



原發性惡性腦瘤化療藥物有效嗎？ 生物標記的有效參考



■ 汐止國泰綜合醫院 神經外科主任 / 謝政達

陳女士，56歲，因頭痛及漸進式肢體活動不良，至門診檢查，影像檢查發現右側大腦有一個4公分形容不規則且顯影不均勻的腫瘤。手術移除後，病理報告診斷為原發性惡性多型性神經膠母細胞瘤，後續接受標準放射線及化學藥物Temozolomide治療。治療期間，病患及家屬常詢問：「吃這藥有效嗎？還能活多久？」。

以上的案例，是原發性惡性腦瘤患者常於門診詢問，但醫師也無法正確回答的問題。原發性惡性腦瘤，不像一般癌症常見，約佔全身所有發生惡性腫瘤個案的1%。原發性惡性腦瘤中，以膠質細胞瘤最常見，約佔五成左右，而多型性神經膠母細胞瘤則是其中嚴重程度最高、預後最不好的惡性腦瘤，全台灣每年約新增加二百至三百個個案。臨床統計發現，若確定診斷後，不即早接受後續化學及放射線治療，腫瘤復發很快，平均存活期可能只有一個月。然而，因腦部有血腦屏障的結構，早期使用的化學藥物，無法順利進入腦部作用，加上腫瘤細胞對這些藥物的反應也不好，即便進行積極的治療，病患平均存活期也僅只有九個月左右。

Temozolomide屬於新型烷基化的口服化療藥物，因為親油性有良好的組織穿透性，可有效穿過腦部血腦屏障，進行腫瘤治療。其主要作用是讓去氧核糖核酸（DNA）中的鹼基發生【甲基化】，讓腫瘤細胞無法進行複製增生，產生細胞毒性，導致細胞死亡。自從西元1999年年底，美國食品藥物管理局（FDA）同意這項藥物的使用後，讓惡性腦瘤的治療有了一道新曙光，因經臨床的研究證實，



病患經Temozolomide及放射線治療後，平均存活期可延長至15個月。目前台灣在健保給付規範下，Temozolomide（商品名：帝盟多膠囊 / 特莫斯膠囊 / 妥莫挫若邁 / 泰莫柔膠囊）被列為原發性惡性腦瘤化學治療的第一線治療準則，給付的條件為

- ① 新診斷之多型性神經膠母細胞瘤。
- ② 經手術或放射線治療後復發之第三、四級惡性膠質細胞瘤。

人體基因序列解密後，因人與人之間的基因差異，不難想像，同一種治療，可能會產生不同的反應效果，因此，衍生出許多生物標記對臨床的運用，尤其是有關治療成效的評估。當開始使用Temozolomide治療原發性惡性腦瘤後，有些病患卻不如預期中的反應良好，甚至存活期遠低於平均預期值。經研究發現，人體為了修復因【甲基化】造成的不良結果，會啟動一組【去甲基化】基因的運作，讓原本受損的功能變成正常。而不同病患對Temozolomide治療反應不一，就是因為有些惡性腫瘤細胞具有這項【去甲基化】的功能，導致當使用Temozolomide治療惡性腦瘤，想讓腫瘤細胞甲基化死亡時，被腫瘤細胞的【去甲基化】功能修復，使得藥物無法有效的消滅腫瘤細胞。知名的國外研究結果，無【去甲基化】功能的惡性腦瘤患者，標準治療後，平均存期可達21.7個月，但有【去甲基化】這項功能的惡性腦瘤患者，標準治療後，平均存活期僅有約12.7個月（文獻1）。所以，【去甲基化】的生物標記，可以提供利用Temozolomide治療原發性惡性腦瘤患者時，有效性的參考，但因為檢測技術較複雜，目前國內只有少數醫院可以提供這樣的服務。

因新藥的研發、治療技術的進步、生物科技的發展，許多腫瘤的治療，已經偏向個別化及客製化（文獻2）。雖然，目前惡性腦瘤並非是可以治癒的疾病，但在可控制的範圍下，如何提供更多的個別資訊，讓臨床醫師及患者，能更有效的一起面對惡性腦瘤的挑戰，是一個重要的題課。本院目前這項【去甲基化】基因生物檢測標記，正可以提供臨床醫師及惡性腦瘤患者，在目前第一線唯一有效治療惡性腦瘤化療藥物Temozolomide使用時，評估未來治療結果的參考。

參考文獻

1. Hegi et al. MGMT gene silencing and benefit from temozolomide in glioblastoma. New England Journal of Medicine 2005 10; 352(10): 997-1003.
2. Wick et al. MGMT testing—the challenges for biomarker-based glioma treatment. Nature Reviews Neurology 2014; 10(7): 372-385.