知識天地

癌症免疫治療的過去、現況、與未來展望

陶秘華研究員、吳嘉仁博士（生物醫學科學研究所）

癌症是現代人類建康的最大威脅，從民國71年起，就一直盤據台灣十大死因第一名，以肺癌、肝癌、和大腸癌最多，平均每4人就會有一位死於癌症。但是原位癌很少是致命的，通常用手術切除或局部放射治療，可以完全治癒。例如早期發現的原位大腸癌，手術切除後多半可以痊癒。但如果癌細胞已經轉移出去，例如大腸癌肝轉移，就是大腸癌經由門靜脈擴散到肝臟，這樣治療上就困難得多。

據統計，超過90%的癌症病人是死於轉移癌。癌症或癌細胞到底是哪來的呢？有些病人抱怨，自己每天早睡早起，飲食健康，還是得了癌症，實在很不公平。其實這些健康的生活習慣，已經降低了罹患癌症的風險，但要完全避免癌細胞的發生，恐怕是不可能的，因為有太多原因會讓正常細胞變成癌細胞。例如遺傳了異常基因（如致癌基因或抑癌基因）、微生物感染（如幽門螺旋桿菌或B型肝炎病毒）以及環境中的致癌因子（如紫外線、食物中的污染毒素）等。

每個人身體內都有癌細胞

癌症在本質上是種基因異常的疾病，基因突變可以來自先天性的遺傳，但更多是後天環境所誘發。癌細胞的基因體不穩定，容易發生突變，產生的子代細胞，各有不同的突變基因，造成癌細胞高度異質性（highly heterogeneous）的現象。

相較於正常細胞，癌細胞至少要獲得以下幾種特別能力，才有機會不斷生長，最後成功演化出在臨床上看到的原位癌和轉移癌。

一、癌細胞強大的複製增殖能力。癌細胞能不斷分裂，使腫瘤持續長大。肉眼可見的腫瘤內已有非常多的癌細胞，據估計，1立方公分大的腫瘤，大約有1-10億顆癌細胞。

二、癌細胞侵犯周邊組織、和轉移到其他器官的能力。這是從局部的良性腫瘤變成轉移的惡性腫瘤的關鍵。

三、癌細胞促進血管新生（angiogenesis）和改變能量代謝方式（energy metabolism）。癌細胞要快速增殖，必須獲得足夠的養分和氧氣，因此腫瘤需要產生促進血管生成的因子（例如vascular endothelial growth factor, VEGF），在腫瘤內產生新生的血管。另外，癌細胞會利用一種特殊的葡萄糖分解方式，稱為「有氧糖解」（aerobic glycolysis），提供癌細胞快速生長所需的能量。

四、癌細胞具有躲避免疫系統追殺的能力。如前所述，人體有數以兆計的各類細胞，因為基因突變，由正常細胞轉變成癌細胞，是件稀鬆平常的事。實驗證據也顯示，正常人身體內確實存在有相當數量的癌細胞，所幸身體內有癌細胞並不等同於罹患癌症，因為每個健康的人，體內也都有消滅癌細胞的尖端武器，那就是人體的免疫系統。

柯立（William Coley）醫師的驚人發現

120年前，柯立是一位在美國紐約癌症醫院（現在的紐約Memorial Sloan-Ketterling Cancer Center）行醫的年輕外科醫師，有一位名叫貝絲（Bessie）的17歲女孩，因為手部有一個小腫塊向他求診，經診斷為一種極為惡性的軟組織腫瘤（sarcoma）。在1890年代，放射治療或化學治療都還沒被發明，利用手術摘除腫瘤是治療癌症的唯一選擇。柯立為了阻止癌細胞擴散，只能對貝絲進行截肢手術。但手術後一個月，癌細胞還是轉移到肺、肝、和其他器官，貝絲很不幸的過世了。這段時間，柯立醫師一直陪伴著貝絲卻愛莫能助，心理非常沮喪。

為了尋找治療癌症的辦法，柯立先查閱院內相關病歷的記載，有一位叫史坦（Fred Stein）的癌症病人吸引了他的注意。史坦是德國移民，根據病歷記載，他罹患頭頸癌，8年前在紐約癌症醫院接受過幾次手術，但每次手術後都再復發，主治醫師預期史坦不久將死於癌症。最後一次手術，史坦的癌症病灶和其他皮膚受到嚴重的細菌感染，在那個沒有抗生素的年代，這是非常危險的。不意史坦最後從細菌感染中康復，而且發生了奇蹟，史坦的頸部腫瘤竟然完全消失了。醫師讓他出院回家，之後就找不到相關的記錄了。

柯立醫師很好奇，想瞭解經過這麼多年，史坦頭頸癌有再復發嗎？他現在還活著嗎？柯立決心找到史坦弄明白。那時紐約沒有完整的戶籍記錄，柯立醫師只好化身為偵探，在紐約德國移民社區一家一家的敲門尋訪史坦。經過了幾個星期的搜尋，柯立找到了史坦，他不僅還活著而且非常健康，完全看不到任何腫瘤的蹤跡。

柯立非常震驚，因為他知道史坦曾是頭頸癌末期病人，而這種癌症非常容易復發。他不禁想，難道是細菌感染治癒了史坦的癌症？為了驗證這個想法，他回到醫院查閱更多病歷，找到另外38位癌症病人，治療時也發生了嚴重細菌感染，竟然有12個病人（32%）和史坦一樣，腫瘤完全消失不見，其餘的病人腫瘤雖然沒有完全消失，但也明顯變小了。

一次大膽的臨床試驗－人類史上第一例免疫治療

這時，一位35歲的義大利移民羅拉（Signor Zola）向柯立醫師求診，他頸部長了顆比雞蛋還大的腫瘤，幾乎將整個咽喉都塞住了，而且癌細胞已轉移到肺和扁桃腺。柯立估計這個病人不能用手術治療，應該只有幾個星期好活了。

柯立決定進行一次臨床試驗，以細菌治療羅拉的癌症，這也是人類史上第一例癌症免疫治療。1891年的冬天。柯立先在羅拉的腫瘤劃一些小傷口，再將化膿性鏈球菌（Streptococcus pyogenes）塗抹在傷口，但沒有出現感染症狀。柯立重覆了幾次細菌感染，都沒有成功。這時他想起在德國，後世尊稱為細菌學之父的柯霍（Robert Koch）教授，才剛發明了以洋菜膠（agar）培養細菌的方法，因此他向柯霍教授取得了新鮮的鏈球菌，塗在羅拉腫瘤的傷口。

這次，羅拉在一小時後就出現感染症狀，有發冷、噁心、嘔吐等症狀，高燒到41oC，感染持續了10天。但羅拉的頭頸腫瘤也在兩星期內完全消失，肺部和扁桃腺的轉移癌也受到控制，不再繼續生長，羅拉很健康的又活了8年。柯立繼續改進這個治療方法，不再用危險的活菌感染，改用命名為柯立毒素（Coley’s toxin）的細菌萃取物注射病人的腫瘤。柯立醫師在之後幾十年，以柯立毒素治療了上千位癌症病患，但這種細菌療法始終沒有受到醫界的重視。主要原因是，沒有人知道柯立毒素是怎麼作用的？為什麼這種療法只對少數病患有效？連柯立自己也無法提供合理的解釋。

不久，居里夫人在1898年發現了具高放射活性的元素「鐳」（radium），也證實放射線可以殺死腫瘤細胞，癌症治療正式進入了「放射治療」的紀元。「化學治療」隨後接棒演出，1949年第一種化療藥物「氮芥類化合物」（nitrogen mustard）被核准使用於癌症治療。自此，放射治療和化學治療變成癌症治療的主流，很少癌症醫師還知道柯立醫師當年的驚人發現了。

癌症原來是免疫系統訓練出來的殺手—物競天擇的勝出者

柯立醫師的年代，免疫學才剛剛萌芽，當時的科學家並不了解人體免疫系統是如何運作的。現在我們知道，柯立毒素是透過活化免疫系統，來間接消滅癌細胞的。人體的免疫系統，是由骨髓中的「血液幹細胞」（hematopoietic stem cells）製造出來的各式白血球組成，主要有兩大類，負責「先天性免疫」（innate immunity）的「吞噬細胞」（phagocytes），和負責「特異性免疫」（adaptive immunity）的「淋巴細胞」（lymphocytes）。

吞噬細胞藉由辨識表現在微生物上的「病原體相關分子結構」（pattern-associated molecular pattern）而

活化，活化的吞噬細胞將微生物的「抗原」（antigen）呈獻給「T淋巴細胞」（T cells），刺激T淋巴細胞的活化。活化的T淋巴細胞可經由血液系統和淋巴系統，巡邏全身，無論這些外來微生物（細菌、病毒、寄生蟲）躲在身體的哪個角落，都難逃免疫系統佈下的天羅地網。

T淋巴細胞有兩個主要特性，即「專一性」（specificity）和「記憶性」（memory）。舉例而言，「B型肝炎病毒」（hepatitis B virus, HBV）入侵人體後引發的T淋巴細胞，只對B型肝炎病毒具有專一性（HBV-specific T lymphocytes），可以有效消滅入侵的B型肝炎病毒，但對人體的正常細胞，甚或其他種類的病毒，例如C型肝炎病毒，則完全沒有毒殺作用，這就是免疫細胞的專一性。

免疫專一性讓T淋巴細胞能集中火力對付外來敵人（微生物），但避免傷及無辜的人體正常細胞和組織。更令人讚嘆的是，這些活化的T淋巴細胞，有些會分化成免疫記憶細胞（immune memory cells），具有和幹細胞（stem cells）一樣的自我分裂的特性。因此，這些免疫記憶細胞得以長期存在體內，保護人體免於再次受到相同病毒的攻擊，這就是免疫細胞的記憶性。因此，我們只要擁有健全的免疫系統，即使周圍環境遍布致病微生物，大多時候我們都能維持健康。

過去一百多年的「癌症免疫學」（tumor immunology）研究有一個非常關鍵的問題，免疫系統真的有能力分辨正常細胞和癌細胞且只對癌細胞進行攻擊嗎？如上節所述，免疫細胞具專一性，能輕易的辨識微生物上的外來抗原，消滅這些入侵的病原菌。問題是，癌細胞不是外來物，它是我們體內正常細胞因基因突變造成的，其本質上還是人類細胞。

這個問題，直到1950-60年代，才得到初步解答。科學家們在「近親品系小鼠」（inbreed mice）進行一系列的腫瘤移植實驗，證明小鼠的免疫系統確實能清除癌細胞，而且具有免疫專一性，只攻擊特定癌細胞，對正常細胞沒有毒殺作用。

到了1982年，伯恩（Thierry Boon）教授找到了T淋巴細胞辨識的「腫瘤抗原」（tumor antigens），證明腫瘤抗原是基因突變的產物，且和細胞內的正常蛋白差異很小，大多時候只有一個胺基酸的不同，然T淋巴細胞上「受體」（receptors）的精巧設計，卻足以區分這麼細微的差異。因為腫瘤抗原只存在於癌細胞，正常細胞沒有這些腫瘤抗原，這就是為什麼免疫系統只會專一性的攻擊癌細胞，而不會攻擊正常的細胞了。

癌症三階段演化的「免疫編輯理論」

到了21世紀，人類基因體學（genomic study）有了飛躍的進步，利用和正常細胞基因做序列比對的方法，癌細胞的全基因體密碼可以被輕易的破解。我們現在知道，癌細胞內存在數以千計的不同基因突變，這些突變的蛋白，都可能是T淋巴細胞攻擊的對象。根據這些發現可以合理的推論：人體內的癌細胞應該時時刻刻被免疫系統所監控。這就是有名的癌症「免疫監控」（immune surveillance）假說，最早是在1909年由諾貝爾獎得主艾利奇（Paul Ehrlich）教授提出。

免疫監控假說有一個很大的漏洞，既然免疫系統能監控並攻擊癌細胞，為什麼癌細胞還有機會長成臨床上看到的大型腫瘤呢？

其實，癌細胞要在強大的人體免疫環境下生長，真是備極艱辛，只有經過無數次萃煉，最頑強、最能適應環境（也就是最能抵抗免疫攻擊）的癌細胞，才有機會存活下來。這種癌細胞進化過程，可以用達爾文（Charles Darwin）對物種演化提出的「物競天擇，適者生存」的理論完美解釋。2001年希雷伯（Robert Schreiber）教授綜合過去的學說，提出癌症三階段演化的「免疫編輯理論」（immunoediting hypothesis）。

根據這個學說，初始生成的癌細胞抗原性強，很快就被免疫系統辨識並消滅了，這是癌症演化的第一期，稱為「清除期」（elimination phase）。但因為癌細胞不斷的生成，基因突變也不斷累積，有些突變會造成抗原性降低，得以將癌細胞偽裝起來，得到生存下來的機會。這是癌症演化的第二期，稱為「平衡期」（equilibrium phase），這時盡管癌細胞不斷增殖，但免疫系統也能辨識和清除部分的癌細胞。

大部分人終生維持在這種癌症的平衡期，也就是體內雖然存在癌細胞，但因為有健全的免疫系統，最主要是T淋巴細胞的監控，癌細胞不會長成臨床上看到的大腫瘤。但是這種癌細胞和免疫系統的平衡狀態，會因為某些基因突變使癌細胞演化出抑制T淋巴細胞攻擊的能力，因而進入癌症演化的第三期，稱為「逃逸期」（escape phase）。這個時期，少了免疫系統的監控，癌細胞就如脫韁野馬，快速增殖成大腫瘤，並藉由侵入微血管或淋巴管轉移到其他器官，變成令人聞之色變的癌症。

因此，癌症根本就是由免疫系統訓練出來的殺手，它通過了免疫系統的重重考驗，對免疫系統具有強大的抵抗力，很不幸地就成為我們在臨床上碰到的超強敵人。但必須強調的是，即使是在逃逸期的癌症病人，體內仍然存在對癌細胞具專一性的T淋巴細胞，這些T淋巴細胞最常出現在腫瘤組織內。2007年格蘭（Jérôme Galon）教授團隊總結了過去許多的臨床觀察，發表了一篇著名論文，提到當病人腫瘤組織存在越多的T淋巴細胞，不論是接受手術、放射治療或化學治療，通常治療的效果越好，顯示病人的免疫系統在這些癌症的傳統治療，仍然扮演舉足輕重的角色。但為何這些腫瘤內的T淋巴細胞不能一舉將癌細胞殲滅呢？下面的章節將會提出說明。

早期的免疫治療無法突破癌細胞構築的堅固防禦堡壘。

既然了解免疫系統可以有效辨識並攻擊癌細胞，科學家們開始發明各種藥物和方法，訓練免疫細胞用以治療癌症，這類的治療稱為「癌症免疫治療」（cancer immunotherapy）。

前文曾提到，癌症治療最困難的部分是轉移癌，若癌細胞已經擴散到許多重要器官，傳統治療無法一一清除這些分散各處的惡性細胞。有別於這些傳統的癌症治療，免疫治療訓練出來的抗癌T淋巴細胞，監控範圍遍及全身。理論上，無論癌細胞轉移到何處，T淋巴細胞都能追蹤而至，消滅這些轉移的癌細胞。而早期比較著名的有免疫藥物有：

一、干擾素（interferon）：干擾素在1978年進行第一次臨床試驗，2011年被核准為臨床用藥（Sylatron™），用以治療黑色素癌（melanoma）。

二、介白素2（interleukin 2）：介白素2能活化T淋巴細胞和自然殺手細胞（natural killer cells，一種毒殺型細胞，但不具抗原專一性），1985年羅森堡（Steven Rosenberg）教授用於治療黑色素細胞癌和腎細胞癌（renal cell carcinoma），1992年被核准為臨床用藥（Proleukin）。

三、樹突細胞癌症疫苗（dendritic cell cancer vaccine）：樹突細胞是一種吞噬細胞也是最重要的抗原呈現細胞，能有效的活化T淋巴細胞。以樹突細胞和腫瘤抗原製造的癌症疫苗，對晚期的攝護腺癌有一定的療效，2010年被核准為臨床用藥（Provenge）。

四、抗體藥物（antibody drugs）：以免疫球蛋白（immunoglobulins）為主的抗體藥物，是近20年來最重要的癌症治療藥物。抗體藥物的發明是奠基於幾項重大技術的突破，包括1975年柯勒（Georges Kohler）和密爾斯坦（César Milstein）教授發明的「單株抗體」（monoclonal antibody）技術；1984年莫莉笙（Sherie Morrison）教授發明的「人鼠嵌合抗體」（mouse-human chimeric antibody）以及1986年文德（Greg Winter）教授發明的「擬人抗體」（humanized antibody）。最早使用抗體藥物治療人類癌症的先驅是李維（Ronald Levy）教授，他的團隊研究促成了1997年被核准的CD20抗體（rituximab）藥物，該藥物對B細胞淋巴瘤（B cell lymphoma）有顯著療效，是最早用來治療癌症的抗體藥物。但抗體藥物主要是藉由抑制癌細胞特有的分子及異常的代謝途徑，嚴格來說是屬於癌症標靶治療（target therapy）的範疇，並非免疫治療。

但這些早期的免疫治療只對少數幾種癌症有部分療效，它和其他癌症的傳統治療一樣，很少能增加癌症病人的長期存活率（overall survival）。也就是說，這些早期的免疫治療能夠延緩癌症病情，增加病人存活時間，但無法治癒癌症，大部分病人最後還是死於癌症復發。

略述腫瘤微環境（tumor microenvironment）

為什麼癌症免疫治療無法發揮它應有的療效呢？這個問題困擾了科學家非常久，直到近幾年詳細研究癌細胞所處的環境，稱為「腫瘤微環境」（tumor microenvironment），才有了初步的答案。科學家們發現，晚期癌症特有的大腫瘤，事實上是一個非常精巧和堅固的防禦工事，可以保護躲藏在腫瘤內的癌細胞，躲避免疫系統的追殺。

過去我們認為腫瘤就是由癌細胞構成的組織，這種說法並不完全正確。腫瘤內除了有擔任主角的癌細胞外，還有許多「內皮細胞」（endothelial cells）構成的新生血管，負責供應癌細胞生長所需的養分和氧氣。令人訝異的是，腫瘤內部竟然還有許多的免疫細胞，將癌細胞層層包圍在內。但是，為什麼這些腫瘤內的免疫細胞，不能阻止腫瘤的生長和轉移呢？

原來這些腫瘤內的免疫細胞，包括「腫瘤相關性巨噬細胞」（tumor-associated macrophages，TAM）、「腫瘤相關性嗜中性粒細胞」（tumor-associated neutrophils，TAN）和「調節T細胞」（regulatory T cells，Treg），雖然也是由血液幹細胞製造出來的，但已經被癌細胞徹底改造了。研究發現，癌細胞能分泌一些特別的分子，吸引血液中的免疫細胞進到腫瘤內，並且將它們改造為「抑制型免疫細胞」（immune suppressor cells）。

顧名思義，這些腫瘤內的抑制型免疫細胞不僅喪失了引發免疫反應的功能，而且還會抑制免疫反應，扮演癌症禁衛軍的角色，負責保護癌細胞抵抗T淋巴細胞的攻擊。最近科學家們將腫瘤內的T淋巴細胞分離出來，利用「微陣列」（microarray analysis）技術分析它們的基因表現，證明這些腫瘤內的T淋巴細胞處於失能狀態（exhausted phenotype），已經完全不具攻擊力了。免疫治療的重點，在刺激病人的免疫系統，生產T淋巴細胞攻擊腫瘤。但這些具腫瘤專一性的T淋巴細胞，一但進入了腫瘤，馬上被抑制型免疫細胞包圍繳械，使之失去戰鬥力，這就解釋了為何過去免疫治療大多失敗的原因。

因此，腫瘤內存在的抑制免疫反應的微環境，是癌細胞有恃無恐的最大原因，近年來的研究已經將這個抑制機制的神秘面紗，逐漸揭露。原來，抑制型免疫細胞會透過和T淋巴細胞表面的「抑制型受體分子」（inhibitory receptors）作用，引起T淋巴細胞的失能或「凋亡」（apoptosis）。T淋巴細胞上，最重要的抑制型受體分子有CTLA-4（cytotoxic T lymphocyte-associated protein 4, CD152）和PD-1（programmed cell death protein 1, CD279），缺少T淋巴細胞的保護，癌細胞就能高枕無憂的大量繁殖了。

癌症免疫治療的大突破

由於對腫瘤微環境的研究，讓科學家們了解，要讓免疫治療發揮臨床效果，除了要產生大量的、具腫瘤專一性的T淋巴細胞外，還要能控制腫瘤的免疫抑制環境，使這些T淋巴細胞，發揮毒殺腫瘤的功能。以此學理設計的新一代免疫藥物，終於有了突破性的進展，對部分現行療法難以治癒的晚期癌症病人取得顯著的治療效果，並能長期控制癌症防止復發。這在癌症治療領域，是劃時代的躍進。因此，癌症免疫治療被「科學」(Science)期刊，選為2013年的最重大科學突破。

一、T細胞輸入療法

新一代的免疫治療，主要有兩大類：包括以細胞治療為主的「T細胞輸入療法」(adoptive T cell therapy)和以抗體藥物為主的「免疫檢查點抑制劑」(immune checkpoint blockades)。

T細胞輸入療法的原理，是利用「基因工程」（genetic engineering）技術改造病人自己的T細胞，使之具有腫瘤專一性，稱為「嵌合受體T細胞」(chimeric antigen receptor, CAR-T cells)。再用細胞培養技術製造數以十、百億計的CAR-T細胞，將這些大量的CAR-T細胞打回病人體內。

這種療法是以量取勝，使用大量活化的T細胞克服癌症的免疫抑制環境，在「急性淋巴性白血病」（acute lymphoblastic leukemia，ALL）及其他血液相關癌症有非常顯著的療效。2017年4月CAR-T細胞首次取得藥證，用於治療「瀰漫型大B細胞淋巴瘤」(diffuse large B cell lymphoma)。

CAR-T細胞目前僅用於治療血癌，對其他常見癌症的治療效果並不好。主要原因是，其他癌症缺少腫瘤專一性抗原，而使用T細胞輸入療法時需打入大量的CAR-T細胞，必須確保其他正常組織不會表現CAR-T細胞辨識的腫瘤抗原；否則，CAR-T細胞除了攻擊癌細胞外也會波及正常細胞，造成許多和免疫系統過度活化相關的副作用。例如「細胞激素釋放症候群」（cytokine release syndrome）和「細胞激素風暴」（cytokine storm），嚴重時會導致病人死亡。另外，治療時必須為每個病人特製自己的CAR-T細胞，預期藥價會非常昂貴。

二、免疫檢查點抑制劑 - CTLA-4抗體

前節提到，抑制型受體分子CTLA-4和PD-1會讓T淋巴細胞失去功能，因此以單株抗體阻斷CTLA-4或PD-1的作用，理論上應該能恢復T淋巴細胞的抗癌功能，這就是目前最熱門的免疫檢查點抑制劑的作用原理了。

CTLA-4最早是在1987年發現的抑制型受體分子，T淋巴細胞平常並不表現CTLA-4，但在T淋巴細胞活化後，CTLA-4很快的會表現在細胞膜上，抑制T淋巴細胞過度活化，因此CTLA-4的正常生理功能是扮演類似T淋巴細胞的煞車機制。如果在癌症病人將這個煞車機制解除，是否能用以治療癌症呢？

1996年艾立森（James Allison）教授首先用CTLA-4抗體治療小鼠的腫瘤，發現有非常顯著的效果。2002年開始的初期臨床試驗，也證明CTLA-4抗體可以治療人類的黑色素細胞癌。2010年何帝（Stephen Hodi）醫師發表了一篇震驚醫界的重要論文，發現CTLA-4抗體可以顯著延長黑色素細胞轉移癌病人的存活率。這是人類醫療史上，第一次在超過上百位罹患惡性轉移癌病人參與的第三期臨床試驗，證明可以用藥物增加他們的長期存活率。

後續其他的研究也證實CTLA-4抗體對黑色素細胞轉移癌的療效，在1,861位長期追蹤的病人，有超過20%的人10年後還存活著，非常可能，CTLA-4抗體已經治癒這些病人的黑色素細胞癌了。因此，CTLA-4抗體（ipilimumab）在2011年被核准為臨床用藥，用來治療轉移的黑色素細胞癌病人。CTLA-4抗體也開始用於其他癌症的治療，包括肺癌、肝癌、和大腸癌，但療效不像對黑色素細胞癌那麼顯著。

CTLA-4抗體的副作用較高，大約30%的病人會出現免疫系統過度活化相關的副作用，主要發生在胃腸道和皮膚，所幸大部分的副作用可以用皮質類固醇（corticosteroids）和其他抗發炎藥物加以控制。

三、免疫檢查點抑制劑 - PD-1抗體

1999年，日本的本庶佑（Tasuku Honjo）教授發現PD-1，是表現在活化T淋巴細胞上的另一種抑制型受體分子。兩年後，發現了能和PD-1結合的PD-L1（programmed death-ligand 1，CD274）分子，表現在癌細胞本身或腫瘤內的TAM和TAN等抑制型免疫細胞上。因為腫瘤微環境內有大量的PD-L1表現，透過和PD-1 的結合，是導致T淋巴細胞失去功能的主要原因。

2012年，約翰霍普金斯大學（The Johns Hopkins University）醫療團隊，在同一期的新英格蘭醫學雜誌（New England Journal of Medicine），發表了兩篇劃時代的論文。托芭莉安（Suzanne Topalian）醫師團隊使用PD-1抗體；傅蕾嫚（Julie Brahmer）醫師團隊使用PD-L1抗體；阻斷腫瘤微環境中PD-1和PD-L1對T淋巴細胞的抑制功能。結果同時發現，這兩種抗體藥物，不但能治療黑色素細胞癌，也對肺癌有顯著療效。

這個成果太震撼了，因為過去的免疫治療大多只能用來治療黑色素細胞癌，對一些更常見的癌症幾乎沒有什麼效果。但PD-1和PD-L1抗體卻能對癌症中發生率和死亡率最高的肺癌有療效，這種抗癌藥物能夠發揮的醫療效果當然也就更大了。美國食品藥物管理局（US Food and Drug Administration，FDA）很快的在2014年核准了兩種PD-1抗體（nivolumab和pembrolizumab）用於治療黑色素細胞癌，2015年核准用於治療肺癌。後續的臨床研究甚至發現，PD-1抗體對其它更多種類的癌症也都有效，2017年核准用於治療所有的轉移癌。

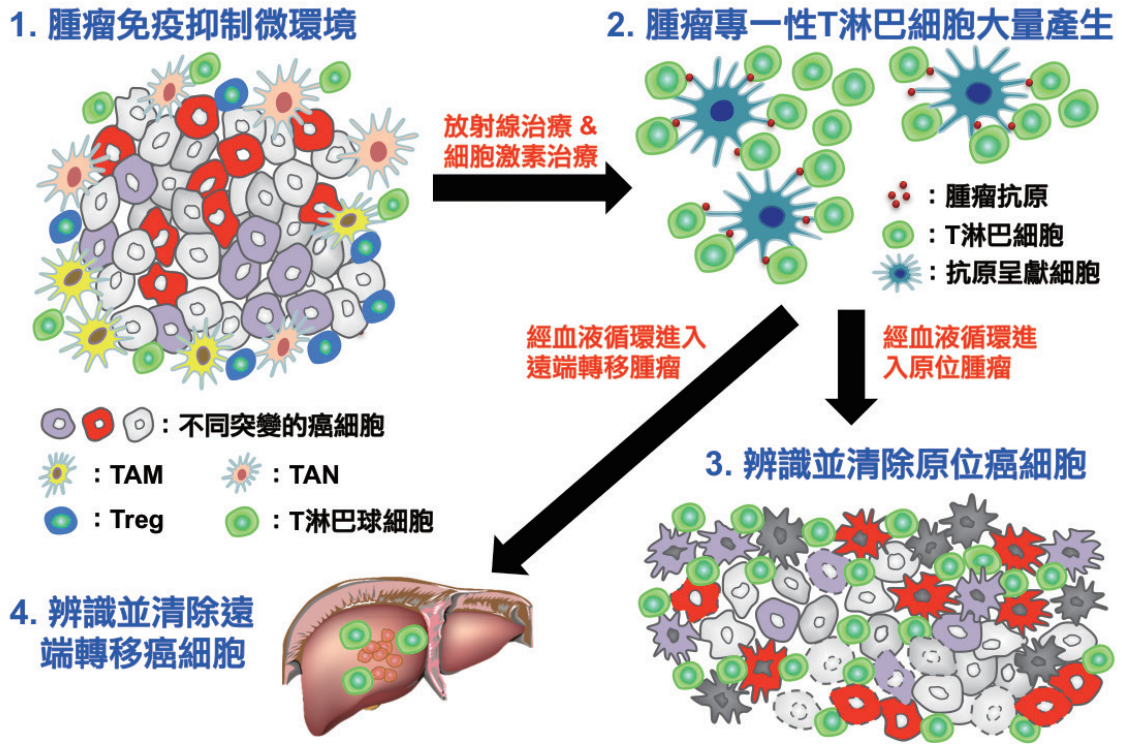
組合醫療（combination therapy）才是癌症治療的王道

從柯立醫師的大膽創舉，百年來歷經無數科學家的努力，癌症治療終於正式進入免疫治療的新紀元。癌症免疫治療是利用活化病人的免疫系統來治療癌症，和傳統癌症治療最大的差別，在於免疫治療產生的抗癌T淋巴細胞，能區分癌細胞和正常細胞的微小差異，專一且有效率的攻擊癌細胞，因此通常療效好且副作用小。更重要的是，因為T淋巴細胞具有記憶性和自我複製能力，可以在病人體內源源不斷的產生，能達到長期控制或清除癌細胞的效果，使癌症變成可以「治癒」的疾病。

當然，這只是一個癌症醫療新時代的開始，還有許多問題有待克服。諸如為什麼免疫檢查點抑制劑只對少數病人有療效？是否有適當的生物標記（biomarkers）來幫助醫師篩選最可能受益的病人？因為免疫治療通常會伴隨免疫系統過度活化相關的副作用，有些甚至相當嚴重，如果免疫治療對控制病人的癌症沒有幫忙，那就不值得冒這個風險了。另外，癌症免疫治療目前的價格非常昂貴，更需要有選擇的用在可能受益的病人。

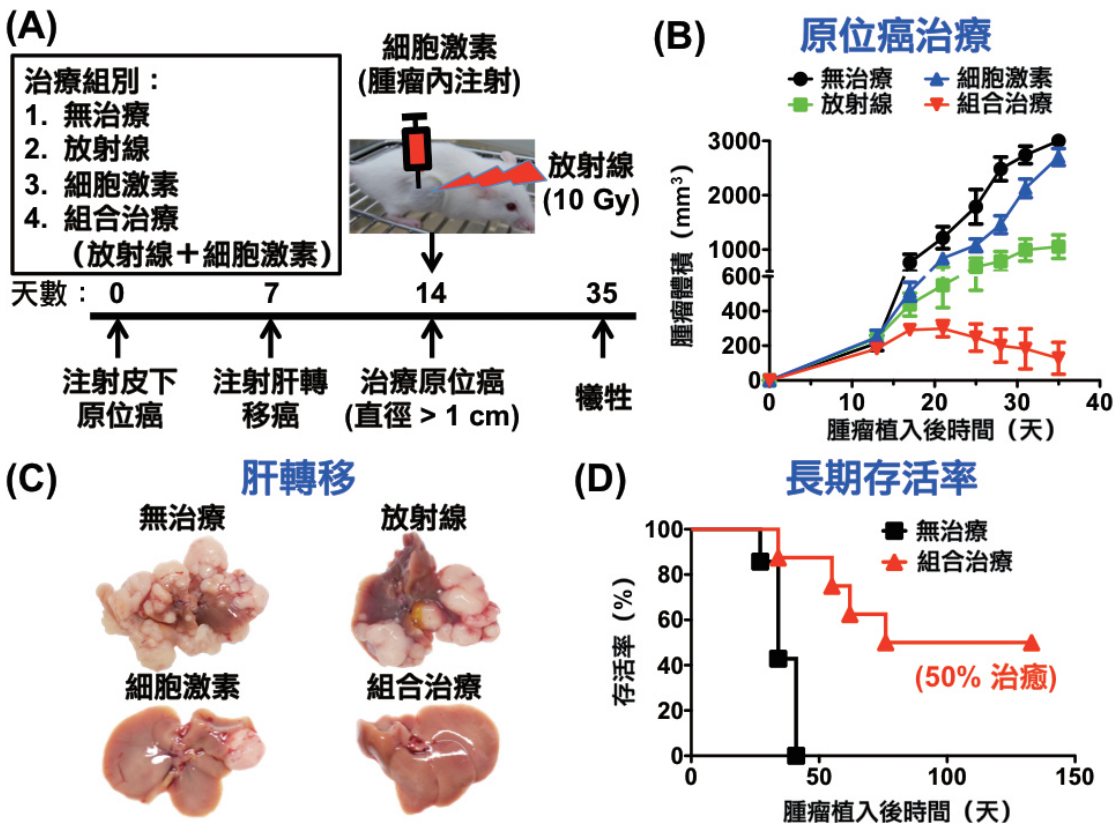
饒有前景的免疫藥物和放射線的組合治療

目前最受期待的癌症免疫藥物「免疫檢查點抑制劑」，事實上只對少數約20%的癌症病人有效。因此如何增強免疫治療療效使更多病人受益，是未來癌症治療的重要挑戰。許多動物和臨床資料顯示，決定癌症免疫治療療效最重要的關鍵，在於活化腫瘤專一性T淋巴細胞和減少腫瘤微環境中的抑制性免疫細胞。依此原理設計免疫治療並搭配其它的癌症療法，或許能進一步提高癌症的治療效果。



圖一　免疫藥物和放射線的組合療法。利用放射線殺死癌細胞和抑制性免疫細胞，破壞腫瘤的免疫抑制微環境。腫瘤專一性T淋巴細胞大量增生，消滅原位癌，也能控制轉移癌，達到「治癒」癌症的效果。

放射線治療一直是癌症的標準治療方法，放射線不但可以殺死癌細胞，釋放大量的腫瘤抗原；同時，局部放射治療也會殺死腫瘤內的抑制性免疫細胞，破壞腫瘤的免疫抑制微環境（圖一）。此時，如果合併免疫藥物吸引新的T淋巴細胞進到腫瘤內，在沒有抑制性免疫細胞的環境下，具腫瘤專一性的T淋巴細胞將能大量增生，徹底消滅原位癌。這些治療產生的腫瘤專一性T淋巴細胞也會循環全身，找到並消滅轉移的癌細胞，達到長期控制癌症的目的。



圖二　以組合療法治療大腸癌肝轉移。（A）在小鼠建立大腸癌的原位癌和肝轉移模式，並施予不同的治療；（B）原位癌的治療效果；（C）肝轉移癌的治療效果；（D）治療後小鼠的長期存活率。

本院生醫所陶秘華研究員的實驗室根據上述假說測試一種新穎的癌症組合療法，即合併放射線和細胞激素的免疫治療來觀察對大腸癌肝轉移的治療效果。首先，研究團隊將小鼠大腸癌細胞植入小鼠背部，建立原位癌（圖二A）。7天後，模擬肝轉移路徑植入大腸癌細胞，並在第14天開始進行原位癌的治療。

這時原位大腸癌的腫瘤直徑已經超過1公分，對小鼠已經是個相當大的腫瘤了。治療時，小鼠肝臟外觀上還看不到有腫瘤，但從顯微鏡下觀察肝組織切片可以清楚的看到這些微小的轉移癌。這個小鼠腫瘤模式，是用來模擬臨床上常見的大腸癌肝轉移病人，診斷時雖然還未出現肝轉移，但有15%到30%的病患會在3年內復發肝轉移。

治療共分四組：未治療、放射線單獨治療、細胞激素單獨治療、及結合放射線和細胞激素的組合治療。

結果顯示，未治療小鼠的原位癌生長快速，癌細胞植入35天後，腫瘤就超過3,000立方毫米（圖二B）。細胞激素單獨治療無法控制原位癌生長，在35天時與未治療腫瘤大小差不多。放射線治療可以減緩原位癌生長，腫瘤大小約1,100立方毫米。最顯著的效果來自組合治療，有超過80%小鼠的原位癌縮小一半或完全消失，組合治療也可以完全抑制大腸癌的肝轉移（圖二C）。細胞激素單獨治療對肝的轉移癌也有一定程度的治療效果（註）。研究團隊也長期觀察這些小鼠，發現只有在組合治療組有約一半的小鼠可以長期存活（圖二D）。

除了大腸癌肝轉移，該實驗室用這種組合療法治療小鼠黑色素細胞癌和小鼠自發性乳癌，都獲得很好的治療效果。這項研究目前正與臺大動物醫院和臺北醫學大學放射腫瘤部合作，進行寵物狗癌症的第一期臨床試驗。有些毛小孩罹患了晚期的癌症，獸醫師判定無法用現行療法治療，在取得飼主同意後，即招募它們來參加這個臨床試驗，希望對這些毛小孩的病情有所助益。這樣的方法也能從毛小孩身上學習到更多這種組合治療的療效、安全性和耐受性。希望不久的將來也能進行人體臨床試驗，為癌症病患帶來治癒的機會。

註：細胞激素單獨治療，對腫瘤體積較大的原位癌沒有療效，但能有效抑制肝臟中肉眼還看不到的轉移癌，可能是因為小腫瘤還未形成免疫抑制環境，對免疫治療反應較好。