

癌症治療大突破——免疫療法

文·圖/李建國

一年半前，我的一位親戚因長期咳嗽找不出病因，因此我陪伴她到臺大醫院檢查，結果她罹患第四期肺癌，且已轉移至其他器官。這對她而言無異於晴天霹靂，彷彿收到了死刑判決。

標靶藥物是死的，癌細胞是活的

作為一名免疫學研究者，我深知近十年來免疫療法（Immunotherapy）在癌症治療上的重大突破。因此，我特意詢問醫生是否能採用這種療法。然而，由於她的肺癌細胞帶有表皮生長因子受體突變（EGFR mutation），醫生建議使用專門針對該突變的標靶藥物治療（Targeted therapy），而非免疫療法。

最終，我們選擇了第三代自費標靶藥物－泰格莎（Tagrisso）^[1]，因其療效卓越且副作用較低。服藥後，她的癌症指數明顯下降，影像檢查也顯示癌細胞逐漸縮小，她的健康狀況大幅改善，甚至能夠與我們一同出國旅遊。

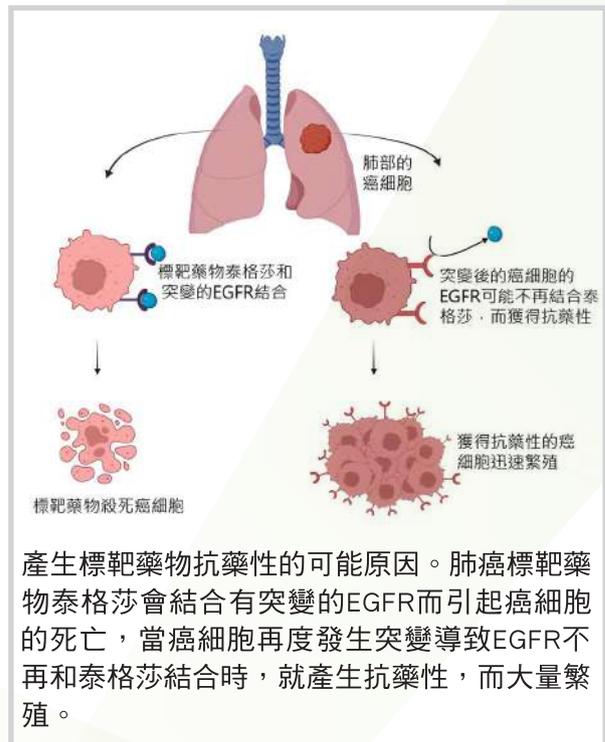
然而，好景不常。治療約兩年後，癌症指數再度上升，顯示癌細胞已對藥物產生抗藥性，隨後即便使用化療仍無法控制病情，最終她還是不幸離世。

這次的親身經歷讓我深思：如此有效且低副作用的標靶藥物，為何無法完全治癒癌症？

我的結論是：標靶藥物是「死的」，不會變的。而癌細胞卻是活的，會不斷的產生變異。因此即便標靶藥物能夠在初期殺死99.9%的癌細胞，只要有0.1%的癌細胞產生突變並獲得抗藥性，它們便能迅速繁殖，最後導致病人的不治。

腫瘤免疫學－免疫細胞與癌細胞的鬥法

長期以來癌症被視為絕症，主要原因是缺乏治癒的特效藥，因此它已連續數十年穩居



十大死因之首。科學家嘗試過多種的治療方法，包括直接殺死癌細胞（如標靶治療）、阻斷癌細胞獲取養分的血管細胞，或利用人體自身的免疫系統來攻擊癌細胞。其中，提升免疫細胞毒殺癌細胞能力的方法統稱為「免疫療法」。

最早的免疫療法可追溯至19世紀的「柯力毒素（Coley's toxin）」。哈佛醫學院畢業的威廉·柯力（William Coley）醫師在1890年代發現，將高溫殺死的細菌混合後注射入癌症患者體內，會引發發燒並促使腫瘤縮小。這種方法類似於中國傳統的「以毒攻毒」的概念，可能是因為死菌在體內引發免疫反應，進而間接殺死並減低癌細胞的生長。

儘管免疫學家在經過一個世紀持續不斷的探索及研究，免疫療法仍然未能成為癌症治療的主流。其原因可能是，在提升免疫力的過程中，過度的免疫反應所引發嚴重副作用反而對病人造成不利的影響。也有可能免疫細胞根本無法進入腫瘤中，或者進入腫瘤的免疫細胞失去毒殺功能等。這些都是造成免疫療法失效的原因，而這也暗示免疫學家未能完全理解免疫系統和癌細胞之間的交互作用。

直到2000年初，華盛頓大學（University of Washington）免疫學家Robert Schreiber利用小鼠模型去研究腫瘤免疫反應，並提出「3E」，亦即消除（Elimination）、平衡（Equilibrium）與逃脫（Escape）三階段的「癌症免疫編輯」（Cancer immunoediting）理論，來描述癌細胞與免疫系統之間的動態平衡關係後，我們對於這兩者的複雜的演化過程才有進一步的了解。

當身體受到刺激，如日光浴照射過度的紫外線或吃到含有致癌的物質後，會導致正常細胞的癌化，這時體內的免疫系統會經由經常性的巡邏任務，去偵查並消除（Eliminate）這些異常的細胞。如果這些刺激持續存在，造成癌細胞不斷的生成，導致免疫系統無法完全清除癌細胞，便和它們共處形成一個平衡狀態（Equilibrium）。如果之後又有一個刺激讓癌細胞的基因發生另一個突變而逃脫（Escape）免疫的偵查，破壞這個平衡狀態時，癌細胞就會開始大量複製而在體內形成腫瘤。因此，這個理論強調癌細胞與免疫系統之間的持續對抗，並解釋了為何某些癌症可以長時間潛伏於人體內，而在某些情況下則被免疫系統完全清除。

免疫檢查點抑制劑在癌症治療的突破，一場意外的邂逅

Schreiber的3E理論為免疫學家提供了研究免疫療法的重要依據，並促成了後來的重

大突破。其中，最具影響力的研究來自德州大學安德森癌症中心（MD Anderson Cancer Center）的James Allison和京都大學的Tasuku Honjo。

Allison最初的研究是專注在T細胞的活化。T細胞是一種免疫細胞，它在免疫反應中扮演著至關重要的角色，因為它能透過細胞表面分子的辨識，去區別並攻擊外來的病原體或異常的腫瘤細胞。1990年初，Allison的團隊找到CTLA-4，一個負向調節T細胞活化的分子。CTLA-4和T細胞表面的另一個分子CD28的結構非常相似，但作用相反：CD28像是「油門」，能促進T細胞的活化與毒殺功能；而CTLA-4則像是「剎車」，或一個免疫檢查點（Immune checkpoint）來檢視免疫反應的程度並適時發出抑制的訊號，以防止過度反應所造成的傷害。

在發現CTLA-4的作用後，Allison提出一個極具關鍵的想法：如果阻斷CTLA-4的免疫「剎車」功能，是否可以增強T細胞反應，進而提升抗癌能力。這個想法首先在小鼠的癌症模型中獲得初步的證實，接著Allison進一步在人體中確認免疫檢查點抑制劑（以下簡稱免檢抑制劑），也就是CTLA-4單株抗體在癌症治療的功效。由於在這之前已經有許多免疫療法失敗的例子，整個大環境普遍認為這是一個死胡同。因此，沒有一個大藥廠願意幫他製備這個抗體。不服輸的精神讓Allison花了10年的時間才說服一家小藥廠幫他做臨床試驗等級的抗體。

當醫生把這個抗體藥物打到一個已經有肺部轉移的惡性黑色素瘤的患者後，它的治療效果竟出奇的好，以至於放射科醫師還懷疑是否拿錯片子，因為在病人的肺部影像檢查中都沒有看到腫瘤，而這個病人在接受治療後也完全康復了。因為這個結果讓必治妥施貴寶（Bristol-Myers Squibb，簡稱 BMS）藥廠決定投入市場，而逆轉大家對免疫療法的信心。這個勵志過程在後來也拍成紀錄片《永不放棄（Breakthrough!）》^[2]。

與此同時，在太平洋彼岸的日本，Honjo的團隊也在研究T細胞受體（T cell receptor）的訊息傳遞路徑，並探索其他控制免疫反應的相關分子。他們在1992年發現了PD-1，一個位於T細胞表面的分子。



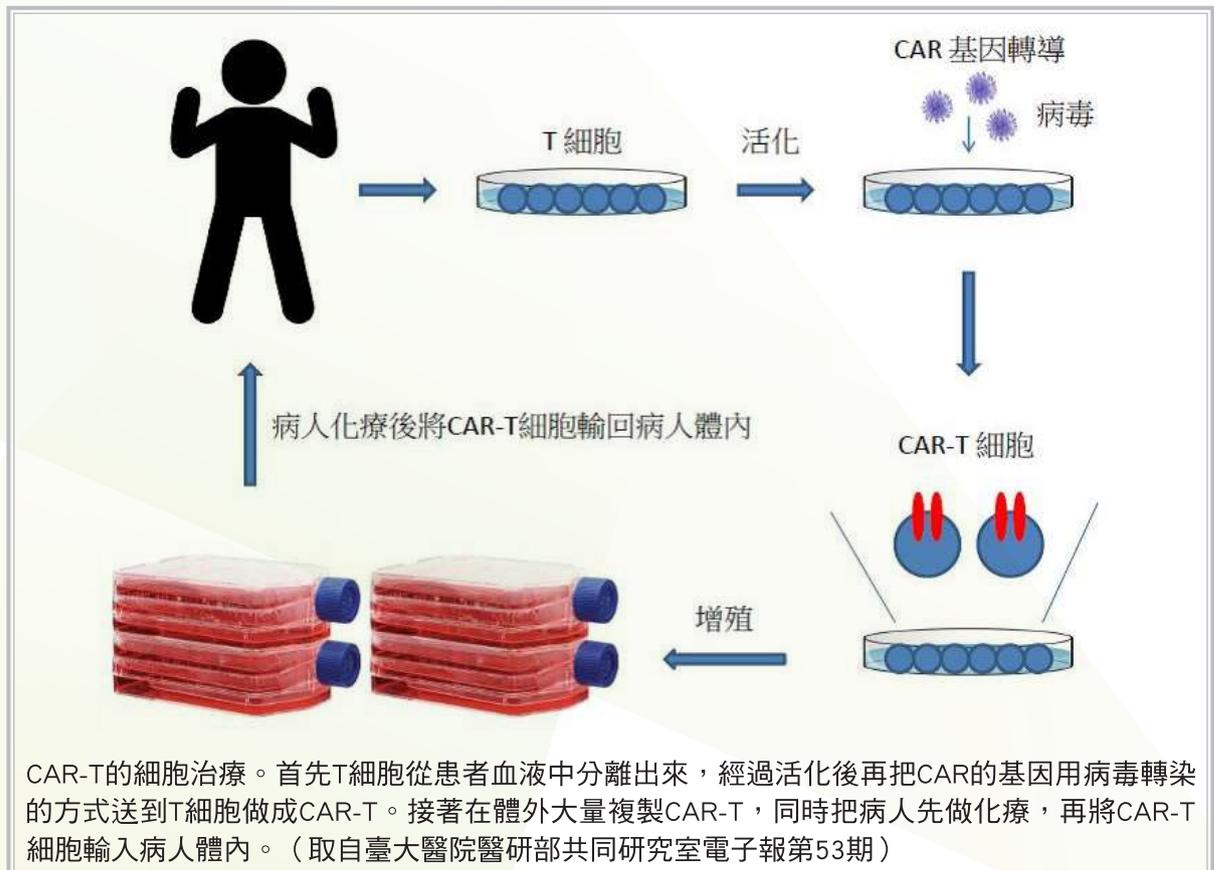
諾貝爾獎得主Honjo（左）和Allison（右）的自拍。

非常有意思的是，PD-1也是一個免疫抑制的受體，當與其配體（Ligand）PD-L1結合時，會抑制T細胞的活性並降低免疫反應強度，防止免疫系統對自體組織的過度攻擊。因此PD-1也是一個免疫檢查點。他們進一步發現腫瘤細胞會透過PD-L1的大量表現來抑制T細胞的活化，進而逃脫免疫系統的監視。基於此，他們開發出PD-1單株抗體去阻斷PD-1和PD-L1的交互作用，解除對T細胞的抑制，從而增強T細胞對腫瘤細胞的攻擊能力。

因為Allison與Honjo在免疫抑制治療領域的開創性貢獻，他們在2018年一起獲得諾貝爾生理或醫學獎。他們的發現奠定了癌症免疫治療的基石，並開創了免疫療法的新紀元。值得一提的是，這兩位免疫學家當初研究CTLA-4和PD-1的出發點並非一開始就定位在癌症治療上，而只是出於對T細胞表面分子功能的好奇。結果，兩者的研究卻在癌症治療領域取得了殊途同歸的成就，這也是「機緣巧合」（serendipity）的最佳寫照。

嵌合抗原受體T細胞，一個活體藥的誕生

免疫抑制劑令人驚豔的療效把免疫療法在癌症治療上推到主流的地位。一時間，科學家、醫師及藥廠都聚焦在以此種療法為基礎去合併使用其他如化療或是放射治療法來



優化及提升癌症的治療率。這也說明吉舒達（Keytruda）這個阻斷PD-1的免疫抑制劑連續在2023-2024兩年蟬聯全球暢銷藥榜首的原因。但是免疫抑制也有它的侷限性。首先，並非所有的癌症病患對這種療法都有反應，只有大約12.5%的病人有效^[3]。另外，由於免疫抑制也引發了過度免疫反應的副作用（Immune-related adverse events, irAE），包含關節炎、腸炎、肝炎、腦下垂體炎等，嚴重的甚至會致命。為了解決這些問題，免疫學家開始從不同角度去開發新的免疫療法。其中一個最具突破性的發展是嵌合抗原受體T細胞（Chimeric antigen receptor T cell，簡稱CAR-T）。

Chimeric的字源來自希臘字chimera，在希臘神話中原本是一種具有獅頭、羊頭和蛇頭所組成的噴火怪獸，後來則被引用為不同種類結合的混合體。由於激活後的T細胞功能十分強大，為了避免這種細胞對自體造成傷害，T細胞的活化過程是十分精密而複雜的。為了繞過這種傳統T細胞的活化限制，免疫學家利用基因工程的方式去改造T細胞，在其表面“安裝”一個人為的抗原受體，使其更容易辨識腫瘤抗原，並迅速啟動攻擊模式。正常T細胞和CAR-T細胞可以類比為普通士兵變成超級戰士，後者更容易擊潰癌症兵團。由於CAR-T細胞療法是在體外大量培養T細胞後，再當成藥物送回病人體內，因此被認為是一種「活體藥」（living drug）。

第一個接受CAR-T治療的病人是一位患有急性淋巴性白血病（acute lymphoblastic leukemia；ALL）的小女生Emily Whitehead，她在2012年接受治療後，如今過了12個年頭還是健康完好。換句話說，她的血癌已經被治癒了。美國的食品藥物管理局



Emily在接受CAR-T治療後每年接受檢查並拍照留念。

（FDA）也終於在2017年核准了以CAR-T治療小兒或年輕的B細胞急性淋巴性白血病，並於一年後又核准對於成人的復發或頑固型B細胞惡性淋巴瘤（Relapsed or refractory large B-cell lymphoma）的治療。

雖然對癌症患者來說，CAR-T優異的療效是一個令人引領期盼的好消息，但它也有一些先天的限制。首先，CAR-T的製作成本十分高昂，因此治療費也是很嚇人。在臺灣進行一次CAR-T治療的費用大約是819萬元。其次，CAR-T所能治療的癌症種類仍然侷限在B細胞相關的血液性腫瘤，如lymphoma或leukemia，對於一般的實體腫瘤（Solid tumor），如

常見的肺癌、肝癌、胃癌等目前還不適用。由於大量CAR-T被輸入患者體內，過度免疫反應及神經毒性也是常見的副作用。還好健保署在2024年11月開始把CAR-T細胞療法正式納入健保給付，大大減輕了患者的經濟負擔，也讓病友可以無後顧之憂的與病魔對抗。

除了CAR-T之外，FDA在2024年2月也通過另一種TIL細胞療法去治療黑色素瘤。這是把癌症病人的腫瘤浸潤淋巴細胞（Tumor infiltrating lymphocytes, 簡稱TILs）拿出來，在體外用一種刺激T細胞的生長的細胞激素IL-2去大量複製培養。由於這些TIL在體內就是原本被召喚到腫瘤中執行毒殺功能的免疫細胞，因此再大量送回體內就可以強化治療癌症的效果。

新型免疫細胞療法的開發，百家爭鳴

由於CAR-T的突破性進展，各實驗室及大藥廠也都想嘗試使用類似的概念把CAR放到其他的免疫細胞的表面，其中又以自然殺手細胞（Natural Killer, 簡稱NK）的進展最快。NK細胞是先天性免疫系統中的重要成員，負責辨識並殺死受到感染的細胞及腫瘤細胞，這和T細胞有類似的功能。但是和T細胞不一樣的是，NK細胞不需要經由抗原呈現或事先活化就可以執行毒殺任務。另外，和CAR-T比較起來，CAR-NK還兼具幾項優勢。首先，NK細胞的來源除了自體之外，也可以是異體供應者的周邊血、臍帶血、誘導性多能幹細胞（Induced pluripotent stem cell, 簡稱iPSC）或甚至是NK-92細胞株。其次，異體CAR-NK不會引起移植排斥宿主疾病（Graft-versus-host disease, 簡稱GvHD），這是輸入的異體免疫細胞把宿主的細胞視為外來物而產生免疫排斥的現象，這也是使用異體CAR-T比較常見的問題。由於這項特性，CAR-NK可大量生產、冷凍保存，真正成為「即時可用（off-the-shelf）」的產品，因此價格也會相對比較低。雖然有這些優點，CAR-NK仍停在臨床試驗階段，尚無FDA批准的產品。即便如此，CAR-NK所具備的高安全性、可量產性及價格競爭性的優勢，有望成為未來的主流免疫療法之一。

基於細胞療法在國外的蓬勃發展及在癌症治療的成效，再加上2015年八仙樂園塵爆案後，日本細胞治療的技術協助，讓燒燙傷患者使用自體人工皮膚做治療的效果良好，因此立法院在2018年開始推動「再生醫療法」及「再生醫療製劑管理條例」，去規範及管理細胞治療所需的材料及技術。但是許多的細節始終爭議不斷，因此又經過兩次審查才在2024年三讀通過^[4]。其中和癌症的細胞治療最有相關的「特定醫療檢查檢驗醫療儀器施行或使用管理辦法」，簡稱「特管辦法」及與恩慈條款，則規範了「免完成人體試驗」的適用對象。

由於在特殊的條件下使用細胞做癌症治療是不需要經過人體試驗的，因此許多醫院無不摩拳擦掌嘗試使用不同的免疫細胞作為活體藥物去治療癌症。光是在2024年衛福部就核定通過超過350件細胞治療計畫的申請案，其中使用免疫細胞治療癌症約占2/3，這些包括細胞激素誘導的殺手細胞（cytokine-induced killer，簡稱CIK）、自然殺手細胞（Natural Killer cells，簡稱NK）、樹突細胞（dendritic cell，簡稱DC）及 γ - δ T細胞（gamma-delta T，簡稱GDT）^[5]。因為細胞療法的費用相當高，而這些活體藥也沒有經過臨床試驗的測試，很難預期它的成效，比較容易引起醫療糾紛。也因為如此，身為醫學界龍頭的臺大醫院只有3件申請案，不到總數的1%。

總體而言，免疫療法在免疫學家經過135年來努力不懈的研究，終於迎來豐盛的果實。我們期待對免疫系統有更進一步的了解，並發展更多的免疫療法去解決免疫相關的疾病。除了癌症之外，還包含過敏、自體免疫、自體發炎、免疫不全及神經退化性疾病如阿茲海默症等。（本專題策畫／物理治療學系鄭素芳教授 & 生命科學院鄭貽生副院長）

註

[1] 健保署已經在2024年10月開始給付泰格莎給第3B及3C期及第4期肺腺癌病人作為第一線治療。

[2] 永不放棄:詹姆斯艾利森<https://hamivideo.hinet.net/product/127684.do?cs=2>

[3] Alyson Haslam; Vinay Prasad Estimation of the Percentage of US Patients With Cancer Who Are Eligible for and Respond to Checkpoint Inhibitor Immunotherapy Drugs. JAMA Network Open. 2019 2:e192535

[4] <https://www.twreporter.org/a/regenerative-medicine-legislation-passed>

[5] <https://dep.mohw.gov.tw/DOMA/cp-4127-48287-106.html>



李建國 小檔案

臺大醫學院免疫學研究所教授，曾經擔任中華民國免疫學會秘書長，在2023-2024年間到加州聖地牙哥分校做訪問學者。研究領域主要是探討細胞激素的訊息傳遞如何控制樹突細胞的發育及功能及B細胞的分化。另外，也研究第一型干擾素（Type I interferon）及其下游分子STAT1及STAT3在調控細胞的抗病毒的分子機轉與生理意義。閒暇之餘，喜歡看藝術電影、買菜及烹飪，還有品嚐美食和各種紅酒及啤酒。