

非小細胞肺癌的免疫治療

施穎銘 洪淑芳 張純琪

彰化基督教醫院 胸腔內科

摘要

晚期非小細胞肺癌是高度致命的癌症，過去治療的選擇只有化學治療或標靶治療。免疫檢查點抑制劑是目前唯一證實有效的免疫治療，它藉由 PD-1、PD-L1 或 CTLA-4 負向調控 T 細胞功能，增強其對腫瘤細胞的攻擊達到治療的效果。Nivolumab 和 Pembrolizumab 是 PD-1 單株抗體，Nivolumab 適用於晚期非小細胞肺癌病人的第二線治療，不須檢測癌細胞 PD-L1；Pembrolizumab 適用在癌細胞 PD-L1 陽性的晚期非小細胞肺癌病人的第一線或第二線治療。Atezolizumab 是 PD-L1 的單株抗體，適用於晚期非小細胞肺癌病人的第二線治療，不須檢測癌細胞 PD-L1。免疫治療後腫瘤的變化和傳統治療不同，治療的效果要用免疫相關反應評估標準追蹤。免疫檢查點抑制劑治療後產生的副作用比化療低，但少數病人會有免疫相關副作用，需要及早發現並加以處理。

關鍵詞：非小細胞肺癌 (Non-small cell lung cancer)
免疫治療 (Immunotherapy)
免疫檢查點抑制 (Immune check point blockade)

前言

全世界因癌症造成死亡的首要原因就是肺癌¹，它是具有高度侵襲性且預後不良的惡性腫瘤，即使在國內也不例外。根據衛生福利部國民健康署每年所公布的國人男女兩性的癌症死亡率，近三年來第一名都是肺癌²。肺癌的病人當中，非小細胞肺癌大約佔有 9 成，包括肺鱗狀細胞癌 (Squamous cell carcinoma)、肺腺癌 (Adenocarcinoma) 和其他。但是有一半以上的非小細胞肺癌病人，在診斷時癌症分期已經是晚期，無法接受手術的根除性治療，必須依賴全身性的療法 (Systemic therapy)。

非小細胞肺癌全身性的療法早期的發展是

以化學治療為主，以鉑合金製劑 (Cisplatin) 為主的雙藥療法 (Doublets) 是目前肺癌化學治療的標準療法³。2000 年之後，發現對腫瘤的生長和生存有重要作用的基因突變稱作「驅動突變」 (Driver mutation)，抑制這些突變的基因能有效抑制腫瘤的生長，開啟了肺癌標靶治療 (Targeted therapy) 的時代，如上皮生長因子受體酪胺酸激酶抑制劑 (Epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor, EGFR-TKI)。免疫治療 (Immunotherapy) 一直是個受期待的領域，人體的免疫系統作為體內防禦外來物質的前線，之前有許多研究想要藉由免疫細胞的活化來對抗肺癌，但都沒有成功。免疫檢查點抑制 (Immune check point blockade) 是一個嶄新的

突破，首度讓免疫治療肺癌成真。本文將回顧目前免疫治療在肺癌治療的最新進展，並探討其所延伸出來的相關問題。

細胞毒殺性 T 淋巴球抗原 4 (Cytotoxic T lymphocyte antigen-4, CTLA-4)

T 淋巴球負責體內的細胞免疫，不管是體內變異的癌細胞或是外來的病原，都需要經過 T 細胞和抗原呈現細胞 (antigen presenting cells) 間的交互作用，經由抗原辨識後，接著引發一連串 T 細胞的活化、分裂和分化。James P. Allison 在 1996 年的實驗，確立 CTLA-4 負向調控 T 細胞的功能 4，也就是對 T 細胞的活化踩剎車的角色。活化的 T 細胞會表現 CTLA-4，他發現 CTLA-4 會反向抑制 T 細胞的活化和 T 細胞活化因子 IL-2 的產生。這是第一個被發現負向調控 T 細胞活化的因子，這樣的抑制活化的因子又被稱為免疫檢查點 (Immune check point)，它們的主要功能在避免 T 細胞受病原的過度活化，甚至攻擊自己的身體而產生自體免疫疾病。CTLA-4 機轉的發現啟發了免疫檢查點抑制用來對抗癌症的想法。因為癌症細胞的抗原誘發 T 細胞的免疫反應通常很微弱，如果能夠把 T 細胞活化踩剎車的機制，也就是 CTLA-4 因子拮抗掉，那就能增強 T 細胞對抗癌症細胞的免疫反應^{5,6}。

Ipilimumab (Yervoy, 易普利姆瑪) 是用來對抗 CTLA-4 的單株抗體，它首先被使用在已經有轉移的黑色素癌的病人身上，發現能有效的延長病人的存活率⁷，是第一個被核准上市的癌症免疫治療用藥。在針對肺癌病人的第二期臨床試驗⁸，設計晚期非小細胞肺癌病人第一線使用 Ipilimumab 合併標準化療 carboplatin+paclitaxel。會和化療藥物合併使用的原因，在於假設化療後會造成癌細胞的壞死，進而釋放更多癌症特異的抗原，這時使用免疫治療更能加強抗癌相關的免疫反應。結果在化療中分階段 (Phased) 使用 Ipilimumab 這一組，無惡化存活期 (Progression-free survival, PFS) 統計上明顯優於單獨使用化療組 (PFS 中位數 5.1 vs. 4.2 months, p=0.02)。次族群的分析

更發現在肺鱗狀細胞癌的病人，治療的效果更好。所以接下來大規模的第三期臨床試驗，收治的對象改以肺鱗狀細胞癌的非小細胞肺癌病人為主，本研究目前已停止收治新病人，但相關的研究數據仍在進行中⁹。

計畫性細胞死亡蛋白 1 (Programmed Cell Death Protein 1, PD-1) / 計畫性細胞死亡蛋白配體 1 (Programmed Cell Death Protein Ligand 1, PD-L1)

CTLA-4 路徑的臨床應用成功，激勵了其他免疫抑制路徑的相關研究。PD-1/PD-L1 是另一個被發現和抗癌有關的免疫抑制路徑。PD-1 是表現在免疫細胞細胞膜上的蛋白，包括巨噬細胞 (Macrophage)、樹突細胞 (Dendritic cell)、B 細胞、T 細胞都有。PD-L1 和 PD-L 會互相結合¹⁰。許多癌症細胞被發現會表現 PD-L1，T 細胞上的 PD-1 和癌症細胞的 PD-L1 結合會抑制 T 細胞的免疫活化^{11,12}，因此就有相關的藥物被發展出來，藉由單株抗體拮抗 PD-1 或 PD-L1，來活化體內的 T 細胞免疫以對抗癌症。

Nivolumab (Opdivo, 保疾伏)

Nivolumab 是第一個發展出來對抗 PD-1 的單株抗體。在藥物增量 (Dose escalation) 的第一期臨床實驗，分別讓癌症病人以每兩周施打 Nivolumab 每公斤 1 mg、3 mg or 10 mg，發現每公斤 3 mg 劑量的反應率 (Response rate) 最好¹³。同樣在非小細胞肺癌病人三種不同劑量的研究，三年下來整體存活率 (overall survival) 也是每公斤 3 mg 這組較好，而且在肺鱗狀細胞癌和肺非鱗狀細胞癌的病人，兩組藥物反應率差異不大 (16.7% vs 17.6%)¹⁴。所以接下來 Nivolumab 的研究都是以每公斤 3 mg 每兩星期施打的標準療程進行。

後續的大型第三期臨床實驗 (CheckMate 017)¹⁵，收治晚期或轉移性肺鱗狀細胞癌病人，在標準第一線化學治療後仍惡化的病人。一組接受 Nivolumab 每公斤 3 mg 每兩星期施打一次，另一組接受標準第二線化學治療歐洲紫杉醇 (Taxotere, 75 mg/m²) 每三星期施打一次。結果 Nivolumab 對上歐洲紫杉醇，整體

存活中位數是 9.2 個月 vs 6.0 個月 (HR = 0.59, $p < 0.001$)；一年的存活率 (One-year survival rate) 是 42% vs 24%；治療的反應率是 20% vs 9% ($p = 0.008$)；無惡化存活期 (Progression-free survival) 是 3.5 個月 vs 2.8 個月 (HR = 0.62, $p < 0.001$)。癌細胞上有無 PD-L1 的表現，不能當作 Nivolumab 治療有效的預測因子或預後因子。另一個同時間進行，類似的大型第三期臨床實驗 (CheckMate 057)，它複製了 CheckMate 017 的設計，只是收治對象改為肺非鱗狀細胞癌的非小細胞肺癌病人¹⁶。結果 Nivolumab 對上歐洲紫杉醇；整體存活中位數是 12.2 個月 vs 9.4 個月 (HR = 0.73, $p = 0.002$)，一年的存活率是 51% vs 39%，治療的反應率是 19% vs 12% ($p = 0.02$)，無惡化存活期是 2.3 個月 vs 4.2 個月。不同於 CheckMate 017 的是，非鱗狀細胞癌的非小細胞肺癌細胞上有 PD-L1 的表現 ($\geq 1\%$)，Nivolumab 組的治療反應率比歐洲紫杉醇好，整體存活中位數也較長；但癌細胞上沒有 PD-L1 表現 ($< 1\%$) 的病人，Nivolumab 治療的整體存活表現也不比化療差。因為這些研究的結果，美國的食品藥物管理局 (FDA) 在 2015 年核准 Nivolumab 作為第一個上市的肺癌免疫治療用藥，適用在晚期或轉移性非小細胞肺癌病人的第二線治療，病人使用前不一定要檢測癌細胞 PD-L1 表現 (nonessential complementary for nivolumab use)¹⁷。

Nivolumab 在非小細胞肺癌病人第二線治療的成功，那如果把它拿到第一線的治療，效果會比傳統的化學治療還好嗎？CheckMate 026 的設計就是要回答這個問題。它是大規模的第三期臨床實驗，收治晚期尚未治療過的非小細胞肺癌病人，病人沒有驅動基因突變，且檢測癌細胞 PD-L1 表現 $\geq 5\%$ ；一組接受 Nivolumab 每公斤 3 mg 每兩星期施打一次，另一組接受標準第一線以鉑合金製劑為主的雙效化學治療。初步的結果看來，第一線單用 Nivolumab 比上化療，並不能改善無惡化存活期中位數 (4.2 個月 vs 5.9 個月, HR=1.15, 95% CI=0.91–1.45)。整體存活中位數是 14.4 個月 vs 13.2 個月 (HR=1.02, 95% CI=0.80–1.30) 也沒有

差別 18。儘管單用 Nivolumab 在晚期非小細胞肺癌病人的第一線治療初步結果不理想，但後續仍有其他大型臨床試驗正在進行，評估晚期非小細胞肺癌病人第一線合併使用 Nivolumab 加 Ipilimumab 或 Nivolumab 加化療的效果¹⁹。

Pembrolizumab (Keytruda, 吉舒達)

Pembrolizumab 是另一個後續發展出來對抗 PD-1 的單株抗體。在第一期的臨床實驗 (KEYNOTE-001)²⁰，分別讓晚期非小細胞肺癌病人以每三周施打 Pembrolizumab 每公斤 2 mg、10 mg，或每兩周施打每公斤 10 mg 共三種不同給藥方案，發現治療的反應率三種給藥方案都差不多。所有病人、從未治療過的病人、治療過的病人的反應率分別是 19.4%、24.8%、18.0%；無惡化存活期中位數分別是 3.7 個月、6.0 個月、3.0 個月；整體存活中位數分別是 12.0 個月、16.2 個月、9.3 個月。但若只看癌細胞 PD-L1 表現 $\geq 50\%$ 的病人，所有病人、從未治療過的病人、治療過的病人的反應率分別上升到 45.2%、43.9%、50%，似乎癌細胞 PD-L1 表現 $\geq 50\%$ 的病人，治療的反應率特別好。

接下來上市前的大型隨機臨床研究 (KEYNOTE-010)²¹，收治晚期已經治療過的非小細胞肺癌病人，且癌細胞 PD-L1 表現要 $\geq 1\%$ ，評估二線治療的效果。共分為三組，一組 Pembrolizumab 每公斤 2 mg、一組 Pembrolizumab 每公斤 10 mg、一組第二線標準化療歐洲紫杉醇 (75 mg/m²)，三組都是每三星期施打一次。結果治療的反應率三組分別是 18%、18%、9%；無惡化存活期中位數分別是 3.9 個月、4 個月、4 個月；整體存活中位數分別是 10.4 個月、12.7 個月、8 個月。Pembrolizumab 的兩種給藥方案比起傳統化療，更能延長病人的整體存活率 ($P < .005$)。另外發現若病人的癌細胞 PD-L1 表現 $\geq 50\%$ ，三組治療的反應率分別是 30%、29%、8%；整體存活中位數分別是 14.9 個月、17.3 個月、8.2 個月。癌細胞 PD-L1 表現 $\geq 50\%$ ，第二線使用 Pembrolizumab 的反應及存活率都較高。

接下來還有 Pembrolizumab 使用在第一線非小細胞肺癌病人的臨床研究 (KEYNOTE-

024)²²。它收治晚期尚未治療過的非小細胞肺癌病人，病人沒有驅動基因突變，且檢測癌細胞 PD-L1 表現 $\geq 50\%$ ；一組接受 Pembrolizumab 固定劑量 200 mg 每三星期施打一次，另一組接受標準第一線以鉑合金製劑為主的雙效化學治療。結果治療的反應率 Pembrolizumab 比上化療分別是 44.8% vs 27.8%；無惡化存活期中位數分別是 10.3 個月 vs 6 個月；預估 6 個月整體存活率 (The estimated rate of overall survival at 6 months) 分別是 80.2% vs 74%。晚期非小細胞肺癌病人，若癌細胞 PD-L1 表現 $\geq 50\%$ ，Pembrolizumab 第一線治療的效果明顯優於傳統化學治療。因此美國的食品藥物管理局核准 Pembrolizumab 上市，它作為肺癌免疫治療用藥的適應症和 Nivolumab 不同，病人的癌細胞 PD-L1 表現必須為陽性，且可用於晚期非小細胞肺癌病人的第一線或第二線治療。

Atezolizumab (商品名 Tecentriq)

Atezolizumab 是 PD-L1 的單株抗體，因為有兩個主要研究 (POPLAR、OAK) 的支持^{23,24}，它也在去年底於美國上市。OAK 是上市前的第三期大型臨床實驗，主要收治晚期曾經接受標準第一線鉑合金製劑為主的雙效化學治療過後的非小細胞肺癌病人，一組接受 Atezolizumab 固定劑量 1200 mg，另一組接受標準第二線化療歐洲紫杉醇 (75 mg/m²)，每三星期施打一次。治療的結果 Atezolizumab 比上化療，反應率 14% vs 13%；無惡化存活期中位數是 2.8 個月 vs 4 個月；所有病人整體存活中位數是 13.8 個月 vs 9.6 個月 (p<0.01)；若病人癌細胞或癌症浸潤免疫細胞 (tumor-infiltrating immune cells) PD-L1 表現 $\geq 1\%$ ，整體存活中位數上升至 15.7 個月 vs 10.3 個月 (p=0.0102)；但若病人癌細胞或癌症浸潤免疫細胞 PD-L1 很低或測不到，整體存活中位數仍有 12.6 個月 vs 8.9 個月 (p<0.01)；病人使用 Atezolizumab 後整體存活率的改善，不論是肺鱗狀細胞或非鱗狀細胞的非小細胞肺癌病人都沒有差別。學理上 Atezolizumab 是 PD-L1 的單株抗體，應該是有 PD-L1 表現的病人治療效果較好，但 OAK 的大型研究卻發現 PD-L1 很低或測不到的病人也有

效，目前仍不清楚詳細的原因為何。對於非小細胞肺癌大型第三期免疫治療研究比較，整理如表一。

免疫相關反應評估標準 (Immune-Related Response Criteria, irRC)

開始免疫治療 Ipilimumab 的臨床實驗時，研究人員在評估病人的藥物治療反應，發現有些病人治療後早期的影像反而有惡化，但最後癌症卻得到控制²⁵。後續大型的免疫治療研究也發現，免疫治療組病人的無惡化存活期少於化療組，但最後整體存活表現卻優於化療組，這顛覆了傳統癌症化療的想法。傳統上我們用來評估癌症治療後療效的工具，是根據固體腫瘤反應評估標準 (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, RECIST)，依據癌細胞治療後縮小的程度範圍，評定治療後是完全反應 (Complete Response, CR)、部分反應 (Partial Response, PR)、穩定 (Stable Disease, SD)、或疾病惡化 (Progressive Disease, PD)。但免疫治療是誘發體內的免疫細胞去攻擊癌細胞，如果治療成功的話，免疫細胞攻擊癌細胞所誘發的發炎反應，會造成原始病灶變大，影像上若根據 RECIST 的判定標準，很容易在治療的早期被認定是疾病惡化，無法看到最後治療的效果。因此，Wolchok 醫師提出了比較適合免疫治療的評估標準 irRC²⁶，它和 RECIST 的比較列在表二。

若重新將免疫相關反應評估標準，檢視原來是使用固體腫瘤反應評估標準的 KEYNOTE-001 研究²⁷，使用 Pembrolizumab 治療的黑色素癌病人，7% 的病人有非典型的反應。若將假性惡化 (Pseudoprogression) 定義為治療後根據 irRC 評估，腫瘤負荷增加 $\geq 25\%$ ，但下一次追蹤腫瘤負荷增加 $< 25\%$ ；12 周內腫瘤負荷增加為早期，12 周後腫瘤負荷增加為晚期；5% 的病人有早期假性惡化，3% 的病人有晚期假性惡化。存活大於 12 周的所有病人，有 14% 病人若依據 RECIST 評估疾病是惡化，但用 irRC 評估則是沒有惡化。兩年的整體存活率，若 RECIST 評估和 irRC 評估兩者都沒惡化的病人是

表一：非小細胞肺癌大型第三期免疫治療研究整理表

臨床實驗編號	CheckMate 017	CheckMate 057	CheckMate 026	KEYNOTE-010	KEYNOTE-024	OAK
免疫治療用藥	Nivolumab	Nivolumab	Nivolumab	Pembrolizumab	Pembrolizumab	Atezolizumab
藥物作用機轉	PD-1 抗體	PD-1 抗體	PD-1 抗體	PD-1 抗體	PD-1 抗體	PD-L1 抗體
治療的時機	第二線治療	第二線治療	第一線治療	第二線治療	第一線治療	第二線治療
比較的治療藥物	歐洲紫杉醇	歐洲紫杉醇	鉑合金製劑為主的雙效治療	歐洲紫杉醇	鉑合金製劑為主的雙效治療	歐洲紫杉醇
PD-L1 的檢測對治療的幫助	無	有	無資料	有	有	無
反應率 vs 化療	20% vs 9%	19% vs 12%	無資料	18% vs 9%	44.8% vs 27.8%	14% vs 13%
無惡化存活期中位數 vs 化療	3.5 個月 vs 2.8 個月	2.3 個月 vs 4.2 個月	4.2 個月 vs 5.9 個月	3.9 個月 vs 4 個月	10.3 個月 vs 6 個月	2.8 個月 vs 4 個月
整體存活中位數 vs 化療	9.2 個月 vs 6.0 個月	12.2 個月 vs 9.4 個月	14.4 個月 vs 13.2 個月	10.4 個月 vs 8.5 個月	80.2% vs 74% (預估 6 個月整體存活率)	13.8 個月 vs 9.6 個月
試驗結果	成功	成功	失敗	成功	成功	成功

表二：固體腫瘤反應評估標準和免疫相關反應評估標準比較表

	固體腫瘤反應評估標準, RECIST v1.1	免疫相關反應評估標準, irRC
腫瘤負荷 (tumor burden) 評估	單維度 (Unidimensional) 計算, 長度。	雙維度 (Bidimensional) 計算, 面積。
新病灶 (New lesion)	新病灶的發現視為疾病惡化	新病灶的發現要合併計算腫瘤負荷, 若和原始病灶的腫瘤負荷相比不大於 25%, 不算疾病惡化。
完全反應, CR	所有的病灶消失, 並持續四周以上。	同 RECIST
部分反應, PR	原始病灶的最大直徑減少 $\geq 30\%$	和原始病灶相比, 腫瘤負荷減少 $\geq 50\%$
穩定, SD	不符合部分反應或疾病惡化的條件	同 RECIST
疾病惡化, PD	原始病灶的最大直徑增加 $\geq 20\%$ 或增加 5 公厘以上, 或有新病灶出現。	和原始病灶相比, 腫瘤負荷增加 $\geq 25\%$

77.6%，RECIST 評估惡化但 irRC 評估沒惡化的病人是 37.5%，RECIST 評估和 irRC 評估兩者都惡化的病人是 17.3%。因此，傳統 RECIST 評估方式會低估 15% 的病人使用 Pembrolizumab 的療效，調整過後的 irRC 評估方式，則可以避免免疫治療因早期的假性惡化而提早停止治療。

免疫治療安全性及免疫相關副作用 (Immune-Related Adverse Events, irAEs)

免疫檢查點抑制劑的治療因為拿掉了免疫細胞的剎車功能，有些免疫細胞會攻擊自己的器官，造成類似自體免疫疾病的表現，稱為免疫相關副作用^{28,29}。在 Nivolumab 治療的 CheckMate 057 研究中，治療組 292 個病人和化療組 290 個病人，通報治療相關的副作用比例是 69% vs 88%，嚴重的等級三以上的副作用比例是 10% vs 54%，因藥物副作用而停止用藥比例是 5% vs 15%。Nivolumab 最常被通報的副作用是疲倦 (16%)、噁心 (12%)、食慾降低 (10%)；Nivolumab 通報副作用大於化療可能是免疫相關副作用有皮疹 (9% vs 3%)、癢 (8% vs 1%)、甲狀腺低下 (7% vs 0%)、肝指數上升 (3% vs 1%)、肺炎 (Pneumonitis, 3% vs <1%)、這些副作用發生的時間從 0.9 周到 31 周不等。Nivolumab 組因藥物副作用而停止用藥的主因是肺炎 (1%)、有一個病人因腦炎 (Encephalitis) 死亡。

在 Pembrolizumab 治療的 KEYNOTE-024 研究中，治療組 154 個病人和化療組 151 個病人，通報治療相關的副作用比例是 73.4% vs 90%，嚴重的等級三以上的副作用比例是 26.6% vs 53.3%，因藥物副作用而停止用藥比例是 7.1% vs 10.7%。Pembrolizumab 最常被通報的副作用是下痢 (14.3%)、疲倦 (10.4%)、發燒 (10.4%)；免疫相關副作用 Pembrolizumab 組有 29.2% 而化療組是 4.7%，嚴重的等級三以上的副作用比例是 9.7% vs 0.7%，常見有甲狀腺低下 (9.1% vs 1.3%)、甲狀腺亢進 (7.8% vs 1.3%)、肺炎 (5.8% vs 0.7%)。Pembrolizumab 組有一個病人死亡，原因不明。

而 PD-L1 抗體 Atezolizumab 的 OAK 研究，治療組 425 個病人和化療組 425 個病人，通報治療相關的副作用比例是 64% vs 86%，嚴重的等級三以上的副作用比例是 15% vs 42%，因藥物副作用而停止用藥比例是 8% vs 19%。Atezolizumab 最常被通報的副作用是疲倦、噁心及下痢；免疫相關副作用有肺炎 (1%)、肝炎 (<1%)、腸炎 (<1%)。Atezolizumab 組沒有病人因治療而死亡。

整體看來，目前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治療用藥，它們的副作用明顯小於化療，不過會有免疫相關副作用，嚴重者占少數。文獻上對於免疫相關副作用的治療，嚴重的除了停止免疫治療用藥，大部分會加上全身性的類固醇治療，病人大約在 6 到 12 周內緩解³⁰。

結論

免疫治療的快速進展，為晚期非小細胞肺癌病人的治療提供了更多的選擇。免疫檢查點抑制劑是目前唯一證實有效的免疫治療，病人治療後腫瘤的變化和免疫相關副作用都有別於傳統的化學治療，它單獨使用就提供了比傳統化學治療更好的療效及較少的副作用。儘管如此，目前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，如何提高病人對免疫治療的反應率，不管是發展生物標記來篩選合適的病人，如癌細胞 PD-L1 表現選擇 Pembrolizumab 使用；或是合併兩種不同治療機轉的治療，如 PD-1/PD-L1 抗體加 CTLA-4 抗體、免疫治療加化療、免疫治療加電療，或是其他不同的免疫抗癌路徑，目前都有大型的臨床實驗正在進行中，未來，將是晚期非小細胞肺癌免疫治療蓬勃發展的時代。

參考文獻

1. Jemal A, Bray F, center MM, et al. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011; 61: 69-90.
2. 行政院衛生福利部 (2016)，民國 104 年主要死因分析。

3. Schiller JH1, Harrington D, Belani CP, et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2002; 346: 92-8.
4. Krummel MF, Allison JP. CTLA-4 engagement inhibits IL-2 accumulation and cell cycle progression upon activation of resting T cells. *J Exp Med* 1996; 183: 2533-40.
5. Leach DR, Krummel MF, Allison JP. Enhancement of anti-tumor immunity by CTLA-4 blockade. *Science* 1996; 271: 1734-6.
6. van Elsas A, Hurwitz AA, Allison JP. Combination immunotherapy of B16 melanoma using anti-cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4 (CTLA-4) and granulocyte/macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF)-producing vaccines induces rejection of subcutaneous and metastatic tumors accompanied by autoimmune depigmentation. *J Exp Med* 1999; 190: 355-66.
7. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with Metastatic Melanoma. *N Engl J Med* 2010; 363: 711-23.
8. Lynch TJ, Bondarenko I, Luft A, et al. Ipilimumab in combination with paclitaxel and carboplatin as first-line treatment in stage IIIB/IV non-small-cell lung cancer: Results from a randomized, double-blind, multicenter phase II study. *J Clin Oncol* 2012; 30: 2046-54.
9. Bristol-Myers squibb. phase 3 Trial in squamous Non small cell Lung cancer subjects comparing ipilimumab plus paclitaxel and carboplatin Versus placebo plus paclitaxel and carboplatin. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NcT02279732>.
10. Keir ME, Butte MJ, Freeman GJ, et al. PD-1 and its ligands in tolerance and immunity. *Annu Rev immunol* 2008; 26: 677-704.
11. Freeman GJ, Long AJ, Iwai Y, et al. Engagement of the PD-1 immunoinhibitory receptor by a novel B7 family member leads to negative regulation of lymphocyte activation. *J Exp Med* 2000; 192: 1027-34.
12. Chen L. Co-inhibitory molecules of the B7-CD28 family in the control of T-cell immunity. *Nat Rev Immunol* 2004; 4: 336-47.
13. Topalian SL, Hodi FS, Brahmer JR, et al. Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. *N Engl J Med* 2012; 366: 2443-54.
14. Gettinger SN, Horn L, Gandhi L, et al. Overall survival and long-term safety of nivolumab (anti-programmed death 1 antibody, BMS-936558, oNo-4538) in patients with previously treated advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2015; 33: 2004-12.
15. Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced squamous cell non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2015; 373: 123-35.
16. Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. *New Engl J Med* 2015; 373: 1627-39.
17. Kazandjian D, Suzman DL, Blumenthal G, et al. FDA approval summary: Nivolumab for the treatment of metastatic non-small cell lung cancer with progression on or after platinum-based chemotherapy. *Oncologist* 2016; 21: 634-42.
18. Socinski M, Creelan B, Hom L, et al. CheckMate 026: A phase 3 trial of nivolumab vs investigator's choice (IC) of platinum-based doublet chemotherapy (PT-DC) as first-line therapy for stage IV/recurrent programmed death ligand 1 (PD-L1)-positive NSCLC. *Ann Oncol* (2016) 27 (suppl_6): LBA7_PR.
19. Bristol-Myers squibb. A Trial of Nivolumab, or Nivolumab Plus Ipilimumab, or Nivolumab Plus Platinum-doublet Chemotherapy, Compared to Platinum Doublet Chemotherapy in Patients With Stage IV Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) (CheckMate 227). Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02477826>.
20. Garon EB, Rizvi NA, Hui R, et al. Pembrolizumab for the treatment of non-small-cell lung cancer. *New Engl J Med* 2015; 372: 2018-28.
21. Herbst RS, Baas P, Kim DW, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *Lancet* 2015; 387: 1540-50.
22. Reck M, Rodriguez-Abreu D, Robinson AG, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1 positive non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2016; 375: 1823-33.
23. Fehrenbacher L, Spira A, Ballinger M, et al. Atezolizumab versus docetaxel for patients with previously treated non-small-cell lung cancer (POPLAR): a multicentre, open-label, phase 2 randomised controlled trial. *Lancet* 2016; 387: 1837-46.
24. Rittmeyer A, Barlesi F, Waterkamp D, et al. Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, openlabel, multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2017; 389: 255-65.
25. Saenger YM, Wolchok JD. The heterogeneity of the kinetics of response to ipilimumab in metastatic melanoma: Patient cases. *Cancer Immunol* 2008; 8: 1.
26. Wolchok JD, Hoos A, O'Day S, et al. Guidelines for the evaluation of immune therapy activity in solid tumors: Immune-related response criteria. *Clin Cancer Res* 2009; 15: 7412-20.
27. Hodi FS, Hwu WJ, Kefford R, et al. Evaluation of Immune-Related Response Criteria and RECIST v1.1 in Patients With Advanced Melanoma Treated With Pembrolizumab. *J Clin Oncol* 2016; 34: 1510-7.
28. Ueda H, Howson JMM, Esposito L, et al. Association of the T-cell regulatory gene CTLA4 with susceptibility to autoimmune disease. *Nature* 2003; 423: 506-11.
29. Kuehn HS, Ouyang W, Lo B, et al. Immune dysregulation in human subjects with heterozygous germline mutations in CTLA4. *Science* 2014; 345: 1623-7.
30. Michot JM, Bigenwald C, Champiat S, et al. Immune-related adverse events with immune checkpoint blockade: a comprehensive review. *Eur J Cancer* 2016; 54: 139-48.

Immunotherapy for Non-small Cell Lung Cancer

Ying-Ming Shih, Shu-Fang Hung, and Chun-Chi Chang

Division of Chest Department, Department of Internal Medicine, Changhua Christian Hospital

Advanced or end stage non-small cell lung cancer(NSCLC) is a highly lethal disease. Current treatment is limited to chemotherapy or targeted therapy. Immune check point blockade is the only proven effective immunotherapy in NSCLC. Antibodies that target cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4 (CTLA-4) and the programmed cell death protein 1 pathway (PD-1/PD-L1) have demonstrated promise results against cancer cells. However, immunotherapy presents unusual kinetics of tumor response, immune-related response criteria (irRC) was developed to evaluate therapeutic benefit. Although immunotherapy has a more favorable adverse event profile compared with chemotherapy, it generates dysimmune toxicities called immune-related adverse events (irAEs). Early identification and management of irAEs can optimize outcomes. (J Intern Med Taiwan 2017; 28: 271-278)