

2018年諾貝爾生物醫學獎與當代癌症治療新浪潮

◎林口長庚腫瘤科主治醫師 黃振洋

◎林口長庚腫瘤科 / 免疫腫瘤學卓越中心主任 張文震 校閱

今

年（2018）的諾貝爾獎頒獎典禮在10月初盛大展開，其中生理醫學獎頒給了長年致力於癌症免疫治療研究、得獎呼聲也最高的美國籍詹姆斯·艾利森（James Allison）博士和日本籍本庶佑（Tasuku Honjo）博士共同獲得。顯見詹姆斯·艾利森博士和本庶佑博士兩位學者的研究成果，在現今癌症醫療上佔有舉足輕重的地位。

所謂「癌症免疫治療」，泛指任何運用與調控自身免疫系統，以達到治療癌症的抗癌療法。依據不同的免疫機制，又可分成細胞介素、體液性療法、癌症疫苗、免疫檢查點抑制劑、細胞療法等。多年以來，臨床上的癌症免疫治療僅能在極少部分的癌症患者中產生療效，相較於主流的手術、放射線和化學藥物治療，一直難以取得重大的突破。有賴於詹姆斯·艾利森博士和本庶佑博士與研究團隊的長年努力，終於發展出新的癌症免疫治療：免疫檢查點抑制劑（Immune checkpoint inhibitor），為癌症治療開啟新的一頁。

詹姆斯·艾利森博士的團隊發現，在正常的情況下，身體的免疫細胞會與抗原呈現細胞表面的抗原結



▲免疫腫瘤學卓越中心主任張文震（左）曾於本庶佑博士獲邀來台時，與他分享自己在台灣使用免疫治療於黑色素癌患者的經驗

合，達到辨識敵我的效果。而這樣的過程，需要正向訊息分子的調控，也需要負向訊息分子的抑制，以防止免疫系統過度活化；就好比駕駛一台汽車，需要插入正確的鑰匙（抗原——

受體反應）、踩油門及適時煞車的控制，任何一步驟錯誤都會導致免疫系統失控、暴衝或停擺。

這個重要的機制，正是由詹姆斯・艾利森博士所發現的 CTLA-4 這個分子，與本庶佑博士所發現的 PD-1 分子所調控，兩者都是人體免疫反應的重要關鍵，其研究發現也進一步引領後續的藥物治療發展。免疫檢查點抑制劑能阻斷這些「免疫煞車器」，重新活化自身免疫系統、進而毒殺癌細胞。

目前已投入臨床治療的藥物有 Yervoy（Ipilimumab）、Opdivo（Nivolumab）、Keytruda（Pembrolizumab）、Tecentriq（Atezolizumab）、Imfinzi（Durvalumab）、Bavencio（Avelumab）和 Libtayo（Cemiplimab），臨床適應症涵蓋黑色素瘤、非小細胞肺癌、腎細胞癌、何杰金氏淋巴瘤、頭頸部鱗狀上皮癌、肝細胞癌、皮膚鱗狀上皮癌等等。此外，免疫檢查點抑制劑搭配其他免疫治療藥物、化學治療藥物或放射線治療等，可能有更好的療效，相關的基礎與臨床研究仍持續進行、未來將對這樣的治療有更多了解。

免疫腫瘤學卓越中心主任張文震醫師曾於 2014 年本庶佑博士應邀來台接受「唐獎」頒獎時，與本庶佑博士分享使用免疫治療於黑色素癌患者的「台灣經驗」。其後在一次海外的學術會議中，又有機會與他共進早餐。張文震醫師說：「很榮幸，本庶佑博士還記得我。他喜歡嘗試新鮮事物，還記得當天

本庶佑博士在用餐期間，逛遍了自助餐點區，最後選了一根細長型食物，問我這是什麼？我答不出來，他說他很好奇想知道答案，所以才選了這麼一個特別的食物來研究。這段插曲讓我留下非常深刻的印象，佩服他在生活上也能永保好奇之心，願意花時間勇於嘗試新事物，這種精神值得我們學習。」

詹姆斯・艾利森博士曾接受訪問，表示自己投入 Ipilimumab 藥物的開發，為許多癌症患者帶來療效，是他最大的欣慰。他曾與一位接受 Ipilimumab 治療的黑色素瘤年輕女性患者碰面，這位本來已被宣告為無藥可醫的患者，在接受新藥之後產生顯著的療效，並順利生下一對兒女。看到病人一家和樂融融，讓他覺得所有努力總算沒有白費。

然而，許多臨床研究也發現，雖然免疫檢查點抑制劑具有顯著的抗癌效果，卻也帶來不利的副作用。這類的免疫相關副作用（immune-related adverse event），輕則可能產生皮膚紅疹、倦怠感、腹瀉，嚴重者亦可能導致肝臟衰竭、心肺衰竭、免疫風暴等致命的後遺症。這類免疫相關副作用在臨床上有著千變萬化的表現，並可能與許多鑑別因子難以區別；有鑑於此，免疫腫瘤學卓越中心的成立，便是為了能適切的照顧這些接受免疫治療的患者，藉由跨科別與多團隊的合作模式，為患者的安全與療效把關。✚