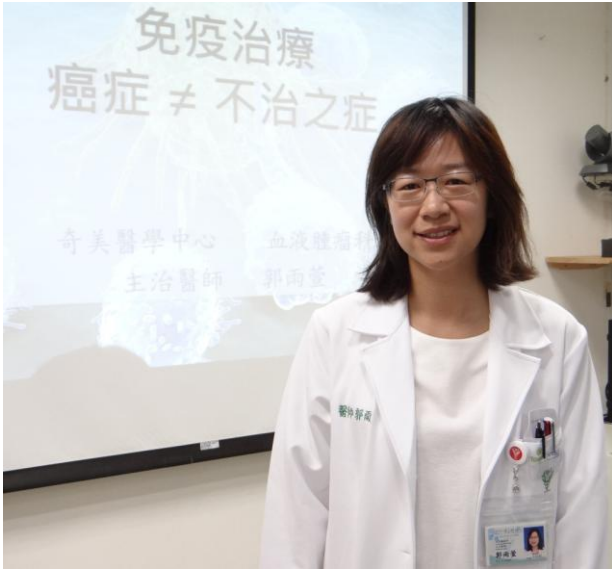


癌症治療新起步-免疫療法 可合併傳統治療

~免疫療法現臨床運用最廣泛有肺癌、黑色素瘤、淋巴瘤、頭頸癌及泌尿癌



血液腫瘤科主治醫師郭雨萱及其講題

奇美醫學中心血液腫瘤科主治醫師 郭雨萱
一直以來，只要說到癌症，幾乎所有人就是聯想到『不治之症』四個字。而癌症也的確是國人近年來的死因第一位，幾乎每四個國人就有一個死於癌症。以往的治療，除了手術外，就是傳統的化學治療及放射治療，過去二十年來，標靶藥物的積極研發也讓癌症的治療更添生力軍。

然而最終，狡猾的癌細胞終究會產生抗藥性而繼續長大。2013 年，科學界權威雜誌 **Science** 以及 **Time** 雜誌，均將免疫治療列為全世界最具突破性的發現。癌症的治療在 2013 年因為免疫治療的加入，宣告開啟一個新世代。

一般都知道，人體體內的免疫系統可以抵抗外來的病毒、細菌及寄生蟲，而癌症的產生與免疫力息息相關，但是究竟為何人體內的免疫系統無法殺死癌細胞一直是科學界想要解決的一大謎題。

過去科學界主要努力的方法包括想辦法增強免疫力或是想辦法訓練人體內的免疫系統辨識癌細胞，然而近幾年科學家才發現，原來人體內的免疫系統不能殺死癌症的原因不是因為不夠強或是無法辨識癌細胞，而是因為人體內的免疫細胞私下偷偷與癌細胞握手言和了。

在免疫機制正常運作的狀態下，人類的身體會將外來物如病毒、細菌或寄生蟲等判定為「異物」，而稱做 T 細胞的免疫細胞則會展開攻擊這些異物。但是人體免疫系統

有所謂的免疫檢查點蛋白，扮演「踩煞車」的作用，避免身體對抗細菌、病毒等，發生過度的免疫反應，避免除了攻擊異常細胞外，而傷及人體的正常細胞。

腫瘤細胞可強占這些免疫檢查點蛋白，利用它們壓抑人的免疫反應，降低免疫系統作戰能力，今天記者會主要介紹的主題-免疫檢查點抑制劑 (checkpoint inhibitor)就是針對這個機制的抗體。

目前研發中的免疫檢查點抑制劑非常的多，然而台灣目前已經上市且廣泛使用的為殺手 T 淋巴細胞變性 4 (cytotoxic T-lymphocyte protein 4，以下簡稱 CTLA-4) 抗體以及程序性細胞死亡蛋白 1 (programmed cell-death protein 1，以下簡稱 PD-1) 抗體；這種抗體可以打破腫瘤與免疫系統之間握手言和的約定，讓 T 細胞恢復功能去攻擊腫瘤細胞。

目前臨床上運用最廣泛的有肺癌、黑色素瘤、淋巴瘤、頭頸癌以及泌尿癌。然而實際上，目前進行中的臨床試驗初步報告看來，幾乎所有的腫瘤都有看到療效。以肺癌為例，在經過起碼第一線的化學治療失效後，和標準化學治療相比，免疫療法的整體存活時間較長，更重要的是，在看到療效的那群病人中，有近 6 成的病人療效很持久，不像傳統化學治療一樣很快產生抗藥性。

去(105)年歐洲癌症年會上更發表了針對初診斷晚期肺癌的最新臨床研究，在腫瘤標記程序性細胞死亡蛋白-配體 1 (Programmed cell death 1 ligand 1，以下簡稱 PD-L1) 大於 50% 的晚期肺癌病人，當被判定為肺癌末期且立即給予免疫療法，相較於使用化療病人，腫瘤縮小比例可高達 7 到 8 成。治療 1 年後，無疾病惡化平均存活率可到 48%，遠高於傳統化療的 15%，且 1 年整體存活期高達 70%，比起化療的 54% 有明顯進展。



郭雨萱醫師表示：免疫療法可合併傳統治療是癌症治療新起步，現在臨床運用最廣泛有肺癌、黑色素瘤、淋巴瘤、頭頸癌及泌尿道癌。

接著以頭頸癌為例，在採用過標準第一線化學治療後無效的病人，使用免疫治療的存活時間也長於傳統第二線化學治療，而且療效更為持久。目前在大部份的臨床試驗都可以看到，似乎腫瘤標記 PD-L1 比例越高的病人，對於免疫治療的效果越佳，但是即便沒有腫瘤標記 PD-L1 的病人，仍有一部分對治療是有效的。換句話說，免疫治療是一種精準治療，然而目前我們還沒有找到最精準的腫瘤標記。

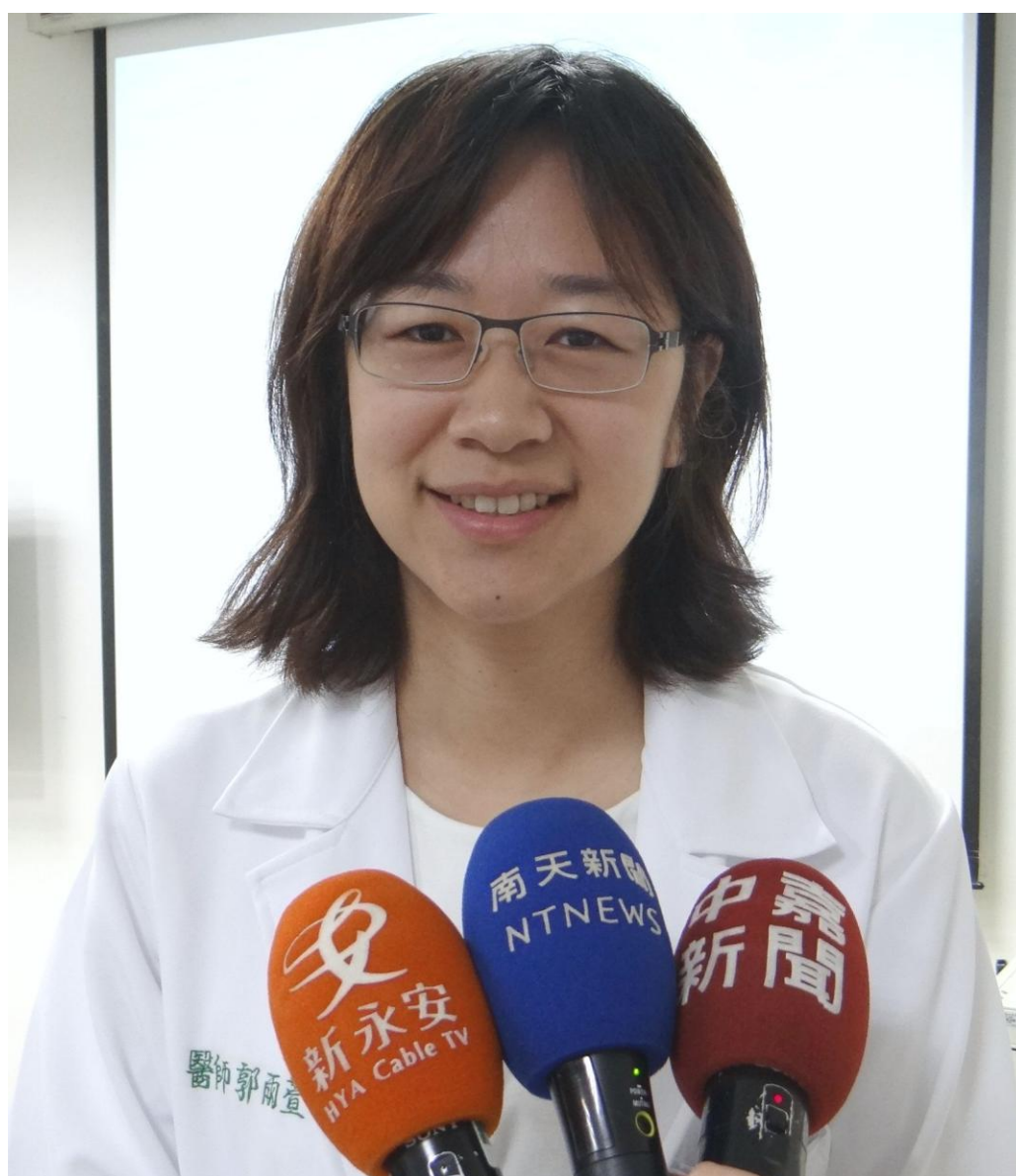
雖然免疫治療看起來會是未來癌症治療的主力，然而他也不是全然都是優點而無缺點。首先以副作用來看，免疫治療不是沒有副作用，但是相較之下常常是發生的較晚，而且與引發自身免疫相關，如腹瀉、內分泌系統失常及間質性肺炎等等。相較於傳統化學治療的副作用如掉髮、噁心嘔吐、身體虛弱及血球低下等常常是立即性的，而且讓病人的生活品質低下。

其次是並非所有病人都適合免疫治療，比方說以肺癌為例，表皮細胞生長因子接受器(epidermal growth factor receptor，以下簡稱 EGFR)或間變性淋巴瘤激酶(Anaplastic lymphoma kinase，以下簡稱 ALK)突變的病人，其主力治療仍應以標靶治療為主，而非免疫治療，又比方一些自體免疫疾病或是需要長期使用大量類固醇的病人，也不適合使用免疫療法。最後，目前免疫治療仍是相當昂貴的治療，健保也尚未給付，對大部份病人來說仍是一大負擔。

從 2011 年，第一個 CTLA-4 抗體通過美國食品藥物管理局(Food and Drug Administration，以下簡稱 FDA)核准使用在黑色素瘤，然後第一個 PD-1 抗體在 2014 年拿到美國 FDA 適應症，至今不過短短數年，免疫治療已經蓬勃發展，且在不同領域的腫瘤均取得突破性成果。

免疫治療仍屬於起步階段，反應率(是以用腫瘤大小變化當作其評估治療指標。臨床試驗中，反應率通常是指完全緩解 (complete response) 和部分緩解 (partial response) 的比率，反應率越高暗示著治療效果越好)，在黑色素細胞瘤方面約 50%、淋巴瘤 50%、肺癌 20%、肝癌 20%、乳癌 10%，雖然已經贏過目前傳統治療，卻仍不夠讓人滿意。

目前的臨床試驗已經朝向免疫治療合併放射治療、化學治療或是多種免疫治療合併在一起的方向前進，另外，找尋精準的腫瘤標記來優化個人化治療也是未來研究的主軸之一。在免疫治療這個生力軍加入癌症治療後，相信接下來的十年，癌症的治療會突飛猛進，治癒癌症也將不會再是個空的口號。



血液腫瘤科主治醫師郭雨萱記者會後接受媒體專訪