

2016 / 06 / 24

林口長庚醫院成立「免疫腫瘤學卓越中心」免疫腫瘤治療新領域！病人無須承受化療副作用，且有機會長期存活！

林口長庚免疫腫瘤學卓越中心主任 張文震

癌症嚴重危害國人健康，根據衛福部最新的資料顯示，平均每11.5分鐘就有1人死於癌症。對於無法手術切除的晚期癌症，傳統治療效果有限，患者的5年存活率不到一成。

2014年衛福部核准了台灣第一個免疫檢查點抑制劑抗CTLA-4，必治妥施貴寶藥廠的益伏。而今年初，衛福部新核准了默沙東藥廠的免疫檢查點抑制劑抗PD-1新藥吉舒達，以及小野公司的保疾伏上市，正式宣告了癌症免疫腫瘤學治療的新時代來臨。

過去一百年來，癌症免疫治療並不是一個效果顯著的主要治療，然而免疫檢查點抑制劑的研發，為癌症免疫治療帶來新希望，被最具權威的科學雜誌推崇為2013年度科學的重大突破。這三個藥物的研發者也獲頒包括唐獎在內的許多大獎。

所謂的癌症免疫治療，涵蓋了相當廣泛的抗癌機轉和治療領域。目前已投入的臨床治療當中，包含了抗體依賴性細胞毒殺作用、細胞素、癌症疫苗及免疫檢查點抑制劑等幾類免疫治療。免疫治療雖然機轉不一，但最終的目的皆在於活化病患自身的免疫力，以達到毒殺腫瘤細胞的效果，而免疫檢查點抑制劑是這當中最有效的治療方式。

在正常的情况下，身體的免疫T淋巴球除辨識癌細胞的特殊抗原外，還需要另一個分子來活化T淋巴球的功能（正向訊息分子），或抑制T淋巴球過度活化（負向訊息分子）；就好比駕駛一台汽車，需要插入鑰匙（T淋巴球辨識抗原）、踩油門（正向訊息）及適時的煞車（負向訊息），任何一步驟錯誤都會導致免疫失控。

近20年來的研究發現，癌細胞會利用負向訊息分子如CTLA-4及PD-1來躲避免疫T淋巴球的攻擊。因此阻斷這些「免疫煞車器」便可以重新活化免疫系統，進而摧毀癌細胞。

根據一項大型臨床研究結果，收案4846位罹患晚期黑色素癌的病人，在接受益伏藥物治療之後，有21%的病人存活超過3年，有的甚至長達10年。這樣長期的療效相當令人振奮。而針對抗PD-1的黑色素癌治療，也發現腫瘤反應率比傳統化療提高5倍，長期存活率也提升到30%~40%，療效更優於益伏。

除了目前已知的免疫治療作用機轉，免疫檢查點抑制劑搭配其他免疫治療藥物、傳統化學治療藥物或放射線治療效果可能會更好，但副作用也較大，相關研究目前正在如火如荼展開。

美國某知名91歲高齡男子，在去年發現肝臟的黑色素癌轉移到大腦，經過了放射線和抗PD-1藥物治療，本來是預後極差的黑色素癌，4個月後腦部的腫瘤竟然全都消失；美國的媒體曾大量報導這則抗癌新聞。本院第一位接受免疫檢查點抑制劑的患者羅先生，治療至今已3年了，這顯示國人也會受惠於此種新型免疫治療。

在肺癌第二線治療方面，抗PD-1藥物比第二線標準化療藥效更好，減少27%因肺癌導致死亡的機會，追蹤至目前為止，2年存活率抗PD-1組為化療組的3倍(23%比8%)，成效卓越。今年美國臨床腫瘤年會研究人員發表第一線合併使用抗PD-1藥物與化療藥物治療肺癌的小規模臨床試驗結果，達到相當不錯的成效。至於比較合併療法與單用化療的第三期試驗結果則尚未出爐。

此外，免疫檢查點抑制劑在美國也被核准用於晚期腎細胞癌及淋巴癌，目前也有相當多的臨床試驗針對各種不同部位之腫瘤進行研究；截至目前為止全球共有180個正在進行中的免疫

檢查點抑制劑相關研究。這類免疫檢查點抑制劑還有多少治療潛力，是未來幾年內熱門的研究方向。

免疫檢查點抑制劑的治療會重新活化免疫反應，在這過程中，也可能導致免疫反應過度活化，造成免疫風暴、攻擊正常的自體組織和器官。輕微的反應可能造成皮膚紅疹、腹瀉、內分泌功能失調，但嚴重的會有肺炎、腸炎、肝炎等，甚至可能致命。合併使用「抗PD-1」與「抗CTLA-4」藥物，療效可能更好，但發生的副作用也會更高，必須非常謹慎。此外，免疫檢查點抑制劑與化療藥物、標靶藥物、放射線等合併使用時，副作用也會增加。

人體的免疫機制十分複雜，病人的副作用反應也可能同時牽涉到腫瘤科、胸腔科、風濕免疫科、胃腸科、內分泌科、心臟科、皮膚科、神經科等的問題。這些反應與過去化學治療藥物、分子標靶藥物完全不同，患者與照護團隊都要謹慎處理，詳細衛教，早期察覺回診處理，適時地介入，嚴重需跨領域團隊介入及使用特殊抗免疫藥物治療。

本院曾有一位患者殷先生在施打免疫檢查點抑制劑後抱怨雙腿無力，經仔細檢查並與神經內科及內分泌科共同會診後，發現是多發性神經炎及腦下垂體炎併發甲狀腺功能低下及性腺功能低下，經類固醇及賀爾蒙治療後患者隔天即恢復力氣並下床走動。另一位楊先生在門診自述較虛弱且與衛教手冊所描述的副作用相同，使我們得以迅速查出他發生了免疫相關的甲狀腺功能低下，經補充甲狀腺素以後就恢復正常。

有鑑於此，本院於去年底成立癌症中心免疫腫瘤跨科團隊，定期開會討論個案，以推廣院內使用免疫檢查點抑制劑治療病人，管控安全有效地使用免疫檢查點抑制劑，增進良好的醫病關係。

今年更成立免疫腫瘤學卓越中心，提供整合的癌症免疫治療照護，除了有舒適隱密的就診環境之外，醫護團隊人員還要定期接受安全教育訓練，並仔細教導病患及家屬相關注意事項，專責護理師也將全程追蹤病患的治療過程。

過去對癌症治療，我們追求的是治療反應率或是無疾病存活期及總生存期延長，但是現在的免疫腫瘤治療即將翻轉過去的經驗，靠著免疫腫瘤學卓越中心多團隊的專業照護，病人不需要承受傳統化療帶來的如噁心、嘔吐、掉頭髮等副作用，而且有一定比例的病人有機會可以長期存活。也許不久的將來，癌症的治療就像是一種慢性疾病，甚至可以被「治癒」！