

## 知識天地

### 「癌細胞捕手」，可望發展成診療利器

張瑛芝研究員研究、劉小燕研究技師撰稿（本院基因體研究中心）

癌症的治療方法日新月異，除去惡性腫瘤的手段也越來越多樣化，可是，即便治療成功，對於病人來說，仍然有個揮之不去的夢魘，因為，「轉移」或者「復發」變成了假想敵，長期的後續追蹤成了生活的一部份，卻沒有人能保證惡夢不再來。因此，血液樣本中十分稀少的腫瘤細胞(circulating tumor cells, 簡稱CTC)成為科學家探討癌細胞轉移或是預測癌症的一個課題。醫生們更急切的希望知道，在癌細胞切除的手術、化療後，當眼前的檢測法都看不出有任何剩餘的癌細胞時，如何能確保已經根除了？有沒有其他的方法替代現行的模式？

在一毫升的血液內，光是紅血球細胞的數量就有上億，如果，這其中混雜著一些漏網之魚；也許，從統計的角度看，區近於零，但是，有沒有可能因此留下癌細胞轉移的因？倘若基於遺傳基因的關係，有的人就是比較容易罹癌，可不可能在零期之初就早早發現？

結合了奈米工程和生物科技，基因體研究中心張瑛芝老師領軍開發出一套從血液檢測癌細胞的方法與儀器；這個技術可以從數十億的血球細胞裡，撈出在其中微乎其微、以個數單位計的癌細胞。2014年，在基因體中心的網頁已經介紹了這個平台，至今，在多位臨床醫師及各領域的研究同仁通力合作之下，已經證實多個可行的診療新方向，大家共同朝向精準醫學發展。

在開發奈米材料的基礎之上，團隊針對特定癌細胞，嘗試從血液中過濾出來。這個最後打造出來的平台，除了包含專利設計精密刻度的渠道，還使用可以專一性的辨識癌細胞的抗體，加在奈米塗料中，塗在渠道的表面，不但可以專一性的辨識癌細胞，同時可以和它互相產生鍵結的作用，進而從血液中完整分離出這些癌細胞。張老師表示，這個方法並不是原創，但是，前人發表的經驗顯示，因為相對的剪力難以調控，抓到的癌細胞容易都被冲破。

而他們的法寶，就在於利用細胞膜上脂質分子的概念，這個塗料裡面，也加了脂質分子。上了油的塗料，滑溜無比，好似冰宮的那片冰一般，除非有個柱子能夠把你綁住，凡是經過的東西，一個都不留。實際的測試顯示，只有癌細胞完好無缺的留下來。研究人員把這個特殊的篩檢晶片叫做CMx(Cells captured in Maximum)。



圖1 CMx

接下來，他們要證明這些補捉下來的細胞，真的就是當初預設的目標癌細胞。該怎麼把它們取下來呢？這時後，化工界用來鑽取頁岩裡的石油所用的「水力壓裂法」，也就是一個將氣體打入的方法，就派上用場了！研究人員在膜面加入適量的氣泡，三秒鐘，就收集了所有的細胞！

最初的臨床案例驗證，是和長庚醫院的團隊合作。他們一共檢測了一百七十個大腸直腸癌病人的血液，結果發現，實際檢測到的癌細胞的數量，和癌症病人的嚴重期別，完全是正向的關聯。更讓人吃驚的是，一般認為，零期、一期的患者體內的腫瘤應該集中在原點，還沒有擴散；但是，研究報告指出，其實，在這個時期案例顯示，有百分之三十五的患者的血液內，已經有溜出來的癌細胞了。

事實上，運用這個癌細胞捕手的概念，可以發展出來的檢測平台、帶給醫療臨床方法的改善、以及可以檢測到的病症，在在都讓人有想像的空間。

張老師的目標，不但設定在可以抓取少量的癌細胞，更在於發展出一套方便可行，可以快速檢測的機制；高風險的人，可以用最小的負擔增加檢測的頻率；害怕轉移的人，可以一次測驗多種癌細胞的存在；研究人員更可以從血液中找到少量癌細胞，著手培養出純度高的細胞，以利後續研究，不再需要檢體的收集和保存。

這兩年的發展，包括：

追蹤有大腸癌病患的檢驗，發現其血液內會逐漸發現有癌細胞的蹤跡，而且數量是逐年增多。

針對胰管腺癌(Pancreatic ductal adenocarcinoma, 簡稱PDAC)，這個高度致命性且預後極差的惡性腫瘤，用患者治療前的血液中所篩出的腫瘤細胞



圖2 篩檢平台雛型

(CTC)，以及細胞團所組成的微小腫瘤栓子(Circulating Tumor microemboli, 簡稱CTM)，除了證明CTC可篩出八成的PDAC患者，更發現，在術前患者血液中所測到的CTM的數量，可以直接預測PDAC患者日後的總生存期(Overall Survival) 以及無惡化存活期(Progression-free survival)，這對於診療和病理追蹤，都可以成為有效的工具。

另一個研究發現，即使原來毫無轉移跡象，然而，若手術中在肝門靜脈處取得壺腹周圍癌以及胰臟腺癌患者的血液裡，測出了癌細胞，幾乎可以預測，手術後半年，癌細胞會轉移到肝臟。

針對大腸癌，研究組取得：健康、良性腫瘤患者、無轉移現象患者、以及已轉移患者四類，各2毫升的血液，初始值測出各：0、1、5、36顆的CTC。然後，持續的追蹤了兩年，研究顯示，在大腸癌成功完成切除手術之後，只要病患的血液中測出超過五顆癌細胞，一年後轉移的現象，比較於少於五顆的人，有八倍之多。因此，這個方法可以有效的用於大腸癌的預測與追蹤。

此外，由於癌細胞在血液中流動，找到另一個落腳的地方時，就變成另外一種癌症了，所以，研究團隊更希望能有一個有效追查流竄且變裝的餘毒的方法；這個方法也可以辨識出，當下診斷出來的癌症，是從那裡起源的。初步研究所發展出的方法，除了證明只要一管8c.c.的血，可以辨識不同癌症，包括肺癌、大腸癌、攝護腺癌等；更進一步在少數攝護腺癌的患者檢測中，還發現了大腸癌的蹤跡。

我們期許這個研究能夠早日成型，如果能夠建構成一個臨床預測的機制，在癌細胞尚未壯大前就先發制人，將可造福廣大人羣。

參考資料：

基因體中心網頁報導：「癌細胞捕手」成功技轉(<http://www.genomics.sinica.edu.tw/index.php/tw/news/latest-news/438-2014-11-14-03-46-45>)

張瑛芝老師個人網頁(<http://www.genomics.sinica.edu.tw/index.php/tw/chang-ying-chih->)

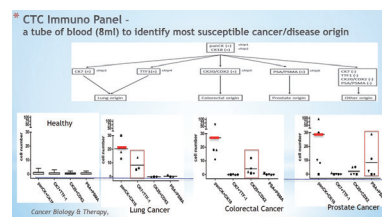


圖3 一管血可測多種癌症