

Progress

免疫細胞療法的 最新進展

| 許庭源醫師 | 安禾診所顧問醫師

一、免疫細胞療法的起源

人的死亡就如強大國家的覆亡，原本有的英勇的軍隊、領袖和先知、富有的海港和航行四海的船隻，如今卻無法為遭到圍攻的城市解圍，永遠結不成盟軍 - 波蘭詩人，卻斯瓦斯瓦夫，米沃許。

腫瘤免疫治療學一般相信起源於 1895 年，科利毒素細菌療法 (Coley's Toxin) 的實施，當時確實讓部份肉瘤病患得到緩解，且多年後其後繼研究者發現腫瘤壞死因子是抗癌的作用機轉。雖然受限於當時的研究方法和副作用，此方法最終不能成為常規治療，卻引起包括 Burnet 在內的學者，提出免疫監督 (Immune Surveillance) 和腫瘤相關抗原 (Tumor-associated antigens) 的系列理論 (2)，進而開啟了一世紀的腫瘤免疫治療學研究。1993 年我在台北馬偕醫院學習兒童腫瘤醫學時，偶然間閱讀羅森柏格博士 (Rosenberg SA) 的著作“細胞轉型”，書中詳細的描述了使用大劑量細胞間白素 -2 (Interleukin-2, IL-2) 治療黑色素瘤的經過，心中十分感動於免疫療法先行者的勇敢和創意，團隊並成功於 1991 年得到 FDA 核准用於轉移性腎細胞癌治療，也終於在 1998 年核可用於轉移性黑色素瘤。只可惜高劑量 IL-2 的毒性太大，常引起細胞風暴，導致肺積水和死亡病例，最後放棄成為常規臨床指引。但在治療過程中，他們發現若把癌症病灶週邊的浸潤細胞，先以 IL-2 處理擴增後，再大劑量回輸到病患體內，可以提昇最終療效 (3)，這可能是免疫細胞療法的濫觴吧！免疫細胞療法一般分為 2 類，非特異性和特異性，分述如下。

二、非特異性免疫細胞療法

緊接著在 1999 年後，Schmidt-Wolf 博士主導了細胞間白素誘導的免疫細胞臨床試驗，使用患者自體的週邊血單核球 (Cytokine-induced killer cell, CIK)，經過伽瑪干擾素、CD3 單株抗體，和 IL-2 的擴增，再反覆回輸至患者，獲得很大的成功。作者曾經在 2015 年總結了 45 個臨床試驗，包括 2729 個病例，發現有 39% 的病例得益於此種輔助療法，包括存活期和生活品質；更重要的是，實施此種治療，安全性極佳，僅有少部份病例有輕微的發燒 (4)。

雖然 CIK 獲得極佳的安全性結果，但是整體的有效性仍需要提升，目前臨床試驗的結果，針對包括肺腺瘤、晚期肝癌、淋巴癌和卵巢癌似乎有較佳的效果，但效果在試驗間差異很大，主要可能原因有下列幾種：(1) CIK 的製備並沒有規範，有效成份 CD3⁺CD56⁺ 的細胞數，在最終產品佔比差異極大，(2) 收治病患的腫瘤負擔 (Tumor burden) 差異較大，(3) 終端回輸的免疫細胞存活期差異也十分大。CIK 的作用機轉主要透過 FAS-FASL 和 NKG2d-ligand 的細胞受體接觸，腫瘤微環境的改變十分重要。因此我們團隊建議：(1) 改善免疫細胞培植方法，由靜態培養改進為循環動態培養，每次的回輸細胞劑量超過 1×10^{10} ，(2) 篩選適當的免疫細胞抗原，持續刺激每次輸注後的免疫細胞，延長存活期超過 30 天，(3) 迅速累積足夠的回輸量能克服腫瘤負擔。基於這樣的思惟，我們終於在 2018 年，得到衛福部的同意，為一晚期淋巴癌併發腦、肝轉移患者實施恩慈療法，在 2 個月內三次回輸即得完全緩解，說明此種為簡單安全的方法。CIK 雖然沒有專一性，但因為沒有 MHC 的限制，不局限於

Nonspecific Immunotherapy

癌種，或許更值得推廣為合併放化療或標靶治療的輔助療法。另一項優點是放化療後，腫瘤抗原 (Neoantigen) 會大量釋放暴露，活化更多元的免疫細胞株 (帶有不同 TCR 的免疫細胞株) 情況下，可以提高療效。正確的合併使用時機則需要更多的臨床試驗來驗證。我們團隊也在 2010 年提出口服個人化益生菌療法來激活免疫細胞，先使用患者週邊血淋巴球和不同的耐胃酸菌株共同培養 24 小時，再使用微流體生物晶片檢測珈瑪干擾素，進而為每一位患者挑選能活化 Th1 免疫系統的菌株，量身定製刺激免疫細胞的抗原。雖然和科利毒素同樣屬非專一性抗原，但較為安全，也更為有效。劑量可以提升至每日 1×10^{11} C.F.U.，再配合密集的 CIK 實施 (1×10^{10} /每週)，做為癌症患者的輔助療法，既安全又提高有效性。

緊接著由於 Pierre Goldstein 發現了免疫細胞上的 CTLA-4，在 James Allison 教授的努力下，美國 FDA 同意了免疫檢查點抑制劑 (Check point inhibitor) 一批單株抗體的上市，這開啟了非特異性腫瘤免疫療法的新領域。其主要的啟發來自免疫編輯 (Immunoediting)，在癌症發展初期，免疫系統會將其消滅，我們稱為清除 (Elimination)。但部份變異細胞仍可殘存，而達到與癌

共存的平衡 (Equilibrium) 狀態。這個情況可能為期數月或數年，最後殘存的異變細胞會進一步突變而脫逃 (Escape) 免疫系統的箝制。其脫逃的機轉可能是癌細胞關閉細胞凋亡的自我毀滅機制所造成；或是微環境中產生某些抑制因子，讓免疫系統產生剎車。而免疫檢查點抑制劑的單株抗體藥物重新釋放了此剎車，讓免疫系統再度拿回主導權，就有機會再度清除脫逃的細胞。免疫檢查點抑制劑對於經次世代基因定序分析定義為腫瘤突變負擔 (Mutation burden of tumors) 大於等於 10 突變 / 兆鹼基 (mutation/Mb)，反應也會特別強。綜合目前多家臨床試驗的結論，特別是治療後有急性發炎反應的病患，治療後得到緩解或疾病無惡化存活期 (Progression-free survival) 是顯著優於無急性發炎反應者 (5-6)。但釋放免疫系統的剎車也無可避免的帶來較多明顯自體免疫副作用，包括大腸炎、腦下垂體炎、甲狀腺炎，大約在 66% 至 72%，且大部份為不可回復，毒性致死率在 0.38% 左右 (7-9)。

三、特異性免疫細胞療法

2017 年的 8 月，FDA 批准了「有史以來最複雜的藥物」稱號的嵌合抗原受體 T 細胞 (Chimeric antigen receptor T cell,

Specific Immunotherapy

CAR-T)，創造了免疫細胞療法的另一世代。最早是以色列研究學者艾胥肯 (Zelig Eshhar) 和羅森伯格研究室的合作，利用基因工程改變 T 細胞的受體，但沒有真正成功，最後由薩德蘭博士改造第二代 CAR-T，並由賓大的朱恩博士執行了第一個針對 CD19 標記的急性淋巴性白血病臨床試驗，第一個患者愛蜜莉雖經歷了嚴重的細胞激素釋放症候群 (Cytokine release syndrome, CRS)，但卻在四週內成功緩解。這個結果激勵了諾華製藥也成功將其商品化為 Kymriah，但從病患自身血液中分離 T 細胞，再訂製成一次性注射，每次要價至少 30 萬美金，目前仍屬於非常昂貴的治療，有些醫師戲稱為「經濟毒性」。此項技術的後進者，也應用於多發性骨髓癌、淋巴瘤，但對固體腫瘤仍然是個挑戰。主要的癥結在於缺乏真正的腫瘤抗原，CD19、PSA 等都只是腫瘤相關抗原 (10-11)。

腫瘤專一性免疫療法，還包括腫瘤疫苗的開發。2010 年美國 FDA 曾同意 Provenge 的上市，其原理是把前列腺腫瘤相關抗原 PAP (Prostatic acid phosphatase) 和 GM-CSF 做成重組蛋白，再和患者樹突細胞共同培養擴增為 Sipuleucel-T 活性細胞用於治療那些荷爾蒙難治療的轉移性前列腺癌症患者，藉由活化患者自身的 T 細胞，

以消除呈現 PAP 抗原的癌細胞。患者總生存期 (OS) 相比對照組延長 4.1 個月，3 年存活率為 31.7%，對照組為 23% (12)。但此產品後繼無力，歸究其原因除產業化過程的困難，另外是人體針對過度表達非突變性的內在抗原產生免疫耐受性，導致疫苗逐漸失效。

因此羅森伯格團隊認為應該藉現代 NGS 次世代基因定序技術，將患者手術後的腫瘤組織基因定序，找出所有的突變點，再合成胜肽片段，和患者的血液分離的 T 細胞共同培養，形成主要組織相容性複合體，最終得到超過 1×10^{11} 的新抗原特異性反應 T 細胞株，再回輸至患者體內。這種方法稱文內在反應性新抗原 T 細胞 (Neo-antigen-reactive T cells)，並已成功緩解末期乳癌併肺轉移和大腸癌併肺轉移患者 (13)。

四、待解決的問題

腫瘤免疫細胞治療雖然經過一世紀的努力，已有初步的成績，仍有許多關鍵問題，尚未回答。若是根據已知的腫瘤細胞複雜的機轉，如 BRAF, KRAS 基因的點突變和表現等，這些證據顯示，癌細胞不可能有免疫抗原性。事實上到目前為止，除了黑色素癌以外，並沒有真正的癌細胞抗原被分離出來。目前治療標的是腫瘤相關抗原，

Solve the problem

如 CAR-T 之於 CD19。更困難的是根據腫瘤免疫編輯，癌細胞脫逃機轉還有下列數種情況。

1. 缺乏免疫抗原性：局部缺乏足夠數量且具活性的樹突細胞；癌細胞沒有表現 MHC Class I；抑或是腫瘤相關抗原量稀少。

2. 無法動員足夠量的 T 細胞：若是腫瘤微環境中有太多的調節型 T 細胞，釋放大量的間白素 -10 或 TGF- β ，那麼局部的 T 細胞並無法被動員，沾黏蛋白 (Adhesion molecules, 如 ICAM-1, VCAM) 等沒有表現，進而產生足夠的發炎反應。

3. 局部免疫抑制細胞浸潤：目前研究發現，對免疫療法預後差的患者，腫瘤微環境中，常可發現大量的骨髓源的抑制細胞 (MDSCs) 和腫瘤相關的巨噬細胞 (Tumor-associated macrophage) 浸潤，導致免疫療法的失敗 (14-15)。

基於上述原因，癌症的發現和脫逃機轉是複雜的，我們未來的治療趨勢一定朝向更個人化的療程設計，特別是透過次世代基因定序技術的協助，瞭解癌細胞的分子生物學變化。另一個方向應該是更加多元的整合治療設計，如將傳統化放療 (腫瘤新抗原的釋放，癌細胞負擔的減少) (16-17)，標靶藥物適當搭配，提高癌細胞辨識性；T 細胞的多重性回輸 (增加免疫力，減少敗血症發生率，加強放化療效果)；多重檢查點抑制抗體的併用 (釋放免疫力)，改善腫瘤微環境。我們很高興看到這二個趨勢也日漸成熟，最好的例子如由默克集團使用 PD-1 抗體吉舒達 2017 年，獲得美國 FDA 批准用於對抗某些特定變異 (微小衛星體不穩定性, Microsatellite instability)

的腫瘤，是第一個批准用於腫瘤生物標記，而非根據變異細胞起源的人體器官來分類的癌症藥物，這將決定那些人會受益於這種藥物的更有效方式 (17-20)。

癌細胞是正常細胞變異形成，並且會在體內持續變化，但毒殺或抑制的藥物是不會變異的，因此只要治療後有部分癌細胞存活，就可能復發。藥物與癌症共舞，卻跟不上癌細胞變異的腳步，這也是為什麼這類藥物不能真正治癒癌症。只有我們的免疫系統，會學習和記憶腫瘤細胞的相關新抗原，並逐步產生相應的防禦機制，是最好的活藥物 (Living Drugs)，或許治療癌症的解藥，就在病人自己身上。據報導，目前有超過 2000 種免疫療法藥物，正在實驗室中進行臨床階段試驗，這在醫學史上是極不尋常的，啟動人體自身的免疫系統攻擊癌細胞，在過去認為遙不可及的夢想，但現在已逐漸成為癌症治療的新趨勢。

參考文獻

1. Couzin-Frankel. Breakthrough of the year 2013. Cancer immunotherapy. *Science* 2013;342:1432-1433.
2. Schreiber RD, Old LJ, Smyth MJ. Cancer immunoeediting; integrating immunity's roles in cancer suppression and promotion. *Science* 2011;331: 1565-1570.
3. Rosenberg SA et al. Observations on the systemic administration of autologous lymphokine-activated killer cells and recombinant interleukin-2 to patients with metastatic cancer. *N Engl J Med* 1985;313:1485-1492.
4. Schmidt-Wolf IGH et al. Cytokine-induced killer (CIK) cells in cancer immunotherapy-report of the international registry on CIK cells (IRCC) *J Cancer Res Clin Oncol* 2015;141:839-849.

5.Snyder A et al. Genetic basis for clinical response to CTLA-4 blockade in melanoma. *N Engl J M.* 2014;371:2189-2199.

6.Le DT et al. Mismatch-repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. *Science* 2017;357:409-413.

7.Brahmer JR, et al. Safety and activity of anti-PD-L1 antibody in patients with advanced cancer. *N Engl J Med.* 2012;366:2455-2465

8.Kennedy KB, Salama KS. A review of cancer immunotherapy toxicity. *CA cancer J clin* 2020;70:86-104.

9.Wang DY, Salem JE, Cohen JV, et al. Fatal toxic effects associated immune checkpoint inhibitors: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Oncol.* 2018;4:1721-1728.

10.Bretherts RJ, et al. Eradication of systemic B-cell tumors by genetically targeted human T lymphocytes co-stimulated by CD80 and interleukin-15. *Nat med* 2003;9:279-286.

11.Grupp SA et al. Chimeric antigen receptor-modified T cells for acute lymphoid leukemia. *N Engl J Med.* 2013;368:1509-1518.

12.Kantoff PW et al. Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med* 2010;363:411-422.

13.Tran E et al. T-cell transfer targeting mutated KRAS in cancer. *N Engl J Med* 2016;375:2255-2262.

14.Marvel D, Gabrilovich DI. Myeloid-derived suppressor cells in the tumor microenvironment: expect the unexpected. *J Clin Invest* 2015;125:3356-3364.

15.Schumacher TN, Schreiber RD. Neoantigens in cancer immunotherapy. *Science* 2015;348:69-74.

16.Haanen JBAG.n Converting cold into hot tumors by combining immunotherapies. *Cell* 2017;170:1055-1056.

17.Hernandez C, Huebener P Schwabe RF. Damage-associated molecular patterns in cancer: a double-edged sword. *Oncogene* 2016;35:5931-5941.

18.Cublin MM, Artyomov MN, Mardis ER, Schreiber RD.

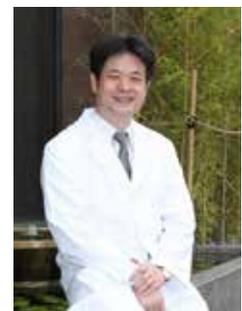
Tumor neoantigens; building a framework for personalized cancer immunotherapy. *J Clin Invest.* 2015;125:3413-3421.

19.Peng D et al. Epigenetic silencing of TH1-type chemokines shapes tumor immunity and immunotherapy. *Nature* 2015;527:249-253.

20.Dunn J, Rao S. Epigenetics and immunotherapy: the current state of play. *Mol. Immune.* 2017;87: 227-239.

參考閱讀

1. 細胞轉型，藍蕾譯 1993，時報文化出版公司
2. 萬病之王，莊安琪譯 2018，時報文化出版公司
3. 神奇抗癌藥丸，禹谷譯，2004，智庫文化出版公司
4. 抗癌大突破，謝宜暉譯，2019，大雁文化發行



作者

| 許庭源醫師
安禾診所顧問醫師
台灣細胞免疫學會副理事長
國立台灣大學微生物免疫學醫學博士

邀稿 | 賴聰宏