

癌症的另類療法：癌症治療疫苗

王蓉君¹

前言

癌症的免疫療法 (immunotherapy) 可分為主動與被動兩種方式，被動的免疫療法以提供抗體或以 adoptive T cell 治療來破壞腫瘤細胞以達治療目的，主動的免疫療法則以細胞素 (cytokines) 或是癌症疫苗 (cancer vaccines)，經由刺激或恢復人體免疫系統功能的作用，達到破壞腫瘤的目的。癌症疫苗因其特殊作用機轉，若從疾病的預防或治療方式加以區分，則可分為預防性的疫苗 (preventive vaccines) 和治療性的疫苗 (treatment/therapeutic vaccines) 兩大類：前者為預防健康人身上產生癌細胞病變的疫苗，例如 HPV 疫苗，B 型肝炎疫苗等；後者旨在藉由加強人體免疫防禦機制以治療現有的癌症，例如 2010 年美國 FDA 核准用以治療轉移性前列腺癌症的 Provenge[®] (sipuleucel-T) 疫苗。

癌症治療疫苗研發的特殊考量

現階段研發中的癌症治療疫苗 (cancer treatment vaccine)，由其製造來源大致可分類為：(1). 抗原/佐劑癌症疫苗 (antigen/adjuvant vaccines)；(2). 全細胞癌症疫苗 (whole cell cancer vaccines)；(3). 抗原呈現細胞之樹突狀細胞癌症疫苗 (dendritic cell vaccines)；(4). 病毒載體 DNA 癌症疫苗 (viral vectors and DNA vaccines)。癌症治療疫苗的抗原，多半來自於癌細胞本身的抗原或是經修飾後的抗原，其成分可以是蛋白質 (proteins)、醣類 (carbohydrates)、醣蛋白或醣肽化合物 (glycoproteins or glycopeptides)、醣脂化合物 (gangliosides) 等等。

癌症治療疫苗的研發，實際上比較研發傳統 (預防傳染性疾病) 疫苗或是癌症預防疫苗不易。癌症治療疫苗的研發，首先要考量的是抗原和免疫作用產生之間的關係，由於癌細胞通常同時具有特殊癌細胞抗原 (specific cancer-associated antigens) 以及正常的細胞抗原 (normal self antigens)、癌細胞有時候會產生遺傳物質的變異 (genetic changes) 因而導致癌細胞抗原性的消失、以及癌細胞本身可以產生抑制抗癌免疫反應產生的物質等特性，均導致免疫系統不易辨識癌細胞並加以摧毀。

¹財團法人醫藥品查驗中心執行長室

其次，由於癌症治療疫苗的作用機轉，需經由抗原呈現、抗原處理 (antigen processing)、免疫系統活化 (activation)、破壞殺死癌細胞等一連串的步驟與過程，以及癌症治療疫苗多次的給藥投予，因此需要有足夠 (比傳統化療藥物) 長的治療和觀察時間才能看到療效。其它在研發過程當中尚需考量之處包括：由於生物免疫機轉的複雜性，癌症治療疫苗在研發過程中往往缺乏良好的臨床前預測療效的動物模式；癌症疫苗在人體內的代謝未必遵循一般的藥動學方式；癌症患者的免疫功能往往異於常人，導致癌症疫苗產生的免疫效果不佳；相同癌症不同的疾病期 (stages) 的病患，對相同疫苗的免疫反應與療效將有所不同，受試者的選擇和主要療效指標的選擇必需更加嚴謹等等。

癌症治療疫苗臨床試驗的重點考量

癌症治療疫苗的臨床試驗設計考量重點，與一般癌症治療的化療藥物有所不同。早期臨床試驗的重點，在於最適當劑量的選擇和劑量投予時程，以及所研發疫苗的安全性之上。最適劑量的選擇，是以生物活性劑量 (biological active dose) 當作參考；由於疫苗作用機轉以及生物物種之間的特殊性 (species-specific)，動物試驗安全劑量無法直接經由轉換係數 (predefined conversion factor) 應用到人體上做為初始劑量，因此臨床試驗的初始劑量 (clinical starting dose) 和給藥時程 (dosing scheme) 需有合理依據說明其使用的外推方法 (extrapolation modality)。癌症治療疫苗的劑量漸增 (dose escalation) 試驗，通常並不採用傳統化療藥物 “3+3 design” 的試驗設計，而需考慮其它的方法，例如 “accelerated titration”。此外，在化療藥物的早期臨床試驗當中，會以單一試驗組 (single-arm) 來測量腫瘤萎縮 (tumor shrinkage) 的程度，但是接受癌症治療疫苗的病患往往看不到腫瘤萎縮的效果，而單一試驗組的結果易落入高估療效評估的陷阱，因此隨機分配的第二期臨床試驗，即使無法達到具有統計學意義的結果，卻可以提供未來 confirmatory trials 時更多的資訊。

癌症治療疫苗的晚期臨床試驗考量重點，首要在於執行第三期臨床試驗之前，必須確認之前所完成試驗的安全性資訊，若癌症治療疫苗的受試者發生自體免疫反應時，則需要長期的後續追蹤。作為癌症治療疫苗上市依據的臨床療效指標，會因疾病的分期 (stages) 不同而有不同，需要審慎的選擇；由於統計分析 noninferiority (NI) margin 的選取困難，因此一般以 superiority 的試驗設計可行性較高；癌症治療疫苗具有延遲性療效 (delayed vaccine effect) 現象，即受試者在接受癌症治療疫苗之後，於疫苗未發揮作用的初期會先出現疾病惡化 (early progression)，過一段時間才顯現出療效 (subsequent response)，因此試驗樣本數需要適度增加才能達到統計上的檢定力。

癌症治療疫苗的研發現況

美國 FDA 於 2010 年 4 月核准了第一個癌症治療疫苗 - Provenge® (sipuleucel-T)，用以治療無症狀或極微症狀、以荷爾蒙難治療的轉移性前列腺癌 (asymptomatic or minimally symptomatic metastatic castrate resistant (hormone refractory) prostate cancer)。此疫苗是以 leukapheresis 的方式從病患的血液中分離出抗原呈現細胞之後以 PAP-GM-CSF 加以培養，PAP (prostatic acid phosphatase) 為前列腺癌細胞上的抗原，而 GM-CSF 則可以刺激免疫系統提高抗原的表現；病患抗原呈現細胞經與 PAP-GM-CSF 培養後，形成具活性物質的 sipuleucel-T，然後重新投予至患者體內，藉由活化患者自身的 T 細胞作用，以破壞呈現 PAP 抗原的癌症細胞。

除了 Provenge® 之外，現階段癌症治療疫苗的研發，已進入第三期臨床試驗者包括：用於治療非小細胞肺癌 (non-small cell lung cancer) 的 Stimuvax 和 Lucanix；用於治療前列腺癌的 GVAX；用於治療黑色素細胞癌的 M-Vax-autologous hapten-modified melanoma vaccine；用於治療乳癌的 Stimuvax 和 THERATOPE vaccine；用於治療急性骨髓性白血病的 PR1 leukemia peptide vaccine；以及以 PANVAC™-VF 用於治療轉移性胰臟癌的臨床試驗等等。台灣所參與的多國多中心的癌症治療疫苗之臨床試驗，則有仍在持續進行中的用於治療非小細胞肺癌和乳癌臨床試驗的 Stimuvax 疫苗。

結語

癌症治療疫苗經由癌細胞的抗原呈現、抗原處理、免疫系統活化、以及破壞殺死癌細胞等作用，調節並加強人體自身免疫防禦機制，以達到治療癌症的目的，未來將提供吾人除了開刀、化療和放射線療法以外，另類癌症免疫療法的方式。

參考資料

1. Axel Hoos, Giorgio Parmiani, Kristen Hege, et al. A Clinical Development Paradigm for Cancer Vaccines and Related Biologics. *J Immunother* 2007; 30 (1):1-15.
2. U.S. National Institutes of Health, National Cancer Institute. Treating and Preventing Cancer with Vaccines. (2011-04-08)
3. FDA Guidance for Industry: Clinical Considerations for Therapeutic Cancer Vaccines. Draft guidance. Dated Sep. 2009.

4. FDA Guidance for Industry: Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics. Dated May 2007.
5. Provenge – Questions and Answers.
<http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/CellularGeneTherapyProducts/ApprovedProducts/ucm210037.htm> (2011-04-08)
6. <http://www.clinicaltrials.gov> (2011-04-08)
7. [台灣藥品臨床試驗資訊網](#) (2011-04-08)