

細胞治療於二十一世紀癌症治療的角色

文、圖 / 張金堅

台大醫院外科部

前言

人體內每天有數以億計的細胞在複製，在自然衰變過程和致癌物（吸菸、電磁輻射、幽門螺旋桿菌及病毒等）的影響下，每天約有50-100萬個細胞在複製過程中可發生突變，有的突變細胞進一步轉變為癌細胞。由於我們有免疫系統的保護，通常我們不會得癌症，正常的免疫系統能及時清除掉一看就不是好人的癌細胞。正常情況下，免疫細胞盡職盡責的在體內巡邏，識別並攻擊腫瘤細胞。但有時，癌細胞攜帶像面具一樣的蛋白，這使得免疫系統常常因為分不清敵我，而放過了本應該被殺死的癌細胞。有時，免疫細胞明明識別了癌細胞，但卻沒啥反應，變成「旁觀者」。這是因為癌細胞很聰明，它們能給免疫細胞發送各種信號，來抑制免疫細胞的活性。就像罪犯給警察送禮一樣，讓它們「高抬貴手」。此外，還有一個特別的原因，腫瘤中的細胞大多來源於人體自身，免疫系統不會輕易把它們視為異物，因此不會主動對它們展開攻擊。

2006年日本厚生勞動省已將免疫細胞療法列為常規療法；我國衛生福利部於2018年9月正式開放細胞治療，以嘉惠病人並推動醫療生技發展。並發布「特定醫療技術檢查檢驗醫療儀器施行或使用管理辦法」修正條文，開放六項細胞治療技術，包含自體免疫細胞治療用於實體癌症第四期，以及癌症第一至第三期或血液惡性腫瘤經標準治療無效；自體周邊血幹細胞移植用於血液惡性腫瘤、慢性缺血性腦中風、嚴重下肢缺血症；自體軟骨細胞移植用於膝關節軟骨缺損；自體骨髓間質幹細胞移植用於退化性關節炎及膝關

節軟骨缺損、慢性缺血性腦中風、脊髓損傷；自體纖維母細胞移植用於皮膚缺陷、皮下及軟組織缺損、其他表面性微創技術的合併或輔助療法；自體脂肪幹細胞移植用於慢性或滿六週未癒合的困難傷口、大面積燒傷或皮膚創傷受損等。這六大項目主要可以分為兩大類目標：「治療疾病」與「修復組織」。其中週邊血幹細胞與免疫細胞這兩項，大多是運用於治療癌症；而其他四項的細胞類型則屬於再生醫學，以幫助組織再生或修復為目標。

什麼是細胞療法

所謂細胞療法，指的是使用人體細胞組織物，也就是將自己的細胞也就是「自體 (autologous) 細胞」，或別人的細胞也稱為「同種異體 (allogeneic) 細胞」，抽出治療需要的T細胞、幹細胞等，經過體外培養增殖或加工程序之後，再輸回病人體內治療使用，以重建人體構造、機能或治療疾病之技術，已期達到治療或預防特定疾病之目的。目前依據所使用的細胞種類分為兩大類型：免疫細胞治療及幹細胞移植，其中又以抗癌的免疫細胞療法最受矚目。免疫細胞療法是在既有的藥物治療、也就是免疫抑制劑之外，抽取病人的免疫細胞，如自然殺手細胞 (natural killer cell, 簡稱NK細胞)、CIK細胞 (cytokine-induced killer cell) 及樹突細胞 (dendritic cell) 等來培養，對抗體內的癌細胞。在過去特管辦法修正前，許多癌症病人甚至跨海求醫，把免疫細胞療法視為最後的一線生機。至於幹細胞 (stem cell) 移植方面，幹細胞是指未分化成特定細胞的原始細胞，一般常依位階及功能區分為胚

胎幹細胞(ESC)、間質幹細胞(MSC)及造血幹細胞(HSC)。由於幹細胞可以分化、發育成血液、大腦、骨骼，以及全身各器官組織，故其應用相當廣泛。目前幹細胞移植除了治療血液疾病以外，多用於修復組織器官上，例如以間質幹細胞移植修復膝關節。以下，我們將聚焦於討論免疫細胞治療癌症。

什麼是免疫細胞治療

傳統的手術治療，是針對局部性且須肉眼可見的固態腫瘤才能進行有效移除，若腫瘤生長部位過於複雜、轉移或是血癌等液態癌症，便無法進行手術切除。而且即便進行了手術仍需再經由化、放療才能進一步將肉眼看不到的癌細胞清除。放射線治療也只能對於局部性，且須肉眼可見的固態腫瘤進行清除治療；若是肉眼看不到或血癌等液態癌症還是須透過化學治療才能進一步將癌細胞清除。然而，化療藥物缺乏專一性的特性，在清除癌細胞的同時也會攻擊正常的細胞，不僅會造成病人免疫能力降低，更可能出現嚴重的副作用，讓病人苦不堪言，聞癌色變。長期使用化療藥物更可能導致癌細胞產生抗藥性，以至於影響許多癌症復發病人的治療效果。即便如此，在發生惡性轉移後，無論是何種方式都難以治癒！目前著重在激活病人自身免疫系統攻擊癌症的免疫細胞療法，被認為是「治癒」癌症的新希望！

免疫細胞是指人體免疫系統中負責對抗外來病原及清除體內腫瘤或受損組織的細胞。十九世紀末，紐約癌症醫院（後來的紀念史隆·凱特琳癌症研究中心，MSKCC）的外科醫師William Coley發現他的1名17歲病人在皮膚感染後，原有的惡性肉瘤(sarcoma)居然消退了。病人被完全治癒，並又健康地存活了26年，最終因心臟病而離開人世。因此他提出了有一種看似瘋狂的觀念，即身體有一種免疫系統可以用來對抗癌症。Coley因而開發了一種新的癌症治療方法，為1000多名癌症病人注射了熱滅活(heat-killed)的鏈球菌和沙門氏菌誘導感染，也就是「Coley毒素」⁽¹⁾。當時許多著名醫師都響應Coley的治療法，如Mayo Clinic的Mayo兄弟等人。然而，

因為Coley對它的治療理論缺乏系統的前期試驗以及對個中機轉的深入認識，之後受試者療效參差不齊，甚至有兩名病人命隕鏈球菌感染。所以1893年，Coley公佈研究成果的時候，學界都是抱著看「蒙古大夫的小偏方」的心態去看待他的成果，美國癌症學會(American Cancer Society)毫不客氣地質疑道，「我們還需要更多的研究來確定這種療法對癌症病人的可能益處，如果有的話。」

且進入二十世紀後，隨著放射治療、化學治療的發現與流行，Coley的治療法逐漸失去了舞台與關注。一直到1984年，美國國家癌症中心(NCI)史蒂夫·羅森伯格(Steve Rosenberg)團隊成功地用高劑量介白素2(IL-2)治癒第一例病人，給腫瘤免疫治療帶來一線曙光⁽²⁾。當時是以活化免疫系統的生物效應調節劑(biological response modifiers, BRM)與細胞激素(cytokines)療法等的「非特異性」，即欠缺抗原特異性(antigen specific)的免疫療法為主。抗原特異性是透過癌細胞的標記，即抗原，把癌細胞鎖定並且攻擊的免疫反應。

跟著，癌抗原在二十世紀80年代被發現，90年代具抗原特異性的免疫治療方法，例如蛋白胜肽(peptide)疫苗療法等被開發了。與此同時，使用能對抗特定癌細胞的單株抗體(monoclonal antibodies)亦被開發，它能夠和癌細胞的抗原(antigen)結合，從而抑制癌細胞的分裂繁殖。另一方面，80年代開始的「過繼細胞轉移」(adoptive cell transfer)（利用自身的細胞並加以調節，然後再送還到病人體內）、即免疫細胞療法(immune cell therapy)也展開了。從活化淋巴細胞的治療方法，到進入二十一世紀開始具有癌抗原特異性、把癌細胞鎖定並且攻擊的樹突狀細胞免疫療法，免疫細胞治療方式進入百花盛放的階段，療效也不斷的提升。

美國國家衛生院(NIH)早在1985年便將免疫療法列為手術、化學治療、放射治療以外的第四大癌症治療模式。當代我們所稱的免疫細胞治療是專指利用自體免疫細胞來對抗癌症與病毒感染等疾病的先進醫療技術，除了能進行全身性治療，並突破需肉眼可見才能治療的限制之外；因

為使用的是自身的免疫細胞，不僅較無嚴重副作用產生，還可針對特定癌細胞進行專一性攻擊。此外，免疫細胞具有記憶能力的特性還可能有效抑制癌症的復發，2000年國際腫瘤生物治療及基因治療年會更指出，免疫細胞療法是在科技中唯一有可能徹底清除癌細胞的方法。

細胞免疫治療目前有哪些種類？

細胞免疫療法簡單說就是抽取病人體內的免疫細胞，把腫瘤的特徵告訴免疫細胞，在體外誘導出可能具有殺傷腫瘤能力的細胞，再輸回病人體內與癌症進行戰鬥。此類療法包括LAK(lymphokine-activated killer)，DC(dendritic cell)，CIK(cytokine-induced killer cell)，DC-CIK，CAR-T(chimeric antigen receptor T-cell)，TCR-T(T cell receptor chimeric T-cell)，NK(nature killer)，CAR-NK，腫瘤浸潤性淋巴細胞(tumor infiltrating cells, TIL)等。目前，國際上研究較成熟，進展較多的主要為：1.樹突細胞(dendritic cell, DC)；2.DC-CIK細胞；3.CAR-T細胞；4.自然殺手細胞；5.腫瘤浸潤淋巴細胞；以下，我們將分別簡述。

樹突免疫細胞治療

樹突細胞是一種存在於人體的免疫細胞，主要源自於人類骨髓內的造血幹細胞(hematopoietic stem cells, HSC)，造血幹細胞會先分化成骨髓前驅細胞(myeloid precursor cells)，而骨髓前驅細胞再分化成單核球(monocyte)，最後再由單核球分化成樹突細胞。樹突細胞是人體內主要的抗原呈現細胞(antigen presenting cell)，它有如身體防禦系統的指揮官，本身具有吞噬和呈現抗原的能力，當樹突細胞辨識到外來病原或癌細胞後，會開始進行吞噬作用並且將這些癌細胞分解成小片段，後續再將癌細胞的抗原呈現在樹突細胞表面上，培訓T細胞認識這些癌細胞，以達到利用T細胞針對癌細胞進行準確有效攻擊的目的。

過去的研究已指出，癌細胞之所以會演變成癌症，是因為它具有千變萬化的特性。不但能欺騙免疫細胞，避免被免疫細胞撲殺，甚至會主

動抑制人體的免疫反應，進而達到其侵略及擴散的目的。因此，如果必須重新訓練免疫細胞來精準地撲殺癌細胞，那麼免疫細胞中的樹突細胞就是這類可以非常有效地訓練出具有腫瘤專一性的細胞，發現樹突免疫細胞的史坦曼(Ralph Steinman)博士因而於2011年獲頒諾貝爾生物醫學獎。近年來的研究成果顯示，樹突免疫細胞治療至少可以在半數癌症病人身上引起對抗腫瘤的免疫反應，且因不良事件發生率低、副作用少，因此被視為新世紀最重要的癌症治療新策略之一。

樹突細胞療法是藉由抽取血液，把病人的單核細胞分離出來，再將單核球誘導分化並繁殖成樹突狀細胞，然後加入溶解了的腫瘤或癌細胞的碎片或人工合成的蛋白質等抗原培養在一起，即癌細胞表達的蛋白質(癌抗原)。這些樹突狀細胞會吞噬這些癌抗原，也就是記住了癌標記，使樹突細胞最後能將這些抗原呈現在細胞表面上。最後可經由一般點滴方式，就能將這群優質的免疫細胞軍隊注射回病人體內。樹突細胞會呈現癌抗原給T淋巴細胞令它們認住這些癌標記。認住了癌標記的T淋巴細胞會分化成為細胞毒性T細胞(cytotoxic T lymphocytes)，並有效地發揮毒殺癌細胞的作用來抑制腫瘤的增大或癌細胞擴散，甚至使其縮小或消失，而且不會傷及正常細胞。這療法的長處是具對癌細胞的抗原特異性，而且療效及安全性高，而短處是不能在短期內被大量繁殖。

Sipuleucel-T是第一種被美國FDA批准，利用樹突細胞的抗腫瘤疫苗。用於晚期去勢抵抗性(castration-resistant)攝護腺癌的治療。Sipuleucel-T是從病人血液中分離出樹突細胞之後以PAP-GM-CSF加以培養，PAP(攝護腺酸性磷酸酶)是攝護腺癌細胞上的抗原，GM-CSF是顆粒球巨嗜細胞刺激因子，可以刺激免疫系統活化樹突細胞，病人的樹突細胞經與PAP-GM-CSF培養後便形成具活性的sipuleucel-T，然後重新投予至病人體內，藉由誘發病人自身的免疫反應促使T細胞對抗破壞呈現PAP抗原的癌症細胞。在IMPACT第三期臨床試驗結果發現sipuleucel-T可改善存活率，存活中位數延長4.1

個月⁽³⁾。總體而言，該療法確實顯著降低了死亡風險，並且觀察到針對免疫蛋白的免疫力的證據，也因此於2010年得到FDA批准。然而，存活期延長4.1個月對晚期攝護腺癌來說，是不夠令人滿意的，而且研究發現其針對PA2024抗原（PAP和GM-CSF之間的融合蛋白）的免疫反應相關性不是非常強，可能是因為腫瘤細胞在晚期疾病中所採用的多種免疫逃避機制。因此，sipuleucel-T處方幾乎僅限於美國。由於療效有限且研發這個產品的公司經營不善，目前基本上已經停產。生產sipuleucel-T的公司，幾經轉手，目前被一家大陸的公司收購。

另一方面，史坦曼博士身為樹突細胞的發現者，於2007年不幸罹患胰腺癌，他手術、化療以後，又用培養增殖的樹突狀細胞給自己做試驗性治療，在2011年9月30日，諾貝爾委員會日公布得獎名單的三天前去世，沒有能親睹自己得獎。但正是在其自行製備的樹突狀細胞的加持之下，史坦曼雖身荷重症，仍帶著胰臟癌這個『萬癌之王』活了4年之久，遠遠超過平均水平，用自己的生命為樹突細胞治療「代言」。

DC-CIK細胞

DC就是樹突細胞，CIK (cytokine-induced killer)細胞，學名「細胞激素誘導的殺手細胞」。CIK細胞具有強大的抗瘤活性和廣譜的殺傷腫瘤細胞的作用，能主動識別腫瘤細胞，釋放大量炎性因子直接抑制腫瘤細胞的生長，並調節免疫系統間接殺傷腫瘤細胞。常用於病人手術或放化療後的輔助治療，能消除殘留微小的轉移病灶，防止癌細胞擴散和復發，提高機體免疫力。DC-CIK細胞治療技術是利用DC和CIK細胞聯合應用治療腫瘤，將DC細胞和CIK細胞分別培養，透過體外培養擴增後，再將活化的免疫細胞注入病人體內，除了直接殺傷癌細胞，也刺激人體自身免疫系統，完善增強病人免疫機能以抑制或殺滅腫瘤細胞。DC細胞可當作尋找腫瘤細胞的雷達，能夠在體內隨著血液全身各處主動搜索、識別腫瘤細胞，並把資訊傳遞給免疫活性細胞，促使其啟動和大量增殖。CIK細胞被稱為殺傷腫瘤細胞的精確導彈，該細胞對腫

瘤細胞精確識別的殺傷能力很強，尤其對手術後或放化療後病人的治療效果顯著，能清除殘留的微小轉移病灶，防止腫瘤細胞擴散和復發。這樣的「最佳拍檔」，理論上可以表現相輔相成的抗癌效果。由於DC-CIK細胞發揮識別和殺傷腫瘤細胞的功能，不受主要組織相容性複合體(major histocompatibility complex, MHC)等因素限制，因此應該具有更廣泛抗腫瘤作用，曾被應用於多種癌症不同階段的治療，例如肺癌、肝癌、胃癌、腸癌、腎癌、急慢性白血病、淋巴瘤、惡性黑色素瘤、鼻咽瘤、乳腺癌等。

DC-CIK療法的研究報告幾乎都來自大陸，曾有報導過DC-CIK細胞治療對晚期大腸癌病人的免疫反應，這一研究以100例無法進行手術切除的晚期大腸癌病人作為免疫細胞治療組，其它200多例病情相似以其他治療方式，但沒接受免疫細胞治療的病人組成對照組，結果發現62%的病人對DC-CIK治療產生積極反應。但是目前還沒有權威研究認為DC-CIK治療有明顯的效果，許多歐美的臨床試驗也沒有達到預期的療效。在美國，DC-CIK不能直接用於臨床治療，但相關研究機構尚未完全放棄這個領域的臨床試驗。2016年4月爆發的魏則西事件，一名中國西安的大二學生，被發現患有晚期滑膜肉瘤。在採取各種化療、放療的方法後，魏則西家屬透過網路推薦的武警北京市總隊第二醫院腫瘤生物中心，嘗試所謂的「腫瘤生物免疫療法」（DC-CIK療法），在付出大量醫藥費（超過人民幣20萬）和時間後，仍然沒有效果，因病身亡。這一事件可說是將DC-CIK治療推上了斷頭台。

CAR-T

與DC-CIK技術備受冷落的情況大為不同的是，CAR-T細胞免疫療法正逐漸成為美國科學家的「新寵」。事實上，當代細胞免疫治療取得最大突破的就是CAR-T療法，2017年8月，FDA開啟抗癌治療新紀元 --- 全球第一款細胞免疫療法CAR-T [Tisagenlecleucel (Kymriah®)]獲得FDA批准上市，這在癌症治療史上具有里程碑式的意義。使全球第一種細胞治療方法得以實現，為治療癌症和其他嚴重和危及生命的疾病提供了新的

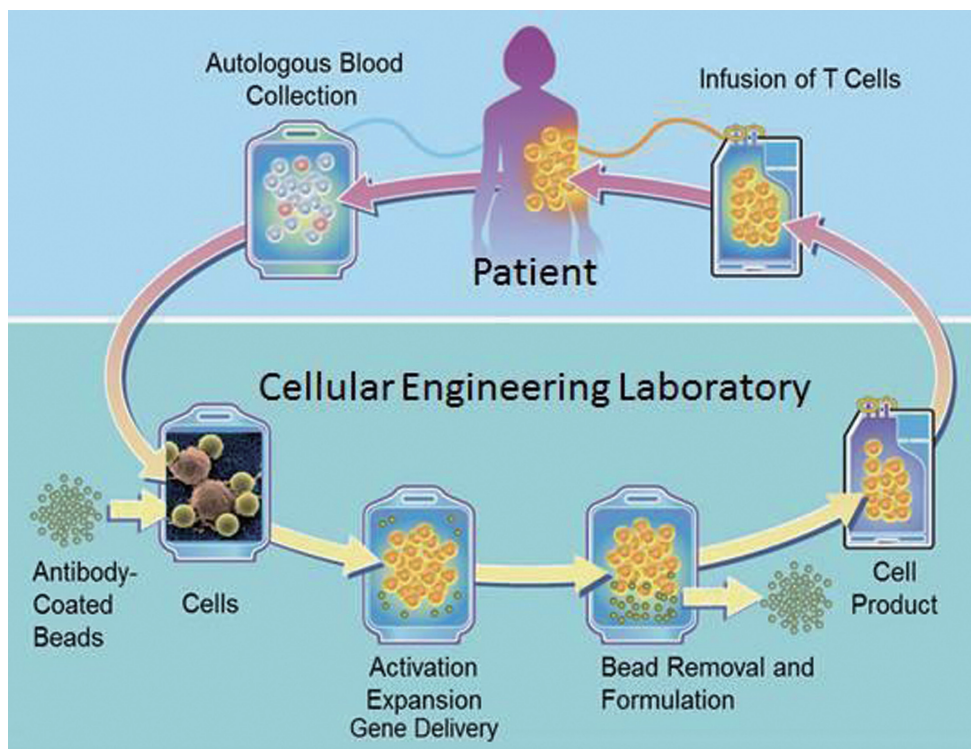


圖 1 CAR-T 細胞治療的生產步驟⁽⁴⁾：1. 分離：首先通過白血球分離術，將病人的白血球分離出來，然後將 T 細胞活化。2. 基因編輯：用反轉錄病毒編碼 CAR，進行遺傳工程改造。當 CAR-T 細胞基因編輯成功後就進入擴增收成。3. 回輸：最後輸回病人的身上。在輸注前，病人需接受清除淋巴細胞的化療調理。

途徑！而 2012 年首個接受 CAR-T 治療的兒童血癌病人 Emily，至今已臨床治癒⁽⁴⁾，超過 5 年未見疾病復發。

CAR-T 中文名嵌合抗原受體 T 細胞。人體啟動免疫反應，對抗腫瘤時會面臨兩種主要挑戰：一是惡性腫瘤細胞原本是來自身體正常細胞，我們的免疫系統已演化成不會攻擊自身組織，所以無法區分癌細胞與正常細胞；第二個挑戰是許多癌細胞會躲避免疫細胞和干擾免疫反應。免疫系統為預防錯殺正常組織，T 細胞在攻擊癌細胞之前，會檢查癌細胞是否有兩種身分認證蛋白：第一種為主要組織相容複合物的大型蛋白複合物，是一種信號抗原；第二種是共同刺激配體 (co-stimulatory ligand)，它能提供信號告訴 T 細胞啟動攻擊。如果癌細胞不提供它的身分證辨識或共同刺激配體，T 細胞便不會攻擊它。因此，癌細胞常演化出兩種欺騙免疫細胞的方法：不提供 MHC，或傳遞不活化信號的共同刺激配體給

T 細胞。基因工程改造的 CAR-T 是設計依癌細胞的表面抗原 (身分證)，利用改造的病毒外殼，把辨識腫瘤抗體片段送進 T 細胞內。細胞的製造步驟比既往的藥物要複雜得多，我們可以概括為分離、基因編輯、擴增、回輸、監控 (圖 1)⁽⁴⁾。其中基因編輯是 CAR-T 的核心技術，也是每家公司技術上的核心競爭力。腫瘤細胞在和免疫細胞鬥爭的過程中，會隱藏自己的標記，避免被 T 細胞識別和摧毀。科學家通過基因編輯的手段，利用反轉錄病毒 (retrovirus) 傳遞遺傳物質來重設 T 細胞，讓 T 細胞的細胞膜有抗體的表達，能識別腫瘤特異性分子的蛋白，這樣 T 細胞就像裝上了「雷達眼睛」，讓腫瘤細胞無處遁形。而體外擴增則是招兵買馬的過程，先利用磁珠 (bead) 活化 T 細胞，磁珠上包覆兩種蛋白質，經特定信號蛋白的刺激後，就會進入擴增模式。5-10 天後，每個 CAR-T 細胞會複製出 100 顆以上的 CAR-T 細胞。擴增好的 CAR-T 細胞通過注射進入人體。

CAR-T細胞能辨識出腫瘤細胞表面的抗原，立即展開攻擊，不再需要MHC或共同刺激配體的存在。在Neelapu等人的ZUMA-1研究中，整個過程平均需要17天⁽⁵⁾。

目前證實有效並被核准的CAR-T治療都是針對癌化B細胞上的CD19蛋白(B-cell ALL, DLBCL)。然而，在臨床上大多數是實體腫瘤，如肺癌、乳腺癌或結腸癌，約佔所有癌症9成左右。而CAR-T細胞的最大缺點是它們對實體腫瘤的治療效果不佳。一方面是因為白血病有極為特異的標靶，而實體瘤目前還沒有找到；另一方面就是器官的腫瘤細胞，往往會狡猾地躲在其他細胞中間；敵軍陣營周圍的地形非常複雜，還會釋放各種信號分子，造成「煙霧彈」，給進攻帶來很大的難度。目前越來越多的CAR-T治療實體腫瘤的國際期刊發表，早期的臨床試驗皆顯示出CAR-T運用於實體腫瘤治療的潛力。尤其是針對癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)製成的CAR-T。如在10名轉移性的大腸癌病人的臨床試驗中，有7名得到有效穩定的控制，其中2名處於穩定控制狀態超過7.5個月，且血中偵測大腸癌的指標的表現量也都下降，顯示出CAR-T能有長時間抗腫瘤效果^(6,7)。

自然殺手(NK)細胞治療

在1970年代早期，Ronald Herberman博士發現了一類新的淋巴細胞，並稱之為自然殺手細胞⁽⁸⁾。他們在無胸腺裸鼠中，發現這些效應淋巴細胞(effector lymphocytes)對腫瘤具有高度反應性。並證明這些抗腫瘤反應性並不僅依賴於T細胞。NK細胞是一種不同於T、B淋巴細胞的大顆粒淋巴細胞，其細胞表面分子具有CD3-/CD56+的特徵，約占人體所有淋巴細胞的10%-15%。NK細胞主要源自於人類骨髓內的造血幹細胞(hematopoietic stem cells, HSC)，造血幹細胞會先分化成骨髓前驅細胞(myeloid precursor cells)及淋巴前驅細胞(common lymphoid precursor)，而淋巴前驅細胞可進一步分化為NK細胞、T細胞及B細胞。

NK細胞是人體免疫系統中對抗癌化、老化及受病毒感染等細胞的第一道防線。在臨床上

常觀察到癌症病人的NK細胞數量不足或活性下降，尤其癌細胞的發生是在不知不覺間，須經一段時間繁殖至相當數量方可檢驗出來，若體內NK細胞數量及活性狀態差，即無法有效清除癌變細胞。NK細胞的功能主要有：分泌細胞激素或是發炎物質、直接毒殺變性細胞(如被病毒感染的細胞或癌細胞)、啟動了細胞凋亡(apoptosis)反應。另外，NK細胞表面也有免疫球蛋白G(IgG)的受體，配合免疫球蛋白，能更有效率地殺死目標細胞。

NK細胞與其他細胞之不同之處，在於其不須先經過一段時間的免疫刺激，即可針對癌細胞進行非專一性的攻擊，並且可釋放特殊細胞激素，作為細胞活化之標記。在辨識細胞是否為正常細胞或癌細胞部分，T細胞須透過辨認體內細胞的主要組織相容性複合體第一型(MHC class I)，T細胞的毒殺能力才會啟動。MHC有豐富的多基因性，因此每個人擁有的MHC都不同；MHC又分第一型跟第二型，正常細胞都會表現第一型主要組織相容性複合體，人體免疫細胞(包括NK細胞)藉此來辨識敵我。NK細胞能找出具有活化配位體但不具有MHC class I之細胞，接近目標細胞後，NK細胞可分泌穿孔素(perforin)，使目標細胞膜破洞並形成一管道，並經由注入一種蛋白酶(granzyme)，使目標細胞內部發生溶解而出現細胞凋亡達到摧毀目標細胞的功用。因此有些癌症細胞想藉由MHC class I的隱藏，以逃避專一性免疫系統T細胞的辨認，但此時，自然殺手細胞就可上前補位，發揮搜尋這些隱藏相合的MHC class I的癌細胞並進行摧毀的作用。因此T細胞跟NK細胞隱約有相輔相成，互補之功能在。

NK細胞主要分佈於人體周邊血液系統，因此透過抽取血液，後續再將NK細胞分離出來，並加入特定細胞激素(如IL-2)經由14天左右的培養，便可使NK細胞大量增生和活化，這些活化的NK細胞最後可經由一般點滴方式，就能將這群優質的免疫細胞軍隊注射回人體，發揮毒殺癌細胞的作用來抑制腫瘤的增大或癌細胞擴散，甚至使其縮小或消失。

NK細胞治療有一些第一期或是第二期臨床

試驗的發表結果，因為其實驗目的之故，這些試驗的研究重點著重於治療的毒性與副作用，於治療效果並未多加著墨，可惜在固態性腫瘤上，普遍的成果看起來並沒有使人驚嘆的療效。在血液性腫瘤當中，NK細胞治療急性骨髓性白血病，似乎有一些幫助。但是目前認為NK細胞治療還是無法根治急性骨髓性白血病，但是可以幫病人多爭取一點時間來配對做異體造血幹細胞移植。

免疫治療的主要挑戰之一是改良細胞的臨床培育。醫學家們如果要繼續發展NK細胞治療領域，如何培養NK細胞數量以及增進NK細胞功能是必須要克服的難題。利用基因工程，將嵌合抗原受體(chimeric antigen receptor)植入NK細胞也是新的治療概念(CAR-NK)。加州大學聖地亞哥分校細胞治療部門Kaufman教授團隊，以人類誘導的多能幹細胞(human induced pluripotent cell, iPSCs)，分化出表達有嵌合抗原受體(CAR)的NK細胞，從而更好地對抗難以治療的癌症⁽⁹⁾。NK細胞有很多顯著的優勢，因為它不需要像CAR-T一樣，與特定病人進行匹配。也就是說，由iPSCs分化而來的NK細胞，將可像藥品一樣，進行標準化量產，克服當前CAR-T治療的「客製化」複雜且高成本的問題，效果優於CAR-T、副作用更小、成本又更低，從而治療更多的病人。這意味著，我們可以實現細胞治療的標準化。

Kaufman教授與其研究團隊，將CAR-T與CAR-NK放在同一基準點下，以小鼠實體卵巢癌模型做了一連串的Head to Head研究，顯示CAR-NK在腫瘤治療上，呈現與CAR-T相同的高療效，而毒性卻是大幅降低，而特殊製程所產生的CAR-NK細胞，抗癌效果更超過了CAR-T細胞⁽¹⁰⁾。

腫瘤浸潤淋巴細胞(TIL)

事實上，TIL細胞治療是一個古老的療法，起源於上個世紀80年代。簡單說，TIL療法就是直接從手術切下來的腫瘤組織中分離擴增TIL細胞。在這些腫瘤組織中，除了大部分是腫瘤細胞，也會有少部分淋巴細胞，這些腫瘤微環境浸潤的T淋巴球主要是CD4和CD8 T細胞。在實

驗室裡研究者通過特殊培養方法把這些針對腫瘤有特異性的淋巴細胞擴增培養，大量回輸給病人，可用來阻止癌細胞復發和轉移(圖2)⁽¹¹⁾。而TIL這項技術的推動者，正是前面曾提及，在二十世紀末重新開創免疫治療新局面的，美國國家癌症中心史蒂夫·羅森伯格(Steve Rosenberg)教授⁽¹²⁾。從1998年開始，已經有很多病人接受了TIL細胞治療，主要都是黑色素細胞癌的病人，針對黑色素細胞癌的幾個臨床有效率都很高，甚至達到56%；TIL療法對於部分實體瘤效果也相當好，1名針對膽管癌肝轉肺轉的病人，使用了尋找neoantigen特異(在這個病人腫瘤找到的是erb2 interacting protein)的TIL方法，並且達到完全緩解⁽¹³⁾。

羅森伯格教授團隊更將1名已經發生肺轉移的大腸癌病人的腫瘤組織裡，分離出了以KRAS突變體G12D為靶點且為HLA-C*08:02限制性的CD8 +T細胞。體外培養到 1.11×10^{11} 數量後回輸病人體內，7個肺部的轉移灶在幾周後都變小乃至消失，9個月之後發現其中一個腫瘤轉移灶又復發了。該部位腫瘤經手術切除，遺傳學分析發現這個復發腫瘤組織中HLA-C*08:02等位基因的6號染色體的拷貝丟失，導致HLA限制性的缺失，而HLA限制性是T細胞識別KRAS G12D突變所必須的，這可能是7個轉移灶中唯一一個復發的腫瘤病變區發生免疫逃逸的機制⁽¹⁴⁾。KRAS突變在很多腫瘤裡面都會發生，比如胰腺癌、肺癌和結直腸癌，比例還不低。不過，悲慘的是專門針對KRAS突變的藥物從未成功過。長久以來，只要是帶有KRAS突變的腫瘤，治療上都是束手無策。這項針對KRAS突變點G12D的免疫療法，是第一個針對Ras突變腫瘤治療成功的案例。將不可能變為了可能，預示著以往無藥可治的KRAS突變現在有救了。使用TIL這項技術的困難在於如何從所有病人那裡獲取腫瘤特異的TIL細胞。

美國國家癌症中心的Chandran團隊，2017年在Lancet Oncol發表了利用TIL技術治療葡萄膜黑色素細胞癌的臨床數據，有效率高達35%，腫瘤控制率85%⁽¹⁵⁾。要知道葡萄膜黑色素細胞癌，好發率極低，但也極度難治：對於晚期病

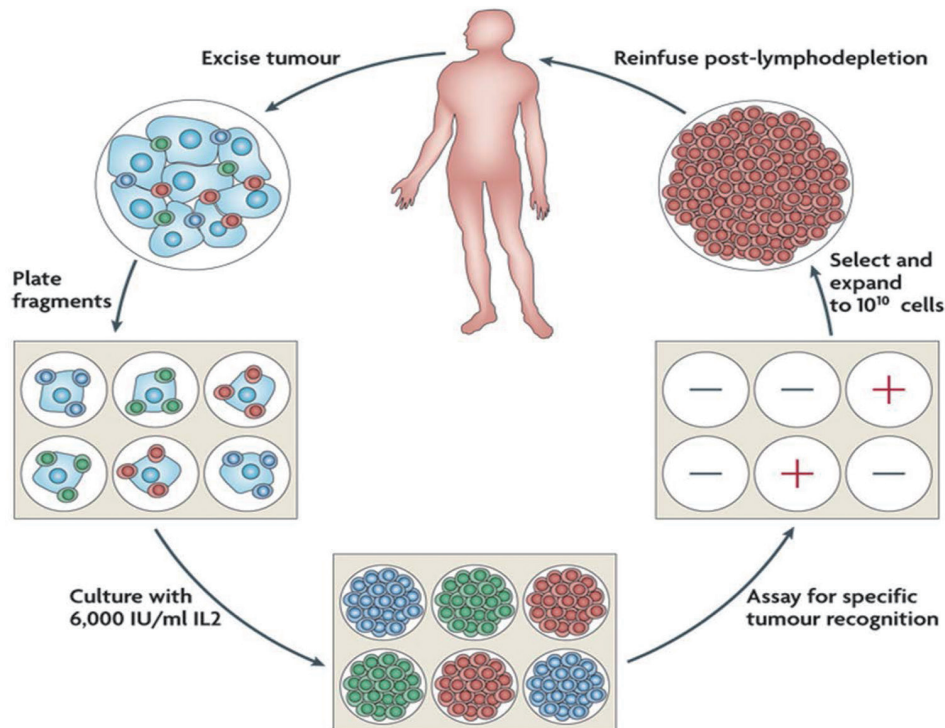


圖2 TIL製備的全過程⁽¹¹⁾：1. 得到病人的腫瘤組織，其中混雜著體積較大的腫瘤細胞（淺藍色）以及體積小而圓的T淋巴細胞（紅色，綠色，深藍色）；2. 將不同種類的T淋巴細胞在細胞板上加入高濃度的IL-2來選擇培養；3. 在IL-2的刺激下不同種類的T淋巴細胞都得到了擴增，形成了細胞群；4. 用病人的腫瘤細胞和擴增後的T淋巴細胞反應，凡是能夠發生殺癌效應的T淋巴細胞群作為陽性TIL群留下（紅色），其餘的丟棄（綠色，深藍色）；5. 用負載了腫瘤特異性抗原的樹突狀細胞（DC）進一步擴增培養腫瘤特異性的TIL；最後，回輸給預先做了減少淋巴細胞化療的腫瘤病人。

人，到目前還沒有標準治療手段，化療效果也不好；腫瘤突變頻率很低，標靶藥物派不上用場；臨床數據顯示目前當紅的PD-1/PD-L1抗體對這類腫瘤的有效率只有3%，PD-1這條路幾乎也斷了。在這個臨床試驗中，臨床醫生會從病人的轉移灶切除一小塊腫瘤組織，從裡面分離並且培養足夠的TIL細胞。與羅森伯格教授團隊的治療前處方相同，在對病人的進行TIL回輸之前，醫生會對病人進行一個為期一周的化療，主要是cyclophosphamide和fludarabine，減少病人本身的淋巴免疫細胞。之後，醫生給病人回輸TIL細胞，同時會注射高劑量的細胞因子IL-2，劑量720000IU/kg。結果在20名病人中，7名病人的腫瘤明顯縮小，有效率35%，包括1名病人的腫瘤完全消失並且持續有效超過21個月，還有兩名

病人腫瘤持續縮小接近5個月；另外還有10名病人的腫瘤得到了控制，控制率高達85%。必須一提的是，9名之前接受過PD-1或者CTLA-4抗體治療的病人，3名腫瘤明顯縮小，有效率33%。因為根據之前PD-1和CTLA-4抗體的臨床數據，以及根據葡萄膜黑色素細胞癌的腫瘤突變頻率，大家一直以為這種腫瘤並不適合於免疫治療。

羅森伯格教授認為，目前當紅的CAR-T治療，很難取得在血液腫瘤外的重大進展，換句話說就是對實體腫瘤效果不彰。而這正是TIL治療的強項。有關TIL治療實體癌症的大型臨床試驗仍在如火如荼的進行中，除了黑色素細胞癌外，還有大腸直腸癌，子宮頸癌，卵巢癌等，希望在不久的將來能聽到好消息。

細胞免疫治療適合哪些病人？有哪些注意事項？

理論上，細胞免疫療法可以對應任何階段的癌症，包括：1. 腫瘤手術前體質較差，術後恢復慢，且害怕隱匿性癌細胞沒有被徹底根除的病人。2. 放療、化療後，免疫力低下，副作用反應明顯（如食慾減退、噁心、脫髮、皮膚炎症等），期望增加化放療效果的病人。3. 害怕化放療的毒副作用，希望利用各種治療手段實現治療效果的病人。4. 腫瘤晚期癌細胞已經全身擴散，但常規治療方法已無能為力，期望延長生存期，提高生活質量的病人。

需要注意的是，細胞免疫療法對於晚期癌症病人腫瘤的縮小效果不明顯，針對晚期癌症的病人在保持生活品質的同時可能有延長壽命的效果；作為術後的輔助治療法可能可以抑制復發，治療效果可能可維持較長時間；與化療、標靶治療藥物、PD1 抑制劑等其它療法聯合治療，效果可能會更佳。另外要強調的觀念是「新方法不一定是最適合你的治療方式」。為何細胞治療在各國都以「暫時性許可證」的方式運行？最大的原因就是每種細胞療法的治療成效不一，無法像一般藥物在連續三期的臨床試驗中，呈現充足的數據來驗證其療效與安全性，並適用於一定數量的病人後，正式核准上市銷售。細胞治療也有不少正在面臨的挑戰，例如體外細胞培養導致基因不穩定而有致瘤性(tumorigenicity)、處理過程繁複與細胞保存條件嚴格、穩定度保持不易等問題。除此之外，細胞治療也是種高難度又耗費實驗室人力的個人化醫療服務，可以想見其治療費用非常昂貴，經濟因素也是考量的重點。因此，最近開放的細胞治療對台灣的癌症病人終於又多了一種治療選擇，不用為此再遠渡海外求醫；細胞治療正式上路，也讓台灣相關的生技產業有發展空間並跟國際接軌。

結語

美國國家癌症研究中心院長，今年（2019年）AACR(American Association for Cancer Research)年會開幕式主旨演講中說到：我想起過去日子裡，對付腫瘤，讓我們很難過或束手無

策，我們能為病人提供的治療如此之少，總希望找到更多抗癌治療方案。現在，我們看到了過去幾年裡取得的巨大進步和突破，這也是給所有腫瘤病人的好消息。今天，抗癌和預防癌症所取得的進步是基於幾十年來所有學者專家的共同努力，特別是癌症病人，永遠不能忘記他們。Sharpless博士稱讚了自20世紀90年代以來的科學研究的進步和成就，終於讓美國人民的癌症死亡率持續下降。所謂20世紀90年代以來的科學研究進步和成就，除了癌症的早期診斷早期治療，最重要的就是化學治療→標靶治療→免疫治療→細胞治療的一系列治療的進展。

隨著細胞治療技術的發展日益成熟，近年有多項細胞治療產品在美、日及歐盟等地獲得上市許可。細胞治療已儼然成為全球高度重視的新興醫療方式。細胞治療包含以幹細胞、誘導性多功能幹細胞或免疫細胞為主體的治療方式，在技術上具有前瞻性，被視為治療癌症、心血管疾病等重大疾病的新希望。國內學界長期在細胞治療領域具有豐沛研究能量，透過轉譯醫學將科研成果轉化為創新細胞治療療法除嘉惠病人外，亦可成為協助國內細胞治療產業重要的基石。不可否認的，醫學界對於免疫細胞療法的掌握還未臻完善，目前進步的速度，還趕不上外界對其超高的期望。想像與現實之間的落差，給了許多江湖術士「發揮」的空間，坊間也很多透過飲食、運動等方法治癒癌症的傳聞，讓人們不免對免疫療法半信半疑。近年來儲存幹細胞或是儲存組織的生技公司如雨後春筍般地冒出來，從早期的臍帶血，到近年來的免疫細胞、成人周邊造血幹細胞，更有甚者連牙齒跟脂肪組織也能儲存。在廣告行銷或是新聞報導的推波助瀾下，再生醫學的觀念深植人心，部分生技公司更暗示著幹細胞治療用於癌症治療的可行性或者可期待性，以吸引大眾目光。其實這些治療觀念雖然是走在時代尖端，可惜大多數的技術仍然不成熟，中途夭折者比比皆是。

過去在台灣要做細胞免疫治療，只能申請人體試驗或以「恩慈條款」方式進行，所謂恩慈條款就是當沒有其他可用的治療方法時，可以向人體試驗委員會提出申請，但受限於人數的限制。

其實國外做細胞免疫治療已行之有年，在台灣法規的限制，導致免疫細胞治療一直沒有發展起來，病人若想治療也只能自行尋求海外管道自力救濟。衛福部現在開放免疫細胞治療，給晚期癌症病人多一種選擇和機會。免疫細胞治療合法化後，病人未來不用辛苦跑到海外施打，且在國內接受治療，較能掌控細胞品質，醫療端可清楚到底打進去的細胞有多純，資訊更加透明，對病人更有保障。正如 Sharpless 博士在演說中引用的一句諺語：“我們喝著前人為我們挖掘的井水(吃水不忘挖井人)，我們在享受著前人為我們點燃篝火的溫暖”。我們正步入腫瘤研究和治療的黃金年代，年來許多癌症研究和治療方面的進展著實讓人驚喜。細胞療法必將成為二十一世紀癌症治療的顯學。我們一直走在戰勝疾病的路上，我們曾戰勝了無數的疾病，也許還會出現很多難以想像的疾病，但我們終將戰勝它們，癌症當然也不例外。

參考文獻

1. Coley WB: The treatment of malignant tumors by repeated inoculations of erysipelas: with a report of ten original cases. *Am J Med Sci* 1893; 105: 487-511.
2. Rosenberg SA, Lotze MT, Muul LM, et al.: A progress report on the treatment of 157 patients with advanced cancer using lymphokine-activated killer cells and interleukin-2 or high-dose interleukin-2 alone. *N Engl J Med* 1987; 316:889-897.
3. Kantoff PW, Higano CS, Shore ND, et al.: Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med* 2010; 363:411-422.
4. L. Rosenbaum: Tragedy, perseverance, and chance – The story of CAR-T therapy. *N Engl J Med* 2017; 377:1313-1315.
5. Neelapu SS, Locke FL, Bartlett NL, et al.: Axicabtagene ciloleucel CAR-T cell therapy in refractory large B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2017; 377: 2531-2544.
6. Holzinger A, Abken H: CAR T cells targeting solid tumors: carcinoembryonic antigen (CEA) proves to be a safe target. *Cancer Immunol Immunother* 2017; 66: 1505-1507.
7. Zhang C, Wang Z, Yang Z, et al.: Phase I escalating-dose trial of CAR-T therapy targeting CEA(+) metastatic colorectal cancers. *Mol Ther* 2017; 25: 1248-1258.
8. Herberman RB, Nunn ME, Lavrin DH: Natural cytotoxic reactivity of mouse lymphoid cells against syngeneic acid allogeneic tumors. *Int J Cancer* 1975;16: 216-239.
9. Li Y, Hermanson DL, Kaufman DS, et al.: Human iPSC-derived natural killer cells engineered with chimeric antigen receptors enhance anti-tumor activity. *Cell Stem Cell* 2018; 23:181-192.
10. Hermanson DL, Bendzick L, Pribyl L, et al.: Induced pluripotent stem cell-derived natural killer cells for treatment of ovarian cancer. *Stem Cells* 2016; 34: 93-101.
11. Rosenberg SA, Restifo NP, Yang JC, et al.: Adoptive cell transfer: a clinical path to effective cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer* 2008; 8: 299-308.
12. Rosenberg SA, Restifo NP: Adoptive cell transfer as personalized immunotherapy for human cancer. *Science* 2015; 348: 62-68.
13. Tran E, Turcotte S, Gros A, et al.: Cancer immunotherapy based on mutation-specific CD4+ T cells in a patient with epithelial cancer. *Science* 2014; 344: 641-645.
14. Tran E, Robbins PF, Rosenberg SA, et al.: T-cell transfer therapy targeting mutant KRAS in cancer. *N Engl J Med* 2016; 375: 2255-2262.
15. Chandran SS, Somerville RPT, Yang JC, et al.: Treatment of metastatic uveal melanoma with adoptive transfer of tumour-infiltrating lymphocytes: a single-centre, two-stage, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2017; 18: 792-802.

