

癌細胞治療先驅的未竟之業

癌症免疫療法的風起雲湧

撰文／皮奧瑞（Adam Piore） 翻譯／Aurore Liang

去休士頓採訪安德森癌症中心（MD Anderson Cancer Center）那一天，我沒見到艾利森（James Allison），也沒能見到他的老搭擋夏爾馬（Padmanee Sharma）。他們的同事說，艾利森前一天在奧斯汀一個六萬人的搖滾音樂節上，被威利尼爾森（Willie Nelson）請上台表演一段口琴獨奏，兩人還在回休士頓的路上。

艾利森對旁人的恭維幾乎習以為常，甚至還有傳言，認為他可能會因為癌症免疫療法的成就而獲頒諾貝爾獎。20年前，艾利森率先證明可透過藥物活化免疫系統，增強人體對癌細胞的反應，進而自行消滅腫瘤。

本刊取得美國麻省理工學院 Technology Review 期刊圖文授權
Technology Review,
Published by MIT.
TECHNOLOGY REVIEW
internet URL: www.
technologyreview.com

MIT
Technology
Review

經艾利森證明有此作用的藥於2011年上市，取名「益伏（Yervoy）」，用於治療轉移性皮膚癌，運氣好的患者，投藥後致命腫瘤會消失。截至去年，益伏和後來兩支新藥的全球銷售額已達每年60億美元，超過10萬人曾接受這三種藥治療，這類革命性新型免疫療法藥物常稱作免疫檢查點抑制劑，是公認繼化療後最重要的癌症治療進展。

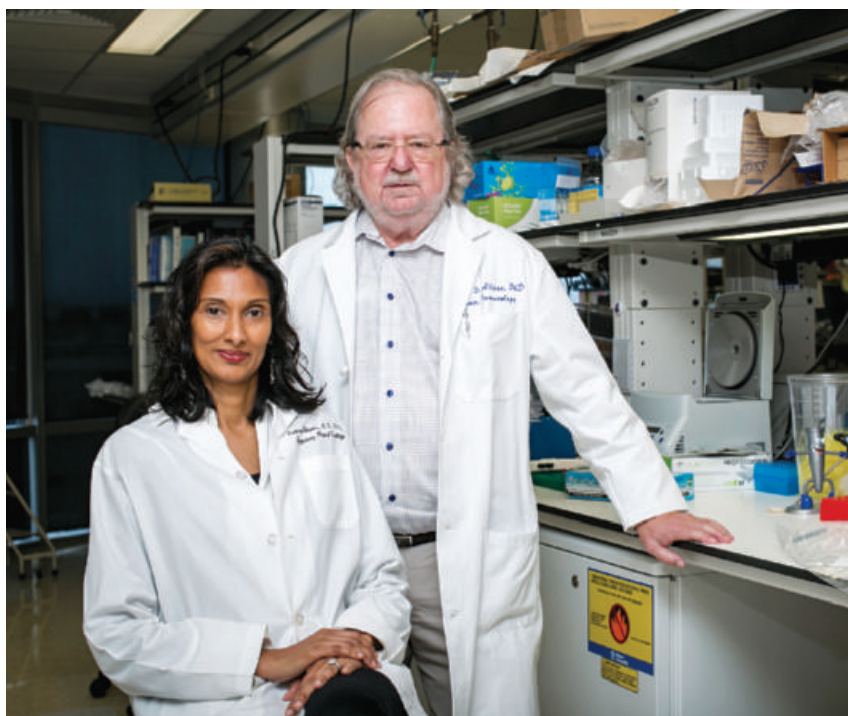
68歲的艾利森說話略帶德州腔，頭髮斑白，看上去不特別起眼，每當見到因為自己的發現而挽回一命的癌症倖存者時，艾利森仍會忍不住鼻酸。但我那趟去採訪，是想跟他談談他的未竟之業：每一個奇蹟存活的病例，每一個痊癒的卡特總統，每一個從鬼門關拉回來的22歲黑素瘤病患，背後都有更多不明原因投藥無效的病患。全美國今年所有類型癌症死亡患者中，推估每12人中只有一人使用免疫療法藥物會有效。有些人甚至認為，在美式足

球超級盃比賽打廣告這樣的直接行銷，會讓消費者產生不利的錯誤期待。孤注一擲的病患最後很可能會發現自己跟絕大多數人一樣，對艾利森發現的藥物沒有反應。

這些缺點，艾利森比任何人都更早了然於心，他說，成功的喜悅因而有了缺憾，頒獎宴會也為此蒙上陰影，自己有時夜不成眠。2015年獲頒拉斯克獎時，艾利森坦言：「接受一輪益伏治療的黑素瘤患者，10年存活率約22%。」他沈重地接著說：「我們必須要提高這個數字，而且必須在其他種類癌症病患身上辦到。」

在安德森癌症中心時，他們向我介紹了艾利森所謂的「平台」，這個大規模計畫的目的是找出為什麼免疫系統有時像把利刃，有時卻又使不出招數的原因。安德森的試驗計畫招募了165個接受免疫療法的癌症患者，在夏爾馬的監督下，採集了其中100人的腫瘤樣本，從圭亞那





艾利森與夏爾馬是夫妻，也是學術伙伴。

移民到美國的夏爾馬是執業癌症醫師，這些組織接下來分別送到夏爾馬和艾利森的實驗室進行細部檢驗，釐清兩軍交戰的情況。夏爾馬想知道：「免疫系統作出什麼反應使腫瘤遭到人體排斥？或作出什麼反應，使人體不再排斥腫瘤，癌細胞復發？這些都是待解的大哉問。」

有些人等不及答案揭曉，製藥業和研究機構已爭先著手成千上萬項新型免疫療法藥物臨床試驗。去年 10 月，單其中一項針對 PD-1 單一蛋白質的藥物研究計畫，就短缺至少 166,736 名試驗對象，仍招募中，擔任帕克癌症免疫療法研究所（Parker Institute for Cancer Immunotherapy）總裁兼執行長的加州大學舊金山分校免疫學家布魯斯（Jeff Bluestone）表示，進行

中的免疫療法試驗計畫總計可能超過 3,000 個。

但愈來愈多研究人員擔心，這一波臨床試驗猶如多頭馬車，疊床架屋，到頭來很可能事倍功半，多數實驗仍對基本科學原理所知有限。梅爾曼（Ira Mellman）去年秋天在癌症免疫療法學會年會的主題演講中，便告訴在座同行「這樣下去絕非長久之計」，任職生技巨頭基因泰克（Genentech）副總裁的梅爾曼，展示了一張充滿視覺震撼力的投影片，複雜的圖表上面是幾個塞滿密密麻麻小字的同心圓，顯示目前進行中的免疫增強療法試驗，梅爾曼表示，業界目前的作法無疑是亂槍打鳥，「把一盤盤義大利麵朝牆上丟，希望能有些什麼黏在牆上」。

梅爾曼告訴我，雖然免疫療法不是艾利森所發明，但他找出的藥物證明了免疫療法有奏效的可能。梅爾曼說，目前只有「極少數人認真努力」深入了解免疫系統殺死癌細胞的機制，以及這個機制很少起作用的原因，而艾利森是其中之一。他解釋，「唯有了解背後的機制，才有可能為患者做出最好最科學的選擇。你可以亂槍掃射，期待多少起點作用，或回頭重新試著了解源頭。沒有掌握根本原理，就無法確實搞懂為什麼免疫療法對有些人有效，有些人沒用。」

發現免疫檢查點

艾利森對癌症有切身之痛，10 歲那年，住在德州小鎮愛麗絲的他，握住母親康斯坦絲的手，好奇地看著媽媽脖子上上下下的燒傷疤痕，他沒料想過會與母親天人永隔，後來才知道那些疤是放射線治療留下的。不只母親死於癌症，15 歲前，癌症又奪走他兩個舅舅的生命。

艾利森說自己剛投入科學研究時，刻意迴避當年學界似乎仍毫無頭緒的癌症。他選擇了免疫學，這個領域普遍被認為在癌症治療上只有自欺欺人的價值，他回憶說：「等於買不到任何東西的玩具鈔，一頭栽進去前，我非得先弄清楚整個免疫機制不可。」

當時是 1970 年代，人體內抵抗感染的小殺手「T 細胞」才剛被發現，得知有分子級的哨兵在人體內巡邏糾錯，艾利森十分著迷。他心想：「看到哪裡不對勁，T 細胞就會出手

解決。有什麼比這個更酷的嗎？」

這種免疫細胞的存在，不免讓人想問：如果 T 細胞的設計是透過殺死受感染和患病的細胞來保護身體，癌細胞為什麼能逃得掉？那時已有些蛛絲馬跡顯示，腫瘤確實偶爾會遭到制服。19 世紀即有外科醫生將細菌加熱殺死後製成疫苗，癌症病患接種後的療效不一。1980 年某期《時代》雜誌封面，反映了干擾素在當時所引起的科學熱潮，干擾素能夠增強免疫系統，但作用時不分敵我，治病的同時也可能會傷身。艾利森記得：「太瘋狂了，他們在做自己不清楚作用機制的事情，只會說『嗯，反正，既然這個可以促進 T 細胞生長，那就放一大堆到身體裡吧。』」

艾利森轉而投入研究 T 細胞表面上的分子受體，他最重要的發現之一是找到命名為 CD28 的受體。CD28 的功能像油門踏板，是觸發 T 細胞展開攻擊的兩個關鍵信號之一，另一個則是會實際固定在腫瘤細胞上，作用類似點火開關的受體。

然而，即使這些開關切到「開」的位置，發動的攻擊往往很短暫，有時甚至發動不成。1992 年，艾利森想到可能還有第三個開關，最有可能的是偶爾會在 T 細胞上發現的神秘受體：CTLA-4。但是艾利森和加州大學舊金山分校的免疫學家布魯史東（Bluestone）都發現這種分子的行為難以預測。CTLA-4 與蛋白質結合後，不但不會觸發反而會關閉 T 細胞，這種如同刹車的分子被稱為免疫檢查點。

科學家後來證明了人體演化出免疫檢查點的原因，CTLA-4 遭阻斷的小鼠受感染後，T 細胞最後會反過來攻擊自己的身體。布魯史東回憶道，少了關閉鍵，小鼠「數週內死於大範圍的自身免疫性疾病」。

布魯史東最初認為這是開發新型免疫抑制藥物的良機，可用在接受器官移植的患者身上，但艾利森卻看出其他的可能性，啟動這些免疫檢查點有可能會增強免疫系統對癌症的反應。艾利森研指導一名研究所學生，成功開發出能黏到 T 細胞上 CTLA-4 受體的一種抗體，基本上將開關卡住。艾利森要求一名博士後研究員將抗體注入長滿腫瘤的小鼠體內，他回憶道，成果「很驚人」。

艾利森說：「腫瘤痊癒了。我的意思是說，有沒有痊癒不需要統計，不是 100%，就是 0%。」

新型癌症藥物創造奇蹟

此藥後來成為第一支免疫檢查點抑制劑，學名 ipilimumab，商品名「益伏」，為總部設在曼哈頓的製藥公司必治妥施貴寶（Bristol-Myers Squibb）旗下商品。2000 年前後，針對此藥進行的人類試驗共招募了 14 名轉移性黑色素瘤患者，他們自知來日無多，已接受臨終照護，但試驗開始後，其中三人的腫瘤卻



縮小了。為了就近主持試驗，艾利森於 2004 年轉職到紐約斯隆凱特林紀念癌症中心（Memorial Sloan Kettering Cancer Center），不久後，艾利森就遇到一名靠他的藥起死回生的病人。貝爾文（Sharon Belvin）的肺、肝、腦出現轉移性黑色素瘤時，才 20 多歲，大學剛畢業，新婚不久，主治醫生招募她進入第一次的第二期臨床試驗時，貝爾文已癌症末期，與艾利森相見那天，

癌症治療時間軸

超過一個半世紀以來，醫師學會以外科手術、X 光、化療、疫苗對付癌症。免疫療法是個兵器庫中的最新利器。

1880—1957 年

約 1880 年：外科醫生霍斯泰德（William Stewart Halsted）參與了乳房根除術的早期開發，他認為手術後會復發的原因是癌細胞未清除徹底。

1896 年：古比（Emil Grubbe）使用 X 光線對李（Rose Lee）進行放射線治療。李是育有四名子女的乳癌患者。

1949 年：芥子氣經證明可以破壞淋巴瘤患者的惡性白血球細胞，成為首支獲美國食品藥物局（FDA）核准上市的化療藥物。

1957 年：在西雅圖進行首次骨髓移植。儘管接受移植的六名患者都在 100 天內死亡，但這項技術仍具突破性。

她的病情剛緩解滿一年。

艾利森回憶道：「她上前擁抱我，她丈夫抱了我，她父母也在場，他們也都抱了我，人人喜極而泣。走回辦公室的途中，我想了很多，哭了整路。」

艾利森說，當時他已明白這種藥有其侷限性，不但治不了所有人，甚至對大多數癌症沒有作用。事實

上，艾利森的胞兄在罹患前列腺癌八年後，於 2005 年不敵病魔；同年，醫生診斷出艾利森患有初期前列腺癌，他選擇動手術，而非碰運氣用藥物治療。

癌症研究人員發現，對原本已經藥石罔效的病患投以益伏，有人有效，有人沒用，不免懷疑：會不會人體內的免疫檢查點不只一個？另

一種稱為 PD-1 的分子很快被找到，並成功地開發出針對這個檢查點的抑制劑標靶藥物。2011 年，艾利森的益伏經美國食品藥物管理局核准用於治療黑色素瘤，三年後，默克的 PD-1 抑制劑「吉舒達」（學名：pembrolizumab，商品名：keytruda）和必治妥施貴寶的「保疾伏」（學名：nivolumab，商品名：



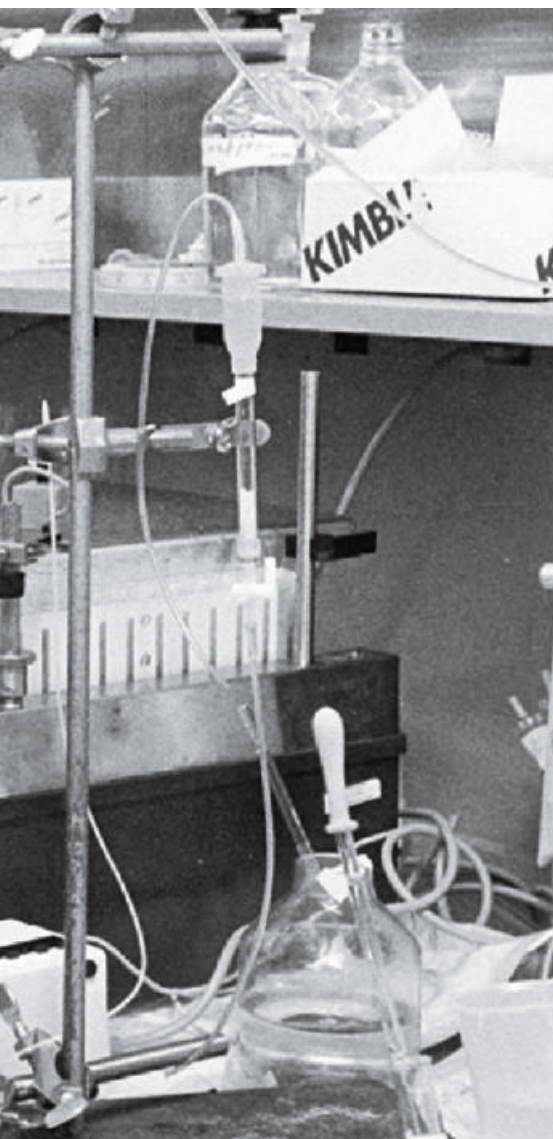
艾利森從 1980 年代後期開始研究 T 細胞行為的分子基礎。



Opdivo) 這兩支類似藥劑，相繼獲美國食藥局核准用於特定種類的肺癌、腎癌、何杰金氏淋巴瘤，開創百年來最重要的新型癌症藥物。

快轉版的物競天擇

我前往安德森癌症中心參觀這個平台時，在日光燈照亮的走廊上等我的是阿根廷免疫學家梵斯(Luis Vence)。首站的實驗室中，梵斯打開一台約莫冰箱大小的機器，裡面有像加特林機槍槍管一樣，圍著軸



心排成一圈的 28 個黑罐。送來這裡的腫瘤樣本，會先加入螢光抗體，讓抗體與免疫細胞表面上的 CTLA-4、PD-1 等分子結合，含有約一萬個細胞的檢體再放入這台機器中，用雷射光照射，計算數目，分門別類。梵斯說這個過程前後要不了幾秒，就像按顏色篩選乒乓球。

接下來，不遠的另一間實驗室裡，他同事布蘭朵(Jorge Blando)帶我看顯微鏡下廝殺中的細胞對戰全景，載玻片上放著布滿腫瘤的骨髓切片。比較大比較飽滿的是癌細胞；比較小且染成棕色的則是免疫細胞。癌細胞之間可見到已滲透進腫瘤內展開攻擊的免疫細胞，其他免疫細胞狀似在外圍伺機而動，能否擊敗腫瘤，取決於最後能攻入的免疫細胞數目多寡，及存活殺敵時間長短。

梵斯說：「癌症可看成快轉版的物競天擇，化療或許能摧毀 99% 的腫瘤，但剩下的 1% 癌細胞卻對化療產生抗藥性，會復發並足以致命的正是這 1%。」這就是為什麼即使是最新的標靶藥物（例如針對乳癌細胞特定分子作用的藥物），往往也只能讓病人多活幾個月。

然而，梵斯等人認為，免疫系統本身就能夠偵察並抑制癌症的一舉一動。否則要怎麼解釋為什麼有一些晚期黑素瘤患者，接受一輪益伏

1981—2006 年

1981 年：一種 B 型肝炎疫苗（B 型肝炎會導致肝癌）成為第一支在美國上市的癌症疫苗。

1995 年：艾利森用檢查點抑制劑這種增強免疫系統的新型療法，成功消除小鼠體內腫瘤。

1997 年：首支用於癌症的分子標靶藥 rituximab 抗體獲准用於治療非何杰金氏淋巴瘤。

2006 年：癌症進入基因組時代。約翰霍普金斯大學的科學家將高速 DNA 定序應用在 22 個腫瘤上。

2006 年：大規模展開針對人類乳突病毒（子宮頸癌元凶）的疫苗接種。

注射劑後，即使肺或腦中長了腫瘤，也能維持數年不發病？梵斯說：「免疫療法的厲害之處，在於免疫系統可隨腫瘤同步進化，能輕鬆跟上癌細胞的腳步。」

打造這個平台是夏爾馬的構想，因為當時益伏算是較新、較少實例的藥物，因此初期幾乎招不到用過益伏的志願者，夏爾馬只好說服打算接受手術切除輕微腫瘤的患者，服用少許劑量。投藥前先收集志願

她上前擁抱我，她丈夫抱了我，她父母也在場，他們也都抱了我，人人喜極而泣。

我們以前怎麼沒留意到呢？這真太了不起了！

者的腫瘤樣本，再將這些原來的癌細胞和投藥後切除下來的腫瘤加以比對，在實驗室中以最先進的技術追蹤免疫反應，研究益伏時而有效、時而無效的原因。夏爾馬很快就有了第一個發現：以CTLA-4抗體治療的膀胱癌患者切片，經過加特林機槍式機器處理後，其讀數顯示，帶有ICOS分子的T細胞「多到爆表」。夏爾馬既興奮又不解，以往只有在被稱為濾泡的淋巴結小囊中發現帶有ICOS的T細胞，但他們一向被認為會抑制，而非增強免疫反應。艾利森決定改造成腫瘤會觸發ICOS的小鼠，結果在這些小鼠的腫瘤中，CTLA-4的效果高達四倍，事實證明，ICOS是使T細胞能更有效攻擊腫瘤細胞的連串機制中之一環。

艾利森從搭擋口中聽到第一手消息，大為驚豔。他記得自己當下對夏爾馬說：「我們以前怎麼沒留意到呢？這真太了不起了！」好一段日子以來，兩人互通電話，研究科學，相處的時間愈來愈長，艾利森脫口而出：「我愛你！」夏爾馬回憶當時，兩人若無其事地繼續對話，但艾利森話已出口，2014年，兩人辦了一場小型婚禮。

他們在波士頓創投公司「Third Rock Ventures（三石）」的支持下，

創辦了「Jounce Therapeutics」製藥公司，著手研發能提高ICOS濃度的藥物，去年已進入人體試驗，儘管藥效如何仍不得而知，但這個構想已開始賺錢。這家公司今年1月股票掛牌上市，成功集資1億1,700萬美元，夏爾馬現在開的特斯拉，掛著車牌「ICOS」；艾利森的保時捷，車牌則是「CTLA4」。

免疫療法光環漸褪

梅爾曼譴責業界亂槍打鳥的那場會議上，我看到艾利森與另一位科學家就著一台iPad交頭接耳，討論他和布蘭朵、夏爾馬在平台上的最

新發現。這個團隊長期研究藥物前列腺癌，目前仍找不出可行的免疫檢查點，艾利森說：「我們發現前列腺癌在免疫方面幾乎荒漠一片，這是一個非常冷門的腫瘤，相關研究很貧乏。」但布蘭朵透過顯微鏡觀察到有兩種藥物搭配後可能會有不同。他發現，必須靠益伏驅動T細胞進入腫瘤，再加上一支PD-1藥物確保T細胞展開殺戮。根據這些成果和進一步研究，夏爾馬和艾利森成功說服團隊以必治妥結合這兩種藥物，進行用於晚期前列腺癌的臨床試驗。

許多免疫療法試驗背後沒有這



艾利森的實驗室設於安德森癌症中心。這裡的研究人員想找出免疫療法為何對有些人沒效。

樣的臨床前研究新發現支持，原因之一是藥廠仍依據原先的免疫檢查點研究成果。必治妥「保疾伏」在破紀錄的短短兩年內，獲准用於治療多達八種不同癌症「適應症」。艾默利大學溫希普癌症研究所（Winship Cancer Institute, Emory University）科學家勒辛斯基（Gregory B. Lesinski）說：「免疫療法在臨床上的應用，比實驗室中對作用機制的理解快得多。」

但跑在科學研究前面也可能嚐到苦頭，去年夏天，一場針對保疾伏作為晚期肺癌一線治療的試驗，讓必治妥重重跌了一跤。為了吃下更

大的市場，必治妥基本上對志願加入試驗的病患來者不拒，反觀競爭對手默克，則只收生物標記顯示可能會有作用的肺癌患者。去年6月，默克發布試驗結果，新藥效果之好，有些獨立監督機構甚至建議接受化療的對照組患者可以立即改用新藥，到了8月，必治妥承認測試結果無法證明新藥的療效，股價旋即應聲下跌20%，研發長為此下台。

這一波新掀起的免疫療法熱潮，內容包括抗癌病毒、基因改造T細胞，以及能標記腫瘤讓免疫系統更快找到目標的疫苗，接下來的重要工作，是研究如何將這些技術組合在一起，達到最佳療效，艾利森的藥在百家爭鳴中，似乎光環漸褪。雖然益伏仍然是一年可賺進10億美元的搖錢樹，但現在醫師較少開給病人，副作用是原因之一。一名分析師把益伏比作「免疫療法的iPod」：帶來革命性概念轉化後，便相形失色的產品。梅爾曼說：「後續其他研究得以發展成形，益伏的出現功不可沒，在我看來，雖然艾利森不是第一個想到讓免疫系統針對癌細胞作用的人，卻是帶頭開疆闢土的先鋒。」

艾利森每年都在美國癌症研究學會（American Society for Cancer Research）包辦一場座無虛席的見面會，台上是他的樂團「免疫檢查站」（Checkpoints），台下則幾乎全是改信免疫療法教的醫生和科學家。然而，他還記得20年前，他投到某期刊的一篇突破性論文被審稿人建議退稿，理由是：「大家都曉得

2011—2016年

2011年：益伏獲准用於治療晚期黑色素瘤，成為首支上市的免疫檢查點抑制劑。

2015年：91歲的美國前總統卡特接受免疫檢查點藥物後，肝臟和腦中的黑素瘤癌細胞消失。

2016年：美國總統歐巴馬和副總統拜登認識到免疫療法的「驚人進展」，宣布了一項新的癌症治療「登月計畫」。

免疫療法是垃圾，根本沒成功過。」

免疫療法如今看來是未來的趨勢，但會發展到什麼地步？我與艾利森、夏爾馬在安德森癌症中心的停車場話別時，他們似乎信心滿滿。艾利森隨手拿紙畫了一張圖，他說，起點是每一名癌症患者，然後往右走，追蹤倖存者：兩個月、六個月、一年後分別有多少人存活。對多數晚期癌症患者來說，這條線會無情地著陸，但免疫療法正在拉高這條線，以黑色素瘤為例，長期倖存者愈來愈多。艾利森說這就像「尾巴往上翹起來了」。

「我們的終極目標是盡可能提高更多種癌症的存活率。」好不容易抓住讓自己童年變色的怪獸，艾利森可不會鬆手讓他溜走。■

皮奧瑞（Adam Piore）著有《The Body Builders: Inside the Science of the Engineered Human（身體建築師—人類基因改造科學）》。

