

# นาโนเทอรานอสติกสำหรับโรคมะเร็ง

กมลรัตน์ ธีทรัพย์ประภัสร์

## Cancer Nanotheranostics.

Kamolrat Thanappasr

National Metal and Materials Technology Center, National Science and Technology Development Agency, Klong-Luang, Pathumthani, 12120, Thailand.

E-mail: kamolrat@mtec.or.th

Songkla Med J 2014;32(5):339-352

### บทคัดย่อ:

การรักษาเนื้องอกมะเร็งด้วยการให้ยาเคมีบำบัดผ่านทางกระแสเลือดเข้าสู่ร่างกาย ยังคงมีปัญหาทำให้เกิดอาการข้างเคียงซึ่งมีผลต่อสุขภาพผู้ป่วย เนื่องจากยาเคมีบำบัดยังไม่สามารถเลือกทำลายเซลล์มะเร็งแบบเจาะจงได้ เกิดการทำลายทั้งเซลล์มะเร็งและเซลล์ปกติ นาโนเทอรานอสติกสำหรับโรคมะเร็ง (นาโนเทอรานอสติกมาจากคำ therapeutics และ diagnostics in nanomedicine) จึงเป็นเครื่องมือในการบำบัดรักษาโรคมะเร็งแนวใหม่ที่กำลังเป็นความหวังและเป็นที่น่าสนใจเพิ่มมากขึ้นในวงการวิจัยพัฒนาระบบนำส่งยาและการแพทย์ บทความนี้ได้เรียบเรียงและวิจารณ์เกี่ยวกับผลข้างเคียงของยาเคมีบำบัดบางชนิดที่ใช้ในปัจจุบัน ความผิดปกติของหลอดเลือดของเนื้องอกมะเร็งอันนำไปสู่การออกแบบพัฒนาระบบห่อหุ้มนำส่งยาเพื่อหลีกเลี่ยงการเข้าสู่เนื้อเยื่อปกติ ขั้นตอนการเดินทางของระบบนำส่งยาไปยังเนื้องอกมะเร็งจนถึงเข้าสู่เซลล์มะเร็ง อุปสรรคทางชีววิทยาที่มีผลต่อความสำเร็จของการนำส่งยาเข้าสู่เซลล์มะเร็งและแนวทางการแก้ไข ความได้เปรียบทางคุณสมบัติของนาโนเทอรานอสติกที่สามารถทำหน้าที่ได้ทั้งการบำบัดรักษาและการตรวจวินิจฉัยได้ในระบบเดียว เพื่อเพิ่มประสิทธิภาพการรักษามะเร็งแบบมุ่งเป้าให้ดีขึ้นกว่าการใช้ระบบห่อหุ้มนำส่งยาแบบเดิม ตัวอย่างปัญหาของระบบห่อหุ้มนำส่งยาชนิดต่างๆ และงานวิจัยเพื่อแก้ไขปัญหาในปัจจุบัน และบทบาทของนาโนเทอรานอสติกในการรักษาโรคแบบเฉพาะส่วนบุคคลซึ่งมีแนวโน้มจะเป็นแนวทางการรักษาโรคมะเร็งแบบใหม่ในอนาคต

คำสำคัญ: นาโนเทอรานอสติก, มะเร็ง, ยาเคมีบำบัด

ศูนย์เทคโนโลยีโลหะและวัสดุแห่งชาติ สำนักงานพัฒนาวิทยาศาสตร์และเทคโนโลยีแห่งชาติ

อ.คลองหลวง จ.ปทุมธานี 12120

รับต้นฉบับวันที่ 28 พฤษภาคม 2557 รับลงตีพิมพ์วันที่ 5 กันยายน 2557

**Abstract:**

Conventional chemotherapeutic drugs for cancer treatment generally result in serious side effects and deteriorate the qualities of life of patients. Due to their nonspecific distribution via systemic administration, the drugs cause toxicity to both malignant tumor and normal cells. Cancer nanotheranostics (therapeutics and diagnostics in nanomedicine) is emerging as a promising therapeutic prototype and gaining more interest in the drug delivery research field and medical profession. This article gives an overview and discussions on adverse effects from recent chemotherapeutic drugs, understanding abnormality of tumor blood vasculature leading to design and development of nanocarriers to avoid entering into normal tissue, and their transport process to reach the targeted cancer cells. Biological barriers to successful delivery of the drugs to cancer cells and how to bypass such barriers are also described. The advantage of nanotheranostics intrinsic properties that integrate diagnostic and therapeutic functions in one system would enhance targeted therapeutic efficacy compared with traditional drug delivery carriers. Certain issues of several nanocarriers, recent research works to overcome their limitations and the role of nanotheranostics in personalized cancer therapy, which is a new trend in future medicine, are also reviewed.

**Keywords:** cancer, chemotherapeutic drugs, nanotheranostics

**บทนำ**

มะเร็งเป็นโรคไม่ติดต่อที่จัดเป็นปัญหาสาธารณสุขของโลก ตามข้อมูลองค์การอนามัยโลก (World Health Organization; WHO) มะเร็งเป็นสาเหตุการเสียชีวิตอันดับต้น ในปี พ.ศ. 2555 พบผู้เสียชีวิตจากโรคมะเร็ง 8.2 ล้านรายทั่วโลก และประมาณการว่าจะมีผู้ป่วยมะเร็งเพิ่มขึ้นต่อปี จาก 14 ล้านราย ในปี พ.ศ. 2555 เป็น 22 ล้านราย ในปี พ.ศ. 2575 ในผู้ป่วยมะเร็งรายใหม่ต่อปีพบว่ากว่าร้อยละ 60 เกิดขึ้นในประเทศแถบแอฟริกา เอเชีย อเมริกากลาง และอเมริกาใต้ โดยในภูมิภาคเหล่านี้มีจำนวนผู้เสียชีวิตนับเป็นร้อยละ 70 ของผู้เสียชีวิตด้วยโรคมะเร็งทั่วโลก<sup>1</sup> สำหรับประเทศไทยตามข้อมูลสำรวจโรคมะเร็งของกระทรวงสาธารณสุข<sup>2</sup> พบว่าในประชากรเพศชายจะพบมะเร็ง 156.7:100,000 ราย และพบในเพศหญิง 138.2:100,000 ราย โดยเพศชายพบมะเร็งตับและท่อน้ำดีมากที่สุด รองลงมาเป็นมะเร็งหลอดลมและปอด ส่วนเพศหญิงพบมะเร็งเต้านมมากที่สุด รองลงมา

เป็นมะเร็งปากมดลูก การรักษาโรคมะเร็งต้องใช้ทรัพยากรงบประมาณ บุคลากรทางการแพทย์จำนวนมาก จึงทำให้เกิดการสูญเสียทางเศรษฐกิจ รวมทั้งสภาวะด้านจิตใจของผู้ป่วยและญาติผู้เกี่ยวข้อง

มะเร็งเป็นโรคที่มนุษย์ยังคงไม่สามารถเอาชนะแบบถอนรากถอนโคนได้ ผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาส่วนใหญ่มักเสียชีวิต และหากรอดชีวิตก็มีโอกาสเกิดการกลับซ้ำของโรคได้ ทั้งการเกิดที่อวัยวะเดิมหรือแพร่กระจายไปที่อวัยวะอื่น วิธีการรักษาด้วยการผ่าตัด การให้ยาเคมีบำบัด การฉายรังสี ยังคงเป็นวิธีมาตรฐานที่แพทย์ทั่วโลกใช้ในการรักษาผู้ป่วย ซึ่งสองวิธีหลังเป็นการทำลายทั้งเซลล์มะเร็งและเซลล์ปกติที่มีการเติบโตเร็วไปด้วย ทำให้เกิดอาการข้างเคียง เนื่องจากยังไม่สามารถเลือกทำลายเซลล์มะเร็งแบบเจาะจงได้ นอกจากนี้การตอบสนองต่อการรักษาโดยเคมีบำบัดและรังสีรักษาของผู้ป่วยแต่ละรายยังแตกต่างกัน จึงทำให้เกิดภาวะการดื้อยา ซึ่งเป็นสาเหตุหลักของการเกิดซ้ำของโรคและการแพร่กระจายไปสู่อวัยวะอื่น

## ผลข้างเคียงของยาเคมีบำบัด อุปสรรค การรักษามะเร็งและการแก้ไข

การรักษาเนื้องอกมะเร็ง (malignant tumor) ด้วยวิธีการให้ยาเคมีบำบัด (chemotherapeutic agents) อาจให้ผลดีในการรักษามะเร็งบางชนิด แม้ว่าตัวยาจะได้รับ การรับรองว่าปลอดภัยจากหน่วยงาน Food and Drug Administration, the United States Federal Government (US FDA) แต่ตัวยาหลายชนิดยังคงมี ปัญหาทำให้เกิดอาการข้างเคียง เช่น คลื่นไส้ อาเจียน ผื่น ผื่นแดง ท้องร่วง เซลล์เม็ดเลือดขาว/แดงต่ำ ติดเชื้อได้ง่าย มีไข้ ภาวะซีด เกิดเลือดดำ การแข็งตัวของเลือดผิดปกติ เลือดออกในกระเพาะปัสสาวะ แผลในช่องปาก และระบบทางเดินอาหาร ผิวหนังถูกทำลาย จนถึงอาการที่รุนแรงผู้ป่วยอาจเสียชีวิตได้<sup>4</sup> ตัวอย่างเช่น

1. ยา doxorubicin ใช้ในการรักษามะเร็ง โดยทำลาย deoxyribonucleic acid (DNA) ในเซลล์มะเร็ง<sup>3</sup> ตัวยาสามารถทำให้เกิดหัวใจวายจากเนื้อเยื่อหัวใจถูกทำลายภายหลังใช้ยาเป็นเวลานานหลายเดือนหรือใช้ยาร่วมกับการฉายรังสี ซึ่งยาชนิดนี้ได้มีการพัฒนาเป็น doxorubicin liposome โดยการใช้ไลโปโซม (liposomes) ห่อหุ้มตัวยาทำให้อยู่ในร่างกายได้นานขึ้นและช่วยลดการเกิดหัวใจวายได้ แต่ยังสามารถเกิดอาการข้างเคียงมากขึ้นเมื่อใช้ร่วมกับยาเคมีบำบัดชนิดอื่น หรืออาจทำให้เกิดอาการเลือดออกเมื่อใช้ร่วมกับสารที่รบกวนการแข็งตัวของเลือด<sup>4</sup>

2. ยา paclitaxel ใช้ในการรักษามะเร็ง โดยไปรบกวนไมโครทิวบูลส์ (microtubules) ของเซลล์มะเร็ง ทำให้หยุดการแบ่งเซลล์และเซลล์ตาย<sup>3</sup> paclitaxel เป็นตัวยาในกลุ่ม taxane เช่นเดียวกับยา docetaxel ในบางราย paclitaxel สามารถเกิดการแพ้ยารุนแรงในการให้ยาครั้งแรก<sup>4</sup> เนื่องจากเป็นยาที่ไม่ละลายน้ำ จึงต้องละลายในตัวทำละลาย Cremophor EL และ ethanol ก่อนฉีดเข้าหลอดเลือด ซึ่งตัวทำละลายเป็นสาเหตุการเกิดอาการข้างเคียงที่รุนแรง เช่น hypersensitivity<sup>5-8</sup> ปัจจุบันมีการพัฒนาเป็นสูตรที่ใช้อนุภาคขนาดนาโนเมตร (nanoparticles; NPs) ได้แก่ paclitaxel

albumin-bound NPs การใช้แอลบิวมินหุ้มตัวยาทำให้ลดความเสี่ยงการเกิดอาการข้างเคียงโดยไม่ต้องใช้ตัวทำละลาย แต่ยังคงทำให้เกิดอาการข้างเคียงรุนแรงมากขึ้นได้กรณีผู้ป่วยเป็นโรคตับ เนื่องจากการทำงานของตับบกพร่อง ตัวยาไม่สามารถกำจัดออกโดยตับได้อย่างปกติ นอกจากนี้ยังพบปัญหาการจับเกาะเนื่องจากสูตรที่ใช้แอลบิวมินมีความเสถียรต่ำ (low stability) และปัญหาการต่อต้านการรับยาของเซลล์มะเร็ง<sup>5</sup> จึงยังคงมีการวิจัยเพื่อพัฒนา paclitaxel NPs สูตรใหม่ต่อเนื่อง แต่ยังคงอยู่ในขั้นการวิจัยระดับสัตว์ทดลองและการทดลองทางคลินิก ทั้งนี้ยาสูตร paclitaxel albumin-bound NPs เพิ่งจะได้รับการรับรองจาก US FDA สำหรับการรักษาผู้ป่วยมะเร็งเพียง 2 ชนิด คือ มะเร็งเต้านมชนิดแพร่กระจาย ในปี พ.ศ. 2548 และมะเร็ง non-small cell lung cancer เมื่อปี พ.ศ. 2555<sup>3</sup>

3. ยา cisplatin ใช้ในการรักษามะเร็งหลายชนิดที่เป็นเนื้องอกก้อนเนื้อ (solid tumors) โดยส่วนประกอบโลหะแพลทินัมในตัวยาจะไปทำลาย DNA ของเซลล์มะเร็งและหยุดการแบ่งเซลล์ ตัวยามีข้อจำกัดในการใช้เนื่องจากมีอันตรายต่อไต ทำลายเซลล์ไต (nephrotoxicity) อาจทำให้เกิดอาการไตวาย และอันตรายต่อเนื้อเยื่อประสาท (neurotoxicity) จึงมักใช้รักษาในผู้ป่วยมะเร็งขั้นลุกลามที่ไม่สามารถรักษาให้ดีขึ้นด้วยวิธีผ่าตัดฉายรังสี ตัวยาสามารถทำให้จำนวนเซลล์เม็ดเลือดขาวลดลงภายหลังให้ยาเป็นสัปดาห์ ทำให้เกิดการติดเชื้อ และสามารถทำลายการได้ยินถึงขั้นหูหนวก<sup>4</sup>

4. ยา fluorouracil ใช้ในการรักษามะเร็งโดยจะไปรบกวนการสร้าง ribonucleic acid (RNA), DNA และหยุดการเจริญเติบโตของเซลล์มะเร็ง<sup>3</sup> ตัวยาสามารถทำให้จำนวนเซลล์เม็ดเลือดขาวลดลงภายหลังให้ยาเป็นสัปดาห์ทำให้เกิดการติดเชื้อ อาจมีผลต่อระบบภูมิคุ้มกัน นอกจากนี้อาจทำให้จำนวนเซลล์เม็ดเลือดแดงลดลง ทำให้อ่อนเพลียหรือหยุดหายใจ และอาจทำให้เกิดเลือดลดต่ำลง ทำให้เกิดอาการเลือดออก หรือเมื่อใช้ร่วมกับยาหรือสารที่รบกวนการแข็งตัวของเลือดทำให้เกิดอาการเลือดออกระหว่างรักษา ผิวหนังและเล็บเป็นสีดำคล้ำ ท้องร่วงรุนแรง บางรายอาจมีอาการหัวใจวายเฉียบพลัน<sup>4</sup>

นอกจากนี้ยังมีอุปสรรคที่ทำให้การรักษาด้วยยาเคมีบำบัดไม่ประสบผลสำเร็จ คือ โอกาสเกิดการดื้อยาของเนื้องอกมะเร็ง (multidrug resistance; MDR) เมื่อมีเซลล์มะเร็งจำนวนหนึ่งที่ต้านทานยาเคมีบำบัดสามารถอยู่รอดและเจริญเติบโตเป็นเนื้องอกที่ต้านทานยา ซึ่งเกิดจากเซลล์มะเร็งผลิตสาร ATP-binding cassette (ABC) transporters เช่น P-glycoprotein (P-gp) ออกมามากผิดปกติ ทำให้เกิดการขับออกของยาออกมาภายนอกเซลล์มะเร็ง โดยเฉพาะยาชนิด hydrophobic drugs หรือยาชนิดไม่ละลายน้ำ สาร ABC ที่เพิ่มขึ้น ทำให้เพิ่มการไหลออกและลดการไหลเข้าของยาในเนื้องอก MDR จึงเป็นปัญหาสำคัญของการรักษาด้วยยาเคมีบำบัด มีการศึกษาวิจัยเพื่อที่จะเอาชนะปรากฏการณ์ MDR เช่น การเชื่อมต่อยาเคมีบำบัดเข้ากับโมเลกุลที่มีขนาดใหญ่ เช่น พอลิเมอร์หรือโปรตีน เพื่อให้ยา มีความเข้มข้นภายในเซลล์เพียงพอต่อการตอบสนอง การรักษาก่อนที่จะถูกขับออก ได้แก่ การเชื่อมต่อ doxorubicin เข้ากับ stearic acid-g-chitosan micelles<sup>10</sup> การห่อหุ้มยาด้วยโมเลกุลพอลิเมอร์แบบง่ายไม่เพียงพอที่จะเอาชนะ MDR พบว่ายา paclitaxel ที่ห่อหุ้มด้วย poly (D, L-lactide-co-glycolide) ยังสามารถไหลออกจากภายในเซลล์มะเร็งของหนูชนิดที่ต้านทานยา paclitaxel ซึ่งมีปริมาณ P-gp อยู่สูง (drug-resistant NCI-ADR/RES cells) เนื่องจาก paclitaxel ยังคงเป็นสารตั้งต้นสำหรับ P-gp ได้อยู่ แต่ในเซลล์มะเร็งชนิดที่ไวต่อยา paclitaxel (drug-sensitive MCF-7 tumor cells) พบการตายของเซลล์สูงเมื่อใช้พอลิเมอร์เดียวกัน<sup>11</sup> นอกจากนี้ยังมีการศึกษาเพื่อปรับปรุงการสะสมยาเคมีบำบัดภายในเซลล์มะเร็ง โดยการใส่ทั้งสารยับยั้ง P-gp inhibitor (tariquidar) และตัวยา paclitaxel เข้าใน NPs<sup>12</sup> การใช้สาร polyoxyethylene 20-stearyl ether (Brij 78) ซึ่งเป็น nonionic surfactant เพื่อยับยั้ง P-gp และลด ATP ในการทำงานของ ABC transporters ในเซลล์มะเร็งที่ต้านทานยาโดยใช้ไลโปโซมเป็นระบบนำส่งยาสองชนิด doxorubicin และ paclitaxel-loaded liposomes<sup>13,14</sup> รวมถึงการใช้ NPs ชนิดพอลิเมอร์นำส่ง

paclitaxel และ small interfering RNA (siRNA) ทำให้ชะลอการเติบโตของเนื้องอก mammary adenocarcinoma xenograft tumors ในหนูทดลอง โดย siRNA ทำให้การทำงานของ P-gp ล้มเหลว เป็นผลให้เพิ่มการสะสมของยา paclitaxel อยู่ภายในเซลล์มะเร็ง (intracellular accumulation)<sup>15</sup>

การนำส่ง DNA และ siRNA ด้วยระบบนำส่งขนาดนาโนเมตรชนิดไลโปโซม พอลิเมอร์ชนิดประจุบวก เช่น โคลิโดซาน รวมถึงสารอนินทรีย์บางชนิด เพื่อใช้ในการรักษาที่ยีนของเซลล์ที่ผิดปกติ โดยมีเป้าหมายให้ DNA ที่นำส่งไปแทนที่ยีนที่เสียหายเพื่อให้เซลล์กลับมาทำหน้าที่ได้เช่นเดียวกับเซลล์ปกติ หรือให้ siRNA ที่นำส่งทำให้การทำงานของยีนในเซลล์มะเร็งล้มเหลวนั้น ปัจจุบันยังอยู่ในขั้นการศึกษาวิจัยเนื่องจากกลไกที่ซับซ้อนเกี่ยวกับ MDR ในเนื้องอกมะเร็งยังไม่ชัดเจน ยังคงต้องมีการออกแบบระบบห่อหุ้มนำส่งที่สามารถนำส่ง siRNA complexes ได้หลากหลายชนิดสำหรับกลไกที่แตกต่างกัน<sup>5,16</sup> และการแตกสลายอย่างรวดเร็ว การรับเข้าสู่เซลล์ได้น้อย และการถูกกำจัดออกอย่างรวดเร็ว เป็นข้อจำกัดของการนำ siRNA ที่ไม่มีระบบห่อหุ้มนำส่งไปใช้ในการรักษา เมื่อไม่นานมานี้ Ozpolat และคณะ<sup>17</sup> ได้พัฒนา neutral lipid-based nanoliposomes หรือไลโปโซมที่มีประจุเป็นกลางสำหรับนำส่ง siRNA ซึ่งมีประจุเป็นลบ ให้สามารถเข้าสะสมในเนื้องอกมะเร็งของมนุษย์ในหนูทดลองได้เพิ่มขึ้นโดยไม่ทำลายเซลล์ปกติ เพื่อแก้ไขปัญหาคือความเป็นพิษของไลโปโซมชนิดประจุบวก และการถูกกำจัดออกอย่างรวดเร็วของไลโปโซมชนิดประจุลบ

ในการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดผ่านทางกระแสเลือดเข้าสู่เซลล์ทั่วร่างกาย หรือ systemic chemotherapy พบว่าการให้ยาโดยตรงเข้าทางหลอดเลือดด้วยวิธีการฉีด (intravenous (IV) infusion) โดยไม่มีระบบห่อหุ้มนำส่งยา (free drug) นอกจากยาเคมีบำบัดจะไม่สามารถเลือกเข้าไปสู่เนื้องอกมะเร็งได้แบบเจาะจง ทำให้เกิดการทำลายเซลล์ปกติได้ด้วยและส่งผลให้เกิดอาการข้างเคียงนั้น ปริมาณยาที่เข้าสะสมในเนื้องอกต่อครั้ง

ของการให้ยายังมีไม่เพียงพอต่อการทำลายเนื้องอกมะเร็ง เนื่องจากโมเลกุลของยามีนขนาดเล็กไม่สามารถหมุนเวียนอยู่ในกระแสเลือดได้นาน ตัวยาบางส่วนจะถูกระบบของร่างกายกำจัดออกก่อนโดยนำไปสะสมที่อวัยวะ เช่น ม้าม ตับ ไต การรักษาจึงต้องมีการให้ยาเคมีบำบัดหลายครั้ง ซึ่งอาการข้างเคียงที่เกิดขึ้นมีผลต่อสุขภาพผู้ป่วย ดังนั้นเป้าหมายสูงสุดของการบำบัดรักษาผู้ป่วยโรคมะเร็งคือการเพิ่มระยะเวลาการรอดชีวิตและเพิ่มคุณภาพชีวิตผู้ป่วย โดยการลดความเป็นพิษต่อร่างกายที่เกิดจากยาเคมีบำบัด

### ความผิดปกติของมะเร็งกับการออกแบบระบบห่อหุ้มนำส่งยา

การพัฒนาการรักษาโรคมะเร็งโดยใช้นาโนเทคโนโลยีกำลังได้รับความสนใจเพิ่มมากขึ้นในช่วงหลายปีที่ผ่านมา การออกแบบพัฒนาระบบห่อหุ้มนำส่งยาที่มีขนาดนาโนเมตร (nanocarriers; NCs) ที่สามารถหลีกเลี่ยงการซึมผ่านของตัวยาเข้าสู่เนื้อเยื่อที่ปกติได้ แต่จะเข้าไปสะสมในเนื้องอกมะเร็ง โดยใช้ประโยชน์จากความผิดปกติของหลอดเลือดของเนื้องอกมะเร็ง อันได้แก่ รูรั่วของผนังหลอดเลือดเนื้องอกมะเร็ง (tumor vessel leakiness) ซึ่งจะไม่เกิดขึ้นในเนื้อเยื่อปกติ จึงเป็นแนวคิดที่น่าสนใจ รูรั่วดังกล่าวเกิดจากการจัดเรียงที่บกพร่องของเซลล์บุผนังหลอดเลือด (endothelial cells) ของเนื้องอกมะเร็ง เซลล์มีขนาดและรูปร่างที่ไม่สม่ำเสมอ (branched) เชื่อมต่อแบบหลวมไร้ระเบียบ มีการซ้อนทับเหล่านี้นำให้เกิดช่องเปิดระหว่างเซลล์ (intercellular openings) เมื่อมีการสร้างหลอดเลือดของเนื้องอกมะเร็ง ชนิดก้อนเนื้อ (angiogenesis) ซึ่งแตกต่างจากเนื้อเยื่อปกติที่มีการเรียงตัวของเซลล์อย่างเป็นระเบียบ การเกิดรูรั่วของหลอดเลือดเนื้องอกมะเร็งดังกล่าวอาจเป็นช่องทางให้เกิดการไหลออกของเซลล์มะเร็งเข้าสู่กระแสเลือดกระจายไปยังอวัยวะอื่น รวมถึงอาจเป็นช่องทางให้ระบบนำส่งยาที่เป็นโมเลกุลมหภาคเข้าสู่เนื้องอกมะเร็งได้เช่นกัน<sup>18,19</sup> ขนาดของรูรั่วนี้จึงเป็นปัจจัยหนึ่งในการออกแบบระบบห่อหุ้มนำส่งยาให้มีขนาดที่เหมาะสม ซึ่ง

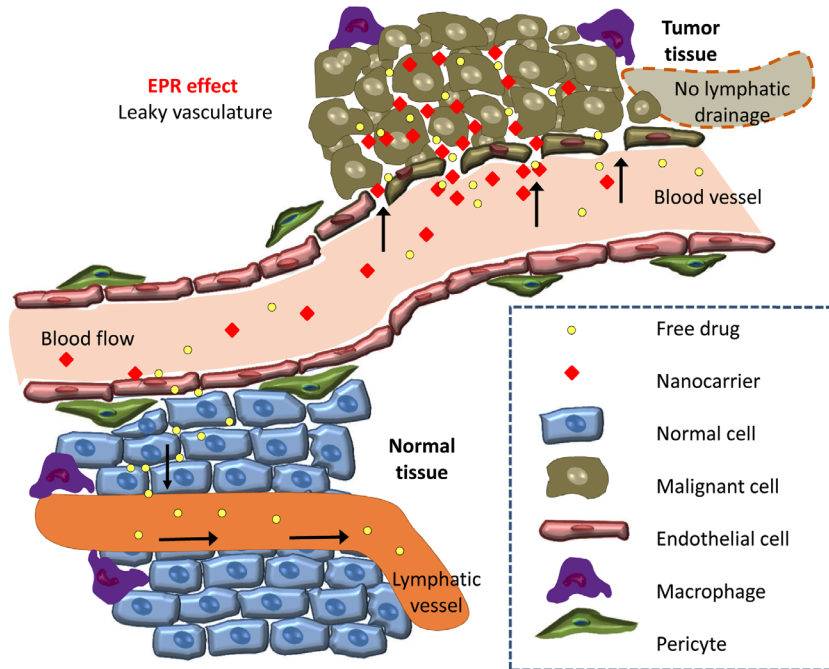
ขนาดรูรั่วของผนังหลอดเลือดเนื้องอกมะเร็งมีความไม่สม่ำเสมอขึ้นกับชนิดของมะเร็งและภาวะแวดล้อมระดับเซลล์ (microenvironment)<sup>5,20</sup> Yuan และคณะ<sup>21</sup> พบว่าขนาดช่องเปิดที่ใหญ่ที่สุด (pore cutoff size) ของผนังหลอดเลือดเนื้องอกมะเร็งลำไส้มนุษย์ human colon adenocarcinoma LS174T ที่ยอมให้โมเลกุลไลโปโซมซึมผ่านได้อยู่ในช่วง 400-600 นาโนเมตร Hobbs และคณะ<sup>20</sup> พบว่าในมะเร็งชนิดที่ขึ้นกับฮอร์โมนสามารถลดขนาด pore cutoff size ลงมาถึงช่วง 200-1,200 นาโนเมตร เมื่อระดับฮอร์โมนลดลง และความสามารถซึมผ่านผนังหลอดเลือด (vascular permeability) ของโมเลกุลแอลบิวมินจะไม่ขึ้นกับ pore cutoff size เมื่อโมเลกุลมีขนาดเล็กกว่าขนาดของ pore มาก Hashizume และคณะ<sup>19</sup> พบว่าหลอดเลือดในเซลล์มะเร็ง MCA-IV mouse mammary carcinomas มีช่องเปิด intercellular openings ที่เกิดจากการซ้อนทับไม่เป็นระเบียบของเซลล์ มีขนาดอยู่ในช่วง 300-4,700 นาโนเมตร และพบว่ามีรูเปิด transcellular holes ขนาดเฉลี่ย 600 นาโนเมตร รวมถึงมีรูเปิดของเซลล์ endothelial fenestrae ขนาด 50-80 นาโนเมตร ซึ่งรูเปิด fenestrae ยังพบได้ในหลอดเลือดของเนื้องอกมะเร็งอีกหลายชนิดรวมทั้งพบได้ในหลอดเลือดปกติด้วย ช่องเปิด intercellular openings น่าจะเป็นช่องทางของการไหลออกจากหลอดเลือด (extravasation) ของโมเลกุลเมื่อเปรียบเทียบกับจำนวนที่พบต่อพื้นที่และขนาดที่ใหญ่กว่ารูเปิด holes และ fenestrae อีกทั้งช่องเปิดของหลอดเลือดเนื้องอกมะเร็งมีขนาดที่ใหญ่มากกว่าช่องเปิดที่เกิดจากการอักเสบของหลอดเลือดปกติที่มักมีขนาดประมาณ 500 นาโนเมตร และโมเลกุลที่มีขนาด 500 นาโนเมตร พบว่าไม่สามารถซึมผ่านเข้าไปในหลอดเลือดของเนื้อเยื่อปกติที่มีขนาดเฉลี่ย 100 นาโนเมตรได้<sup>21</sup> นอกจากขนาดของช่องเปิดที่เป็นปัจจัยแล้ว พบว่าความสามารถซึมผ่านผนังหลอดเลือดยังขึ้นกับประจุของโมเลกุลด้วย<sup>22</sup> โดยความสามารถซึมผ่านผนังหลอดเลือดในเนื้องอกมะเร็ง LS174T ของโมเลกุล bovine serum albumin (BSA) ที่มีประจุบวก (cationized BSA) มีค่ามากกว่าเป็นสองเท่าเมื่อเทียบ

กับโมเลกุลประจุเป็นกลางและประจุเป็นลบ (nonionic molecules & anionized BSA) กล่าวคือ โมเลกุลประจุบวกไหลออกจากหลอดเลือดมาอยู่ในเนื้องอกได้เร็วกว่าโมเลกุลประจุลบและประจุเป็นกลางเมื่อโมเลกุลมีขนาดเท่ากัน แต่โมเลกุลประจุบวกก็สามารถถูกกำจัดออกจากกระแสเลือดไปสู่อวัยวะที่ปกติ เช่น ไต ได้เร็วกว่าเป็นสองเท่าเทียบกับโมเลกุลประจุลบด้วยเช่นกัน<sup>22</sup> เนื่องจากในเนื้อเยื่อปกติ endothelial membrane ของเซลล์บุผนังหลอดเลือดมีประจุเป็นลบ และพื้นผิวช่องภายในหลอดเลือดเนื้องอกมีประจุเป็นลบเช่นกัน นอกจากนี้เซลล์เมมเบรนของเซลล์มะเร็งประกอบด้วยชั้นของ phospholipid bilayer ที่มีประจุเป็นลบเพื่อใช้แยกองค์ประกอบภายในเซลล์ออกจาก extracellular matrix การออกแบบระบบห่อหุ้มนำส่งยาให้มีขนาดที่เหมาะสมสามารถเข้าไปสู่เนื้องอกมะเร็งเป้าหมายไม่ไปสู่อวัยวะปกติ และยังคงไหลเวียนอยู่ในกระแสเลือดได้นานเพียงพอที่จะเข้าไปสะสมในเนื้องอกโดยไม่ถูกระบบภูมิคุ้มกันนำไปกำจัดออก จะอาศัยหลักการของ enhanced permeability and retention (EPR) effect<sup>23</sup> กล่าวคือ ในเนื้อเยื่อปกติจะประกอบด้วย linear blood vessels ที่เซลล์ endothelial cells เรียงตัวเป็นระเบียบแบบ monolayer และมี lymph vessels นำพาเซลล์เม็ดเลือดขาวและ lymphatic fluid ไปสู่ระบบต่อมน้ำเหลือง lymphatic drainage ในขณะที่เนื้องอกมะเร็งชนิดก้อนเนื้อประกอบด้วยหลอดเลือดที่มีการจัดเรียงเซลล์บุผนังไม่ต่อเนื่อง มีช่องเปิดระหว่างเซลล์หรือมีการขาดหายของ basement membrane และใน extracellular matrix มี collagen fibres, fibroblasts, macrophages มากกว่าในเนื้อเยื่อปกติ แต่ไม่มี lymph vessels ทำให้ขาดแคลนระบบกำจัดที่จะนำสิ่งแปลกปลอมออกจากเนื้อเยื่อมะเร็ง (รูปที่ 1) NCs ที่มีขนาดเหมาะสมหรือน้ำหนักโมเลกุลที่สูงเพียงพอ จึงสามารถกระจายเข้าไปสะสมในเนื้องอกทางช่องเปิดได้โดยไม่ถูกกำจัดออกอย่างมีประสิทธิภาพ ความแตกต่างทางโครงสร้างของหลอดเลือดที่ผิดปกติของเนื้องอกมะเร็งและเนื้อเยื่อ

ปกติจึงมีบทบาทสำคัญในการคัดเลือกระบบนำส่งยาเพื่อไปสะสมที่เนื้อเยื่อมะเร็งแบบมุ่งเป้า EPR effect สามารถพบได้ในมะเร็งส่วนใหญ่ที่เกิดในมนุษย์ยกเว้นมะเร็งชนิด hypovascular tumors เช่น มะเร็งต่อมลูกหมาก มะเร็งตับอ่อน นอกจากนี้การที่เนื้อเยื่อเนื้องอกมะเร็งมีการกระจายของ vascular lakes หรือแอ่งเลือดที่เกิดจากเซลล์เม็ดเลือดแดง erythrocytes ที่ไหลออกจากรูรั่วของหลอดเลือด และการขาด lymphatic drainage ทำให้ภายในก้อนเนื้องอกมะเร็งมีความดัน interstitial fluid pressure (IFP) ที่เพิ่มสูงขึ้นเมื่อเทียบกับบริเวณโดยรอบเนื้องอก ความสามารถในการรับยาเข้าสู่ภายในใจกลางเนื้องอกจึงลดลง NCs จึงควรสามารถกักเก็บโมเลกุลของยา (loaded) ได้มากหรือมีประสิทธิภาพการห่อหุ้มกักเก็บยาที่สูง<sup>24-26</sup> หรือเพิ่มการใช้แรงผลักดันจากภายนอกเข้ามาช่วยในการผลัก NCs เข้าไปภายในก้อนเนื้องอกเพื่อลดอุปสรรคจาก IFP

การเดินทางของ NCs ไปยังเนื้องอกมะเร็งจนถึงเข้าสู่เซลล์มะเร็งมีขั้นตอน ได้แก่

1. การฉีดเข้าหลอดเลือดให้ NCs ไหลเวียนในกระแสเลือดไปส่วนต่างๆ ของร่างกาย ในขณะที่เดียวกันร่างกายก็จะกำจัดออกได้โดยกลไกของไต (renal elimination) รวมถึงถูกนำออกโดยเซลล์ macrophages ของตับและม้ามในระบบ reticuloendothelial system (RES) และเพื่อให้สามารถไปสะสมยังเนื้องอกเป้าหมายได้โดยไม่ไปสู่อวัยวะปกติจะอาศัยหลักการ EPR effect ที่คัดเลือกด้วยขนาดและคุณสมบัติพื้นผิวของ NCs ได้แก่ ประจุ และความชอบน้ำ (hydrophilicity)<sup>25,27</sup>
2. การไหลออกของ NCs จากผนังหลอดเลือดเนื้องอกมะเร็งเข้าสู่เนื้อเยื่อมะเร็งโดยการแพร่กระจายและ/หรือการนำพาผ่านทางช่องเปิดระหว่างเซลล์ endothelium การไหลออกขึ้นกับความดัน hydrostatic pressure gradient และ osmotic pressure gradient
3. การเดินทาง interstitial transport ผ่าน extracellular matrix เข้าถึงเซลล์มะเร็ง



รูปที่ 1 แสดงหลักการของ enhanced permeability and retention (EPR) effect ระบบท่อนำส่งยาที่มีขนาดเหมาะสมระดับนาโนเมตร (nanocarriers) สามารถไหลเวียนในกระแสเลือดและกระจายเข้าไปสะสมในเนื้องอกทางช่องเปิด intercellular openings & fenestration ซึ่งจะต่างจากในเนื้อเยื่อปกติที่ตัวยาบางส่วน (free drugs) จะถูกกำจัดออกได้ทางระบบกำจัด lymphatic drainage

4. การรับผ่านเซลล์เมมเบรนเข้าภายในเซลล์เกิดขึ้นโดย endocytic uptake<sup>28</sup> ด้วยกลไกของ endocytosis mechanism ที่ประกอบด้วย adsorptive endocytosis และ receptor-mediated endocytosis ของพลาสมาเมมเบรน โดยส่วนใหญ่มักผ่านทางช่อง clathrin-coated pits และตามด้วยการส่งผ่านภายในเซลล์โดย intracellular trafficking ไปยังองค์ประกอบภายในเซลล์ (subcellular organelle) ที่เป็นเป้าหมายในการทำงานของตัวยา เช่น นิวเคลียส ไฮโดรพลาซิม ไมโทคอนเดรีย<sup>29</sup> การซึมผ่านเซลล์เมมเบรนโดยตรงจะเกิดขึ้นได้ยากสำหรับโมเลกุล NCs ที่มีขนาดใหญ่

ในขั้นตอนเหล่านี้มีอุปสรรคที่มีผลต่อความสำเร็จของการนำส่งยาเข้าสู่เซลล์เนื้องอกมะเร็ง ได้แก่

1. การถูกจับด้วยระบบภูมิคุ้มกันจากการจดจำว่าเป็นสิ่งแปลกปลอม ทำให้ NCs มีระยะเวลาไหลเวียนในกระแสเลือดที่สั้น ถูกกำจัดออกไปที่ตับและม้ามอย่างรวดเร็ว เพื่อลดปัญหานี้ทำได้โดยการหุ้มพื้นผิว NCs ด้วยสารบางชนิด เช่น โปรตีนชนิด non-opsonic แอนติบอดีชนิดไม่เจาะจง โคโคซาน หรือการปรับพื้นผิวให้ชอบน้ำด้วย PEGylation หรือการเชื่อมต่อ polyethylene glycol (PEG) เข้ากับโมเลกุลที่ต้องการ ซึ่งวิธีดังกล่าวเสมือนการสวมหน้ากาก หรือ “stealth” ทำให้เซลล์ภูมิคุ้มกันในระบบ RES คือ macrophages และ phagocytes มองไม่เห็นว่าเป็นสิ่งแปลกปลอม ทำให้เพิ่มระยะเวลาไหลเวียนในกระแสเลือดของ NCs ได้นานขึ้น (blood circulation half-life) มีโอกาสเข้าถึงเนื้องอก

มะเร็งได้มากขึ้น และยังช่วยเพิ่มความเข้ากันได้ทางชีวภาพหรือลดความเป็นพิษได้ด้วย การใช้ PEG ทำให้พื้นผิว NCs มีการดูดซึมพลาสมาโปรตีนซึ่งเป็นองค์ประกอบของเลือดได้ลดลง ซึ่งการดูดซึมดังกล่าวขึ้นกับน้ำหนักโมเลกุลของ PEG หรือความยาวของสายโซ่ PEG ที่พื้นผิวของ NCs และขึ้นกับปริมาณ PEG content หรือความหนาแน่นของสายโซ่ PEG ที่พื้นผิว NCs<sup>30,31</sup> สัดส่วนของ PEG ในพอลิเมอร์หรือโคพอลิเมอร์ที่ใช้เป็น NCs มีผลกระทบต่อการแตกสลายทางชีวภาพและอัตราการปลดปล่อยยา ซึ่งเป็นคุณสมบัติที่สำคัญของระบบนำส่งยาอีกด้วย กล่าวคือ เมื่อเพิ่ม PEG content จะทำให้การแตกสลายตัวของ NCs และการปลดปล่อยยาเกิดขึ้นได้เร็วขึ้นเนื่องจากโมเลกุลของน้ำสามารถล้อมรอบส่วนของ PEG ที่พื้นผิว เกิดพันธะไฮโดรเจนระหว่างอะตอมออกซิเจนของ PEG และน้ำ และล้อมรอบพันธะที่เชื่อมต่อกันระหว่างสายโซ่ PEG และโคพอลิเมอร์ได้ง่ายขึ้น การที่ NCs สามารถแตกสลายตัวได้รวดเร็ว เช่น ภายใน 15 วัน จะทำให้ร่างกายสามารถกำจัดพอลิเมอร์เหล่านี้ได้อย่างรวดเร็ว ป้องกันการเกิดพอลิเมอร์สะสมในร่างกายได้โดยเฉพาะกรณีที่มีการให้ยารักษาอย่างต่อเนื่อง<sup>32,33</sup> นอกจากนี้ขนาดของ NCs ที่เล็กกว่า 100 นาโนเมตร ยังสามารถถูกกำจัดออกจากกระแสเลือดอย่างรวดเร็วโดยไปสะสมที่ตับ ในขณะที่ขนาด 400 นาโนเมตร มีแนวโน้มถูกนำไปสะสมในม้ามได้ถึงร้อยละ 40-50 อนุภาคโลหะหนักที่มีขนาดเล็กกว่า 10 นาโนเมตร เช่น ควอนตัมดอทส์ (quantum dots) จะถูกกำจัดออกทางไตได้อย่างรวดเร็ว NCs ที่มีขนาด 100-200 นาโนเมตร มีประสิทธิภาพการสะสมในเนื้องอกได้มากกว่าเป็น 4 เท่า เมื่อเทียบกับขนาด 300 นาโนเมตร หรือเล็กกว่า 50 นาโนเมตร<sup>24,34</sup>

2. อุปสรรคที่ผนังเซลล์ สำหรับ NCs ชนิด PEGylated liposomes จะเกิดการยับยั้งการรับเข้าสู่เซลล์เนื่องจากเกิด hydrated barrier หรือ steric hindrance จาก PEG ทำให้ยับยั้งปฏิกิริยาระหว่างประจุบวกที่พื้นผิวของ lipoplexes และโมเลกุลประจุลบบนผนังเซลล์ ด้วย PEG เป็น nonionic hydrophilic polymer และ PEG content ใน NCs ยังมีผลต่อการรับเข้าสู่เซลล์มะเร็ง

NCs ที่มีสัดส่วน copolymer/PEG ratio ที่ลดลง (เพิ่ม PEG content) มีผลให้ร้อยละของการรับ NCs เข้าสู่เซลล์ลดลงด้วย ทั้งนี้ความสามารถในการทำให้เซลล์ตาย (cytotoxicity) ยังขึ้นกับการแตกสลายตัวและความสามารถในการปลดปล่อยยาของ NCs ด้วย ซึ่งน้ำหนักโมเลกุลของโคพอลิเมอร์ที่ใช้มีผลต่อประสิทธิภาพการห่อหุ้มกักเก็บยา (drug encapsulation efficiency) และการแตกสลายตัว (biodegradation)<sup>31,32,35-37</sup> Degree of pegylation ก็มีผลต่อคุณสมบัติ “stealth” เช่นกัน กล่าวคือสำหรับไลโปโซมต้องใช้ PEG2000 0.5 โมลเปอร์เซ็นต์ เป็นอย่างน้อยที่จะให้เกิดคุณสมบัติดังกล่าว ในขณะที่ถ้าใช้สูงกว่า 15 โมลเปอร์เซ็นต์ จะทำลาย phospholipid bilayers<sup>28</sup> มีการวิจัยเพื่อเอาชนะอุปสรรคนี้ ได้แก่ การใช้โมเลกุลที่เป็น ligands เป้าหมายเชื่อมต่อที่ปลายหมู่ไฮดรอกซิลของ PEG บนพื้นผิวของ PEGylated carriers เพื่อใช้จับโมเลกุลที่มีปริมาณสูง (overexpression level) บนพื้นผิวของเซลล์มะเร็งหรือที่อยู่ภายในเซลล์มะเร็ง ตัวอย่าง ligands เป้าหมาย เช่น transferrin glycoprotein แอนติบอดี และโปรตีน มีการพัฒนาโดยใช้ antibody-modified PEGylated liposomes<sup>38</sup>

3. อัตราการปลดปล่อยยาที่เร็วเกินไปทำให้มี free drug ออกมาไหลเวียนที่ความเข้มข้นสูงแต่ไม่มีไปสะสมที่เนื้องอก ทำให้การรักษาไม่ได้ผลและมีความเป็นพิษต่อร่างกาย เช่น ระบบที่ใช้ micelles เป็น NCs ปลดปล่อยยาภายหลังการฉีดมากถึงร้อยละ 50 ภายในเวลา 30 นาที อัตราการปลดปล่อยยาของ NCs ควรจะอยู่ในระดับที่เหมาะสม เช่น ร้อยละ 3-10 ต่อวัน<sup>25</sup>

## การพัฒนา นาโนเทอรานอสติกสำหรับการรักษาเนื้องอกมะเร็ง

นาโนเทอรานอสติก (nanotheranostics; NTs) สำหรับโรคมะเร็ง เป็นเครื่องมือในการบำบัดรักษาโรคมะเร็งแนวใหม่ที่ยังอยู่ในระยะต้นแบบที่กำลังเป็นความหวังและเป็นที่น่าสนใจเพิ่มมากขึ้นในวงการวิจัยพัฒนาระบบนำส่งยาเพื่อการใช้งานทางการแพทย์ ด้วยความได้เปรียบของคุณสมบัติที่ NTs สามารถทำหน้าที่เป็นได้



ทั้งสารที่ทำให้เกิดเป็นภาพจากความแตกต่างของสีและความสว่าง (imaging contrast agents) สำหรับใช้ในการตรวจวินิจฉัย และใช้ในการบำบัดรักษาโรคด้วยการเป็นระบบห่อหุ้มนำส่งยาแบบมุ่งเป้า NTs หรือ theranostic nanomedicines จึงเป็นการผสมผสานระหว่างการบำบัดรักษา (therapeutics) และการตรวจวินิจฉัย (diagnostics) ให้อยู่ใน nanomedicine เพียงระบบเดียว โดยใช้ประโยชน์ของนาโนเทคโนโลยี<sup>39</sup> จากอุปสรรคข้อจำกัดทางชีวภาพในการรักษาโรคมะเร็ง เช่น มะเร็งที่ต้านทานการรักษา (MDR) มะเร็งที่เกิดการแพร่กระจาย (metastatic cancers) ซึ่งมักตอบสนองยาเคมีบำบัดมาตรฐานได้น้อยกว่า และความต้องการการรักษาแบบเฉพาะที่ (localized treatment of specific disease sites) เพื่อให้เกิดผลข้างเคียงน้อยที่สุด NTs จึงเป็นความหวังในการเพิ่มประสิทธิภาพการรักษามะเร็งแบบมุ่งเป้าให้ดีขึ้นกว่าการใช้ NCs แบบเดิมทั่วไป<sup>29,40,41</sup>

นอกจากนี้ NTs จะมีบทบาทที่สำคัญในการใช้รักษาโรคแบบเฉพาะส่วนบุคคล (personalized medicine; PM) ซึ่งเป็นแนวทางการรักษาโรคแนวใหม่ที่กำลังเป็นที่สนใจโดยเฉพะอย่างยิ่งกับโรคมะเร็ง เนื่องจากเป็นที่ทราบกันว่าไม่มีสูตรการรักษาสตรีโดสูตรหนึ่งที่จะสามารถให้ผลการรักษาที่ดีกับผู้ป่วยมะเร็งทุกรายได้เท่ากัน เป็นเพราะการตอบสนองการรักษาของผู้ป่วยแต่ละรายมีความแตกต่างกันขึ้นกับยีนและเมแทบอลิซึม (metabolism) การใช้ NTs ที่ทำให้เห็นภาพ ณ เวลาจริง (real-time) ตลอดการรักษาและสามารถนำส่งยาไปที่เนื้องอกมะเร็งเป้าหมายเฉพาะที่ จะช่วยให้แพทย์สามารถตรวจวินิจฉัย ออกแบบวางแผนการรักษาให้แก่ผู้ป่วยแต่ละรายและติดตามประเมินผลได้อย่างถูกต้องแม่นยำ<sup>39,42-44</sup>

NTs ส่วนใหญ่มักเป็นอนุภาคขนาดนาโนเมตร (NPs) เนื่องจากสามารถออกแบบและพัฒนาให้มีคุณสมบัติตามต้องการได้ และมีความได้เปรียบทางคุณสมบัติเฉพาะหลายประการที่โดดเด่นเหนือ NCs ชนิดอื่น<sup>24,27,28,33,34,43,45,51</sup> ดังสรุปในตารางที่ 1

ตารางที่ 1 ข้อได้เปรียบของอนุภาคขนาดนาโนเมตร สำหรับการใช้งานด้านการแพทย์

ข้อได้เปรียบของอนุภาคขนาดนาโนเมตร
1. สามารถออกแบบให้มีขนาดเล็กในช่วง 100 นาโนเมตร โดยมีสัดส่วนพื้นที่ผิวต่อปริมาตรที่สูงทำให้เพิ่มความจุโมเลกุลยาได้ดี
2. สามารถออกแบบรูปร่าง ประจุ ปรับแต่งพื้นผิว และห่อหุ้มเพื่อป้องกันการกำจัดออกของระบบภูมิคุ้มกัน มีเสถียรภาพในการไหลเวียนในกระแสเลือดได้นาน
3. ไม่เป็นพิษและแตกสลายทางชีวภาพได้หมด
4. แตกสลายในน้ำได้และสามารถเพิ่มการละลายของยาชนิดไม่ละลายน้ำให้สามารถฉีดเข้าหลอดเลือดได้
5. ควบคุมการปลดปล่อยยาที่ถูกห่อหุ้มยังพื้นที่เป้าหมายอย่างเฉพาะเจาะจงได้
6. ออกแบบให้เพิ่มการรับยาเข้าสู่เซลล์มะเร็งได้
7. ออกแบบให้มีคุณสมบัติลักษณะภายในเพื่อทำให้เกิดภาพที่ดี
8. มีเสถียรภาพในการจัดเก็บได้นาน

การทำให้เกิดเป็นภาพแสดง real-time ขณะทำการตรวจรักษา นอกจากจะได้ข้อมูลเพื่อการวินิจฉัยก่อนการรักษา เช่น ตำแหน่งของเนื้องอก ระยะของโรค (cancer stage) ยังสามารถให้ข้อมูลการติดตามการตอบสนองของเนื้องอกภายหลังการให้ยาได้แต่เนิ่นๆ ซึ่งเป็นผลดีในการรักษาได้อย่างแม่นยำยิ่งขึ้น เนื่องจากสามารถใช้เป็นข้อมูลให้แพทย์ใช้ในการปรับปริมาณการให้ยาที่เหมาะสมกับผู้ป่วยแต่ละรายในระยะเวลาที่เหมาะสม เพื่อป้องกันการเกิดผลข้างเคียงจากการให้ยารักษาที่มากเกินไปหรือการรักษาที่ไม่สมบูรณ์จากการให้ยารักษาที่ต่ำเกินไป และยังสามารถใช้ในการประเมินผลการตอบสนองต่อการรักษา<sup>29</sup> การใช้ NTs เป็นประโยชน์ในการตรวจจับโดยเห็นเป็นภาพ real-time ขณะทำการตรวจรักษา ใช้ติดตามการเคลื่อนที่ของระบบนำส่งยาไปสู่บริเวณที่เป็นเนื้องอก รวมถึงควบคุมการปลดปล่อยยาเข้าสู่เซลล์มะเร็งที่เป็นเป้าหมายโดยการทำให้เกิดการแตกออกของระบบนำส่งยา

การใช้คลื่นอัลตราซาวนด์ นอกจากจะทำให้เกิดภาพ หรือ ultrasonic tumor imaging สำหรับใช้บ่งชี้ตำแหน่งเนื้องอกมะเร็งชนิดก้อนเนื้อ พลังงานอัลตราซาวนด์ยังใช้เป็นตัวกระตุ้นควบคุมการปลดปล่อยยาให้ไปที่เนื้องอกเป้าหมาย และเป็นสื่อกลางทำให้เซลล์มะเร็งเกิดการรับยาเข้าสู่เซลล์ได้ดีขึ้น การสั่นของช่องว่างหรือโพรงอากาศภายใน NTs มีบทบาทที่สำคัญ เมื่อให้ความดันคลื่นอัลตราซาวนด์จะทำให้โครงสร้างของ NTs แตกออกและปลดปล่อยยาออกมาสะสมที่เนื้องอก และอาจทำให้การไหลออกของยาที่ผนังหลอดเลือดของเนื้องอกมะเร็งและการซึมผ่านของยาที่เซลล์เมมเบรนของเซลล์มะเร็งเกิดได้ดีขึ้น<sup>46,47</sup>

แม้ว่า NCs ชนิดไลโปโซมจะสามารถแก้ไขปัญหาการเกิดอาการหัวใจวายซึ่งเป็นผลข้างเคียงที่สำคัญของยา doxorubicin ได้ แต่การใช้ doxorubicin liposome ในผู้ป่วยยังพบปัญหาผลข้างเคียงจากการรักษา (adverse effects) ที่เกิดจากการสะสมของไลโปโซมในหลอดเลือดฝอยที่ผิวหนังทำให้เกิดอาการอักเสบในช่องปาก (mucositis) และอาการแข็งข้อของโรค hand and foot syndrome เนื่องจากไลโปโซมยังคงสามารถไหลออกมาสะสมในเนื้อเยื่อปกติ มีการศึกษาพัฒนาวิธีเพิ่มความเข้มข้นของการเข้าสู่สะสมของยา doxorubicin ที่เนื้องอกเป้าหมายและลดการไปสะสมที่เนื้อเยื่อปกติโดยการผสม doxorubicin liposome เข้ากับสารละลายไขมันที่มี PEG เป็นส่วนผสม ทำให้เกิดเป็น microbubbles และใช้คลื่นอัลตราซาวนด์ทำให้เกิดการยืดขยายและการหดตัวของ microbubbles และควบคุมทำให้เกิดการแตกออกของไลโปโซมที่เนื้องอกมะเร็งเป้าหมายเมื่อใช้ acoustic pressure ที่สูงขึ้น ซึ่งอาจเกิดจากการยุบตัวที่รุนแรงของ microbubbles ทำให้เกิดการซึมผ่านที่ดีขึ้นของยาเข้าสู่เซลล์เมมเบรนของเซลล์มะเร็ง Escoffre และคณะ<sup>48</sup> พบว่าการใช้คลื่นอัลตราซาวนด์ที่มีความถี่ 1 MHz ในการให้ยา doxorubicin liposome-loaded microbubbles ทำให้การมีชีวิตรอด (cell viability) ของเซลล์มะเร็ง human glioblastoma cells ที่เพาะเลี้ยงลดลง 4 เท่า เมื่อเทียบกับไม่ได้ใช้คลื่นอัลตราซาวนด์หรือเมื่อใช้ free doxorubicin นอกจากนี้

microbubbles ยังทำหน้าที่เป็น ultrasound contrast agents ในการทำให้เกิดเป็นภาพแสดงให้เห็นแบบ real-time ในการนำส่งยาไปที่เนื้องอกเป้าหมาย แต่ทั้งนี้ ระบบนำส่งยาดด้วย microbubbles ดังกล่าวยังคงมีปัญหาประสิทธิภาพการกักเก็บยาโดยรอบ lipid bilayer ของไลโปโซมที่ยังได้ไม่สูงนัก นอกจากนี้ประสิทธิภาพในการปลดปล่อยยาของ PEG-lipopolymers ที่อยู่บน liposome bilayer เมื่อใช้คลื่นอัลตราซาวนด์ความถี่ต่ำ (low frequency ultrasound; LFUS) ยังขึ้นกับความเข้มข้นของ PEG บนพื้นผิวของไลโปโซม กล่าวคือ โมเลกุล PEG ที่อยู่โดยรอบไลโปโซมเมื่อมีความเข้มข้นที่สูงกว่าจะสามารถดูดซับพลังงานอัลตราซาวนด์ได้มากกว่า จึงไปลดพลังงานที่จะทำให้ไลโปโซมเมมเบรนแตกออก ทำให้การปลดปล่อยยาลดลง<sup>49</sup>

Cisplatin เป็นยาเคมีบำบัดที่มีข้อจำกัดการใช้งานเนื่องจากมีความเป็นพิษ แม้ว่าจะใช้ไลโปโซมเป็นระบบห่อหุ้มนำส่งยาและเพิ่มปริมาณยาที่ห่อหุ้มแต่ไม่ทำให้ประสิทธิภาพการรักษาดีขึ้น เนื่องจากตัวยายังไม่สามารถปลดปล่อยออกจากไลโปโซมในอัตราเร็วที่เพียงพอเหมาะสมต่อการรักษา มีงานวิจัยศึกษาการปลดปล่อยของยา Stealth™ cisplatin ที่มีไลโปโซมและ PEG เป็นส่วนหนึ่งขององค์ประกอบ ภายหลังจากฉีดเข้าหลอดเลือดที่มีเนื้องอกมะเร็ง murine lymphoma เป็นเวลา 24 ชั่วโมง พบว่าเมื่อใช้ LFUS ที่ความถี่ 20 kHz ความเข้ม 5.9 W/cm<sup>2</sup> เป็นเวลา 120 วินาที ช่วยให้การปลดปล่อยของยา cisplatin เพิ่มขึ้น 25 เท่า เทียบกับเมื่อไม่ใช้คลื่นอัลตราซาวนด์ เนื่องจาก LFUS irradiation ปลด phospholipid content ทำให้เกิดการแตกออกของไลโปโซมได้ดีขึ้น<sup>50</sup> อย่างไรก็ตาม LFUS ยากต่อการโฟกัสและมักใช้กับเนื้องอกมะเร็งที่อยู่ไม่ลึกมาก เช่น เนื้องอกที่ผิวหนัง เนื้องอกศีรษะและคอบางชนิด และเนื้องอกมะเร็งระบบสืบพันธุ์สตรี (gynecological cancers)

ปัจจุบันการใช้งานของ NTs ยังอยู่ในขั้นการวิจัยพัฒนาและศึกษาทางคลินิก ตัวอย่าง NPs ที่มีการสังเคราะห์ขึ้นเพื่อใช้เป็น NTs สำหรับศึกษาการแสดงภาพเพื่อตรวจวินิจฉัยและการนำส่งยาเพื่อบำบัดรักษามะเร็งในระดับโมเลกุลแบบมุ่งเป้า แสดงในตารางที่ 2

ตารางที่ 2 ตัวอย่างนาโนเทคโนโลยีทางการแพทย์ระหว่างการพัฒนาและศึกษาทางคลินิกสำหรับโรคมะเร็งด้าน targeted imaging and therapy

ชื่อเต็ม	ชื่อย่อ	เทคนิคทำให้เกิดภาพ (Imaging modality)	การบำบัดโรค	ชนิดของมะเร็ง	ผู้สนับสนุนการวิจัย	สถานภาพการพัฒนา	อ้างอิง
3'-deoxy-3'-18F-fluoro-L-thymidine and 18F-2-18F-fluoro-2-deoxy-D-glucose	18F-FLT and 18F-FDG	PET	Erlotinib therapy	Non-small cell lung cancer metastatic, non-small cell lung cancer recurrent	University Hospital, Angers, France	Phase 2	NCT02069418
<sup>177</sup> Lu-PP-F11N (gastrin analogue, cholecystokinin-2 receptor ligand)	-	CT	Receptor targeted therapy	Advanced medullary thyroid carcinoma	University Hospital, Basel, Switzerland	Phase 1	NCT02088645
18F-labeled dimeric arginine-glycine-aspartic acid peptide tracer	( <sup>18</sup> F)FPP (RGD) <sub>2</sub>	PET, CT	Anti-angiogenesis therapy	Cancers treated by anti-angiogenesis therapy	Stanford University, United States	Phase 1/2	NCT01806675
Zevalin ( <sup>90</sup> Y ibritumomab tiuxetan)		MRI, PET	Chemoradiation therapy, adjuvant therapy	Glioblastoma	Shandong Cancer Hospital and Institute, China	Phase 3	NCT01939574
		PET	Chemotherapy, radiotherapy	Lymphoma	Southwest Oncology Group, United States	Phase 2	NCT01359592
		MRI, PET	Radioimmuno-therapy	Primary central nervous system non-Hodgkin lymphoma	Case Comprehensive Cancer Center, United States	Phase 2	NCT01973062
		PET	Chemotherapy, radioimmuno-therapy	Stages I and II Lymphoma	National Cancer Institute (NCI), United States	Phase 2 terminated	NCT00088881

MRI=magnetic resonance imaging, PET=positron emission tomography imaging, CT=computed tomography, NCT=National Clinical Trial; NCT number as listed and clinical data are extracted from <http://www.clinicaltrials.gov> (July 2014)

## สรุป

ความก้าวหน้าในการพัฒนาวิธีการบำบัดรักษาผู้ป่วยโรคมะเร็งยังคงมีความต้องการอย่างไม่มีสิ้นสุด เพื่อให้ผู้ป่วยมีอัตราการรอดชีพที่สูงขึ้นและมีคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้น การต่อสู้โรคมะเร็งในระดับโมเลกุลด้วยการใช้ประโยชน์จาก NTs เพื่อให้ยาเคมีบำบัดสามารถเข้าถึงเซลล์มะเร็งเป้าหมายได้อย่างเฉพาะเจาะจง โดยแพทย์สามารถใช้ข้อมูลภาพที่เกิดจาก NTs ในการวินิจฉัยวางแผนการรักษาให้เหมาะสมกับการตอบสนองของการรักษาของผู้ป่วยแต่ละรายได้อย่างถูกต้องแม่นยำ จึงเป็นแนวทางการรักษาแนวใหม่ที่จะเป็นประโยชน์อย่างยิ่งในอนาคต นอกจากนี้ NTs ยังสามารถใช้เป็นเครื่องมือในการศึกษาวิจัยเพื่อให้เกิดความเข้าใจชีววิทยาของมะเร็งได้ดียิ่งขึ้นสำหรับใช้เป็นข้อมูลในการปรับปรุงวิธีการบำบัดรักษาโรคมะเร็ง ดังนั้น การวิจัยพัฒนาออกแบบ NTs ให้มีคุณสมบัติเหมาะสม ไม่เป็นพิษ สามารถทำหน้าที่ได้หลายอย่างพร้อมกันในหนึ่งเดียว สามารถเอาชนะอุปสรรคทางชีววิทยาต่าง ๆ ได้ ทำหน้าที่ปลดปล่อยยาในช่วงระยะเวลาที่เหมาะสมต่อการรักษา และการศึกษาผลระยะยาวจากการสะสมในตับ ม้าม และไต รวมถึงการพัฒนาเทคนิคให้เกิดภาพที่มีความไวสูงในการจับภาพและมีความละเอียดคมชัดสูงให้สามารถติดตามผลการรักษาในระดับเซลล์และโมเลกุลที่แม่นยำยิ่งขึ้นได้ เหล่านี้จึงเป็นสิ่งที่ท้าทายความสามารถในการพัฒนาเทคโนโลยีเพื่อเพิ่มประสิทธิภาพการบำบัดรักษาในการต่อสู้กับโรคมะเร็งต่อไป

## เอกสารอ้างอิง

1. World Health Organization. Cancer Fact sheet No 297 [homepage on the Internet]. Geneva: WHO [updated Feb 2014; cited 2014 Mar 28]. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/en/index.html>.
2. Kuhuaprema T, Attasara P, Sriplung H, et al. Cancer in Thailand Vol. VII 2007-2009 [monograph on the

- Internet]. Bangkok: National Cancer Institute; 2013 [cited 2014 Jul 14]. Available from: [http://www.nci.go.th/th/cancer\\_record/cancer\\_rec1.html](http://www.nci.go.th/th/cancer_record/cancer_rec1.html).
3. National Cancer Institute. Cancer drug information [homepage on the Internet]. Maryland: NCI [cited 2014 Mar 28]. Available from: <http://www.cancer.gov/cancertopics/druginfo/alphalist>.
4. American Cancer Society. Guide to cancer drugs [homepage on the Internet]. Georgia: ACS [cited 2014 Mar 28]. Available from: <http://www.cancer.org/treatment/treatmentsandsideeffects/guidetocancerdrugs/index>.
5. Szakács G, Paterson JK, Ludwig JA, et al. Targeting multidrug resistance in cancer. *Nat Rev Drug Discov* 2006; 5: 219 - 34.
6. Hu FQ, Liu LN, Du YZ, et al. Synthesis and anti-tumor activity of doxorubicin conjugated stearic acid-g-chitosan oligosaccharide polymeric micelles. *Biomaterials* 2009; 30: 6955 - 63.
7. Chavanpatil MD, Patil Y, Panyam J. Susceptibility of nanoparticle-encapsulated paclitaxel to P-glycoprotein-mediated drug efflux. *Int J Pharm* 2006; 320: 150-6.
8. Patil Y, Sadhukha T, Ma L, et al. Nanoparticle-mediated simultaneous and targeted delivery of paclitaxel and tariquidar overcomes tumor drug resistance. *J Control Release* 2009; 136: 21 - 9.
9. Dong X, Mattingly CA, Tseng MT, et al. Doxorubicin and paclitaxel-loaded lipid-based nanoparticles overcome multidrug resistance by inhibiting P-glycoprotein and depleting ATP. *Cancer Res* 2009; 69: 3918 - 26.
10. Tang J, Wang Y, Wang D, et al. Key structure of brij for overcoming multidrug resistance in cancer. *Biomacromolecules* 2013; 14: 424 - 30.
11. Patil YB, Swaminathan SK, Sadhukha T, et al. The use of nanoparticle-mediated targeted gene silencing and drug delivery to overcome tumor drug resistance. *Biomaterials* 2010; 31: 358 - 65.
12. Ma P, Mumper RJ. Paclitaxel nano-delivery systems: a comprehensive review. *J Nanomed Nanotechnol* 2013; 4: 1000164.

13. Feng SS, Mu L, Win KY, et al. Nanoparticles of biodegradable polymers for clinical administration of paclitaxel. *Curr Med Chem* 2004; 11: 413 - 24.
14. Luo C, Wang Y, Chen Q, et al. Advances of paclitaxel formulations based on nanosystem delivery technology. *Mini Rev Med Chem* 2012; 12: 434 - 44.
15. Yardley DA. nab-Paclitaxel mechanisms of action and delivery. *J Control Release* 2013; 170: 365 - 72.
16. Meng QS, Yin Q, Li Y. Nanocarriers for siRNA delivery to overcome cancer multidrug resistance. *Chin Sci Bull* 2013; 58: 4021 - 30.
17. Ozpolat B, Sood AK, Lopez-Berestein G. Liposomal siRNA nanocarriers for cancer therapy. *Adv Drug Deliv Rev* 2014; 66: 110 - 6.
18. Dvorak HF, Nagy JA, Dvorak JT, et al. Identification and characterization of the blood vessels of solid tumors that are leaky to circulating macromolecules. *Am J Pathol* 1988; 133: 95 - 109.
19. Hashizume H, Baluk P, Morikawa S, et al. Openings between defective endothelial cells explain tumor vessel leakiness. *Am J Pathol* 2000; 156: 1363 - 80.
20. Hobbs SK, Monsky WL, Yuan F, et al. Regulation of transport pathways in tumor vessels: role of tumor type and microenvironment. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95: 4607 - 12.
21. Yuan F, Dellian M, Fukumura D, et al. Vascular permeability in a human tumor xenograft: molecular size dependence and cutoff size. *Cancer Res* 1995; 55: 3752 - 6.
22. Dellian M, Yuan F, Trubetsky VS, et al. Vascular permeability in a human tumour xenograft: molecular charge dependence. *Br J Cancer* 2000; 82: 1513 - 8.
23. Maeda H, Wu J, Sawa T, et al. Tumor vascular permeability and the EPR effect in macromolecular therapeutics: a review. *J Control Release* 2000; 65: 271 - 84.
24. Danhier F, Feron O, Préat V. To exploit the tumor microenvironment: passive and active tumor targeting of nanocarriers for anti-cancer drug delivery. *J Control Release* 2010; 148: 135 - 46.
25. Fang J, Nakamura H, Maeda H. The EPR effect: unique features of tumor blood vessels for drug delivery, factors involved, and limitations and augmentation of the effect. *Adv Drug Deliv Rev* 2011; 63: 136 - 51.
26. Bertrand N, Wu J, Xu X, et al. Cancer nanotechnology: the impact of passive and active targeting in the era of modern cancer biology. *Adv Drug Deliv Rev* 2014; 66: 2 - 25.
27. Cho K, Wang X, Nie S, et al. Therapeutic nanoparticles for drug delivery in cancer. *Clin Cancer Res* 2008; 14: 1310 - 6.
28. Li Y, Wang J, Wientjes MG, et al. Delivery of nanomedicines to extracellular and intracellular compartments of a solid tumor. *Adv Drug Deliv Rev* 2012; 64: 29 - 39.
29. Kievit FM, Zhang M. Cancer nanotheranostics: improving imaging and therapy by targeted delivery across biological barriers. *Adv Mater* 2011; 23: H217 - 47.
30. Gref R, Lück M, Quellec P, et al. 'Stealth' corona-core nanoparticles surface modified by polyethylene glycol (PEG): influences of the corona (PEG chain length and surface density) and of the core composition on phagocytic uptake and plasma protein adsorption. *Colloids Surf B Biointerfaces* 2000; 18: 301 - 13.
31. Gryparis EC, Hatzia Apostolou M, Papadimitriou E, et al. Anticancer activity of cisplatin-loaded PLGA-mPEG nanoparticles on LNCaP prostate cancer cells. *Eur J Pharm Biopharm* 2007; 67: 1 - 8.
32. Avgoustakis K, Beletsi A, Panagi Z, et al. PLGA-mPEG nanoparticles of cisplatin: in vitro nanoparticle degradation, in vitro drug release and in vivo drug residence in blood properties. *J Control Release* 2002; 79: 123 - 35.
33. Lim EK, Jang E, Lee K, et al. Delivery of cancer therapeutics using nanotechnology. *Pharmaceutics* 2013; 5: 294 - 317.
34. Singh S, Sharma A, Robertson GP. Realizing the clinical potential of cancer nanotechnology by minimizing toxicologic and targeted delivery concerns. *Cancer Res* 2012; 72: 5663 - 8.

35. Mittal G, Sahana DK, Bhardwaj V, et al. Estradiol loaded PLGA nanoparticles for oral administration: effect of polymer molecular weight and copolymer composition on release behavior in vitro and in vivo. *J Control Release* 2007; 119: 77 - 85.
36. Dinarvand R, Sepehri N, Manoochehri S, et al. Polylactide-co-glycolide nanoparticles for controlled delivery of anticancer agents. *Int J Nanomedicine* 2011; 6: 877 - 95.
37. Makadia HK, Siegel SJ. Poly lactic-co-glycolic acid (PLGA) as biodegradable controlled drug delivery carrier. *Polymers (Basel)* 2011; 3: 1377 - 97.
38. Hatakeyama H, Akita H, Harashima H. The poly-ethyleneglycol dilemma: advantage and disadvantage of PEGylation of liposomes for systemic genes and nucleic acids delivery to tumors. *Biol Pharm Bull* 2013; 36: 892 - 9.
39. Xie J, Lee S, Chen X. Nanoparticle-based theranostic agents. *Adv Drug Deliv Rev* 2010; 62: 1064 - 79.
40. Calderera-Moore ME, Liechty WB, Peppas NA. Responsive theranostic systems: integration of diagnostic imaging agents and responsive controlled release drug delivery carriers. *Acc Chem Res* 2011; 44: 1061 - 70.
41. Niu C, Wang Z, Lu G, et al. Doxorubicin loaded super-paramagnetic PLGA-iron oxide multifunctional microbubbles for dual-mode US/MR imaging and therapy of metastasis in lymph nodes. *Biomaterials* 2013; 34: 2307 - 17.
42. Wang LS, Chuang MC, Ho JA. Nanotheranostics-a review of recent publications. *Int J Nanomedicine* 2012; 7: 4679 - 95.
43. Kim TH, Lee S, Chen X. Nanotheranostics for personalized medicine. *Expert Rev Mol Diagn* 2013; 13: 257 - 69.
44. Diou O, Tsapis N, Fattal E. Targeted nanotheranostics for personalized cancer therapy. *Expert Opin Drug Deliv* 2012; 9: 1475 - 87.
45. Gao Y, Xie J, Chen H, et al. Nanotechnology-based intelligent drug design for cancer metastasis treatment. *Biotechnol Adv* 2014; 32: 761 - 77.
46. Pitt WG, Husseini GA, Staples BJ. Ultrasonic drug delivery-a general review. *Expert Opin Drug Deliv* 2004; 1: 37 - 56.
47. Ferrara KW, Borden MA, Zhang H. Lipid-shelled vehicles: engineering for ultrasound molecular imaging and drug delivery. *Acc Chem Res* 2009; 42: 881 - 92.
48. Escoffre JM, Mannaris C, Geers B, et al. Doxorubicin liposome-loaded microbubbles for contrast imaging and ultrasound-triggered drug delivery. *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control* 2013; 60: 78 - 87.
49. Schroeder A, Kost J, Barenholz Y. Ultrasound, liposomes, and drug delivery: principles for using ultrasound to control the release of drugs from liposomes. *Chem Phys Lipids* 2009; 162: 1 - 16.
50. Schroeder A, Honen R, Turjeman K, et al. Ultrasound triggered release of cisplatin from liposomes in murine tumors. *J Control Release* 2009; 137: 63 - 8.
51. Aslan B, Ozpolat B, Sood AK, et al. Nanotechnology in cancer therapy. *J Drug Target* 2013; 21: 904 - 13.