

非小細胞肺癌的免疫療法

The evolving role of immunotherapy in NSCLC

楊景堯

台大醫院 胸腔內科

近年來晚期肺癌的治療，已經從化療、標靶藥物、進展到免疫治療的時代。傳統的化學治療副作用較大且療效有限，以白金為基底的化療為例，約只有三成的人有顯著療效，且療效多無法超過五個月。標靶藥物的發展開啟了肺癌治療的新里程碑，特別是在肺腺癌的病人。具備有特定基因突變的病人服用相對應的標靶藥物，約七成的人有顯著療效，且療效可持續達一年以上。肺腺癌上的特定標靶包括了 epidermal growth factor receptor (EGFR)、anaplastic lymphoma kinase (ALK)、ROS-1、及 BRAF 等等。但標靶治療會遇到共同的困境是，幾乎所有的病人在治療一段時間後都會產生抗藥性，造成治療失效。

近幾年來，免疫治療在部分病人的出色療效，讓晚期肺癌的治療進入了全新的領域。事實上免疫治療在癌症的研究已經行之有年，包括了細胞激素、單株抗體、細胞治療及癌症疫苗等等。免疫稽核點 (immune checkpoint) 以往被認為跟許多發炎及自體免疫疾病較有關，但在後來的許多研究中發現，癌細胞會透過免疫稽核點的表現，來抑制宿主的免疫系統避免其被清除。透過抑制癌細胞表現 immune checkpoint，可以大大的增強宿主免疫系統清除癌細胞的能力。目前在肺癌研究最多的 checkpoint 當屬 programmed death-ligand 1 (PD-L1)。因此抑制 PD-L1/PD-1 這條路徑的藥物，在近幾年發展迅速。目前台灣肺癌可用的抗 PD-1 及 PD-L1 藥物有 Nivolumab (Opdivo)、Pembrolizumab (Keytruda)、Atezolizumab (Tecentriq)、及 Durvalumab (Imfinzi) 等等。前二者為抗 PD-1 抗體，而後兩者為抗 PD-L1 抗體。跟標靶藥物相比，對 Immune checkpoint inhibitors 有效的病人，療效常可持續二年以上，且在少數病人身上甚至有近似痊癒的效果。然而目前的困境是，免疫治療尚無如標靶藥物般有很好的生物標記可預測療效。雖然藉由免疫組織化學染色測定癌細胞上 PD-L1 的表現可以預測治療反應，但效果仍不甚理想。目前許多進行中的研究在探討免疫治療與其他各種抗癌治療合併，期能為肺癌病人帶來更可靠且持續有效的治療。