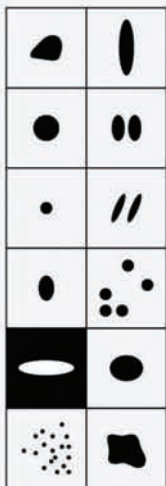




腫瘤形狀



癌症類型

肺癌



劑量

3

血型

B+

年齡

54

性別

M

- 氨甲蝶呤
- 長春新鹼
- 阿黴素
- 環磷醯胺
- 順鉑
- 5-氟尿嘧啶
- 博來黴素



治療時間

4-6週

癌症分期

1 2 **3** 4



個人化癌症疫苗 的時代來臨

個人化癌症疫苗雖然是一大科學突破，
但營運模式是否能長久呢？

撰文／皮奧瑞（Adam Piore）
翻譯／連育德

基因科技（Genentech）第一次有人向資深管理層提出個人化癌症疫苗的構想時，過程並不順利。「我以為大家反應會很熱烈，」當時擔任基因科技腫瘤學研究主管的麥爾曼（Ira Mellman）回憶說。

做簡報的人，是他的團隊成員兼長期合作伙伴戴拉梅（Lélia Delamarre），他往會議桌對面的科學審查委員會一看，只見大家直搖頭，無意間還聽到臨床研發主管

轉向旁邊的人，小聲說：「不可能，疫苗絕對行不通。」

這已經是2012年的往事了。以人體自身的免疫系統攻擊腫瘤的「癌症免疫療法」，如今已成為醫界最有發展潛力的領域之一，也是腫瘤學近幾10年來的一大突破。但這段路走了好久，癌症免疫療法從一開始被質疑過、被吹捧過，也落得讓人失望透頂的下場，直到近年出現新的暢銷免疫藥物，才真正受到重視。



此外，麥爾曼與研究團隊那天提出的構想，不只是一要增強免疫細胞功能、更有效地攻擊癌細胞而已，而是希望推出客製化的疫苗，藉此刺激免疫系統對特定的腫瘤產生作用。如果成功了，疫苗甚至會比其他免疫療法更能達到效果。但癌症疫苗不乏面臨許多重大關卡。母公司為瑞士醫藥大廠羅式（Roche）的基因科技，是一家位於舊金山的生技公司，倘若希望研發出一種能夠打擊個別腫瘤的疫苗，不只要運用到最新的科學進展，還必須採納全新且未經市場驗證的營運模式。原因在於，麥爾曼與戴拉梅所勾勒出的疫苗，無法以傳統方式製造，也就是經過大量生產、包裝、倉儲的過程後，再由在地藥局配藥。

他們兩人口中說的「個人化」，是真的指每個人都不一樣。製造疫苗時，會依照病患個人的腫瘤DNA特徵為主。也就是說，基因科技必須為每個病患製造出不同的療法。

也別以為跟基因科技的暢銷癌症藥賀癌平（Herceptin）與癌思停（Avastin）一樣簡單，只要有處方箋，

就可以訂購疫苗，幾天後就能拿到。為了製造疫苗，基因科技必須以每個病患為主，協調許多環節，並牽涉到許多不同據點。每個病患都需要切片檢查；腫瘤組織必須經過全基因體定序（FullGenome Sequencing）；檢驗結果需要繁複的運算分析；個別疫苗需要設計、安排製造。理論上，如果要大規模生產癌症疫苗，上述的過程每週必須進行好幾百次，而且過程要加快速度。

癌症不等人。如果製程有任何一步出錯，例如出貨有問題，或是一批疫苗受到污染，都有可能造成致命的後果。

也難怪基因科技的管理層當初會如此持懷疑態度了。

經過慘痛的第一次提案會議後，麥爾曼與達拉梅回到實驗室繼續埋頭苦幹，幾個月後得出讓人振奮的消息——他們找到癌症細胞的具體標靶，也就是免疫細胞能夠立即攻擊的地方。後來也有愈來愈多的學術團體針對他們的療法進行研究，認為這個構想確實可行。更重要的是，他們提出一套初步計畫，規劃出基因科技如何跨出謹慎的第一步，



基因科技 必須為每個病患 製造出專屬個人的療法



逐步讓個人化療法成為具有經濟效益的產品。

這一次大家的反應就不同了。審查委員會核准了一項試探計畫，發展到最後，公司於2016年與德國企業BioNTech簽下合作案，金額高達3.1億美元——BioNTech的技術可以生產能

夠鎖定腫瘤的個人化疫苗。2017年12月，雙方推出大規模的人體測試，鎖定起碼10種癌症，在全球各地招募了超過560名病患參與。

來到基因科技總公司，麥爾曼與達拉梅當初的小團隊已不可同日而語，如今成員共有幾百人，不只是孤軍奮戰的實驗室人員，還包括供應鏈專家、法規專家、診斷專家與顧問群等等，全都致力於達成一項艱鉅的任務：如果公司新產品的療效持續值得期待，該怎麼在擴大生產規模的同時，又不會讓公司破產。

「沒有其他公司做過，所以我們是邊做邊學，」負責這項工程的團隊主管凱利（Sean Kelley）說。

並非只有基因科技與BioNTech搶進這片醫學新天地。2017年底，位於麻州劍橋的生技公司Moderna，公布將與德國製藥大廠默克（Merck）合作，計畫針對鎖定實體腫瘤（Solid Tumor）的疫苗進行人體試驗。由丹那法博癌症研究中心（Dana-Farber Cancer Institute）與華盛頓大學研究人員成立的Neon Therapeutics，以不同的方式製造出類似疫苗，5月時進行第一期臨床試驗。市場對這項測試十分樂觀，因此Neon Therapeutics在夏天掛牌上市時籌資達1億美元。

現在的技術是否真能做到個人化癌症疫苗，尚未獲得證實。凱利最近坐在辦公室外的一間會議室受訪，自己也坦誠這些療法可能價格不菲，但他強調，如果進展順利，會有很多病



患願意採取這種療法，足以抵銷額外成本與毛利低的缺點。

「可以想見這種疫苗能夠造福每一個癌症病患，」他說：「這是前所未有的發展。」

喚醒 免疫 系統

過去幾10年來，科學家不斷在思考一個可能性：癌細胞有變異、演化的能力，是它最厲害的地方，但沒有可能這也是一大弱點。

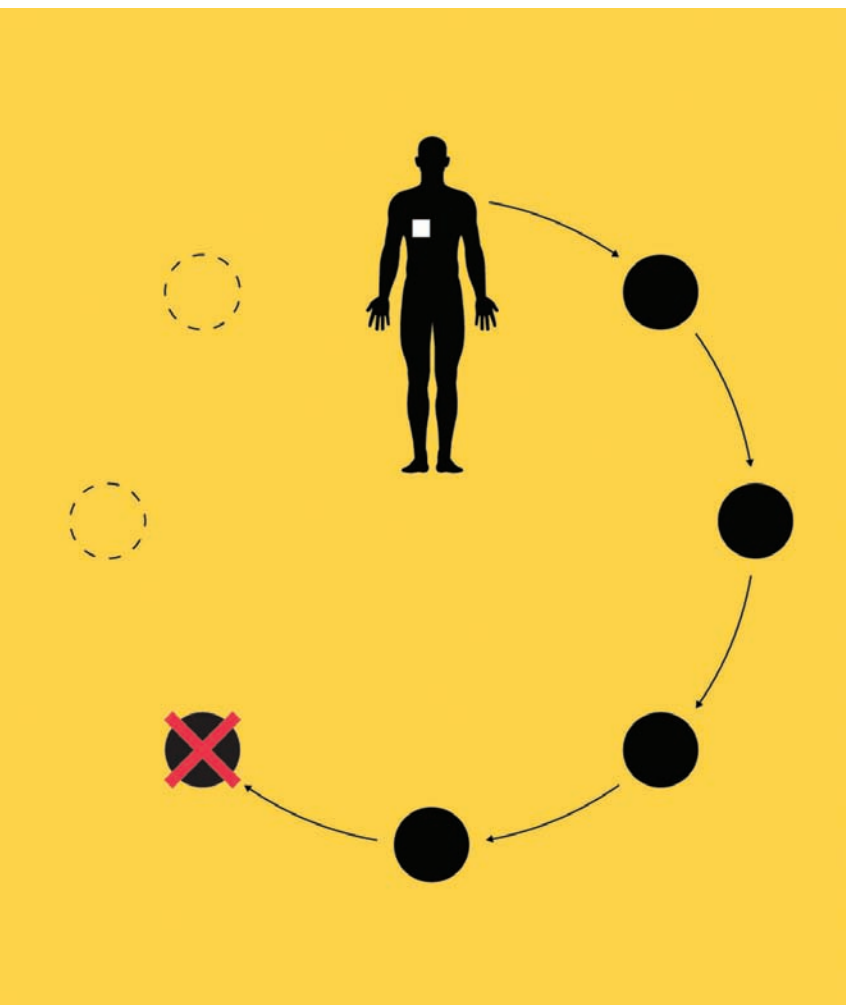
畢竟，造成癌細胞的原因正是細胞DNA出現變異，且不受控制地成長與增生。早在1940年代時，就有一些研究人員認為，可能可以透過施打疫苗的方式，讓免疫系統的細胞能夠察覺腫瘤的變異，就好像把細胞當成警犬，讓它聞到特定腫瘤的味道。目前持續由許多研究人員測試的技術是：由人體抽取免疫細胞，將細胞進行基因改造，再重新注入人體，以期誘發抵抗癌細胞的反應。也有癌症免疫學家把重點放在研發新藥，透過藥物關掉免疫系統中T細胞的分子開關，讓T細胞的攻擊能力不會受到干擾。

但直到近年，科學工具才愈來愈成熟，能夠做到像基因科技正在推廣的個人化療法。要做到這點，科學家必須對特定的癌腫瘤進行充分的表徵分析，找到最容易攻擊的突變，然後設計出個人化的疫苗，誘發免疫系統鎖定這些突變。

腫瘤細胞有標靶分子（Target Molecule；也就是研究人員以前所說的抗原）會吸引免疫細胞的注意，但以前不容易找到。「過去要找到抗原很麻煩，」華盛頓大學免疫治療中心主任史瑞伯（Robert D. Schreiber）說：「花了很多工夫後，才能在一個腫瘤細胞找到一個抗原，在另一個細胞卻又不見得找得到。」

基因定序的成本降低後，問題也大幅改善。2003年，人類基因體計劃（Human Genome Project）公布首度完成人類基因體序列；5年後，科學家公布第一個癌細胞基因體序列。不久後，科學家著手比較腫瘤細胞與健康細胞的DNA，希望找出兩者的各種不同特性。這些研究證實，所有癌細胞都有幾百個、甚至幾千個突變，大多數依不同腫瘤而異。

2012年，由BioNTech科學家領軍的一支德國研究團隊，用常常被拿來模擬人類黑色素瘤細胞的老鼠腫瘤細胞株（Cell Line）定序。他們找到962個突變，使用RNA定序，從中找到563個表現在基因的突變，再使用含有50個突變的蛋白質片段，製造出疫苗，施打在老



鼠身上，觀察免疫系統是否會有反應。結果免疫系統偵測到16個的突變（近三分之一的數量），其中有5個產生免疫反應，成功攻擊含有突變的細胞。

實驗結果具體顯示出，可以使用基因體定序研發出有效的癌症疫苗，讓免疫系統同步偵測多種突變，而且疫苗或許真的能誘發免疫系統攻擊腫瘤。隨後

的問題是：為什麼人體的免疫系統受刺激後僅會攻擊某幾種突變？又怎麼知道哪些突變最容易受到攻擊？

戴拉梅在麥爾曼的鼓勵下，也拿老鼠當實驗對象，為老鼠的癌細胞定序，找到了1,200種正常組織沒有的突變。她接著測量T細胞對這些突變會有什麼自然反應，結果發現，老鼠的免疫系統只會攻擊其中2種突變。

戴拉梅想查出為什麼只有2種，於是進一步觀察癌症DNA與主要組織相容複合體（Major Histocompatibility Complex）的互動關係，後者是老鼠免疫系統的重要部分，在人體稱為「人類白血球抗原」（HLA）。人類白血球抗原由200種不同的蛋白質組成，蛋白質從細胞表面突出，就好像海報看板上的圖釘，只有用顯微鏡才看得到。免疫細胞移動時，偵測到有格格不入的蛋白質片段，例如異常的病毒或細菌，又或者是細胞突變，這時就會發出警報，帶動人體去攻擊。

戴拉梅從1,200個腫瘤突變中，發現約有7個會因為人類白血球抗原而出現在細胞表面。她檢驗這7個蛋白質片段的結構時，注意到一個現象：被免疫系統偵測到的2個片段，明顯出現在細胞表面，往上面對經過的免疫細胞。被免疫系統忽視的那幾個片段，則是面朝下，不是藏在細胞表面的凹槽，就是被人類白血球抗原的邊緣擋住。免疫系統會攻擊那2個突變，是因為它們最容易偵測。她幫老鼠施打疫



如果製程有任何一步出錯 例如出貨有問題 或一批疫苗受到污染 都有可能造成致命的後果

苗，鎖定那2個突變，能夠加強老鼠身體抵抗腫瘤的能力。

拜這些研究結果所賜，她與麥爾曼成功說服基因科技的審查委員會，證明值得研發癌症疫苗。

挑戰 當前

基因科技總公司座落在加州101號公路旁的工業園區，占地廣大，有玻璃大樓、有大規模倉庫，還有綠油油的庭院。8月的某天早晨，陽光正普照，男男女女或穿襯衫或穿T恤，悠閒地走在員工餐廳外的中庭，有說有笑。有個樂團正在架設設備，為大家在午餐時演奏藍調，附近有幾個廚房員工也在戶外搭烤肉架，準備為員工提供午餐。

這些經費大多數來自於抗癌藥物的獲利。基因科技的第一款抗癌藥物在1997年取得核准，而後陸續推出不下15款抗癌藥物。

但癌症疫苗還是未知的領域。基因科技與BioNTech去年剛開始啟動的人體試驗，不只在測試疫苗的療效而已，還要檢驗兩者是否有能力提高疫苗產量。人體試驗所針對的地區與條件，故意規劃地很廣——基因科技與BioNTech成立的據點包括美國、英國、比利時、加拿大與德國，也有可能拓展到其他國家。

於2008年共同創辦BioNTech、現為公司執行長的沙因（Ugur Sahin）說，即使人體試驗只是初期階段，參與的病患人數也是少數，「但生產疫苗的過程卻是困難重重，」「每個細節都需要大家測量調配，才能製造出疫苗，」也是癌症研究人員的他說：「所以產能非常小。」

BioNTech已經有能力將部分功能自動化，降低每劑疫苗的製造時間，原本

要3個月，現在只要6週左右，更計畫在2018年年底前縮短到4週。

BioNTech現在每年的疫苗產量可達幾百劑，2019年目標上看1,500劑。但沙因說，如果基因科技與BioNTech想讓產品上市，年產量必須達1萬到2萬劑。

舊金山總公司裡，基因科技與BioNTech的團隊聚在專屬空間，正在追蹤試驗進度。這裡有好幾個房間，牆上擺了幾張大幅圖表，清楚列出病患現況、製造與供應鏈、每個活動的長度與時間表。「重點是，此過程表面上看起來很井然有序，但如果有一個環節卡住，就可能只好重新再來，」基因科技的凱利說。

現階段已經冒出不少意料之外的瓶頸。研發團隊之前赫然發現，BioNTech員工依合約規定，週末不得工作。也就是說，如果病患的組織樣本在週末送達，公司沒有人接收。

主持這些試驗的資深醫療主任范恩（Gregg Fine）指出，他很驚訝診所與實驗室採集、分析病患切片的檢驗作業時間，落差竟如此的大。有一點必須列入考量：研究團隊必須收到樣本，才能著手製造每劑疫苗。

范恩認為問題在於，轉移癌的病患可能因身體太過虛弱而無法即時求

助相關醫生。但許多採樣據點的程序尚不完善，無法將這些樣本標記為緊急，因而混在一般的切片樣本中。

把疫苗送回給病患的過程也有改善空間。疫苗被擋在紐約海關的情形，起碼就發生過一次。

由於病患數目相對較少，所以這些問題目前還能解決，而且也讓公司學習改善的機會。但這些問題都必須解決完畢，才有辦法把疫苗推廣成主流產品。「如果是病情快速惡化的胰腺癌，病人沒有半年的時間慢慢等疫苗，」凱利說。

被問到疫苗的可能價格，基因科技的眾主管不肯臆測，只說現在下定論還太早。「一定會比較貴，」凱利說：「客製化的成本高出很多。」

基因定序的成本可能會下降；如果打造疫苗製造網絡，就能提高效率；科學家可能會研發出新的試驗方法；新技術可能會降低疫苗製造成本。「我們做了估計，認為現在推動是可行的，但希望未來能夠愈來愈可行，」他說。

癌症疫苗雖然是醫學的重大突破，也是癌症研究中深具潛力的一大進展，但目前仍舊處於實驗療法的階段，面臨著企業都不陌生的物流挑戰：如何降低產品成本，迅速交到有需要的人手上。■

本文作者皮奧瑞（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）一書，內容介紹生技工程對現代醫學的影響。

Copyright©2018, Technology Review.All Rights Reserved.