

知識天地

癌症之標的治療

吳漢忠（細胞與個體生物學研究所副研究員）

關於癌症的最早記載是出現於西元前 1600 年埃及的莎草紙上。早期始終被認為是不治之症，直到麻醉藥的出現，使得外科手術得以施行，癌症的治療開始有所突破。在 1950 年之前癌症治療只能藉由外科手術，1960 年後放射線療法開始被用於癌症疾病的局部控制。但這二種治療方式都無法治療轉移的癌症，必須配合全身性的化學治療才有較好的療效。從 1950 年代起，化學療法已開始發展。但不幸的，超過百分之五十的癌症病人於首次治療時並無效果，或者因治療後產生的抗藥性，最終死於癌細胞的轉移。因此，美國尼克森總統於 1971 年正式簽署並發布美國國會所通過之對「癌症宣戰（war on cancer）」法案，希望能透過相關研究找到有效解決癌症之道。但在三十多年後的今天，癌症問題始終無法獲得有效解決，仍是世界上主要致死疾病之一，癌症的整體存活率始終沒達到預期中的目標。根據統計，有 620 萬癌症病患於 2001 年當年死亡，而 2005 年一年之內癌症死亡人數更高達 760 萬人。若無更有效的治療方式，預估 2015 年將會有 900 萬人以上死於癌症。

目前對於癌症臨床治療之困難與瓶頸，我們把它歸納成以下三點：

一、癌細胞的基因異質性與抗藥性（Heterogeneous Cancer Cells and Drug Resistance）

人類的癌細胞在生長及演化過程中，由於癌細胞基因不穩定性（genetic instability），會呈現多樣性的表現，往往使得帶有抗藥性基因的癌細胞，在藥物的篩選下脫穎而出。不論是最新的標的治療藥物（targeted drugs）或是傳統性化學藥物，都發現癌細胞會改變藥物在細胞內的累積量或是利用改變細胞死亡路徑來產生抗藥性，亦可經由其他訊號傳遞路徑來逃避藥物的作用，而得以繼續生長。從傳統抗癌藥物進展到目前的標的治療藥物在癌症治療上是一大突破，但近年來的統計，抗藥性的問題始終無法解決。在未來的治療策略上，可以考慮結合不同作用機制藥物的雞尾酒療法，也許可以得到更好的治療效果，但也可能因此而提高藥物對人體的毒性。

二、腫瘤的高組織間質液壓（High Tumor Interstitial Fluid Pressure）

腫瘤的高組織間質液壓（IFP）是另一個癌症治療失效的原因。高組織間質液壓會減少小分子藥物及抗體進入腫瘤部位。腫瘤細胞因此相較於正常細胞（正常組織之 IFP 較低，因此藥物易進入正常組織），其治療藥物的累積量較低，使得整體治療效果大打折扣，並可能導致其它正常器官產生副作用。目前已知這現象可以在許多固體腫瘤（solid tumour）上發現，如乳癌、黑色素細胞癌、頭頸部腫瘤及腸癌等。腫瘤的高組織間質液壓最高甚至可以到達 60 毫米汞柱。目前對於高 IFP 的原因推測可能是腫瘤血管的殘破特性，腫瘤組織缺乏淋巴管，腫瘤組織纖維化和基質細胞纖維化等，導致組織間隙的壓縮而升高壓力。近年來，許多的研究都證實降低腫瘤的 IFP 可以有效增加藥物進入腫瘤組織，並提高抗癌療效。

三、腫瘤幹細胞（Cancer Stem Cells）

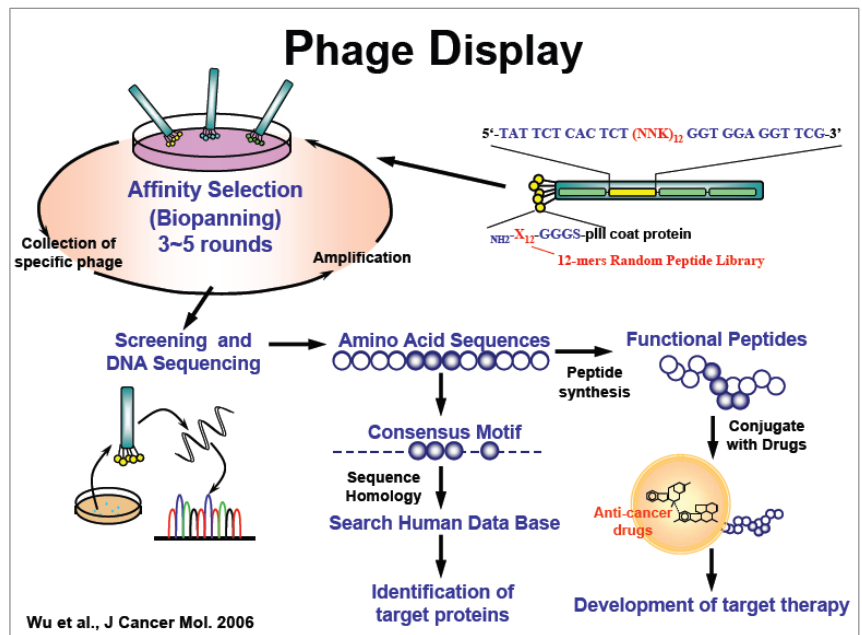
近年來腫瘤幹細胞的發現已經改變我們對於癌症生成和治療的觀念。腫瘤幹細胞有別於其他一般癌細胞，對於一般的化療藥物有極高的抗藥性。因此在化療的過程中，若未能有效地標的並且消滅腫瘤幹細胞，很可能會因為腫瘤幹細胞繼續衍生而導致癌症的復發。所以在發展新穎抗癌療法的過程中，也必須考量到對腫瘤幹細胞的專一性治療。無疑地，在未來幾年腫瘤幹細胞和標的治療將會是一門引人入勝並活躍的研究。已有不少的文獻說明了腫瘤幹細胞的存在性，並可能改變吾人對於腫瘤形成機制的理解，以及現行治療癌症的策略。在血癌、乳癌、腦瘤等研究，腫瘤幹細胞已被證實扮演重要的角色。

由以上這三點癌症治療的瓶頸，我們除了瞭解目前癌症治療的困境之外，更應該去思考如何克服這些問題，讓癌症病人未來可以得到更好的治療方式。一般而言，化學治療通常伴隨著嚴重的副作用以及易產生抗藥性的風險。因此，科學家們期待標的治療的發展，希望癌症的治療可以兼具高專一性以及低毒性。近年來，研究人員致力於製造單株抗體或小分子標的治療藥物來抑制腫瘤生長。此類藥物於臨床試驗及臨床癌症治療皆展露曙光，但仍受制於「抑制特定訊號傳遞」的標的治療概念。這些藥物僅有效於腫瘤組織內之特定癌細胞，因其抑制特定腫瘤抗原或訊息傳遞路徑。然而，大多數的腫瘤因為基因的不穩定性皆具有多種突變基因，只抑制單一訊息傳遞路徑，無法將絕大多數之癌細胞殺死。雖然標的治療藥物近年來在癌症治療上是一大突破，但用藥的方式及其所產生的抗藥性仍然相同。所以除了尋找更好的標的蛋白並研發標的治療外，如何將藥物專一地送到腫瘤組織，以及克服上述三點癌症治療的瓶頸等，都是癌症研究人員必須克服的問題。

發展配體標的治療（Ligand-Targeted Therapy）

化學療法仍是現今治療癌症的主流，但這些藥物並不具腫瘤專一性，因而產生全身毒性。標的配體能自動導向於癌細胞或腫瘤組織。當具辨識能力的標的配體與抗癌藥物連接後，便能將足夠的化學藥物帶至腫瘤組織。配體標的療法可以讓癌細胞暴露於局部高劑量的抗癌藥物中，進而被更有效的毒殺。於是，不完全的腫瘤毒殺效果所引起的癌症復發機會因而降低。再者，透過標的配體來提升藥物與腫瘤組織的親和力，將足夠的抗癌藥物傳送到腫瘤組織，便可能克服癌症治療的一大障礙—腫瘤的高組織間質液壓（IFP）之問題。因此，要發展配體標的療法，首先必須尋找有效的專一性配體。噬菌體顯現法，是一種將蛋白質或胜肽表現於噬菌體外套蛋白的技術。經由噬菌體所表現出來的隨機胜肽庫便可作為研究蛋白質間交互作用、篩選結合至受體或蛋白質的生物活性胜肽、尋找模擬特定疾病抗原，以及測定細胞或器官的專一性標的胜肽等。近年來，我們發展此技術以尋找表現於癌症細胞以及腫瘤血管上的特殊受體。尋找腫瘤標的配體的策略如圖一所示。

一旦我們發現了癌細胞的標的配體後，便可以將此標的胜肽連接化學藥物，將抗癌藥物專一地帶至腫瘤組織。許多針對抗癌藥物的奈米顆粒傳送系統已經進入了臨床試驗並且顯示了改善藥物的動力學與藥理學後而增進的抗癌效能。微脂體是較先進的微粒狀藥物攜帶者形式，目前也在臨床使用於治療癌症病人。因為微脂體具有下列特點：一、於循環系統中具長效性，二、具有累積於腫瘤內的能力，三、掌控藥物的釋放並能被癌細胞攝入，四、可以減少全身性的散佈、降低非專一性的毒性。藥物傳遞研究領域已經成功地製造出長效型的微脂體，且其將聚集於腫瘤組織並釋放包含於其中的藥物，此稱為被動擴散。被動式標的微脂體相較於游離的



藥物 (free drug)，能增加數倍藥物濃度於腫瘤組織內。因此，微脂體的藥物比一般的抗癌藥物具有最佳的療效。微脂體的直徑範圍約介於 50-100 奈米。然而，腫瘤的血管會有將近 100-600 奈米的破洞；而此裂縫使得微脂體得以從血管內被動外滲至腫瘤組織，但卻不會經由血管進入正常組織。微脂體若能藉著腫瘤標的配體專一地將之攜帶至腫瘤處，將大大地提高藥物的抗癌能力。所以，我們選擇微脂體包裹抗癌藥物來連接標的胜肽，做成標的微脂體 (targeting liposome)。在我們的研究中，將我們所發明的標的胜肽做成標的微脂體，在動物模式實驗中，此配體標的療法的確明顯增進抗癌藥物對鼻咽癌、口腔癌、肺癌、乳癌、肝癌及胰臟癌等癌症的治療效果，也降低了藥物的副作用。尋找癌細胞（包括腫瘤幹細胞）的標的配體以及發展配體標的療法將幫助我們改善癌症的治療效能以及降低其副作用。不同於其他療法，此治療方式預期將會增進癌症病人的生活品質並有效的對抗癌症。