

臺灣癌症研究現狀

文·圖／俞松良

癌症一直以來是我國十大死亡原因的首位，並為全球人類所共同面臨的嚴重疾病，近年來罹癌患者年齡層有逐年下降之趨勢，癌症防治就成為近代醫藥研究最嚴峻的挑戰之一。因此，世界各國均投入相當的人力、物力，積極尋求突破。在癌症的診療上，目前遭遇到無法克服的瓶頸有：1.癌症預防：絕大多數癌症的病因不明，目前沒有任何方法可以正確地篩選出癌症的高危險族群。2.早期診斷：許多的癌症如胰臟癌、肺癌病患等，在第一次診斷出癌症時，有70%以上的病患即為末期癌症，如何能發展出早期診斷方法，在癌症診療的公共衛生議題上有其迫切的需要性。3.發展個人化醫療：近10年來分子標靶治療蓬勃發展，個人化醫療儼然已成為治療癌症的新希望，發展一套檢驗方式可以協助臨床醫師做出正確的治療決策，將可最直接嘉惠病患。4.癌症抗藥性的發生：無論是化學療法或是分子標靶治療，依照不同的癌症種類，最終都會產生抗藥性。至此，病患的病情將會急轉直下，終至不可收拾的地步。5.癌症的復發：缺乏精確的方法可以預測癌症的復發，更遑論針對這些高復發率的病患，為延後其癌症復發進而採取更積極性的佐劑治療。為克服上述的這些癌症診療瓶頸，必須建立統一標準的檢驗實驗室與發展新穎的癌症檢驗方式。

在另一方面，近年來，政府不斷地推動大型的重點發展計畫，投入大量資金及人力，期望藉由臺灣本身已具有的科技優勢，整合亞太與全球科技創新資源，領先取得發展全球明星產業之機會。而今世界各國包括臺灣在內，皆將生技產業列為積極推動之重點產業，產業發展遠景持續看好。為此，政府從各方面積極推動轉譯醫學研究與生物科技產業。其中，國科會於去年推動生技醫藥國家型計畫（NRPB; National Research Program for Biopharmaceuticals），藉由轉譯醫學的研究策略（from Bench Side to Bed Side），從發現（Discovery）到臨床試驗（Clinical Trail）專注於從事新藥與新體外檢驗試劑開發。衛生署分別為加速癌症研究與提升臺灣在亞洲與世界上臨床試驗的地位，推行了兩個大型臨床計畫：

1. 建置癌症卓越研究體系計畫，設置一家「國家級癌症卓越研究中心」及6家「專科級癌症卓越研究中心」，從事跨領域、整合性的癌症創新與轉譯研究，並著重於發展癌症早期預防、早期診斷與早期治療的方法，以達成國際卓越癌症研究中心之水準。
2. 卓越臨床試驗與研究計畫，設置一家「國家級卓越臨床試驗與研究中心」及4家「綜合或專科級卓越臨床試驗與研究中心」，共5家「卓越臨床試驗與研究中心」，架構亞洲區域人體試驗中心。

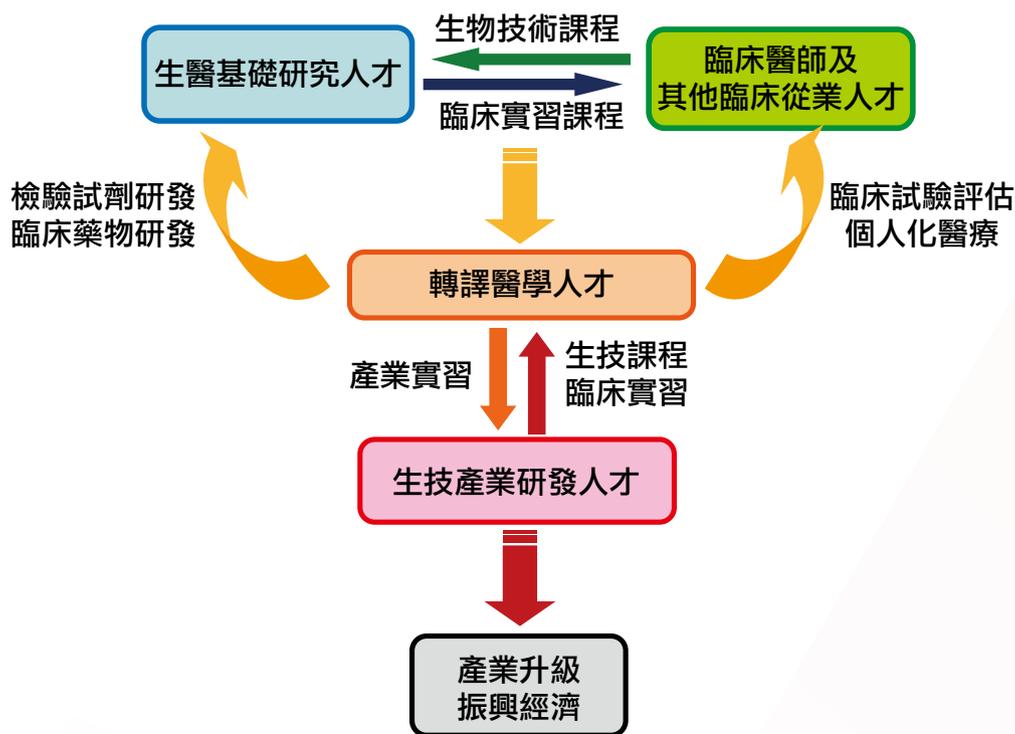


圖1：轉譯醫學研究人才培育策略

在人才培訓方面，教育部推動「轉譯醫學人才培育先導型計畫」的架構，正是希望藉由加強基礎與臨床生技人才的雙向交互學習，尤其是針對臨床醫師的基礎訓練，培養生醫領域的專才，進而橋接學界與產業界，一方面厚植臺灣生技產業的基礎，一方面為生技相關領域的學生開拓更廣大的就業市場，活絡臺灣經濟（圖1）。此外，更重要的癌症研究里程碑是國科會與中研院合作建構人口健康資料與基因樣本庫，全面性整合健康/疾病與基因的資料。此一「臺灣人體生物資料庫/生物標識計畫」將耗時10年收集臺灣14種重要疾病的生物檢體，以供發展生物標識，其中，癌症即占6種，包括肝癌、肺癌、乳癌、大腸直腸癌、胃癌與腦腫瘤。

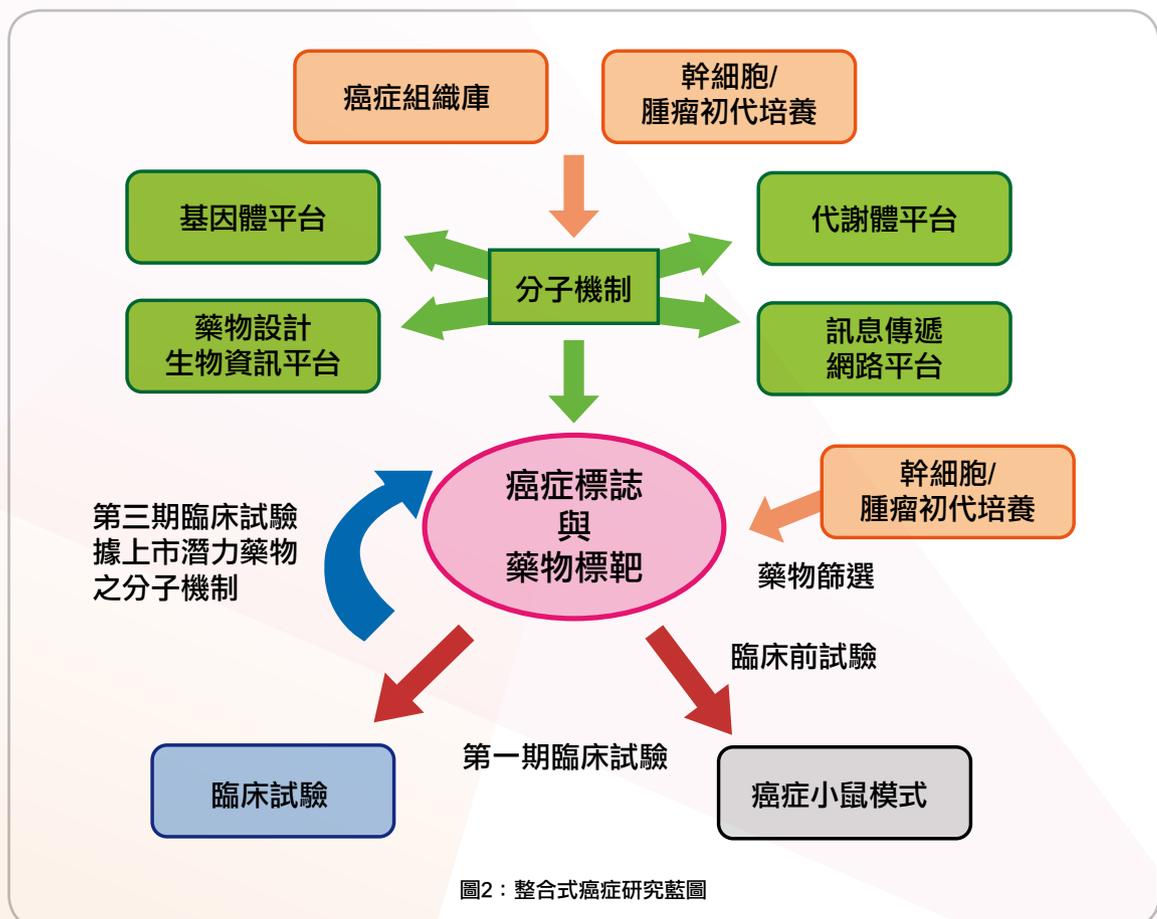
要提升國內癌症的研究與診療水平，在病理與醫學檢驗上必須分為兩方面進行，一是建立統一化的癌症檢測標準。在此之前，癌症的檢測工作由醫院或是檢驗院各自執行，舉凡所使用的檢驗方式與判別標準皆無固定的標準，檢驗執行

場所是否有進行認證規範也未有一定規定。這不僅對癌症治療品質的提升造成阻礙，同時也降低了國際大藥廠在臺灣執行臨床試驗的意願以及國內藥廠執行臨床試驗的成效；而臨床試驗正是新藥開發過程中，最重要的關鍵。有鑑於此，生技醫藥國家型計畫補助了國內兩個轉譯醫學資源中心發展疾病檢測。其中，國家轉譯醫學與臨床試驗資源中心（NTCRC）—轉譯核心實驗室（TCL）是一個目標導向的參考實驗室。為國內研究者發起的臨床試驗和其他從事轉譯醫學研究的同仁，尤其是癌症研究，提供標準與客製化的基因檢測服務。此參考實驗室的功能有二，第一、提供常規基因檢測服務：為從事新藥、新體外試劑或新醫療儀器確效評估的研究者提供與優化常規基因檢測。第二、依照研究人員需求提供客製化服務與研發新的基因檢測平台。在將來建置類似轉譯核心實驗室的參考實驗室會因應需求，逐漸成為趨勢。因此，這些參考實驗室必須取得ISO15189或是 Clinical Laboratory

Improvement Amendments (CLIA) 的醫學實驗室認證，亦需遵循「標準實驗室操作規範的認證」(GLP, Good Laboratory Practice)。如果這些制度可以順利達成，國內轉譯醫學研究與臨床試驗計畫藉由這些實驗室的協助，將可加速新藥的開發與生技醫療發明商品化。

二是針對癌症發展新的治療藥物與檢驗方法。透過發現癌症新標記 (Biomarkers)、研究分子致病機轉、探討訊息傳遞網路及代謝體 (Metabolomics) 的分子機制，進而發展新穎的標靶治療藥物與癌症檢驗方式以便為未來新穎的臨床試驗鋪路，可提升臺灣的癌症研究至國際一流水準，並對於早期癌症的偵測率及癌症病患的存活率能有所貢獻。目前癌症研究重點可分為：

1. “bench to bedside” 的研究，以探討癌症的分子機制為主，研究領域囊括了基因體平台、蛋白質體平台、代謝體平台、訊息傳遞網路平台、藥物設計生物資訊平台、藥物篩選平台、抗癌藥物之動物模型、分子流行病學平台、幹癌細胞平台、生物標本庫等，期許能協助發展新穎的標靶基因、治癌藥物與診斷技術。
2. 在 “bedside to bench” 的研究方面，以解決腫瘤患者臨床治療所遭遇的問題為主，如抗藥性的產生、癌症轉移、癌症復發、治療導致的嚴重併發症等，以發展個人化醫療為目標。(圖2)最後執行先期臨床試驗驗收癌症轉譯醫學之研究成果，並藉由跨國臨床試



驗，解開具上市潛力的標靶基因或藥物的細胞訊息調控機制。 (本專題策畫／醫學檢驗暨生物技術學系方偉宏教授&農藝學系盧虎生教授)

參考文獻：

- [1] Hsuan-Yu Chen, Sung-Liang Yu, Chun-Houh Chen, Gee-Chen Chang, Chih-Yi Chen, Ang Yuan, Chiou-Ling Cheng, Chien-Hsun Wang, Harn-Jing Terng, Shu-Fang Kao, Wing-Kai Chan, Han-Ni Li, Chun-Chi Liu, Sher Singh, Wei J. Chen, Jeremy J.W. Chen, Pan-Chyr Yang (2007) A 5-Gene Signature and Clinical Outcome of Non-small Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 356: 11-20
- [2] Sung-Liang Yu, Hsuan-Yu Chen, Gee-Chen Chang, Chih-Yi Chen, Huei-Wen Chen, Sher Singh, Chiou-Ling Cheng, Chong-Jen Yu, Yung-Chie Lee, Han-Shiang Chen, Te-Jen Su, Ching-Cheng Chiang, Han-Ni Li, Qi-Sheng Hong, Hsin-Yuan Su, Chun-Chieh Chen, Wan-Jiun Chen, Chun-Chi Liu, Wing-Kai Chan, Wei J. Chen, Ker-Chau Li, Jeremy J.W. Chen, and Pan-Chyr Yang. (2008) MicroRNA Signature Predicts Survival and Relapse in Lung Cancer. *Cancer Cell* 13; 48-57
- [3] Tzu-Pei Chang*, Sung-Liang Yu *, Sheng-Yi Lin, Yi-Jing Hsia, Gee-Chen Chang, Pan-Chyr Yang, Jeremy J.W. Chen (2010) Tumor suppressor HLJ1 binds and functionally alters nucleophosmin via activating enhancer binding protein 2alpha complex formation. *Cancer Research* 15: 1656-1667. (equal contribution)
- [4] Lin PY, Yu SL*, Yang PC* (2010) MicroRNA in lung cancer. *Br J Cancer*. 103:1144-8. Review. (Yu SL and Yang PC equal contribution).
- [5] Shinsheng Yuan, Sung-Liang Yu, Hsuan-Yu Chen, Yi-Chiung Hsu, Kang-Yi Su, Huei-Wen Chen, Chih-Yi Chen, Chong-Jen Yu, Jin-Yuan Shih, Yung-Chie Lee, Yih-Leong Chang, Chiou-Ling Cheng, Chung-Ping Hsu, Jiun-Yi Hsia, Chien-Yu Lin, Guani Wu, Chia-Hsin Liu, Chin-Di Wang, Kang-Chung Yang, Yi-Wei Chen, Yi-Ling Lai, Chu-Chun Hsu, Tai-Jing Lin, Tsung-Ying Yang, Kun-Cheieh Chen, Kuo-Hsuan Hsu, Jeremy J.W. Chen, Gee-Chen Chang, Ker-Chau Li, and Pan-Chyr Yang. (2011) Clustered Genomic Alterations in Chromosome 7p Dictate Outcomes and Targeted Treatment Responses of Lung Adenocarcinoma with EGFR-activating Mutations. *Journal of Clinical Oncology*. 29:3435-42.
- [6] Kang-Yi Su, Hsuan-Yu Chen, Ker-Chau Li, Min-Liang Kuo, James Chih-Hsin Yang, Wing-Kai Chan, Bing-Ching Ho, Gee-Chen Chang*, Jin-Yuan Shih*, Sung-Liang Yu*, and Pan-Chyr Yang. (2012) Pretreatment Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) T790M Mutation Predicts Shorter EGFR Tyrosine Kinase Inhibitor Response Duration in Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2012 Jan 3. [Epub ahead of print] (*Corresponding Author, GC Chang, JY Shih and Yu SL equal contribution)



俞松良小檔案

畢業於臺灣大學醫學院醫事技術學系與醫事技術學研究所，並於1999年取得陽明大學微生物及免疫學研究所博士，旋即進入臺大醫院從事博士後研究，2005年擔任臺灣大學附設醫院醫學研究部專案助理研究員，同時為臺大醫學檢驗暨生物技術學系兼任助理教授，於2007年起獲聘為專任助理教授。俞博士自2002年起襄助楊泮池教授負責基因體醫學研究中心生物晶片實驗室（即現在的醫學卓越研究中心）的管理與運作，期間俞博士建立了基因表現晶片、SNP晶片、arrayCGH晶片、microRNA分析、高通量細胞影像分析等分析平台，並協助大學與醫學校區許多同仁在基因體領域的研究。進而於2009年在醫學卓越研究中心建立全臺最大的基因定序中心。自2011年起，擔任NRPB國家轉譯醫學與臨床試驗資源中心-轉譯核心實驗室主持人，肩負起開發分子基因檢驗的責任。