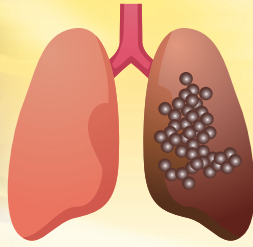


胸腔內科

- 學經歷 • 國防醫學院醫學系
高雄榮總內科部住院醫師
高雄榮總胸腔內科總醫師
高雄榮總胸腔內科主治醫師

- 專 長 • 內科醫學 | 胸腔醫學



主治醫師 許淳翔

肺癌的免疫治療 癌症與免疫系統之間的攻防

根據國健署公布的男女的癌症死亡率，近幾年第一名都是肺癌。一半以上在診斷時已經是晚期，無法接受手術根除性治療，依賴全身性的療法（systemic therapy）。過去，晚期非小細胞肺癌全身性治療只有化學治療或標靶治療，而目前多了免疫治療選擇。

免疫系統在幫助人類抵禦癌症及對抗感染性疾方面，扮演關鍵性角色。免疫系統具有辨識和消滅癌細胞的能力，有別於傳統的化學治療及標靶治療直接攻擊腫瘤，免疫療法可操縱免疫系統以抵禦癌症。透過「免疫監測」（immuno-surveillance）過程，辨識並消滅癌細胞。而癌細胞則透過「免疫編輯」（immuno-editing）過程，對免疫系統媒介的消滅作用產生抗藥性。腫瘤可呈現變異抗原、釋出免疫抑制分子、正向調控「免疫檢查點」（immune checkpoint），以及召集免疫抑制細胞等策略，避開免疫系統的攻擊。因此，免疫療法的機制，即針對腫瘤抑制免疫細胞的路徑進行阻斷，例如：免疫檢查點抑制劑（immune checkpoint inhibitor）。

「免疫檢查點」，分布在免疫細胞上的一些蛋白分子，是免疫系統中，負責抑制免疫信號，避免因免疫過度活化，造成過度損害。癌細胞有別於一般病原菌，會透過「免疫查核點」壓制 T 細胞的毒殺信號，保護自己免受攻擊。所以能針對癌細胞的免疫檢查點的抑制劑，把這種「抑制訊號」攔截，使免疫 T 細胞可以辨識出癌細胞，便能達到免疫反應毒殺癌細胞的效果。

第一個獲得核准的免疫檢查點抑制劑是抗 CTLA-4 單株抗體 Anti-CTLA-4（

Ipilimumab），可延長轉移性黑色素瘤患者存活時間。另一類免疫檢查點抑制劑抗 PD-1 與抗 PD-L1 單株抗體，在肺癌的治療也有長足的進展。同時給予 Anti-CTLA-4 及 anti-PD-1（anti-PD-L1）被證實可增加肺癌的治療效果。目前研究中的複合免疫療法，如同時給予直接攻擊腫瘤的化療或標靶治療，可能也會讓免疫療法更有效。

目前衛生署核准上市且取得晚期非小細胞肺癌治療適應症的三種免疫檢查點抑制劑，在沒有篩選過的晚期非小細胞肺癌病人，單獨治療的反應率大概都只有 20% 左右，不過治療有效的病人大部分可以長期存活。因此，若能發展生物標記來篩選合適的病人，有研究指出，治療前檢測病患癌細胞的「PD-L1」表現量，若「PD-L1」的比例愈高，則治療效果可能愈好，就有機會提高治療的反應率；現階段已有多個臨床試驗進行中。

與多數的癌症治療一樣，免疫療法也有副作用：可能會引起免疫相關的不良反應（immune-related adverse event, irAE）。所幸多數不良反應可經由停藥和適度類固醇得到改善，早期發現並治療有助於降低衝擊。免疫治療的費用是一大考量。目前衛生署核准適應症建議持續施打兩年，健保尚未給付，花費約數百萬元。

總而言之，未來若是把瞄準腫瘤的的標準治療，與提高病患免疫細胞辨識力的免疫療法結合起來，或許可以達到腫瘤的長期控制，甚至力求治癒。