

惡性腦瘤的治療

曾漢民（台大醫院 神經外科病房主任）

本文部份內容已於News98 電台2012年12月13日晚上播出

曾欽元：腦瘤其實並不是一個常見的疾病，但由於最近報紙有這類的新聞，引起大家的注意。我們今天要討論的主題是「惡性腦瘤的治療」。現場邀請到的是台大醫院神經腫瘤科曾漢民醫師，曾醫師也是「台灣神經腫瘤學學會」的理事長，請曾理事長來跟我們談談有關腦瘤的問題。先請問曾理事長，腦瘤裡面惡性度最高的是哪一種？

曾漢民：腦瘤包括很多種，從統計上來看，最常見也是惡性度最高的應該是「多形性神經膠母細胞瘤（glioblastoma multiforme; GBM）。

曾欽元：如果跟其他癌症相比，例如跟乳癌、胃癌、肝癌.....等等之類的腫瘤比起來，GBM的惡性程度如何？

曾漢民：幾乎都比我們常見的癌症惡性度還高。主要是腦瘤在治療上有一定的困難，因為腦部血管結構跟身體其他組織不一樣，用藥物治療很難把藥物帶入腦瘤，而把癌細胞殺死。

曾欽元：像GBM惡性度這麼高的腦瘤，在傳統上是如何去治療它？

曾漢民：傳統的治療方式就是先開刀，開刀的好處是可以立刻把腦瘤的體積縮減。在標準治療流程中，開刀後接下來會對腦部附近的組織做放射線的照射。根據幾十年來經驗，已經證明放射線照射會改善病人的存活率。在以前幾乎是沒有特別好的化學治療方法，為什麼呢？因為化學治療的藥物必須經過血管進入惡性組織裡才能產生作用，而腦部的血管有一個特別的屏障，我們叫「腦血管障壁（blood-brain-barrier; BBB）」，一般的化學藥物都沒辦法通過它。目前可以通過血腦障壁的藥物大部份都是脂溶性，經過內膜細胞膜而穿透血管進入腦內的癌細胞裡。但這種能通過血腦障壁的藥物很少。在GBM的治療歷史中，化學治療的方式也已使用三、四十年了，但成功的案例很少。其實以前這些治療的結果應該不算是成功，只是有人採用，就是用BCNU、CCNU，我們叫「亞硝基尿素（Nitrosourea）」這一類的藥物。後來發現，這類藥物的效果也沒有那麼好，而且副作用也很多。後來大約在十幾年前，有人找到另外一種藥，叫「帝盟多」（temozolomide）。而在瑞士蘇黎士大學有一位Stupp教授做了很多大規

通訊作者：曾漢民 醫師

電話：886-2-2312-3456 ext 65957

地址：台北市中正區中山南路7號 台大醫院地下4樓 神經外科電腦刀辦公室

電子郵件：hammin@ntuh.gov.tw

模的人體實驗，證明了使用藥物與否的治療結果差別很多。Stupp教授的文章非常轟動，後來有一位名為Hegi的女醫師，她是Stupp教授的同事，她從Stupp教授的病人標本中去分析，發現身體裡面有一個DNA的修補基因，這個基因叫做「O-6-甲基鳥嘌呤-DNA 甲基轉移酶（methylguanine-DNA methyltransferase; MGMT）」，而且發現MGMT基因要是「甲基化（methylation）」的話，基因就沒辦法作用。病人的MGMT基因若有甲基化，我們做化學治療就容易殺死腫瘤細胞。Hegi跟Stupp的這些文章，就變成近十幾年來神經外科最轟動的文章，在2009年時被引用了一千兩百次，到現在應該已被引用了兩、三千次了。以世界上臨床的文章來說，會被引用超過一千次的其實是屈指可數。「帝盟多」這個藥物幾乎統治了神經外科將近十年，因為它好用，口服就可以了。治療效果雖然是比較好，但是也還無法能將病人完全治好，不過有用藥是比沒有用藥的治療效果好很多，現在幾乎是所有GBM的病人一定會用的藥物。

曾嶽元：如此說來，對於腦瘤傳統的治療方式就是先用外科手術，然後用放射線治療，接著再做化療。這跟我們身體其他部位的癌症治療方式也差不多。曾理事長您是神經外科醫師，請問您一年開腦瘤手術大約有幾例？

曾漢民：我一年大概開兩百多例。

曾嶽元：那從您的經驗裡面，對於一個要開刀切除腦瘤的病人，他需要注意些什麼？事先要做什麼準備嗎？

曾漢民：常常有病人問我這個問題，其實並不需要特別準備什麼，應該要相信醫師，心情放輕鬆一

點。

曾嶽元：因為很多病人不曉得開完刀會發生什麼事情，他需要作心理準備。需要事前告訴他什麼嗎？

曾漢民：我通常都會在手術之前拿著核磁共振顯影（magnetic resonance imaging; MRI）的片子講解給病患聽，但很多人聽了以後都會忐忑不安，甚至有人就不想開刀了。我的想法是他們應該要在手術前充份了解狀況，不然醒過來以後跟他想的完全不一樣，那就很糟糕了。一般來說，手術失敗的機率是不高，但是總是有可能會失敗。例如，搭飛機會不會墜機？我想大家都是認為有可能會發生，所以很多人都去買保險。但是在腦部手術這方面好像也沒有地方買保險，那發生狀況就很麻煩，應該要知道一下。

曾嶽元：因為病人會想說醫師要把他的頭蓋骨打開來，把他腦子裡的那個瘤挖掉，而且還要挖得很乾淨，他會害怕開完刀以後可能變成半身不遂或記憶力喪失等等的情況，這些不需要先給病人一個心理準備嗎？

曾漢民：我都會跟病人講，但有些病人聽完後就拒絕開刀了。

曾嶽元：腦部的腫瘤不管是良性或惡性都會致命，跟身體其他部位的腫瘤不太一樣。譬如說子宮的良性腫瘤放著好像也不會怎麼樣，可是腦部良性腫瘤就不能放著不理，為什麼呢？

曾漢民：因為腫瘤會慢慢長大，會造成腦部很大的壓力，這樣子也是會出問題。

曾嶽元：總之要開刀就對了，是嗎？

曾漢民：也不一定，現在還有其他方法可做治療。但是GBM的話，從外科的統計上可以看出手術對病人的存活率會比較好。當然有幾個先決條件會影響開刀的預後情況，例如病人年齡在五十歲以下、開刀開得乾淨、在開刀之前生活能力就比較好的病人，通常預後就會比較好。另外還有一個因素就是MGMT基因若有甲基化的病人預後也會比較好。其實現在神經外科對於腦瘤的研究又找到了很多新的方法。

曾嶽元：傳統的外科、放療、電療方式可能各有其限制，現在有新的治療方法，有所謂的標靶藥物，還有免疫治療之類的方法。

曾漢民：剛剛提過的「帝盟多」幾乎是一定要用的藥物，可是它也有它的限制，並不是無所不能的。其實有很多病人用藥到生命後期時，意識都是不清楚的。我們有時候也會想到底我們是不是在幫他？因為惡性腦腫瘤長得很快，它本身會有誘因分泌一些物質讓血管增生，以提供養份讓腫瘤長大。不過現在又有新的治療藥物，這是美國食品藥物管理局（Food and Drug Administration; FDA）去年通過治療神經腫瘤的藥物，叫「Avastin」，我們中文叫「癌思停」，學名是「Bevacizumab」，它是一種抗血管新生的標靶治療的藥物。其實現在這種抑制腫瘤血管新生的藥物有很多種，但實際上，食品藥物管理局去年通過已經上市且可以用在腦瘤治療上，就只有「癌思停」。不過它以前已經通過可在大腸癌或大腸癌復發時使用，後來發現它對腦瘤的復發也的確有用。但是一般說來標靶藥物的費用都很貴。

曾嶽元：您剛剛提到說腦部惡性腫瘤需要很多血液供應才能長得很快，而且它會分泌一些物質誘發血

管供應營養。「癌思停」這種藥物就是要把血管供應切斷掉，讓它失去營養不能存活，是這個意思嗎？

曾漢民：幾乎是要讓腫瘤餓死。希望以藥物讓血管少了養份，用這種方法來把它餓死。

曾嶽元：這個說法聽起來非常合理，那麼效果很好嗎？

曾漢民：病人使用「癌思停」之後再照MRI，看到片子有時候會嚇一跳，腫瘤怎麼突然就消失掉了？然而有時候腫瘤雖然消失了，病人的情況不但沒有改善，還漸漸變壞下去。令人大惑不解。後來才發現「癌思停」會把血管修復使它回復正常，結果在做MRI時使用的顯影劑穿透不過去，所以看起來腫瘤就好像變得比較小。因為它照不出來，必須還要再用其他方法去把它照出來，我們形容這種情形為「pseudoresponse」，意思是說「假性的良好反應」，所以這是「癌思停」為人所詬病之處。不過後來美國神經腫瘤學會訂了另外一個標準可以把它看出來。但是無論如何，可以看到病人用了「癌思停」之後得到了明顯的改善。「癌思停」最厲害的地方是它有個綽號叫「超級類固醇」。一般來說，類固醇已經是仙丹了，但「癌思停」是超級仙丹，它給病人的感覺就是臨床症狀大幅改善，的確我自己的經驗也是這樣。若病人手腳癱瘓，但並不是腫瘤侵犯到神經，而是腫瘤引起的水腫，用了「癌思停」之後，不但水腫得到改善，癱瘓也好了。有時腦部照放射線太多，引起腦部爛死，也有人用「癌思停」來治療，結果非常有效。

曾嶽元：那麼可以用標靶藥物取代開刀嗎？

曾漢民：抱歉，還是不行。

曾嶽元：您剛剛說吃「癌思停」的效果很好，是開刀之後治療的效果很好，還是開刀之前治療就看到效果？

曾漢民：從來沒有人還沒開刀之前使用「癌思停」。「癌思停」這種把腫瘤餓死的方式，是以前人類從來沒想到的。這個方式是因為腫瘤的血管太多了，要抑制血管的新生。

曾嶽元：開刀開乾淨了，就沒有腫瘤，既然沒有腫瘤，那為什麼還要去用「癌思停」這個藥物？

曾漢民：GBM是一個惡性腫瘤，這種膠質細胞瘤就好像是包在電線外面的橡膠布一樣，它會沿著神經走很遠。當我們看到MRI的腫瘤影像只有3公分時，通常癌細胞已經往外擴散出去，沿著神經軸突跑了很遠。所以開刀其實只是開腫瘤的主要部份，其他滲透出去的部份我們是沒辦法處理的。

聽眾：我有「腦下垂體增生」，醫生要我動腦部手術。我以前沒聽過「腦下垂體增生」，我不太知道這個病是什麼？它是良性還是惡性？

曾漢民：我們通常講的是「腦下垂體腫瘤」，您剛剛講「增生」，我聽起來覺得奇怪。通常增生跟腫瘤不太一樣。比方說在有些情況之下，腦下垂體的體積會變大，但它看起來不見得是腫瘤的樣子。假如是腫瘤的話，通常在MRI是可以看得很清楚的，這樣的腫瘤有時候會壓到正常的腦下垂體，引起它的功能不好，甚至腫瘤體積更大一點的話會壓到視神經，視力就會受損。我不太懂您說「增生」到底是哪一種情形，這個好像跟一般的講法不太一樣。

曾嶽元：我來略作補充。一般講「增生」的是指細胞增生，就是細胞數目變多，大部份都是因為受到某種刺激以後細胞會變多，而刺激消失的話增生就會停掉。但腫瘤不一樣，就算在沒有刺激的情況下，腫瘤細胞它還是會一直生長成一團。因此，從這個觀念回來看腦下垂體時，因為腦下垂體有很多荷爾蒙，神經內分泌的細胞也會分泌一些荷爾蒙，當荷爾蒙不平衡的時候，細胞數目就會增加，就叫做「增生」。細胞數目多的時候腺體就變大，但它不是腫瘤；如果某一種細胞數目變很多，變成一團，那才叫做腫瘤。但是基本上不管是增生式的細胞變多，或者是良性腫瘤變大，若是長在大腦裡，它會壓到附近組織，例如視神經之類的，所以要積極處理。

曾漢民：大概是這個樣子沒錯。我想請問您有什麼症狀？

聽眾：會水腫、高血壓、月亮臉、水牛肩。

曾漢民：這會不會是「庫欣氏症（Cushing's disease; CD）」呢？

聽眾：沒錯，就是「庫欣氏症」。

曾漢民：「庫欣氏症」是需要開刀的。

聽眾：請問它是良性還是惡性？

曾漢民：「庫欣氏症」是良性的腫瘤，但是它沒有其他方法可以很有效的控制。

聽眾：如果開刀之後取出來，就沒有其他的問題了嗎？

曾漢民：「庫欣氏症」開刀的成功率不是那麼高。

聽眾：醫師跟我說如果取出了以後，可能還要繼續追蹤做放射治療。那麼後續還會怎麼樣？

曾漢民：若「庫欣氏症」開得非常好的話，

成功率大概有七、八成。但是必須要將「可體松 (cortisol)」的數值控制在幾乎小於 $2 \mu\text{g/dl}$ 的情況。對於大部份人而言，當可體松小於2的時候，整個腦下垂體功能都是不夠的。但是對「庫欣氏症」的病人來說，可體松不夠的話反而比較好，因為它不會再復發。假如開刀開不好的話，只能用放射性治療，但是也不保證一定會成功。食品藥物管理局今年通過可以使用RU-486 (mifepristone) 來治療，這就是用於墮胎使用的RU-486。但實際上也沒辦法使用，因為它不是長效的作用而且價格也很貴。因此開刀是最重要的治療方式，若開不好就去做放射性治療，大概也沒有其他方法了。

聽眾：請教醫師，我另外還有檢查三碘甲狀腺素 (triiodothyronine; T3)、甲狀腺素 (thyroxine; T4)，開刀的預後好不好是看T3、T4這二種指數嗎？

曾漢民：T3、T4是要檢查您的甲狀腺功能好不好。

聽眾：「庫欣氏症」跟甲狀腺有關聯嗎？

曾漢民：腦下垂體會分泌很多荷爾蒙，例如促甲狀腺激素 (thyroid stimulating hormone; TSH) 是專門評估甲狀腺的功能，而T3、T4就是TSH的下游激素。

聽眾：您的意思是要先開刀，開刀之後再看看情況，是不是這個意思？

曾漢民：對，沒有選擇。

聽眾：好的，謝謝醫師。

曾嶽元：剛剛提到說腦部腫瘤絕大部份都是要開刀，請問曾理事長，什麼樣的腦瘤開刀起來是比較危險的？哪些開刀起來是比較容易的？像剛剛那位聽眾提的腦下垂體算是好開還是難開的？

曾漢民：其實腦下垂體沒有那麼難開，應該可以列入為比較好開的。但是要開得好其實並不容易。因為以現在的技術，會用鼻腔內視鏡從鼻孔進去做手術，所以很多病人都會把重點放在指定要用內視鏡手術，而忽略了應該問說用內視鏡手術的結果會怎樣？現在常常聽到用內視鏡、微創手術 (minimally invasive surgery; MIS)，其實最重要的是用了內視鏡、用了微創手術之後的開刀結果是怎麼樣？那只是個工具而已，使用哪一種工具應該不是最重要的事情。開腦部腫瘤是涉及不可以去傷害到附近的重要神經及每一條血管，即使細如髮絲的血管都應該儘量的保留下來，因為不論把哪個血管破壞掉都會造成很小的中風。所以，如何保留這些血管跟保留原有的這些腦神經，都應該是一個重要的課題。要做到很完美不但沒有這麼容易，而且絕對是蠻困難的。現在有一種技術叫「擴散張量影像 (diffusion tensor imaging; DTI)」，我們甚至可以在DTI裡面找到神經的走向，可以看到神經軸突裡面水份的運動是往哪個方向，這樣可以在開刀前搜集神經走向的情況，也能預測神經跟腫瘤之間的關係如何。這是普通的X光、普通的MRI也看不出來的部份。

聽眾：我母親動過腦部手術以後就睡不著，每天要吃蠻強的安眠藥。想請問長期吃強效的安眠藥，會不會影響將來腦部的功能，比如說容易失智或是造成腦部的損壞？

曾漢民：失眠的問題其實是很麻煩的，我想您看了神經外科醫師之後，也許還應該要看心智科、精神科醫師，去聽聽他們的意見。睡不著的情形有分幾種，有的是一開始就睡不著，有的是睡一睡就醒過來，不同情況的機轉會不太一樣。

聽眾：我母親是手術之後才開始出現睡不著的狀況，以前都沒有。

曾漢民：請問您母親是開哪一種手術？

聽眾：腦部，之後她有看睡眠科醫師，安眠藥是睡眠科醫師開給她的。

曾漢民：有些部份病患動完刀以後，某些神經的功能會有所變化，有的狀況改變以後就不像原來的樣子，這種變化還是要請精神科醫師去評估及控制。

曾崦元：基本上腫瘤愈大的話，開刀之後愈會有類似這種意想不到的併發症發生，那麼愈小的腫瘤開刀之後這種情況應該是愈少嗎？

曾漢民：通常是這樣，但也不全然如此。不過其實很多人是因為心理因素而感到非常害怕，我想如果是我要被開腦大概也會很緊張。

聽眾：我前年眼睛出現閃電、有東西從眼前飄過等狀況，去看神經內科照MRI，發現右腦前額葉有個類似腫瘤的東西，但不是很大。去年又去照MRI追蹤，結果醫師說還是一樣沒有長大，可以等到將來頭很痛時再來醫院。不曉得這到底是什麼東西？因為隔了一年還是一樣大小，也沒有痛，所以我今年就沒有去做檢查，不曉得這是什麼問題？有沒有關係？

曾漢民：首先，我想我們應該相信他們的診斷是正確的。若兩次照MRI都有打顯影劑，也都有看到腫瘤，而且間隔一年都沒有長大的話，那應該是良性的，通常最常見的是「腦膜瘤」。「腦膜瘤」是長得很慢的東西，不曉得您量的腫瘤體積有多大？您的年齡是幾歲？假如是一個30歲的病人，這個瘤慢慢的長也會長得很大；假如是一個80歲的病人，我想我們花時間去對一個小顆的腦膜瘤治療是沒有意義的。因為

台灣女性的平均壽命是82歲，假如病人是77歲，我想在五年之內也不會造成多大的問題；假如是35歲的話，我想就會比較麻煩。

聽眾：我現在是61歲。

曾漢民：您目前61歲，離平均年齡還有二十幾年，所以應該還是要去追蹤。有的腫瘤就是會停在那裡不太長大，但是有的還是會慢慢的長大，當然要在腫瘤比較小的時候去處理是比較容易的。

曾崦元：基本上雖然良性腫瘤長得很慢，但是我們還是不能掉以輕心。因為它會把正常的腦組織壓扁，所以會造成很多問題，即便我們認為它是良性的腦膜瘤，但還是有少部份是屬於惡性的，總之我們不能輕忽。現在有很多新的方法可以突破傳統方式，讓治療效果更好。除了剛才提過的一些治療方式，還有一個就是「免疫療法」，這聽起來好像蠻玄的也是蠻新的方法，我們都很好奇跟個人免疫力有沒有關係。請曾理事長幫我們解釋一下。

曾漢民：免疫療法用在腫瘤治療上，最出名應該就是以前美國國家衛生研究院（National Institutes of Health; NIH）的外科主任Steven Rosenberg。他領導的研究團隊就是第一個做黑色素瘤的免疫治療，而且研究發現這個方法的確是有效的。Steven Rosenberg本身是一個超級醫生，不但很會開刀，還做了很多免疫治療。研究團隊直接培養癌細胞，再來刺激身體的細胞，然後再把身體細胞打回病人體內。可是這種做法很麻煩，每一次都要花時間拿癌細胞跟自己的身體細胞去培養。雖然是拿自己的細胞來做，但每個病人的狀況都不太一樣，這樣的培養其實花費很大，而且統計上的治療效果也不是非常好。另外，很多年前美國杜克大學就已經提出，標靶治療裡的「表皮生長因

子受體 (epidermal growth factor receptor; EGFR) 」中，有一種受體叫「vIII」，他們從EGFRvIII裡拿了一些蛋白質出來到外面培養，然後再打回病人身體產生抗體，這個結果其實是蠻不錯的，但這只是在臨床試驗階段。按照他們過去做出的第三期結果看起來是很好，目前他們在世界上大規模的做第四期的臨床試驗，食品藥物管理局很快就准許他們做了。

曾欽元：腦瘤是一個非常有趣的題目，謝謝大家的收聽，我們今天的節目進行到這邊，也謝謝台大醫院神經腫瘤科曾漢民醫師。我們下次再會。



生物醫學
BIOMEDICINE JOURNAL