加完備。這也讓許多病人的資料都能有完整的紀錄，利用這些檔案資料，也產生了第一份以統計分析癌症病人資料的結果。

二十世紀末開始，直線加速器的問世，以及影像學的發展使放療的定位更精確，造就了各式各樣「光子刀」的問世。可以更加精準的直接照射腫瘤並盡量避開正常的細胞組織。

傳統立體定向放療(光子刀)和三維放療(3D RT)，主要是依靠影像定位，使高能射線的形態始終與對腫瘤的投影的一致或是近似一致，這樣可以較大幅度地增加腫瘤的劑量，提高腫瘤控制率，並使周邊正常組織免受過量損傷。加速器治療時的高能線束是均勻射束的，但由於腫瘤大多是不規則形態的，而且腫瘤個點離人體表皮的射入距離也是不一樣的，因此三維放療雖然射束適形，仍不能解決腫瘤內部劑量均勻性的問題，需要根據醫師對腫瘤病靶區均勻照射的劑量的要求和周圍的正常組織器官保護劑量要求。強度調控(intensity-modulated) 乃是逆向計算經第二次射線以改變加速器射線劑量率，達到最終目標劑量要求的照射方案。這個過程稱作強度調控或逆向調強放療(intensity-modulated radiation therapy, IMRT)。IMRT的這種放療方法使腫瘤周圍正常組織受到的劑量達到最小，所以它比傳統的放療更安全、副作用更小。在放射劑量不增加的前提下IMRT也有再減少治療副作用的可能。

影像引導放射治療(image guide radiation therapy, IGRT)則是更近一步的一種四維(4D)放射治療技術，它在過去三維(3D)放療技術的基礎上加入了時間因數的概念，充分考慮了解剖組織在治療過程中的運動和分次治療間的位移誤差，如呼吸和腸道蠕動、膀胱充盈、腫瘤的增大和減小、日常擺位誤差、靶區收縮等引起放療劑量分佈的變化和對治療計劃的影響等方面的情況。在病人進行治療前、治療中利用各種先進的影像設備對腫瘤及正常器官進行時時的監控，並能根據器官位置的變化調整治療條件使照射也緊緊「追隨」靶區，使之能做到真正意義上的精確治療。IGRT



引導的4D放射治療技術涉及放射治療過程中的所有步驟，包括病人4DCT圖像獲取、治療計劃、擺位驗證和修正、計劃修改、計劃給予、治療保證等各方面。其目的是減少了靶區不確定性因素，將放療過程中器官/靶區隨時間而運動的全部信息整合到放療計劃中，提高了放療過程的精確性。

目前放射治療的技術已經進入標靶光子刀(true beam)的階段。簡單的說，是結合強度調控放射治療(IMRT)塑形治療光束以符合腫瘤的形狀，及影像引導放射治療(IGRT)，但具有更準確及更高的劑量傳送率，可用最少的時間完成先進的治療。標靶光子刀的設計是以空前的速度和精確度治療腫瘤，它應用了很多技術上的創新，像是同步協調影像、病人定位、移動管理及治療射線。標靶光子刀可藉由其高強度劑量模式，快速且準確地進行非常高劑量的治療，速度超過早期技術的兩倍。適合應用於單次治療給予大劑量或1-5內次數治療。標靶光子刀的呼吸調控銳速刀(gated rapid arc)技術，它可以在治療過程中利用此技術來監控病人的呼吸和補償腫瘤的律動。可以針對結直腸、肝臟及肺臟腫瘤進行高度準確的放射手術治療。

在1950年代之前，主要的癌症治療方式不外乎手術及放射治療，但是即便是兩種治療方式合併使用，癌症的治療始終無法突破一個瓶頸，也就是大約只有三分之一的治癒率。雖然放射治療的技術和機器突飛猛進，但是放射治療仍有一定不可避免的副作用，且大多數腫瘤的癌細胞成分散狀而且常有早期微細轉移(micrometastasis)，很難用射線一一將其殺死，使放療的發展研究進入了一個新的瓶頸，仍須與其他科別部門合作才能有效治癒癌症。

## 化學治療

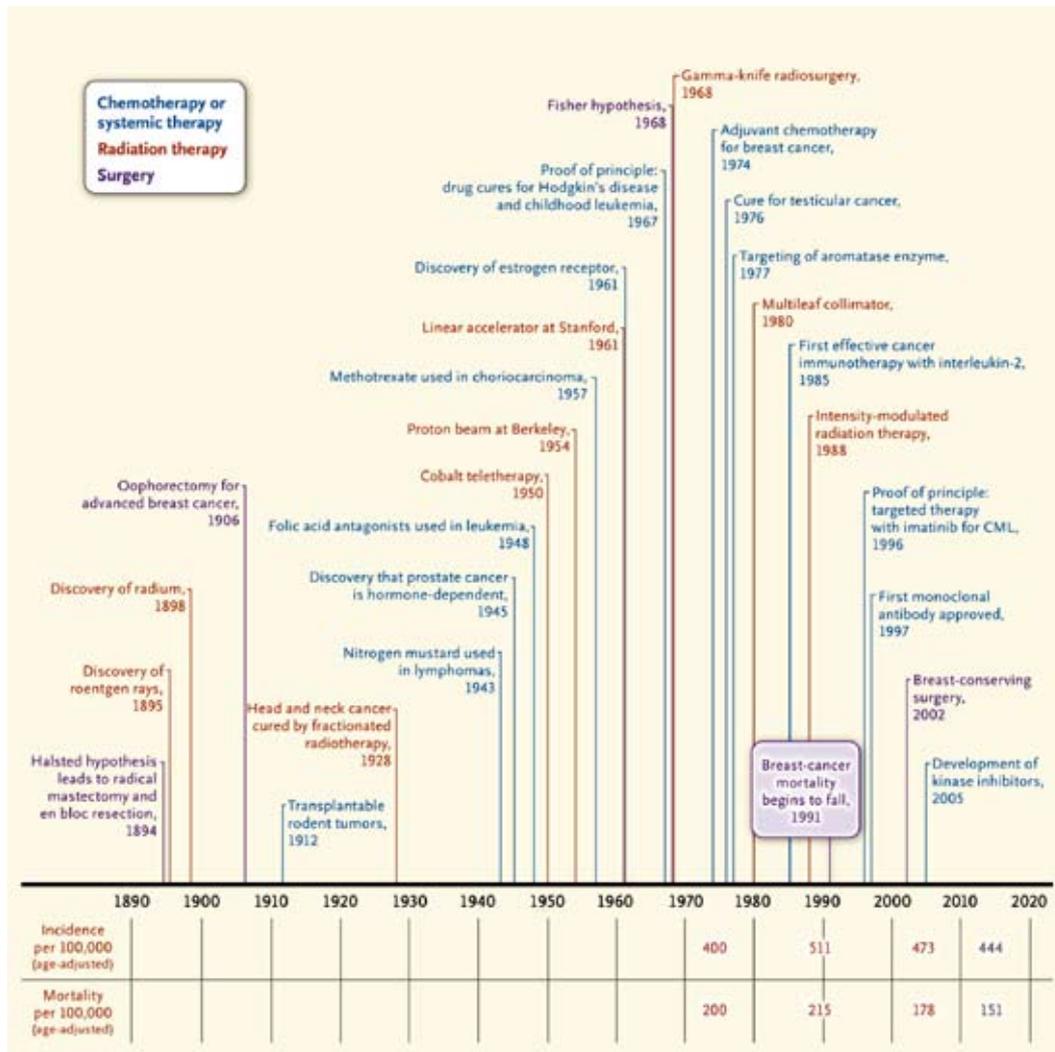
20世紀初，Paul Ehrlich 首先嘗試使用化學合成物質來治療癌症，他並且首先創造了「化學治療」(chemotherapy)這個名詞。1943年，耶魯大學的Goodman用氮芥(nitrogen mustard)治療淋巴瘤，揭開了現代腫瘤化學治療的序幕<sup>(7)</sup>。不過重大的進展則要到1960年代中期，複合式化學治療(combination chemotherapy)被證明可治癒兒童血癌的何杰金氏病(Hodgkin's disease)<sup>(8,9)</sup>。

早期的化療藥物，多是以DNA為靶，利用高活性分子與DNA上的鹼基形成共價結合物，以阻止DNA的複製，從而達到抑制癌細胞增殖的目的。這其中包括著名的氮芥類藥物等。干擾DNA複製過程的方式還有DNA嵌入劑，如鉑金類(platinum)藥物，通過插入DNA中兩層鹼基之間起作用。此後以DNA為靶的藥物研究，逐漸擴展為針對以DNA為中心的複製和增殖的多個環節，產生了包括針對DNA拓撲異構酶(topoisomerase)等在內的許多藥物，如喜樹鹼(camptothecins)，蔥環類藥物(anthracycline)。

與此同時，以5-氟尿嘧啶(5-fluorouracil)為代表的抗代謝化合物，也作為抗癌藥發展起來。其機轉是通過在DNA生物合成中摻入與生物體中的鹼基結構相近、但又不能執行正常功能的類似物，從而干擾DNA生物合成，產生抗癌效果。上世紀70年代起，以微小管(microtubular)及其組成單元微管蛋白為靶的藥物開始受到重視。儘管人們從100多年前就知道秋水仙鹼干擾有絲分裂、產生多倍體細胞的情況，但把微小管系統作為藥物靶點則晚得多。直到長春鹼類(vinca alkaloid)抗癌藥和紫杉醇(taxane)上市，才確立了抗微小管藥物在腫瘤化療中的重要地位。

1970年代，許多新化療藥物被應用於臨床，使化學治療從救援性(salvage)向輔助性(adjutant)、根治性目標邁進一大步。由Fischer 領導的美國NSABP團隊和Bonadonna 領導的義大利米蘭團隊(Milan Cancer Institute) 分別發表了乳癌手術後輔助性化學治療的成功報告<sup>(2,10)</sup>。1990年代，越來越多有效的化療藥物，如紫杉類和喜樹鹼類應用於臨床，以及對腫瘤細胞免疫和抑癌基因的研究越來越深入；以及早期診斷工具的進步。乳癌的死亡率開始有了明顯的下降。而這樣的趨勢也帶動其他癌症的治療發展，最明顯的就是大腸直腸癌的手術後輔助性治療：在過去四十年間，大腸直腸癌的死亡率已經下降了40%。但是，無可避免的，在化學治療的同時，也多少會損傷了病人的免疫系統及正常細胞，使病人的生活品質降低，因此化學治療的效果與必要性之取捨始終是學術上很大的爭議。

20世紀末，癌症治療已被認為就像是一把三隻腳的凳子，這三隻腳分別就是手術、化學治療和放射治療。不過在進入21世紀後，這把凳子又多了一隻不可



綠色字體：化學治療或全身性治療；紅色字體：放射治療；藍色字體：手術治療

圖1 癌症治療大事紀年表（資料引用自：Devita and Rosenberg. N Engl J Med 2012;366:2207-2214）。

或缺的腿：標靶治療(target therapy)。

傳統細胞毒性(cytotoxic)化學治療藥物主要針對那些與細胞分裂和生長有關的因素（癌細胞分裂和生長旺盛，且不受節制），所以身體裡分裂和生長旺盛的正常組織和器官（例如骨髓、毛囊等），也就首當其衝成為抗癌藥物治療中的「犧牲品」，或者說承載了抗癌藥的主要毒副作用，臨床表現為骨髓抑制導致的免疫力低下、脫髮等。

標靶藥物主要是針對癌細胞在分子水平上的高表達因素（基因或基因產物），採用傳統的小分子藥物

或大分子藥物（如蛋白或核酸）加以治療。此外，本身不具有治療作用、但具有識別這些高表達因素（特別是癌細胞上的膜受體）的大分子（多為蛋白或較小的肽段），與被認為不具有選擇性或者選擇性很低的細胞毒藥物偶聯，可以使細胞毒藥物「標靶」到癌細胞發揮作用。

標靶藥物成功的代表主要有蛋白激酶抑制劑(tyrosin kinase inhibitor)，如imatinib (Gleevec基立克)，以及單株抗體類藥物(monoclonal antibody)，如trastuzumab (Herceptin賀癌平)。標靶藥物主要針



對與癌症相關的單一靶點，通過發現高選擇性分子，避免以前細胞毒類抗癌藥物幾乎是與生俱來的毒副作用。因此，標靶治療藥物的出現，特別是其高效低毒的臨床表現，大大地衝擊了傳統的細胞毒藥物研究，無疑也是抗癌藥物研究的主流<sup>(11-13)</sup>。

其實在標靶藥物迅速發展的同時，細胞毒性藥物也在不斷地完善。這使得分子靶向藥物似乎要全面替代細胞毒藥物的情況，正在悄然發生著變化。一方面，細胞毒藥通過與蛋白或肽偶聯變身為“標靶”藥物的策略已被廣泛認可；同時還可通過多種物理化學手段增強其特異性作用，包括在癌細胞中停留得更久、被癌細胞中某種因素激活而發揮作用等，使細胞毒藥物的靶向性或者說選擇性得以提高。另一方面，以蛋白激酶抑制劑為代表的分子靶向藥物，其自身固有的缺點開始顯現，特別是耐藥性的產生迅速而廣泛。對靶向藥物抗藥性的產生，與其過分強調單一靶點的高選擇性不無關係—這種做法雖然降低了毒副作用，但細胞固有的信號通路等體系的冗餘性（redundancy），使得標靶藥物對某一靶點或通路的抑制，很容易讓癌細胞以其他替代分子和途徑加以代償，從而產生抗藥性。

針對標靶藥物的這一問題，將細胞毒藥物與標靶藥物聯合化療的做法，通常可以增效降毒的效果—這不僅在實驗室，也被大量的臨床試驗所證實。另外，多靶點的蛋白激酶抑制劑（如Sutent舒癌特），雖然開始時因為與傳統的分標靶藥物觀念不同而受到質疑，但其良好的臨床表現使得這類分子的多靶點理念也開始為大家接受。

簡言之，基於對生物體系不斷深化的認識，有意識地同時抑制多個有關靶點的魔術短鎗“magic shotgun”策略，似乎能夠克服傳統細胞毒藥物的短鎗“shotgun”之通殺缺點和傳統分子標靶藥物的魔術子彈“magic bullet”策略中打不到靶物的問題。

## 結語

在美國，癌症的整體五年存活率已經從1960年代，也就是國家癌症法案(National Cancer Act)通過前的38%，大幅提升至今日的68%，預估到2015年時可以達到80%<sup>(14)</sup>。主要的進步始於1990年代，至今癌症相關死亡率已經下降了24%。尤其是自從2003年，人

類基因組計劃(human genome project)完成人體基因定序後，人類對癌症的認識和治療又往前邁進了全新的一大步。希望在下一個百年，人類不再談「癌」色變，而是如同面對感冒發燒一樣的輕鬆愜意。

## 參考資料

1. Halsted WS: The results of operations for the cure of cancer of the breast performed at the Johns Hopkins Hospital from June, 1889, to January, 1894. *Ann Surg* 1894;20:497-555.
2. Fisher B, Carbone P, Economou SG, et al.: L-phenylalanine mustard (L-PAM) in the management of primary breast cancer. *N Engl J Med* 1975;292:110-122.
3. Fisher B, Anderson S, Bryant J, et al.: Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N Engl J Med* 2002;347:1233-1241.
4. Fisher B, Redmond C, Dimitrov NV, et al.: A randomized clinical trial evaluating sequential methotrexate and fluorouracil in the treatment of patients with node negative breast cancer who have estrogen receptor-negative tumors. *N Engl J Med* 1989;320:473-478.
5. Roentgen K: On a new kind of rays. Stanton A, trans. *Nature* 1896;53:274.
6. Curie P, Curie M, Bemont G: On a new, strongly radioactive substance contained in pitchblende. *CR (East Lansing, Mich)* 1898;127:1215-1217.
7. Goodman LS, Wintrobe MM, Dameshek W, et al.: Nitrogen mustard therapy: use of methyl-bis(beta-chloroethyl) amine hydrochloride and tris (beta-chloroethyl) amine hydrochloride for Hodgkin's disease, lymphosarcoma, leukemia, and certain allied and miscellaneous disorders. *JAMA* 1946;105:475-476.
8. Frei E III, Karon M, Levin RH, et al.: The effectiveness of combinations of antileukemic agents in inducing and maintaining remission in children with acute leukemia. *Blood* 1965;26:642-656.
9. DeVita VT Jr, Serpick AA, Carbone PP: Combination chemotherapy in the treatment of advanced Hodgkin's disease. *Ann Intern Med* 1970;73:881-895.
10. Bonadonna G, Brusamolino E, Valagussa P, et al.:

- Combination chemotherapy as an adjuvant treatment in operable breast cancer. *N Engl J Med* 1976;294:405-410.
11. Druker BJ, Guilhot F, O'Brien SG, et al.: Five-year follow-up of patients receiving imatinib for chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2006;355:2408-2417.
  12. Chapman PB, Hauschild A, Robert C, et al.: Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. *N Engl J Med* 2011;364:2507-2516.
  13. Kwak EL, Bang YJ, Camidge DR, et al.: Anaplastic lymphoma kinase inhibition in non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2010;363:1693-1703.
  14. Byers T, Barrera E, Fontham ET, et al.: A midpoint assessment of the American Cancer Society challenge goal to halve the U.S. cancer mortality rates between the years 1990 and 2015. *Cancer* 2006;107:396-405.

