

癌症免疫藥物治療概論

彭夢婷¹、王正旭^{3,4}、許樂仁^{5,6}、張文震^{1,2}

¹ 林口長庚醫院腫瘤科，桃園，台灣

² 林口長庚醫院免疫腫瘤學卓越中心，桃園，台灣

³ 基隆長庚醫院血液腫瘤科，基隆，台灣

⁴ 財團法人中華民國癌症希望基金會，台北，台灣

⁵ 社團法人分子醫學會，台北，台灣

⁶ 生物醫學編輯部，台北，台灣

壹、免疫系統

免疫系統是人體抵禦病原菌侵犯最重要的防線，這個系統由免疫器官、免疫細胞，以及免疫分子組成。免疫系統廣布全身，錯綜複雜，目前仍有許多「謎」未解，對人體健康扮演著舉足輕重的角色。

免疫廣義地說包括先天性免疫 (Innate immunity) 和適應性免疫 (Adaptive immunity)，前者是指吞噬細胞 (Phagocyte)、細胞激素 (Cytokine) 及補體 (Complement) 等，後者是指淋巴細胞 (Lymphocyte)。這二者之間的差別在於特異性及記憶性。所謂適應性免疫系統能針對某特定抗原，產生具抗原特異性的免疫力，並且具有記憶作用，對於同樣的抗原，第二次反應會比第一次反應快且強。而先天性免疫力，對於同樣的抗原每次的反應程度都一樣。先天性免疫和適應性免疫之間會互相影響，連接兩者的橋樑就是抗原呈現細胞 (Antigen presenting cell, APC)，例如：樹突狀細胞 (Dendritic cell, DC) 或是巨噬細胞

(Macrophage, MΦ)，抗原呈現細胞透過表面的「類鐸受體」 (Toll-like receptor, TLR) 辨識抗原的種類，在呈現抗原活化 T 輔助細胞 (T helper cell)，啟動不同的細胞激素基因，調控 T 輔助細胞活化的方向，決定後續的適應性免疫反應是往細胞性免疫 (cellular immunity) 以細胞毒殺性 T 淋巴細胞 (Cytotoxic T lymphocyte, CTL) 為主，或是由 B 淋巴細胞產生抗體的體液性免疫 (humoral immunity)。

許多疾病的發生都與免疫系統有關，就像一個天平，產生的免疫力太強或太弱對身體都不好，免疫系統反應過強，會在人體內產生發炎反應，大致分成兩種，一種是對外來非病原性抗原如花粉、塵蟎等進行攻擊，稱為過敏；另一種則是對自己體內細胞的抗原進行攻擊，稱為自體免疫疾病，像是紅斑性狼瘡、類風濕性關節炎、僵直性脊椎炎等疾病都屬此類。而免疫系統機能不足也分成兩種：對於外來病原無法清除，就會反覆發生伺機性感染；另一種情形則是免疫系統無法辨識並清除體內突變的異常細胞，就會產生癌症。

通訊作者：張文震 主任

電話：(03) 328-1200

地址：333 桃園市龜山區復興街 5 號 林口長庚紀念醫院 腫瘤科

E-mail：wen1902@hotmail.com

表格一、免疫系統的架構

免疫器官
骨髓是造血器官，是紅血球、白血球、單核細胞、巨噬細胞以及淋巴細胞發源地，B 淋巴細胞 (簡稱 B 細胞) 在骨髓中分化成熟。
胸腺是 T 淋巴細胞 (簡稱 T 細胞) 分化成熟的場所，骨髓中未成熟的 T 細胞經血流進入胸腺，在此分化成為可辨識自我與非我的成熟 T 細胞。
脾臟，含有大量 T 細胞和 B 細胞、漿細胞
淋巴結是淋巴細胞定居和增殖場所，分佈在兩側頸部、腋下、腹股溝及腸道等處。淋巴結主掌「過濾」的工作，即將不正常的細胞或病菌在此過濾消滅。
免疫細胞
淋巴細胞、單核吞噬細胞、樹突狀細胞、中性粒細胞、嗜鹼粒細胞、嗜酸粒細胞、肥大細胞。 淋巴細胞除 T 細胞和 B 細胞外，還包括天然殺手 (Natural Killer; NK) 細胞。 S 抗原呈現細胞 (antigen presenting cells; APC)：包括有單核吞噬細胞、樹突狀細胞、中性粒細胞或已活化的 B 細胞，抗原要經過處理後才能刺激 T 細胞活化增殖來消滅病原。
免疫分子
補體、免疫球蛋白 (抗體)、干擾素、介白素、腫瘤壞死因子等細胞因子

負責適應性免疫反應的淋巴細胞有兩類：

T 淋巴細胞 (T 細胞)

T 淋巴細胞依照功能可分為兩大類：

- 輔助性 T 細胞：輔助性 T 細胞 (T helper cell; CD4+ T cell)，主要的功能是從抗原呈現細胞接受抗原最具分子特色的片段，並依照抗原呈現細胞呈現的受體訊號與分泌的細胞素，活化啟動不同免疫反應。
- 毒殺性 T 細胞：毒殺性 T 細胞 (Cytotoxic T cell; CD8+ T cell)，主要扮演細胞免疫反應的主角，藉由與癌細胞等病原接觸，抗原辨識無誤之後，就會注入酵素引發癌細胞的凋亡。

B 淋巴細胞 (B 細胞)

- B 細胞在免疫系統中，一旦被輔助性 T 細胞活化，就會製造對應特定抗原的抗體，在第一次接觸抗原時，製造出的抗體是專一性較低的 IgM，免疫系統會選出對抗原選擇性最好的 B 細胞，更加精進抗體的專一性，當第二次同樣的抗原出現體內時，就會出現專一性的抗體 IgG，可以更快更有效的中和抗原，並啟動其它的免疫細胞。

貳、癌症免疫治療

當正常的細胞，發生癌變時，在正常的情況下，免疫系統應該會被主動活化，辨識並消滅癌細胞。然而，為什麼仍有無法以自身免疫力消滅癌細胞，而罹患癌症的情形呢？近二十年來透過免疫學的進展，開始了解癌細胞逃避免疫系統的手段，也進一步找到更多治療方法。

簡言之，免疫治療即是透過調控人體的免疫系統，來治療疾病，癌症免疫治療可透過以下的方式達成：

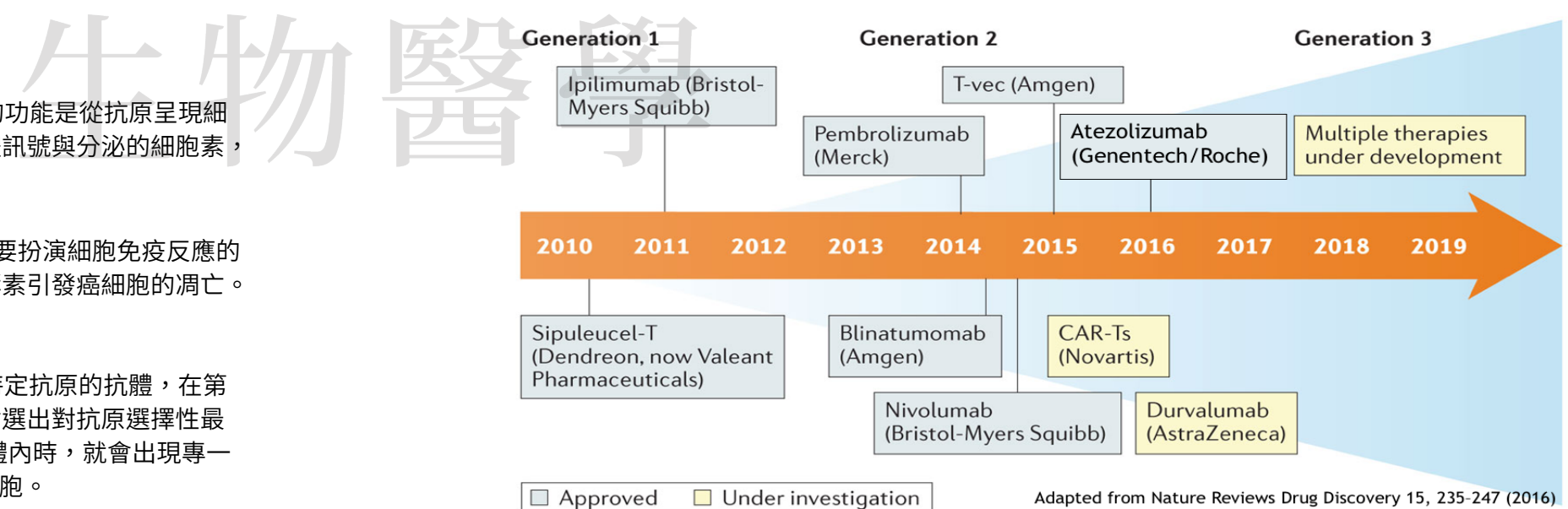
1. 刺激活化免疫系統，讓免疫細胞可以更有效、更聰明的去消滅癌細胞
2. 提供免疫系統特定免疫分子，例如：細胞介白素 (Interleukin) 等細胞因子或單株抗體，以對抗癌細胞

時至今日，主要被應用在臨床上治療癌症免疫治療，可分為下列幾種：

- 單株抗體：透過人工製造，針對特定癌細

胞獨特抗原的單株抗體，在臨床上已經被廣泛應用，例如：乳癌 (抗 Her2 抗體 赫賽平)、淋巴瘤 (抗 CD20 抗體 莫須隆) 等，藉由抗體抗原免疫反應來活化免疫系統，治療癌症。目前也有一種最新的雙特異性單株抗體 (Bispecific monoclonal antibody)，可以同時認得癌細胞抗原和 T 淋巴細胞，直接拉近兩者的距離，讓細胞毒性 T 細胞直接消滅癌細胞，例如用於治療急性淋巴性白血病 (ALL) 的 Blinatumomab。

- 免疫檢查點抑制劑：這類的藥物是透過阻斷癌細胞或腫瘤微環境 (Tumor microenvironment) 中的腫瘤相關 T 調節細胞 (Tumor-associated regulatory T cell) 所表現的抑制性免疫分子，重新恢復細胞毒殺 T 細胞的正常作用，讓免疫細胞可以有效消滅癌細胞，例如：抗 PD-1、PDL-1 或 CTLA-4 抗體。
- 細胞治療：利用體外培養活化後或基因轉殖的自體抗原呈現細胞或是 T 細胞，例如 CAR-T 細胞 (chimeric antigen receptor-T



cell) ，注射回體內以活化免疫系統對抗癌症的方式，但此類治療方式全世界尚未上市，國內也沒有相關法規標準來管理體外人體細胞的基因轉殖或細胞治療。

- **溶瘤病毒**：它利用天然的或者是經過基因修飾的病毒製成，這類病毒可以在腫瘤細胞內選擇性地複製，並殺死癌症細胞。其抗腫瘤活性是通過兩個機制來完成：一是在腫瘤細胞內選擇性複製，導致腫瘤細胞直接裂解，另一個是誘導全身的抗腫瘤免疫反應。例如：治療黑色素瘤的人類疱疹病毒 (T-vec)。
- **其他非特异性免疫療法**：以刺激增強所有免疫細胞的反應，來協助免疫細胞打擊癌細胞，例如注射高劑量介白素-2治療黑色素細胞瘤或腎細胞癌、膀胱灌注卡介苗 (BCG)治療膀胱癌或是使用免疫調節劑 Thalidomide 類藥物治療多發性骨髓瘤等等，但這類療法因為非特异性活化免疫系統，因此伴隨產生

較大的副作用或是療效較無法持久。

參、癌症免疫治療發展史

其實，免疫治療的理論起源極早。用細菌、病毒等製成的疫苗，可使人或其他生物產生特异性免疫。而疫苗接種，便是利用「抗原抗體反應」，刺激免疫系統、以達致預防治療效果。

18 世紀，史上第一劑疫苗誕生，是對抗天花的牛痘疫苗。19 世紀法國生物學家巴斯德 (Louis Pasteur) 發展預防疾病的疫苗，便是利用減毒後的傳染病微生物，發展為減毒疫苗，製造抗炭疽病及抗狂犬病毒疫苗。

20 世紀末，科學家發現人類乳突病毒 (HPV) 與子宮頸癌的關聯，預防子宮頸癌的疫苗因此問世，這也是一種預防性的癌症免疫治療。

癌症免疫治療的開始

前面所提到疫苗發展有關的免疫治療主要都是引發體液性免疫反應，但在身體中如何引發可以對抗腫瘤的細胞性免疫，一直都是免疫學的『聖杯』之一。最早有文獻記載，成功引發能對抗腫瘤細胞性免疫，是 1891 年，美國外科醫師科禮 (William Coley) 曾用加熱殺死的化膿性鏈球菌 (Streptococcus pyogenes) 及沙雷氏菌 (Serratia marcescens) 混合液治療腫瘤開啟試驗。他在臨床上發現，切除腫瘤後的病人，如果術後曾發生嚴重感染，反倒會讓無法完全切除的部分腫瘤縮小甚至消失，所以大膽提出假設，細菌感染可能引發免疫反應、提昇免疫力，因而能對抗腫瘤。所以他以處理後的死菌—「科禮毒素 (Coley 's toxin)」注射到病人體內，活化免疫系統，消滅腫瘤，也發表過成功案例。從現代免疫學的角度來看，柯里毒素中的細菌細胞壁帶有的脂多糖 (Lipopolysaccharide) 是超級抗原，會與樹突狀細胞的類鐸受體 4 結合，而產生大量腫瘤壞死因子 (Tumor necrosis factor α , TNF α) 或是細胞介白素 12(IL-12)，不過在放療、化療方興未艾的年代，癌症的免疫治療當時並未獲得認可及重視。

不過科學界陸續發現免疫系統中有效的成分，例如介白素 2(IL-2)，是 T 細胞的重要活化因子，此可增強細胞毒性 T 細胞的生長、活動，殺死癌細胞。可影響癌細胞的分化，延緩癌細胞生長的干擾素 (interferon) ，也是過去使用的免疫腫瘤藥物，不過因副作用較大，並未廣泛使用。美國國家癌症研究院羅森柏格 (Steven

Rosenberg) 醫師，利用基因工程改造的 T 細胞搭配介白素 2 號治療癌症。此後陸續的相關研究，一步步擴增癌症免疫治療的研究版圖，成為矚目的醫學進展焦點。

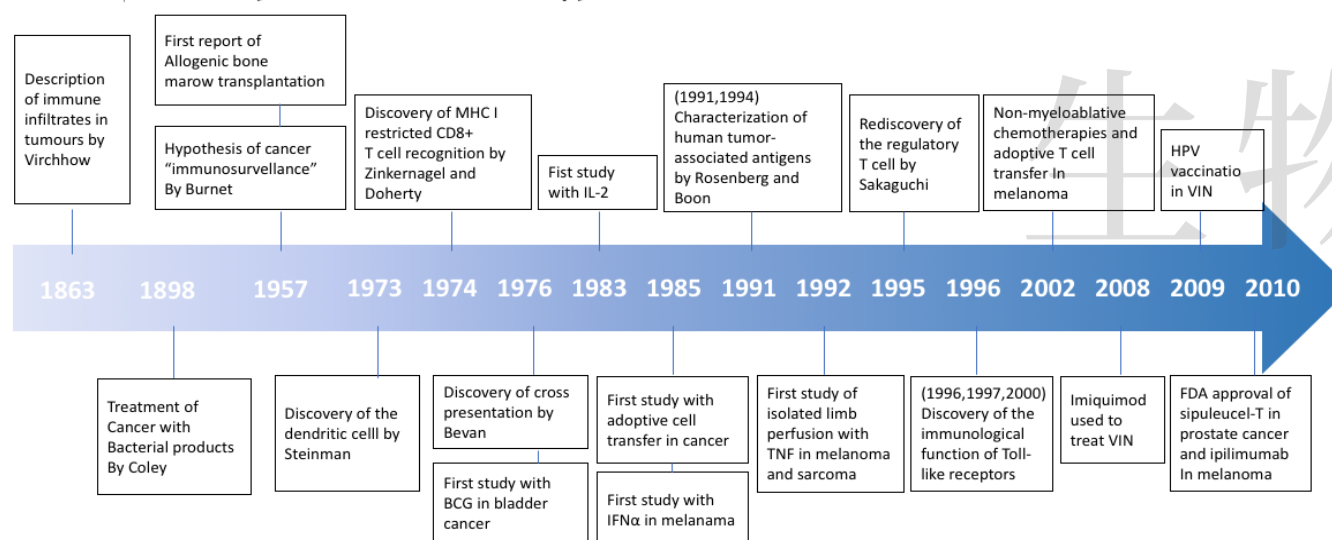
20 世紀的最後幾年、不同國家科學家的發現，讓癌症免疫治療再度燃起了希望。最重要的，便是美國學者艾利森 (James P. Allison) 和日本學者本庶佑，分別發現 T 細胞的表面受體「CTLA-4」及「PD-1」。「CTLA-4」及「PD-1」兩個受體扮演控制免疫系統的煞車角色。研究發現，利用 CTLA-4 抗體能除去實驗動物老鼠身上的腫瘤。2010 年臨床實驗發表，此抗體治療晚期黑色素癌，研究顯示可延長患者壽命，隔年美國食品藥物管理局核准治晚期黑色素癌的 CTLA-4 抗體藥物。而 PD-1 抗體治療也在黑色素癌、肺癌、腎細胞癌、頭頸癌、淋巴瘤等等癌患者上，發現可有效抗癌的臨床試驗成果。

肆、癌症免疫藥物治療的機轉

在這裡我們主要會討論到的癌症免疫治療藥物，以目前有藥物上市的免疫檢查點抑制劑為主。目前临床上使用的「免疫檢查點抑制劑」是單株抗體，與 T 細胞上的 CTLA-4、PD-1 或是腫瘤細胞／抗原呈現細胞上的 PD-L1 表面受體結合，阻斷免疫系統的抑制性訊號，活化免疫系統的「辨識」與「毒殺」癌細胞的功能，間接達到抗癌的效果。

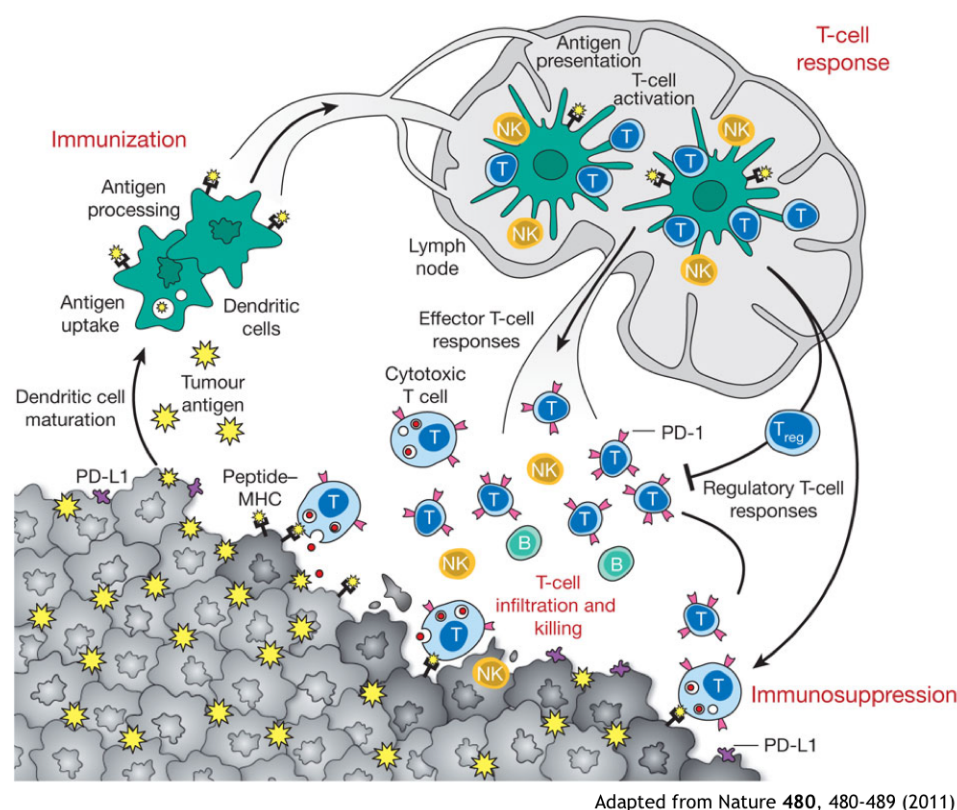
目前已知可抑制 T 細胞活化的物質，已經

癌症免疫治療發展史
Timeline | The history of cancer immunotherapy



基礎免疫學重大發現及代表性臨床試驗均呈現在時間軸上。
BCG, bacilli Calmette-Guerin; IFN α interferon- α ; IL-2, interleukin-2;
MHC, major histocompatibility complex; TNF, tumour necrosis factor; VIN, vulvar intraepithelial neoplasia.

Adapted from Nature Reviews Drug Discovery 10, 591-600 (2011)



超過 11 種，其中目前臨床應用證據較多的，便是 T- 淋巴球抗原 -4 (CTLA-4, Cytotoxic T-lymphocyte protein 4) 與細胞程序性死亡受體 -1 (PD-1, Programmed cell-death protein 1 and ligand)，也研發出對付這兩種免疫檢查點的藥物，包括以 CTLA-4 抗體製成

的 Ipilimumab (Yervoy 益伏)，及 PD-1/PD-L1 的抗體藥物，例如 PD-1 抑制劑 nivolumab (Opdivo 保疾伏)。

截至二〇一七年二月為止，美國食品藥物管理局 (FDA) 已陸續批准多個免疫檢查點抑制

劑：例如適用於黑色素瘤、非小細胞肺癌、頭頸癌、腎細胞癌、泌尿上皮細胞癌與霍金氏淋巴瘤的抗 PD-1 藥物「Nivolumab」(商品名為保疾伏 Opdivo®，製造藥廠為必治妥施貴寶或小野藥廠)，適用於黑色素瘤、頭頸癌與非小細胞肺癌的抗 PD-1 藥物「Pembrolizumab」(商品名為吉舒達 Keytruda®，由默克藥廠製造)，與適用於黑色素癌的抗 CTLA-4 藥物「Ipilimumab」(商品名為益伏 Yervoy®，製造藥廠為必治妥施貴寶)。其中僅「Ipilimumab」獲批准於第三期與第四期黑色素癌，其餘均以治療第四期癌症為主。另外，美國 FDA 還有核准治療肺癌、膀胱癌的抗 PD-L1 藥物「Atezolizumab」，與治療間皮瘤的抗 CTLA-4 藥物「Tremelimumab」，只是台灣衛生福利部尚未核准上市。

治療黑色素癌的患者，使用 CTLA-4 與 PD-1/PD-L1 兩種免疫檢查點抑制劑合併治療，比單用一種抑制劑的效果更好，有效反應率更高、患者存活期更長，兩藥併用已獲得美 FDA 許可。類似的組合也在其他癌症等進行臨床實驗。不過目前已知，兩藥併用的副作用會增加，而且價格也會更昂貴。

Ipilimumab「益伏」(Yervoy)

最早上市的免疫檢查點抑制劑，為抗 CTLA-4 單株抗體。主要用在轉移性或無法手術切除的黑色素細胞瘤，在台灣每年約新增 200 名黑色素癌患者，其中 4 分之 1 發現時已進入末期。晚期黑色素細胞瘤病人平均存活期約為六個月，一年內的死亡率高達 75%，是最具侵

襲性的癌症之一。臨床實驗及後續使用計畫研究顯示，三年的整體存活率為 21%，而存活的這群患者追蹤十年可維持長期存活。

Pembrolizumab「吉舒達」(Keytruda)

針對 PD-1 的單株抗體，能阻止 PD-1 受體與配體的結合，讓免疫系統重新活化，攻擊癌細胞。國內衛福部適應症用於治療無法切除或轉移的黑色素瘤及「PD-L1 表現大於百分之五十」晚期非小細胞肺癌。

Nivolumab「保疾伏」(Opdivo)

針對 PD-1 的單株抗體，能阻止 PD-1 受體與配體的結合，讓免疫系統重新活化。國內衛福部已核准用於晚期黑色素細胞瘤及經含鉑化療失敗後的非小細胞肺癌患者。

總結來說，免疫檢查點抑制劑比起化學療法，對於有反應的患者，有更長的存活期，成為癌症病人的新希望。

伍、癌症免疫藥物治療常見的副作用

較常見的副作用是疲累、倦怠。僅少部份的人會發生輸注反應。與其他抗癌藥物的副作用不同的是，新型免疫藥物治療是透過阻斷免疫系統的抑制信號，間接達到抗癌的作用；但是活化的免疫系統若攻擊到人體的正常組織，則會引起「免疫相關不良反應」，而其症狀則隨著發生不良反應的器官組織不同而有不同。整體而言發生率比化學療治療低。

表格二、治療劑量與療程

藥品名	藥理作用	投藥途徑與週期
Ipilimumab (益伏 Yervoy)	抗 CTLA-4 單株抗體	每 3 週一次，一個療程共注射 4 次。應於第 12 周、24 周進行腫瘤評估
Pembrolizumab (吉舒達 Keytruda)	抗 PD-1 單株抗體	每 3 週一次。每二至三個月評估一次療效。除非出現嚴重副作用或疾病持續惡化，否則最多治療兩年。
Nivolumab (保疾伏 Opdivo)	抗 PD-1 單株抗體	每 2 週一次。每二至三個月評估一次療效。除非出現嚴重副作用或疾病持續惡化，否則最多治療兩年。

免疫相關不良反應，大部份在治療的前三個月發生，然而實際發生的情形，可能在一開始的療程、也可能延遲發生，發生時間不一定，並非隨著劑量的累積而增加發生率。值得警覺的是，一旦「免疫相關不良反應」達中重度以上，必須投以口服或靜脈注射的高劑量類固醇，以抑制攻擊錯誤的免疫反應；光是症狀治療是不夠的，可能會延誤治療時間，導致免疫相關不良反應惡化致生命危險。因此建議患者與家屬都需要瞭解免疫相關不良反應的可能症狀，隨時與主治醫師及醫療團隊保持規則回診，必要時密切聯繫。

新型免疫治療所造成的「免疫相關副作用」，與傳統化療標靶藥物的副作用不同之處，在於「免疫相關副作用」一旦達中重度以上，光是停藥休息、給予症狀治療的藥物是不夠的，需要額外給予口服或靜脈注射的高劑量類固醇，才能控制相關副作用，而且一旦確診為「免疫相關副作用」，其類固醇的使用期須超過一個月以上，以避免副作用反彈復發；極少數無法以高劑量類固醇控制下來的患者，則需要以例如「腫瘤壞死因子（TNF-alpha）抑制劑」等強效免疫抑制劑來控制症狀。

陸、結語

在免疫治療之前，應請患者與醫療團隊詳盡溝通，讓主治醫師知悉過去完整病史。曾診斷有自體免疫疾病者（如橋本氏甲狀腺炎、潰瘍性結腸炎、紅斑性狼瘡或皮肌炎等）、免疫功能不全症候群，或曾罹患非感染性間質性肺

部疾病者，應該進一步與醫師討論是否接受免疫治療，或治療期間應特別檢查、監測的項目。

新型免疫藥物治療可能引發病人過度免疫反應，造成免疫相關副作用。面對所有副作用，都不應輕忽，在早期、輕微症狀時就應該要與醫療團隊討論，以了解是否需要配合用藥、提早返診。

由於免疫治療機制十分複雜，病人的免疫相關副作用反應可能同時牽涉到腫瘤科、風濕免疫科、胃腸科、內分泌科等。應盡可能選擇能跨科整合照顧病人、且具有治療經驗的團隊。

免疫檢查點抑制劑，是依照病患體重計算所需劑量，並透過靜脈注射給藥。治療過程中，約每二至三個月會以影像評估療效，確認是否惡化。有少數病人會因為淋巴球浸潤腫瘤，而出現暫時性腫瘤變大的「假性惡化」現象，倘若臨床症狀並未惡化，建議先繼續治療，至少一個月後再以影像評估療效，確認是否惡化。由於目前僅部分情況可透過檢驗癌細胞上的「PD-L1 表現量」以預測新型免疫治療對患者是否有益處，整體而言，並無很好的生物指標可保證治療後一定有效，但治療費用高昂。是故接受新型免疫藥物治療與否，實際狀況需考量依病人經濟能力及身體狀況再進一步討論。

現階段，新型免疫藥物治療已證實在轉移性或無法切除的黑色素癌、非小細胞肺癌（同時須符合 PD-L1 表現大於百分之五十且無 EGFR 或 ALK 突變）可當作第一線治療，在

頭頸癌、泌尿上皮癌、腎細胞癌、非小細胞肺癌與霍金氏淋巴瘤也已證實在後線治療有其效果。其他如乳癌、食道癌、大腸癌、卵巢癌等等都還在臨床試驗階段，療效尚未確立。接受治療的患者，更須更長期的觀察、謹慎的處置任何免疫相關副作用。

參考文獻

1. Chen DS, Mellman I Elements of cancer immunity and the cancer-immune set point. *Nature*. 2017 Jan 18;541(7637):321-330.
2. Chen X, Oppenheim JJ Targeting TNFR2, an immune checkpoint stimulator and oncoprotein, is a promising treatment for cancer. *Sci Signal*. 2017 Jan 17;10(462). pii: eaal2328
3. Takeda K, Akira S Toll-like receptors in innate immunity. *Int Immunol*. 2005 Jan;17(1):1-14.
4. Janeway CA Jr. *Immunobiology: The Immune System in Health and Disease*. 5th edition
5. Gresser I "A. Chekhov, M.D., and Coley's toxins". *N. Engl. J. Med*. 1987 317 (7): 457.
6. Hall, Stephen K. *A commotion in the blood: life, death, and the immune system*. New York: Henry Holt. 1997 ISBN 0-8050-5841-9.
7. Joffre OP, Segura E, Savina A, Amigorena S. Cross-presentation by dendritic cells. *Nat Rev Immunol*. 2012 Jul 13;12(8):557-69.
8. Hoos A Development of immuno-oncology drugs - from CTLA4 to PD1 to the next generations. *Nat Rev Drug Discov*. 2016 Apr;15(4):235-47
9. Lesterhuis WJ, Haanen JB, Punt CJ. Cancer immunotherapy-revisited. *Nat Rev Drug Discov*. 2011 Aug 1;10(8):591-600