

晚期乳癌荷爾蒙治療的新曙光

文、圖/張金堅

台中澄清醫院外科 台大醫學院外科

乳癌已連續多年名列女性第一好發癌症，每年有超過9,000名新增病例。乳癌在過去的二十多年間，粗發生率由1980年的每十萬女性每年11.72人到2007年的每十萬女性超過60人，發生率增加超過5倍。

依據基因微陣列分析的結果，乳癌可依據基因表現大分為管腔細胞A型(luminal A)、管腔細胞B型(luminal B)、人表皮生長因子受體2 (HER-2) 過度型(HER-2+)，基底細胞型(basal-like)，正常乳腺亞型(normal-like)。在這幾種乳癌亞型病人中 預後最好的是管腔細胞A型這些病人大多是雌激素受體(ER)陽性，人表皮生長因子受體2 (HER-2) 陰性。而預後最差的是基底細胞型，這群病人大多是雌激素受體(ER)，動情素受體(PR)，人表皮生長因子受體2 (HER-2) 都是陰性，也就是俗稱的「三陰性乳癌」。

乳癌荷爾蒙治療的沿革與概況

乳癌的治療方式包括外科手術治療、放射治療、化學治療、荷爾蒙治療以及標靶治療(例如 Herceptin 賀癌平和 Tykerb 泰嘉錠)等。隨著醫療的進步，近年來乳癌的治療方式愈來愈多，效果也有長足的進步。以荷爾蒙治療來說，大約50-60%的停經前乳癌和60-75%的停經後乳癌細胞內有女性荷爾蒙的接受體，包括動情素接受體和黃體素接受體。當女性荷爾蒙接上這些接受體後，會刺激癌細胞的生長和分裂。因此，臨床上便可藉由阻斷荷爾蒙對癌細胞的刺激作用，來達到治療乳癌的效果。更貼切地說，荷爾蒙治療實際上是抗荷爾蒙治療。這些阻斷作用可以發生在荷爾蒙產生前、荷爾蒙與接受體結合時、荷爾蒙與接受體結合後細胞內的訊息傳導路徑，或是作用在荷爾蒙的回饋抑制路徑上。

早在1889年，Dr. Schinzinger就建議利用雙側卵巢切除來治療晚期乳癌病人，及至1896年，Dr. George Thomas Beatson 在兩名乳癌再發及一名晚期乳癌病人施行雙側卵巢切除而有著效，然而當時並未具備完整之內分泌知識，所以並不被普遍接受，及至1940年，Dr. Huggins切除一名轉移性前列腺癌病人之睪丸而有療效，他同時也主張雙側卵巢切除對停經前晚期乳癌婦女確實有效，自此開啟了使用荷爾蒙治療癌症之新世紀，Dr. Huggins因而獲得諾貝爾獎。到1971年，Dr.

Jenson 及Dr. McGuire成功地證實乳癌組織內有「雌激素接受體」及「黃體素接受體」之觀念及定量方法，而且證明接受體陽性者，對荷爾蒙治療有不錯的療效，使乳癌之荷爾蒙治療更向前邁進了一大步。

乳癌的荷爾蒙治療藥物包括GnRH 協同劑(agonist)如goserelin(Zoladex諾雷得)、抗動情素(如tamoxifen泰莫西芬, fulvestrant法洛德)、芳香環酶抑制劑aromatase inhibitor(如anastrozole安美達錠、letrozole復乳納、exemestane諾曼癌素)等。其中近幾年來以芳香環酶抑制劑和fulvestrant (Faslodex法洛德)的表現最為耀眼。藉由抑制雌激素分泌，而針對荷爾蒙接受體呈陽性(ER+)的乳癌病人發揮治療作用。

晚期乳癌荷爾蒙治療的發展

在轉移性乳癌的荷爾蒙治療上，對停經前的婦女，可考慮的荷爾蒙治療方式包括：卵巢功能的抑制或根除(包括外科手術切除卵巢、放射線誘導卵巢失能、使用GnRH agonist，或是化學治療有部分的作用也是經由抑制卵巢功能達成)，抗動情素(tamoxifen)或是合併使用卵巢功能抑制與tamoxifen。而fulvestrant對於停經前乳癌的治療效果目前尚未明確。合併使用不同的荷爾蒙治療方法是不是會有較好的效果呢？研究證明，無法手術的停經前乳癌病人，接受GnRH agonist合併tamoxifen，較僅使用GnRH agonist的病人有較好的整體反應率、無惡化存活率和整體存活率。另外有一個小型的研究報告顯示，對於已使用GnRH agonist (goserelin)和tamoxifen而疾病持續惡化的病人，合併使用goserelin和 anastrozole仍然可以得到不錯的反應率。

對於停經後的婦女，荷爾蒙治療的選擇包括抗動情素(tamoxifen、fulvestrant)、aromatase inhibitor，和megestrol acetate。傳統上，tamoxifen是標準的第一線藥物，而megestrol acetate可當作第二線藥物使用。近年來的研究顯示，三種aromatase inhibitor包括anastrozole、letrozole和exemestane，在第二線使用時都比megestrol acetate好。而在第一線使用上，anastrozole和letrozole已被證實比tamoxifen好，至於exemestane目前也有第二期(phase II)臨床研究的報告了。

還有一個新的藥物是fulvestrant，它是一種純粹的

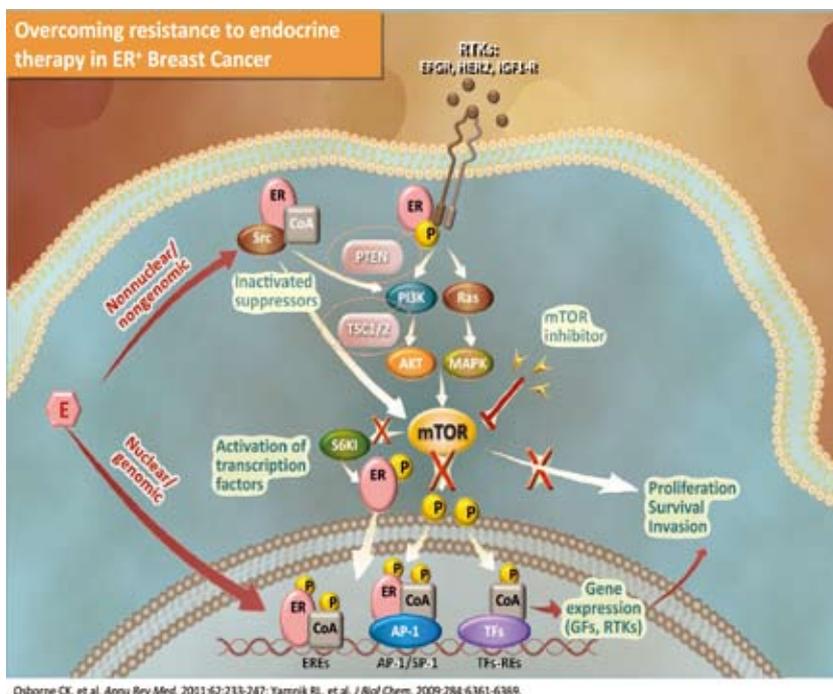


圖1 乳癌荷爾蒙治療產生抗藥性的機轉，主要是經由PI3K→Akt→mTOR這個傳導路徑，因此mTOR抑制劑，如everolimus是一個很有潛力治療方向。（資料引用自Osborne CK: *Ann Rev Med* 2011;62:233-247.）

抗動情素，並不像tamoxifen一樣有協同劑的作用。臨床實驗顯示，部分對tamoxifen有抗藥性的病人仍然對fulvestrant有反應。而且對這類病人而言，fulvestrant的效果和anastrozole一樣^(1,2)。因此，美國食品藥物管理局核准了fulvestrant用於停經後轉移性乳癌病人如果發生對其他抗動情素有抗藥性時的使用。

然而，幾乎所有晚期乳癌病人遲早會對這類藥物產生阻抗性，即使更換其他藥物，治療效果也很有限⁽³⁾。標靶治療是21世紀癌症治療發展的重點，大多用來治療固體癌，比如說乳癌、大腸癌、肺癌等。醫界發現標靶藥物mTOR(mammalian target of rapamycin)分子抑制劑everolimus(Afinitor癌伏妥)、突破了這個瓶頸，可望為乳癌治療帶來新希望。

晚期乳癌荷爾蒙治療抗藥性的新曙光

人類的mTOR基因是在染色體1p36.2的位置，它轉譯的蛋白質大小為289kDa，它是一種絲氨酸/蘇氨酸激酶(serine/threonine kinase)，對於細胞分裂、生長扮演著重要的調節作用，其主要功能為細胞增生訊

號之傳遞及細胞週期的進行。mTOR可分為mTORC1和mTORC2，其中mTORC1負責癌細胞內多種與生長、繁殖有關的基因調控，故目前運用於癌症治療的mTOR抑制劑也是主要作用在mTORC1。在癌細胞中，有一個訊息傳遞路徑稱為PI3K-Akt路徑，這個路徑的下游的一個重要的蛋白質就是mTOR。這個路徑會接受到生長、繁殖、營養、能量、或氧氣缺乏的訊息，進一步就會活化mTOR，而造成癌細胞的生長、繁殖。從基礎的癌細胞研究已經證實，PI3K-Akt-mTOR這個訊號傳遞路徑，是荷爾蒙受體陽性乳癌，對荷爾蒙治療產生抗藥性的重要機轉(如圖1)。

mTOR分子接收來自上游(細胞膜表面生長因子及其受器)的訊息，它扮演著樞紐的角色，mTOR分子活化之後，可以帶動下游一系列的細胞訊息傳遞，進一步促使細胞產生分化或分裂。而在腫瘤細胞，這樣的調節機制出現了失調現象，導致腫瘤細胞不正常的增生及分化不良，因此，mTOR分子提供了科學家們在研究抗癌藥物的標靶治療上一個理想的目標。

最早mTOR的被發現是經由對rapamycin(雷帕黴

素, 另名sirolimus)這個藥物的研究而來。Rapamycin是經由一種復活島土壤中的細菌*Streptomyces hygroscopicus*所分離出的物質, 研究發現rapamycin具有抗生素(殺死細菌)、免疫抑制及抗腫瘤的作用。Rapamycin 及衍生的新一代的相似結構物, 包括everolimus (Afinitor癌伏妥)、temsirolimus (Torisel, 特癌適)等, 藉由抑制mTOR這個蛋白質分子達到抑制細胞生長及細胞合成蛋白質, 進一步達成抑制腫瘤(癌細胞)生長, 或促使癌細胞凋亡⁽⁴⁾。Rapamycin 已經在實驗室中被證實可抑制許多癌細胞的生長, 包括橫紋肌肉瘤、神經母細胞瘤、肺小細胞癌、骨癌、胰臟癌、乳癌、攝護腺癌、白血病癌細胞及B細胞淋巴瘤等。

美國哈佛醫學院醫學教授Jose Baselga發表了乳癌口服標靶藥物雷帕黴素靶蛋白(mTOR)抑制劑everolimus 的第三期臨床試驗 BOLERO-2 study(Breast Cancer Trials of Oral Everolimus-2)結果, 顯示結合口服mTOR抑制劑everolimus及芳香環酶抑制劑exemestane(Aromasin 諾曼癌素)治療對荷爾蒙治療藥物產生抵抗性的乳癌病人, 無惡化存活期(time to progression)為10.6個月, 比起單服用芳香環酶抑制劑治療的4.1個月, 延長達6.5個月。BOLERO-2試驗在24個國家執行, 亞洲地區包括香港及日本, 共有724名試驗病人參與, 平均年齡為62歲, 參與試驗的病人都曾經接受過荷爾蒙治療, 包括anastrozole和letrozole, 結果明顯延緩荷爾蒙陽性晚期乳癌的惡化。BOLERO-2 study 最初發表在權威的今年二月份的新英格蘭醫學雜誌(The New England Journal of Medicine)⁽⁵⁾, 當時僅僅是追蹤一年的成果報告; 而在最近公布的18個月的追蹤報告中, 使用everolimus及exemestane的實驗組比較起只用exemestane的對照組, 存活率的差異持續並有加大的趨勢, 顯示出口服mTOR抑制劑everolimus在治療晚期乳癌的功效上是經得起時間考驗的。

其實, everolimus不僅與exemestane併用有療效。Jose Baselga教授於2009年發表的另一個較小型實驗, everolimus與另一個芳香環酶抑制劑letrozole併用與乳癌的手術前新輔助治療(neoadjuvant therapy), 反應率(response rate)明顯較單獨使用letrozole為高。另外, 剛發表於今年8月份臨床腫瘤學期刊(Journal of Clinical Oncology)的TAMRAD(Tamoxifen Plus Everolimus) 研究⁽⁶⁾, 使用everolimus 及第一代抗動情素tamoxifen於已

經對芳香環酶抑制劑產生抗藥性的晚期乳癌病人, 結果不論在無惡化存活期或是整體存活率方面, 都較單獨使用tamoxifen增加50%左右。

Everolimus治療上常見的副作用為高血脂症、口腔炎、貧血、和呼吸急促, 但多半並不嚴重, 相較於一般化療的副作用, 病人的生活品質明顯提升許多。Everolimus已於臨床上用來治療腎臟癌和胰臟癌。至於應用在治療乳癌上, 主要是歸因於BOLERO-2 study的重大成功, 目前已取得美國食品藥物管理局申請許可, 預估每年可造福治療全球22萬新診斷的晚期乳癌病人。

參考文獻

1. Rita S, William E, Kathy S, et al.: Combination anastrozole and fulvestrant in metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 2012;367:435-444.
2. Chia S, Gradishar W, Mauriac L, et al.: Doubleblind, randomized placebo controlled trial of fulvestrant compared with exemestane after prior nonsteroidal aromatase inhibitor therapy in postmenopausal women with hormone receptor-positive, advanced breast cancer: Results from EFECT. *J Clin Oncol* 2008; 26:1664-1670.
3. Yue W, Fan P, Wang J, et al.: Mechanisms of acquired resistance to endocrine therapy in hormone-dependent breast cancer cells. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2007; 106:102-110.
4. Baselga J, Semiglazov V, van Dam P, et al.: Phase II randomized study of neoadjuvant everolimus plus letrozole compared with placebo plus letrozole in patients with estrogen receptor-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27:2630-2637.
5. Baselga J, Campone M, Piccart M, et al.: Everolimus in postmenopausal hormone-receptor-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2012; 366:520-529.
6. Bachelot T, Bourcier C, Cropet C, et al.: Randomized phase II trial of everolimus in combination with tamoxifen in patients with hormone receptor - positive, human epidermal growth factor receptor 2 - negative metastatic breast cancer with prior exposure to aromatase inhibitors: A GINECO study. *J Clin Oncol* 2012; 30:2718-2724.