

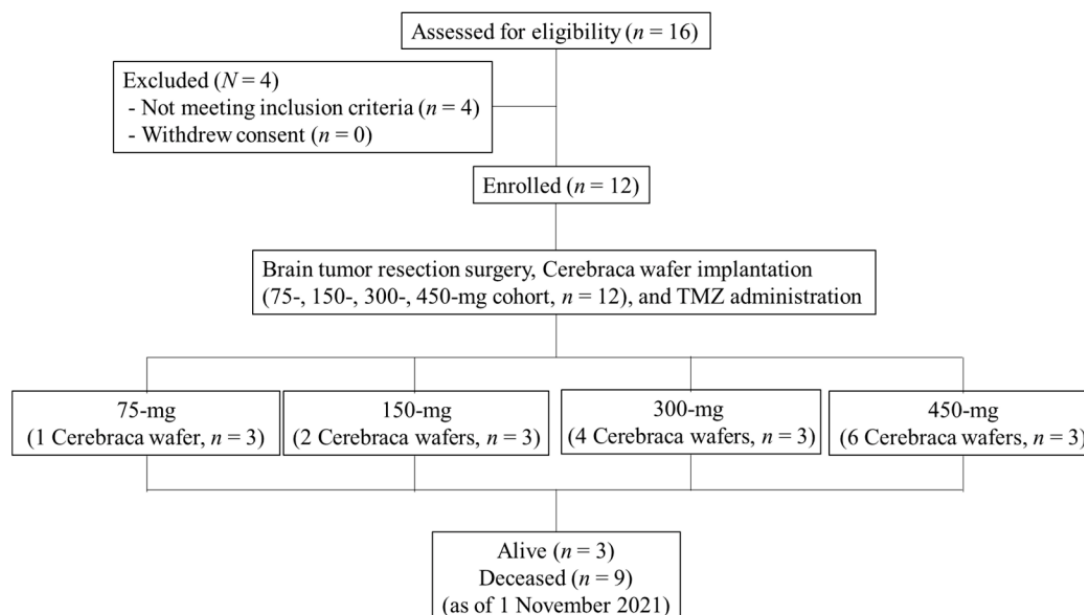
以可於組織間控制釋放小分子藥物的聚合物經由降低死亡配體 1及O6-甲基鳥嘌呤-DNA-甲基轉移酶機轉治療帝盟多治療無效的復發性高度惡性腦瘤

## Interstitial Control-Released Polymer Carrying a Targeting Small-Molecule Drug Reduces PD-L1 and MGMT Expression in Recurrent High-Grade Gliomas with TMZ Resistance

Ching-Ann Liu (劉靜安·花蓮慈濟醫院創新研發中心), Wei-Hsiu Liu (劉偉修·三軍總醫院神經外科部), Hsin-I Ma (馬辛一·三軍總醫院神經外科部), Yuan-Hao Chen (陳元皓·三軍總醫院神經外科部), Dueng-Yuan Hueng (洪東源·三軍總醫院神經外科部), Wen-Chiuan Tsai (蔡文銓·三軍總醫院病理科), Shinn-Zong Lin (林欣榮·花蓮慈濟醫院創新研發中心), Horng-Jyh Harn (韓鴻志·花蓮慈濟醫院創新研發中心), Tzyy-Wen Chiou (邱紫文), Jen-Wei Liu (劉人瑋·長弘生物股份有限公司), Jui-Hao Lee (李睿豪·長弘生物股份有限公司), Tsung-Lang Chiu\* (邱琮朗·花蓮慈濟醫院神經外科部)

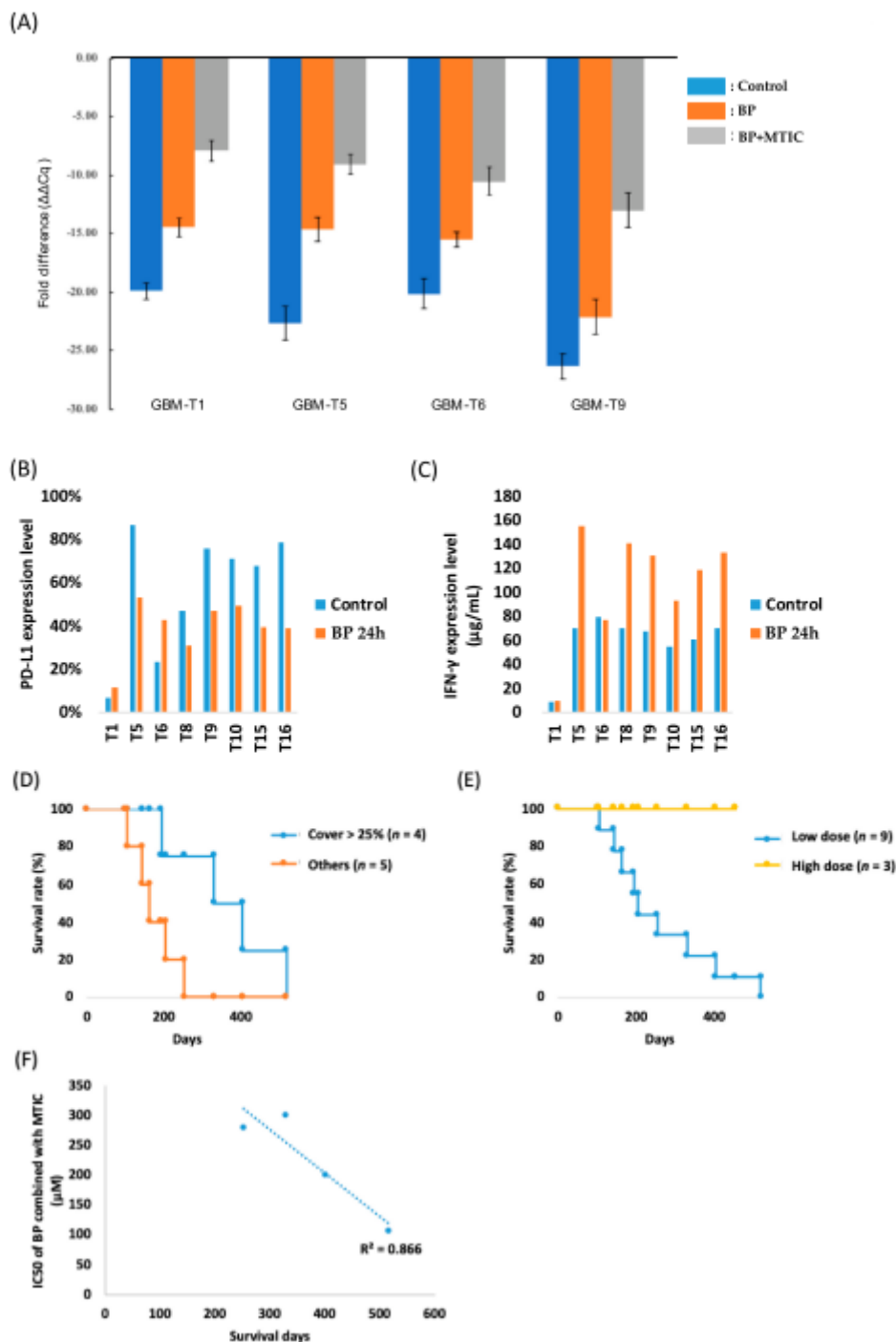
【背景】：目前第四期惡性腦瘤治療的第一線藥物為Gliadel化療腦內貼片及帝盟多膠囊口服療法，但植入Gliadel 化療貼片治療僅能增加病人三個月的存活時間，此外藥物的副作用可能會出現腦水腫及傷口癒合不良。帝盟多膠囊雖為目前對抗惡性腦瘤最有效的藥物，在“O6-甲基鳥嘌呤-DNA-甲基轉移酶”(MGMT)活性高的惡性腦瘤，帝盟多膠囊治療是無效的，也因為這個原因，復發性第四期惡性腦瘤口服帝盟多(TMZ)膠囊是無幫助的。此外惡性腦瘤細胞會不斷釋出的死亡配體 1 (PD-L1)導致病人對抗惡性腦瘤的免疫力消失，腦瘤迅速生長，進而導致病人死亡。

【方法】：Cerebraca 晶片是一種可生物降解的聚合物，含有(Z)-正丁基苯醌(BP)，其治療機轉可改變上述兩項治療藥物的缺失從而改善惡性腦瘤治療效果。在我們這個開放型單臂研究，是以Cerebracawu貼片與帝盟多膠囊聯合治療復發性第四期惡性腦瘤患者，套用3+3劑量遞增的臨床試驗方法，完成了四個劑量組。



【結果】：實驗結果顯示在接受Cerebraca 貼片植入的 12 例患者中，無藥物相關不良事件 (AE) 或嚴重 AE (SAE)。在接受低劑量 Cerebraca 貼片的患者中，若貼片覆蓋率 > 25%腫瘤切除後的空腔壁，中位總生存期可以增加到12個月，這比長期以來使用Gliadel 貼片的6.4 個月多出一倍的生存期，而接受大劑量 Cerebraca 晶片治療的患者在文章發表時仍存活著，此組病人6個月病情穩定無進展的比率為100%，中位總生存期已超

過17.4 個月。從病人切除的腦瘤組織做原代細胞體外研究，得知BP對惡性腦瘤幹細胞的IC50(有效治療劑量)比另一惡性腦瘤治療藥雙氯乙基亞硝基脲 ( BCNU ) 低4倍。我們也發現BP 會大量降低MGMT的作用，藉由這個機轉，可讓TMZ在治療無效的病人從新得到療效。此外BP可抑制 PD-L1 的表達，進而激活T 細胞釋出殺死腫瘤的分子和增加有強烈抗癌效果的干擾素- $\gamma$ 分泌，代表著BP治療可重建病人的抗癌免疫能力。



**【結論】**：總結Cerebraca 貼片除本身的抗癌效果更讓TMZ重新發揮作用再加上重建病人的免疫能力值得繼續研究發展。