

國內外新知

樹狀乳突細胞與腎臟癌細胞 融合而合成疫苗，可有效控制 轉移性腎臟細胞癌病情

編輯部

近年有關癌症免疫方面和癌症反應的細胞毒殺性T淋巴球 (tumor-reactive cytotoxic T lymphocyte) 的研究顯示，似乎可以緩解癌症病情。在動物試驗上，以融合抗原顯現細胞與癌細胞製成的疫苗，會排斥移植的腫瘤。其原理是以細胞融合技術將癌症抗原表現在抗原顯現細胞 (antigen-presenting cells, APCs) 表面的 major histocompatibility complex (MHC) 上，刺激T淋巴球，引發一連串的免疫反應，進而攻擊並消滅癌症細胞。而最適宜的抗原顯現細胞即是樹狀乳突細胞 (dendritic cells)，它可以從周邊血液獲得，也可以將抗原穩定表現，激活細胞毒殺性T淋巴球。轉移性腎臟細胞癌以傳統的化學療法、荷爾蒙療法，療效不到10%，就是加上interferon或interleukin-2的輔助療法，效果仍是不佳。

德國的一群學者，利用此細胞融合技術，將病人本身的腎臟癌細胞與正常捐贈者的樹狀乳突細胞融合，新

的細胞並能表現出癌細胞抗原，以製成疫苗，用以治療轉移性腎臟細胞癌 (metastatic renal cell carcinoma) 病患者。若病患有腦轉移或其他癌症，則與以排除。所有的患者都要有正常的細胞免疫反應，其轉移病灶要可以測量大小，其ECOG分數小於3，並預估存活期大於3個月。臨床反應依世界衛生組織的定義，分為：完全緩解 (沒有轉移病灶被偵測出，持續最少3個月以上)，部分緩解 (所有轉移的病灶體積減少50%以上，期限最少3個月)，穩定狀況 (最少6週以上，病灶體積變化少於25%，且無新的轉移病灶發生)。轉移病灶的追蹤檢查包括，電腦斷層掃瞄、超音波檢查，和骨頭掃瞄等。

所有17個合乎條件的患者在施打疫苗前，都手術切除其腎臟病灶，其中6個患者並有切除轉移病灶，1個患者另接受化學治療。轉移的部位有肺臟、肝臟、骨頭、淋巴腺、胰臟、軟組織、或是鄰近局部復發等。在製

作每一批疫苗時，樹狀乳突細胞均來自不同的捐贈者，所以病患與他接受的每一次疫苗的 HLA-ABC 型都不同，藉以加強免疫反應。捐贈者的血液以 Ficoll-Hypaque 方法抽取出白血球，將細胞置於塑膠培養盤中，於攝氏 37 度之下反應 4 小時，樹狀乳突細胞會黏附於器皿的表面上。取黏附於器皿的單核球，再經特殊培養液培養 7 日，即可進行細胞融合。癌細胞取自腎臟或轉移的病灶，必須於手術後 12 小時內得到樣本，並處理之。此疫苗相隔 6 週施打兩次，至第 12 週再重新臨床評估腫瘤情況，若病情沒有惡化，則每 3 個月追加一劑疫苗。平均為 13 個月，其間沒有發生嚴重的副作用，僅有 3 個患者有發燒現象，於追蹤期間的血液檢查也都正常。

以病人自己的癌細胞，經紫外線照射後(造成癌細胞死亡)，予以皮下注射，再觀察患者的遲發免疫反應(delayed type hypersensitivity, DTH)。在注射疫苗前，所有患者此反應皆成陰性反應。注射疫苗 12 週後，11 個患者有陽性反應，其中的 7 個患者其轉移病灶減小或消失。某患者皮膚切片顯示，注射疫苗前皮下有癌細胞和中等程度的淋巴球浸潤；注射疫苗後，在 DTH 反應部位可觀察到 CD8⁺ 淋巴球聚集。從注射疫苗後病患的周邊血液中，對 Muc 1 抗原(癌細胞抗原)，也觀察到有強烈的細胞毒殺性 T 淋巴球活性。

有 4 個患者完全緩解，所有轉移

的病灶都消失無蹤；2 個患者部分緩解，所有轉移病灶的體積減少達 50% 以上；另外 1 個患者，其鄰近轉移病灶大幅消失，然而骨轉移病灶卻擴大，整體轉移病灶是較注射疫苗前為小故有 41%(7/17) 的病患對此融合疫苗有良好反應，有 3 個患者追蹤期間至少一年以上，仍無復發跡象。尚有 2 個患者其轉移病灶維持穩定狀況。其餘 4 個患者的病灶擴大，另外 4 個患者則死於此癌症。大體而言，病灶體積愈大，疫苗之反應愈差。此數據顯示，此專門量身打造的免疫治療方式，在治療人類轉移性腎臟細胞癌是安全有療效的。運用樹狀乳突細胞為載體，較之以往以 B 細胞為載體的疫苗，療效為佳。

[譯者評]傳統的疫苗是指以減毒或死的病原菌，或以病原菌的部分結構做成疫苗，刺激人體自身免疫系統以預防傳染病的發生，進而防止疾病的流行。近年來，疫苗的發展有長足進步，運用新的分子生物學技術，開發出新疫苗。不但用以預防傳染病，並嘗試用以治療其他疾病，例如白血病、腫瘤、氣喘、類風濕性關節炎等。這種以預防為目的的疫苗稱為預防性疫苗，另外有一種用治療用途為目的的疫苗則稱為治療性疫苗。於此，疫苗觀念有兩大突破，一是疫苗不僅只限於預防疾病之用途，更擴展至治療疾病，輔助傳統治療性藥物；其二為疫苗不僅只局限於傳染病之用，現在可應用至其他疾病的醫療

上。在某些疫苗可能要特別量身定做，方能發揮最大療效，不再是如傳統的大量製造。

有關治療性的疫苗，此為首先有良好療效者，可以預期此技術將推廣至其他癌症、或其他疾病的治療上，甚至會改變現有的某些疾病治療方式。愛滋病的醫療即是一例，目前有關愛滋病疫苗的發展就有分為預防性與治療性，兩大方向研究。大部份研究者所使用的載體，多為其他病毒或

細菌，這報告指出樹狀乳突細胞或許可是另一種選擇。[胡伯賢摘評]

參考文獻

1. Kugler A, Stuhler G, Walden P, et al: Regression of human metastatic renal cell carcinoma after vaccination with tumor cell-dendritic cell hybrids. *Nature Med* 2000; 6: 332-6.
2. Kufe DW: Smallpox, polio and now a cancer vaccine? *Nature Med* 2000; 6: 252-3.
3. Liu MA: Vaccine developments. *Nature Med Vaccine Suppl* 1998; 4: 515-9.