

康健雜誌

CHF  
康健趨勢論壇  
Common Health Forum

蛻  
變

2019 康健癌症論壇

新人生

癌症終生管理

癌症治療國際趨勢關鍵報告-  
從最新諾貝爾醫學獎  
談免疫療法新進展

張俊彥

成功大學醫學院院長



# 癌症治療國際趨勢關鍵報告

## 從最新諾貝爾醫學獎談免疫療法新進展

國立成功大學

張俊彥醫師

# 2018年諾貝爾醫學獎

2019康健癌症趨勢論壇

頒發給發明名 疫療法機輔的兩位學者



美國學者

詹姆士 艾利森

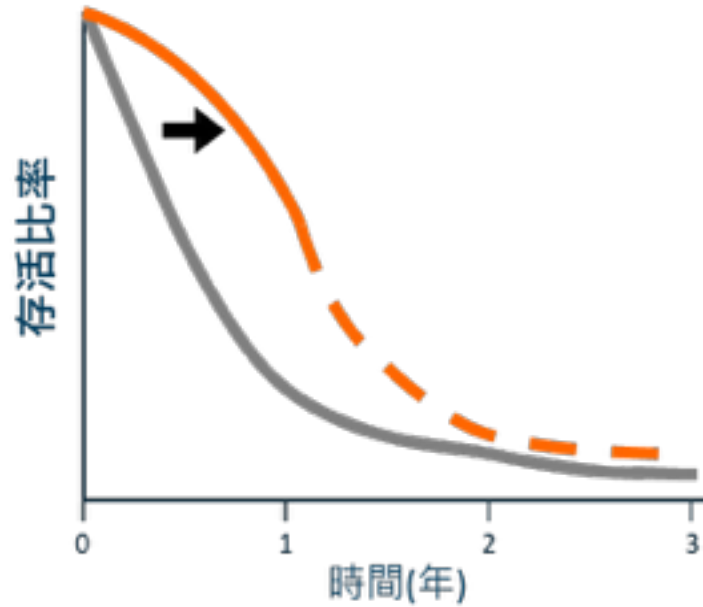


日本學者

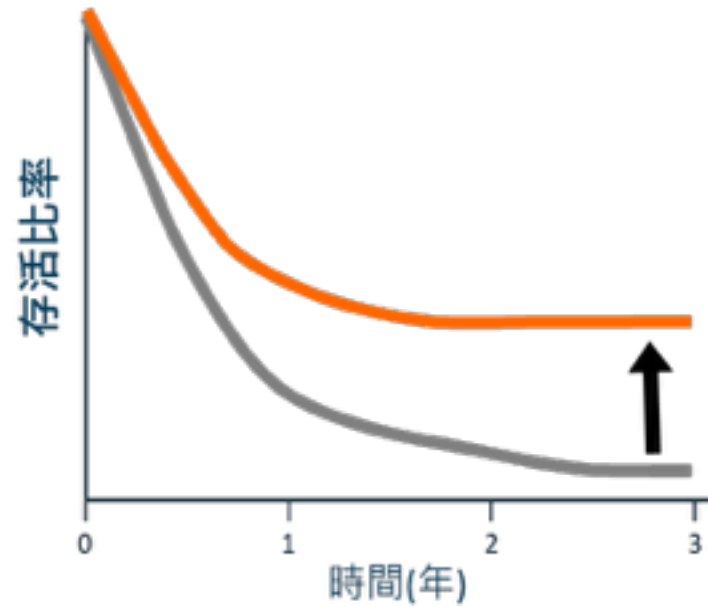
本庶佑



標靶治療

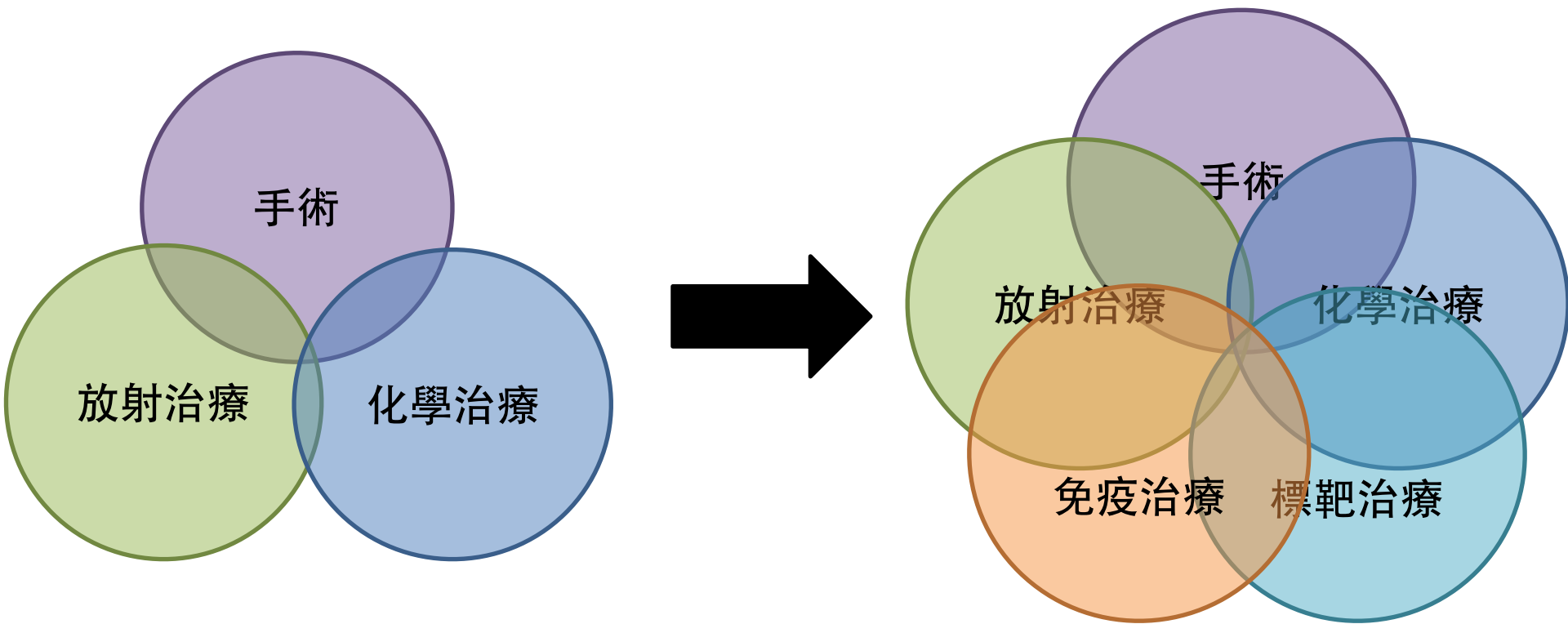


免疫藥物治療



# 整合性的癌症治療

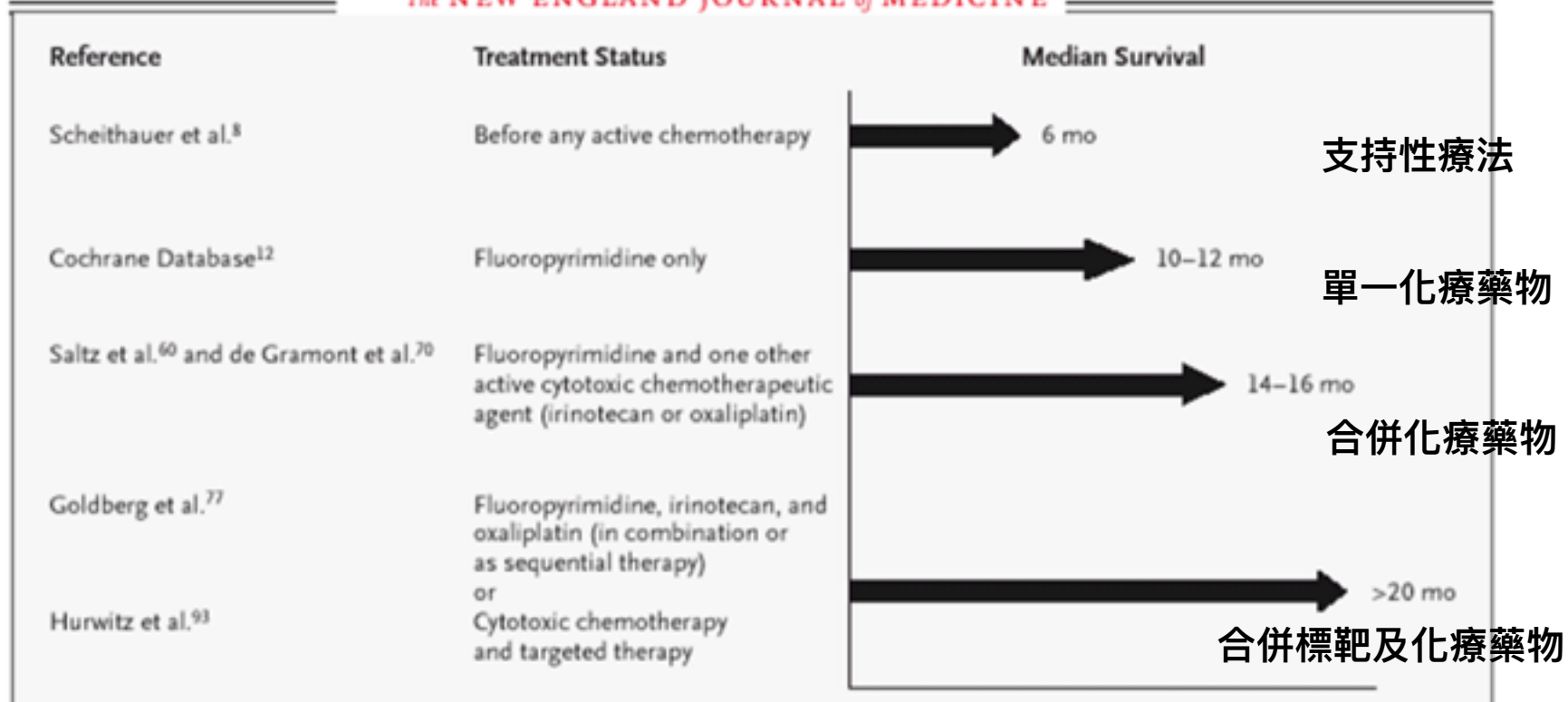
19 康健癌症趨勢論壇



# 大腸癌的藥物治療演進

健康癌症趨勢論壇

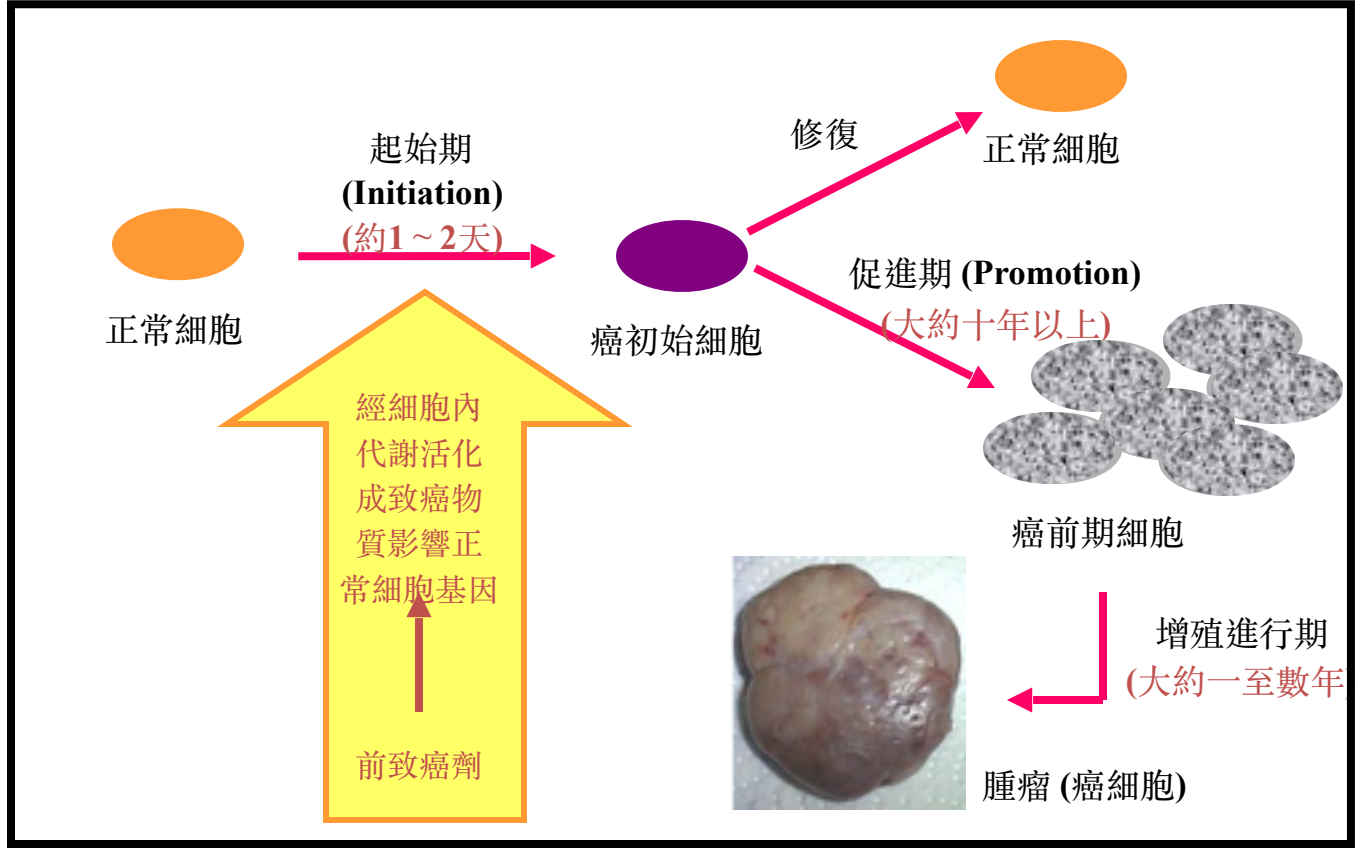
The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE



- 癌細胞的遺傳染色體不穩定
- 癌細胞會異常增生
- 癌細胞脫離了細胞自殺機制的控制
- 癌細胞會刺激血管新生
- 癌細胞會侵犯周圍組織並轉移至其他器官
- 癌細胞能抑制及逃避免疫系統的攻擊



# 多重步驟的癌化過程



# 癌症形成是長時間的過程

誘導期 (癌化多重步驟)	原位癌期	侵犯期	轉移期
15-30年	5-10年	1-5年	1-5年

- 化學治療是經由停止癌細胞的生長或直接破壞癌細胞等手段來達成制癌的目的。
- 既然化學治療會消滅生長快速的癌細胞，當然也會影響正在生長的正常細胞，例如：造血、胃腸、口腔黏膜，以及髮根等細胞。
- 最常見的副作用為嘔吐、禿髮、倦怠，其它則為出血、感染以及貧血。



就像轟炸機一樣會大規模進行掃射

- 利用癌細胞需要某些特殊抗原，生長因子受體，腫瘤血管新生相關因子，訊息傳遞路徑中的各類分子才能生長，但在正常細胞卻非必要之特性。
- 對癌細胞之毒性有專一性，對正常細胞的傷害減至最低。
- 但癌細胞仍會對標靶藥物產生抗藥性。



瞄準癌細胞的巡弋飛彈

# 什麼是癌症免疫療法



# 免疫監測理論的進化

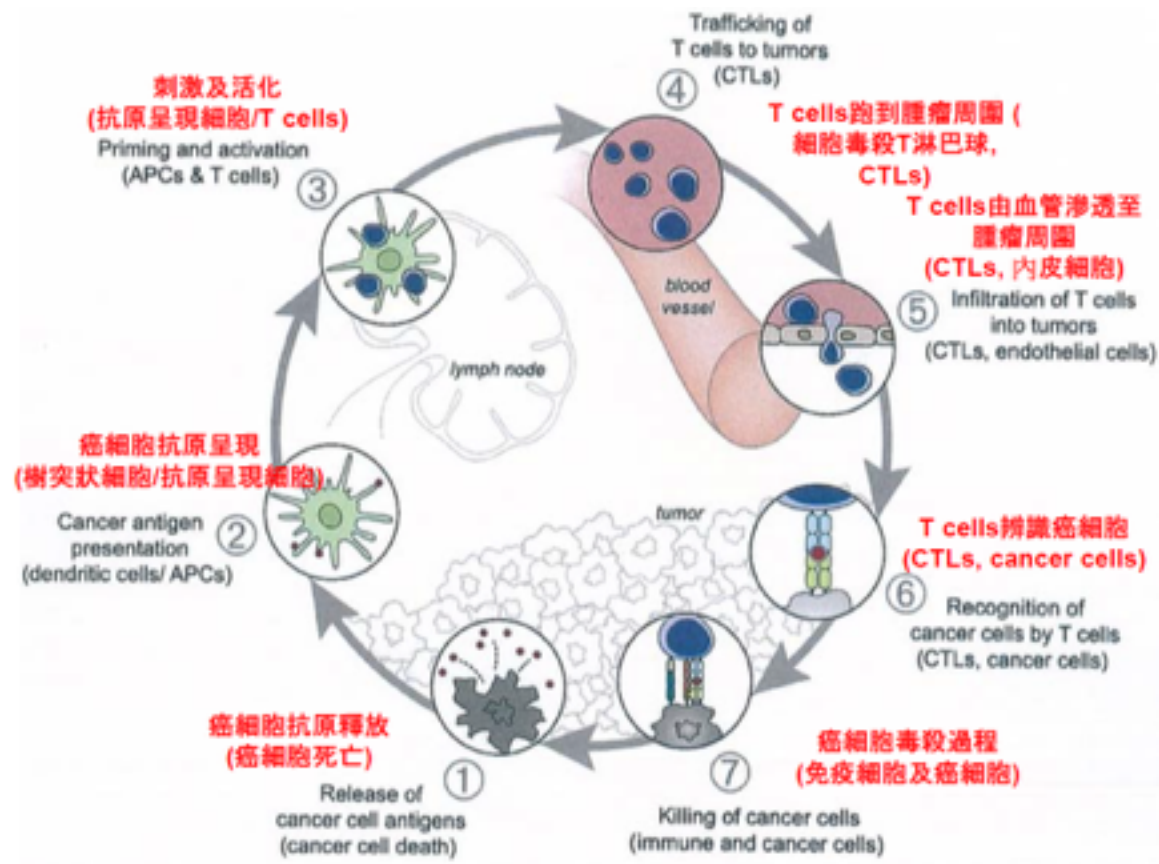
- 60多年以前由Macfarlane and Burnet and Lewis Thosmas提出
- 免疫系統會長期保護抑制癌細胞的生長
- 癌細胞可經由免疫抑制、平衡和逃脫生長

# 正常情況下免疫系統可保護人體

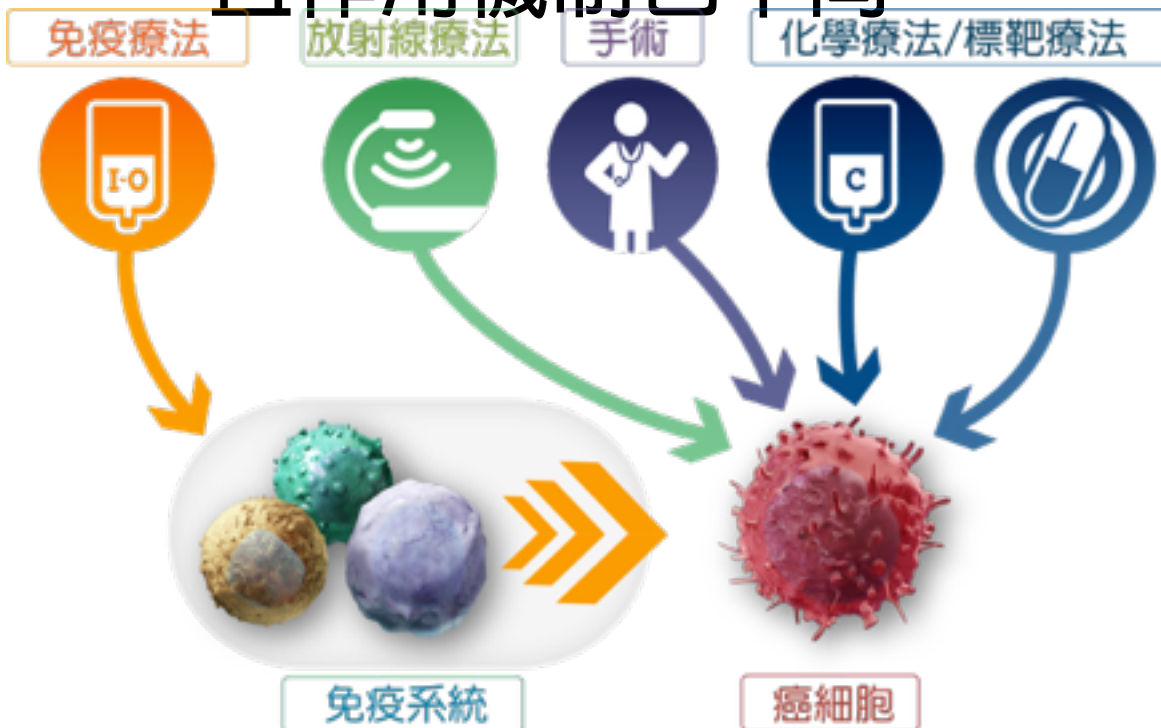


- 殺死外來病毒、細菌
- 殺死不正常的細胞(癌細胞)

# 正常的免疫系統可以殺死癌細胞



## 且作用機制也不同



# 現有免疫治療藥物

- 單株抗體: 淋巴瘤、頭頸癌、肺癌、大腸癌
- 干擾素: 黑色素瘤
- BCG: 膀胱癌
- 細胞療法: 自然殺手細胞等等

然而，免疫系統並不會每次都辨認到癌細胞，並認

## 知癌細胞為外來細胞

- 癌細胞跟正常細胞差異不大。
- 免疫反應不夠強大去殺死癌細胞。
- 癌細胞可製造特定物質以弱化免疫  
免應(免疫逃脫, immune  
escape)。



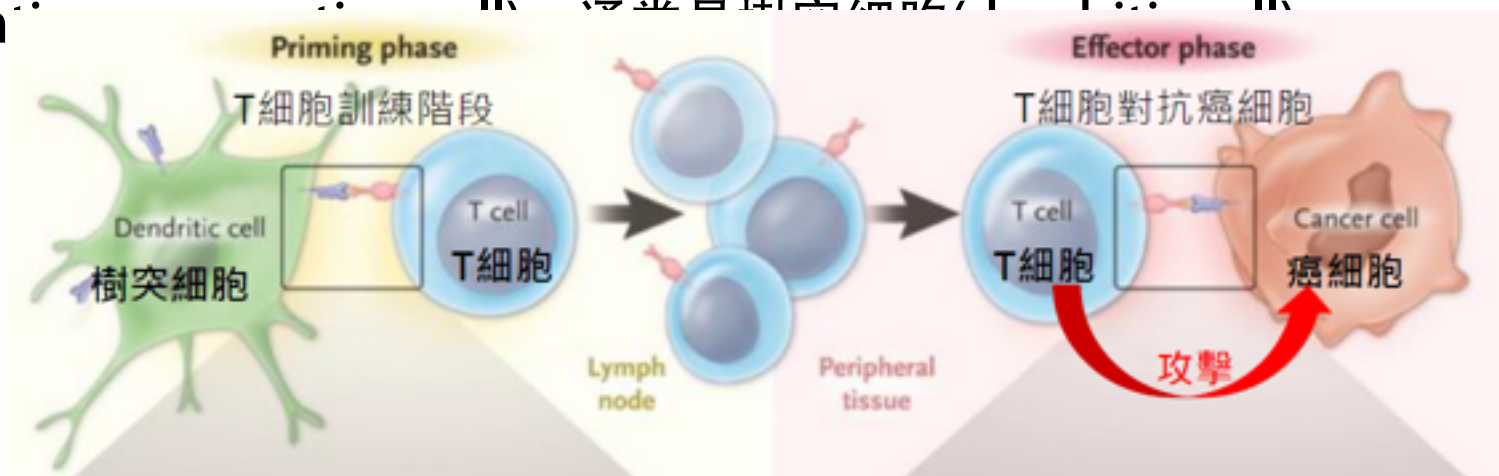
免疫細胞會像睡著般  
無法攻擊癌細胞



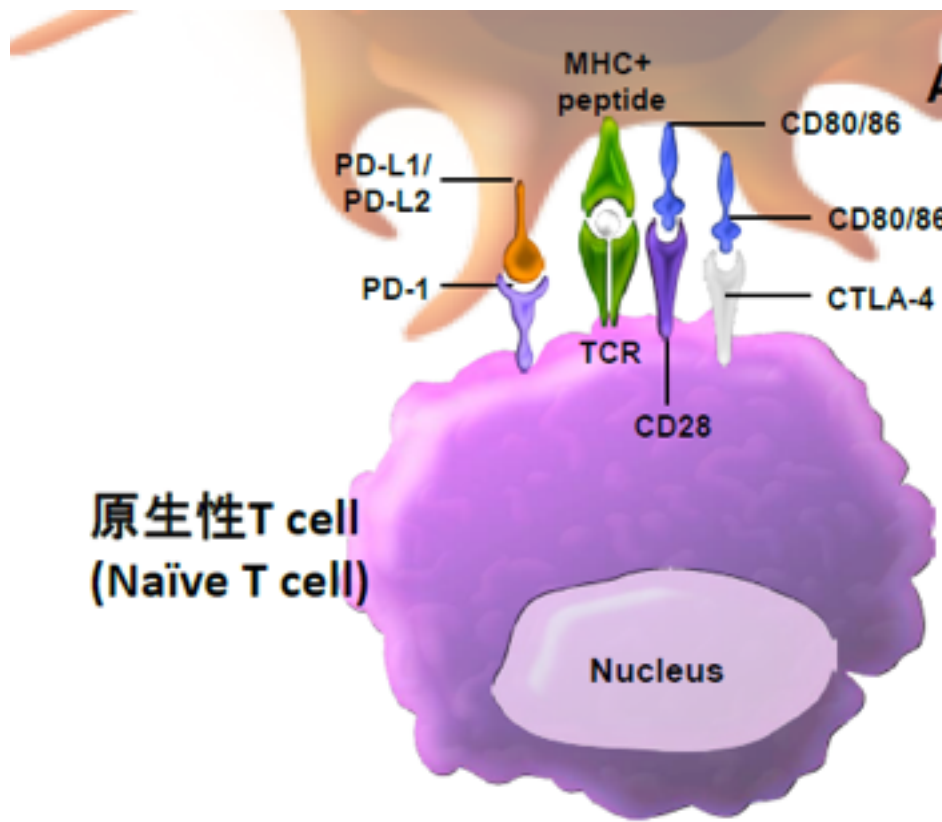
# T淋巴細胞是免疫系統攻擊癌細胞的主力部隊

- 癌細胞會表達出腫瘤的特異抗原(tumor specific antigen), T細胞辨識出抗原之後, 便會攻擊癌細胞!
- T細胞無法直接辨認這些抗原, 還需要別人的幫忙。簡單地說, 它須要一位教練來啟蒙及訓練, 而扮演教練工作的是能夠呈現腫瘤抗原的細胞

(an



# 免疫系統會受到活化或抑制訊息的調控

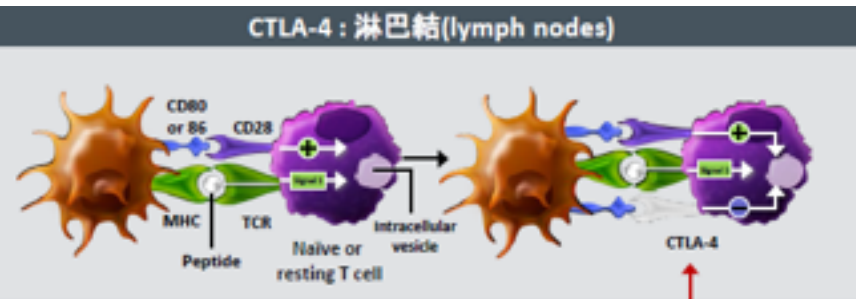


(抗原表現細胞)

- 協同刺激訊號,如CD28,可正向調控或促進免疫反應。
- 協同抑制物質,如CTLA-4和PD-1(免疫檢查點抑制, immune checkpoint receptors),可抑制T細胞

的免疫反應。

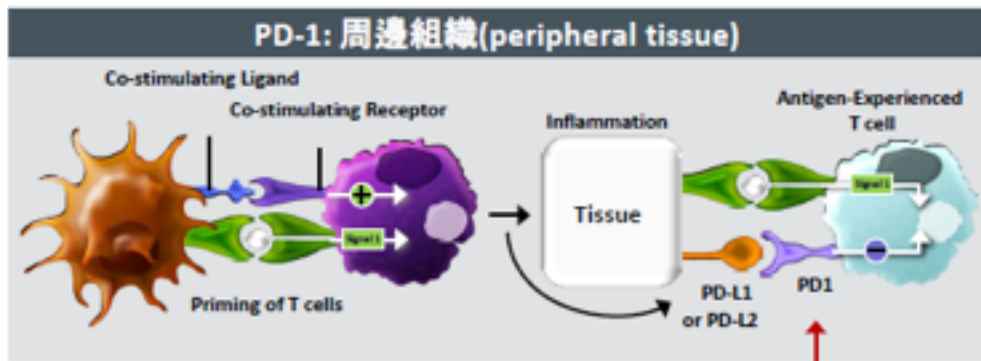
## (cytotoxic T lymphocyte antigen-4, CTLA-4)



CTLA-4透過抑制CD28活性而調控全身的T cell活化

- 1987年,第一次被Dr. Goldstein利用基因重組技術表現出來。
- Dr. Allison在1995年發現CTLA-4 的負向調控路徑, 同年,被其他研究者證實。
- Dr. Allison發現anti-CTLA-4 的抗體具有抗癌的作用(Science, 1996)。

# (programmed cell death protein-1, PD-1)

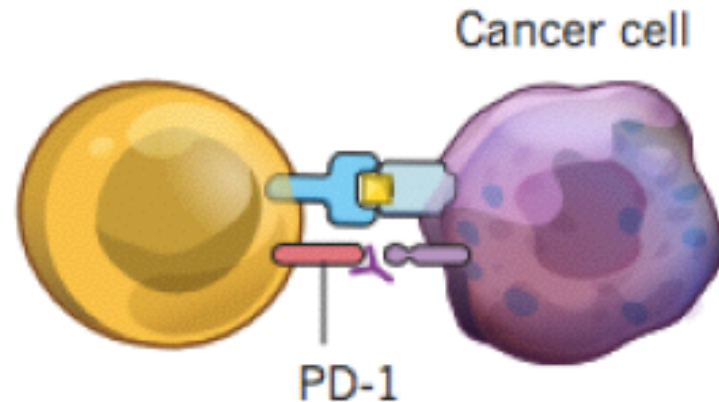
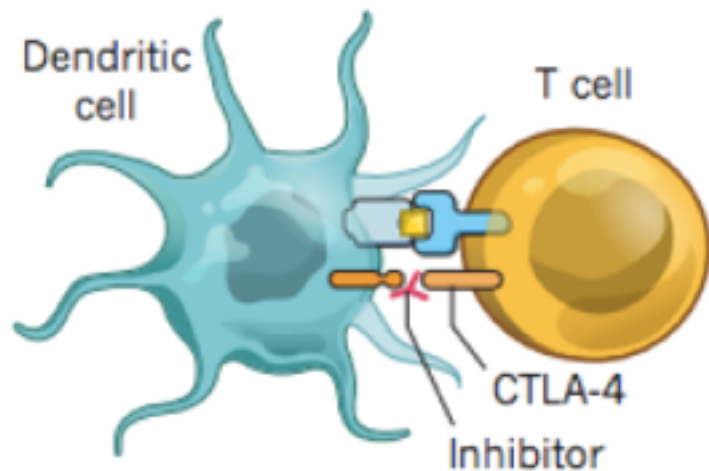


調節局部地區之功能性T細胞活性而限制T細胞在周圍組織中的功能, 以防止自體免疫

- 1992年,第一次被Dr. Honjo利用基因重組技術表現出來。
- 1998年,1999年,2000年, Dr. Honjo證實PD-1是T細胞免疫反應中的負向調控因子。

# 免疫檢查點抑制劑藥物

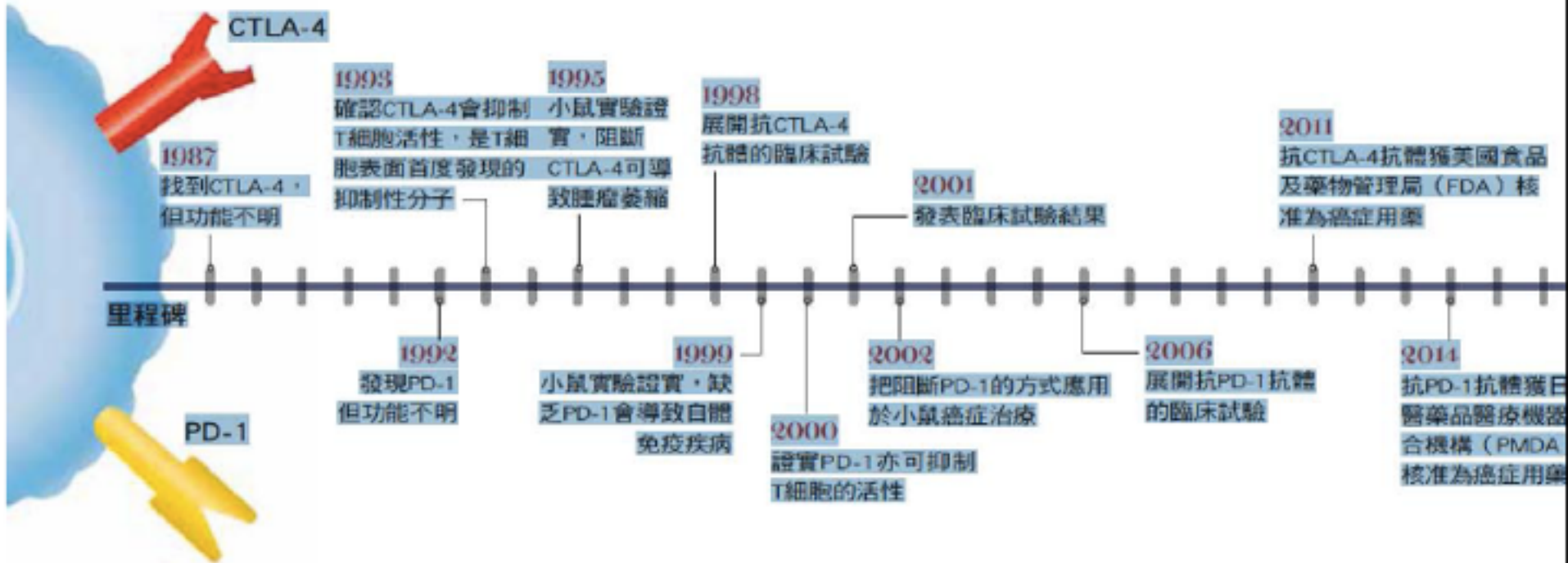
康健癌症趨勢論壇



- CTLA-4檢查點蛋白防止樹突細胞結合至活化的T細胞而辨識到癌細胞。
- 抑制劑藥物可阻斷免疫檢查點抑制T細胞。
- PD-1檢查點蛋白防止T細胞攻擊癌細胞。
- 抑制劑藥物可讓T細胞活化攻擊癌細胞。

# CTLA4 與 PD-1 研究的里程碑

2018 康健 癌症趨勢論壇



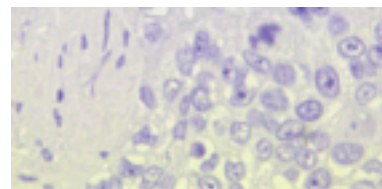
# CTLA4 與 PD-1/PD-L1 抑制劑的適應症

2019 雙劑適應症趨勢論壇

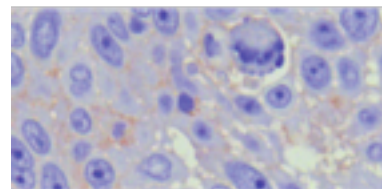
作用位置	藥物名稱	適應症
CTLA-4	Ipilimumab (益伏)	黑色素細胞瘤
PD-1/PD-L1*	Pembrolizumab (吉舒達)	黑色素細胞瘤
		非小細胞肺癌
	Nivolumab (保疾伏)	典型何杰金氏淋巴瘤
		泌尿道上皮癌
Atezolizumab (癌自禦)	頭頸部鱗狀細胞癌	
	胃癌	
		腎細胞癌

\*PD-1/PD-L1 藥物的適應症為目前健保局給付之全部適應症，但不同藥物給付之適應症有所不同。

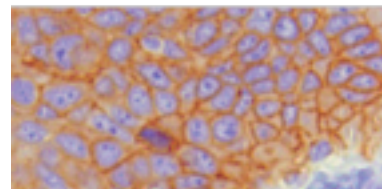
- 免疫檢查點抑制劑的療效，雖然已被印證在黑色素瘤、非小細胞肺癌、泌尿道上皮癌、頭頸部癌、腎癌、霍奇金氏淋巴瘤、胃癌及肝癌等，但其有效反應率平均在 15~25% 之間。
- 如何提高其療效，目前的共識為選擇



PD-L1表現量<1%



PD-L1表現量<50%



PD-L1表現量≥50%

# 免疫檢查點PD-1、PD-L1抑制劑健保局給付規定

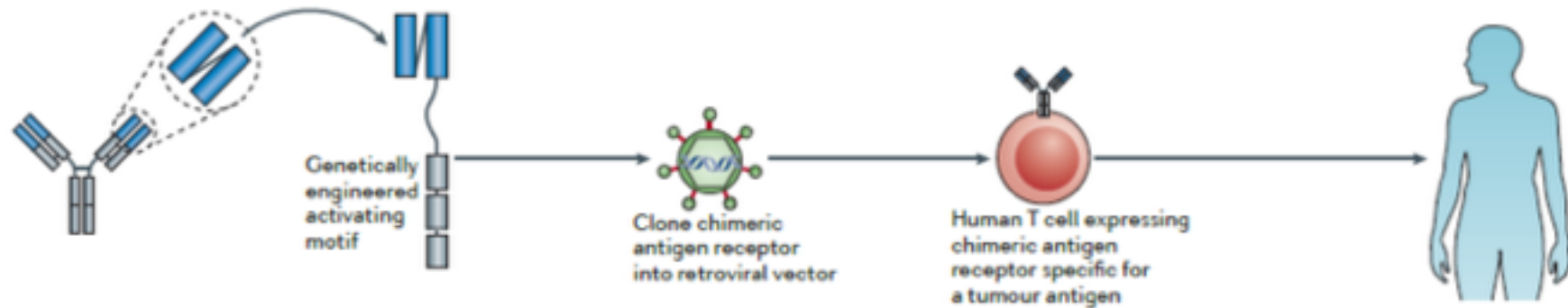
給付範圍	生物標記(PD-L1)表現量		
	Dako 22C3	Dako 28-8	Ventana SP142
非小細胞肺癌第一線用藥	TPS $\geq$ 50%	N/A	N/A
非小細胞肺癌第二、三線用藥	TPS $\geq$ 50%	TC $\geq$ 50%	TC $\geq$ 50%或 IC $\geq$ 10%
泌尿道上皮癌	CPS $\geq$ 10	TC $\geq$ 5%	IC $\geq$ 5%
頭頸部鱗狀細胞癌	TPS $\geq$ 50%	TC $\geq$ 10%	N/A
胃癌	CPS $\geq$ 1	N/A	N/A

TPS: tumor proportion score; CPS: combined positive score; TC: tumor cell; IC: immune cell

# 嵌合抗原受體T細胞

(Chimeric Antigen Receptor T Cells, CAR-T)

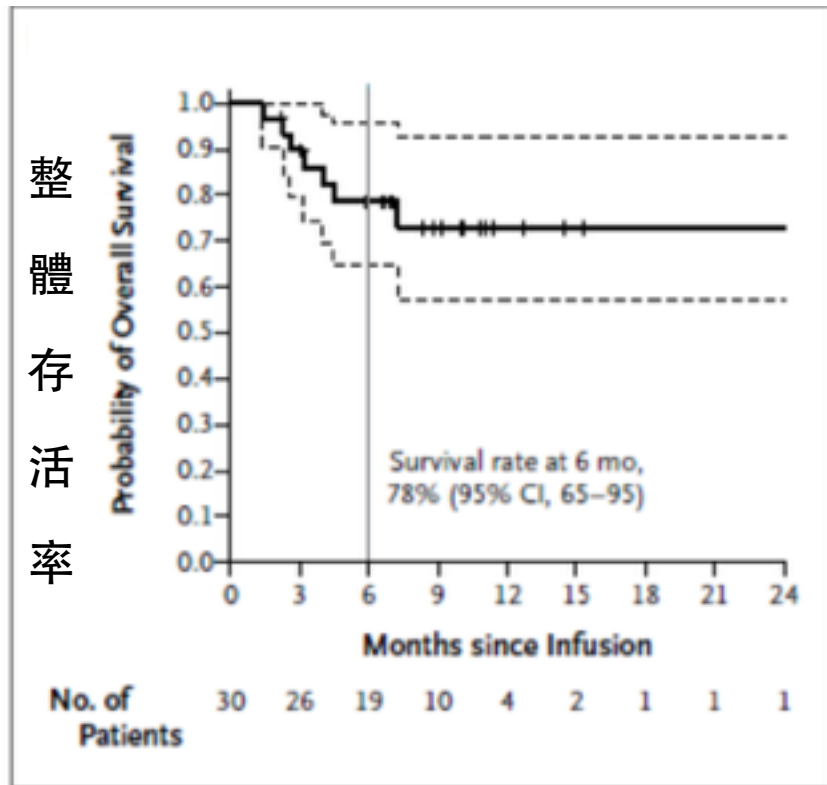
## (CAR-T)



基因工程修改之細胞接受體，將專一性的單株抗體藉由病毒轉殖入T細胞中，最後將這些T細胞輸回患者體中攻擊癌細胞。

# 嵌合抗原受體T細胞(CAR-T)的臨床療效

復發與難治型B細胞  
急性淋巴性白血病



存活曲線平台~78%

## Emily Whitehead



# 嵌合抗原受體T細胞(CAR-T)的限制

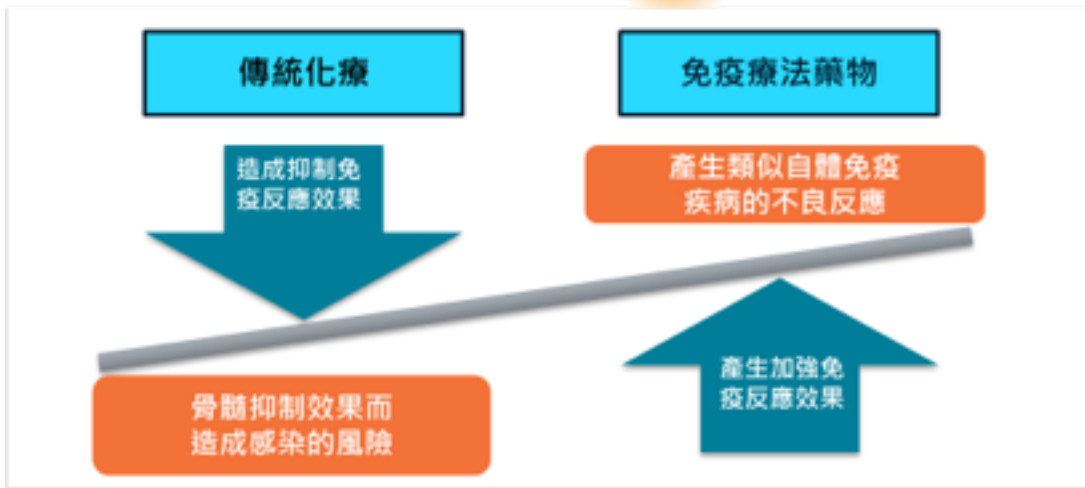
2019 康健癌症趨勢論壇

- 收集患者自體 T 細胞且進行基因修飾的過程通常是耗時且低效。
- 給藥期間可能發生細胞素風暴(cytokine storm)所引起器官衰竭和死亡等嚴重不良反應。
- 目前僅有少數癌症確定其有效性。
- 價格昂貴(約40萬美金)。



# 免疫療法藥物主要的副作用:

## 類似過度免疫反應所造成的效果

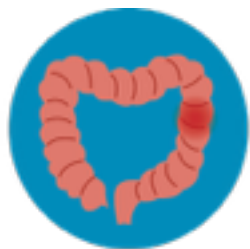


# 因免疫過度活化而可能導致副作用的器官

2019 康健生活趨勢論壇



免疫媒介性肺炎



免疫媒介性結腸炎



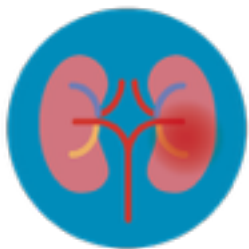
免疫媒介性肝炎



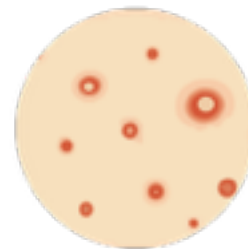
免疫媒介性腦炎



免疫媒介性內分泌病變



免疫媒介性腎炎和腎功能不全



免疫媒介性皮炎



## 於相關器官的發炎反應息息相關



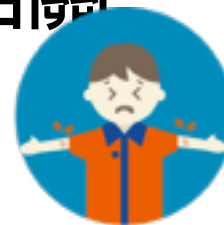
噁心



即使經過睡眠  
仍感覺疲倦



呼吸困難



肌肉、骨骼、  
關節疼痛



無法感覺飢餓



咳嗽



腹瀉

# 警覺是減少免疫副作用的關鍵

2019 關鍵癌症趨勢論壇



及早發現  
相關副作用的  
症狀或徵候



頻繁進行  
常規追蹤



使用類固醇進  
行控制，必要  
時推遲或暫停  
免疫治療藥物

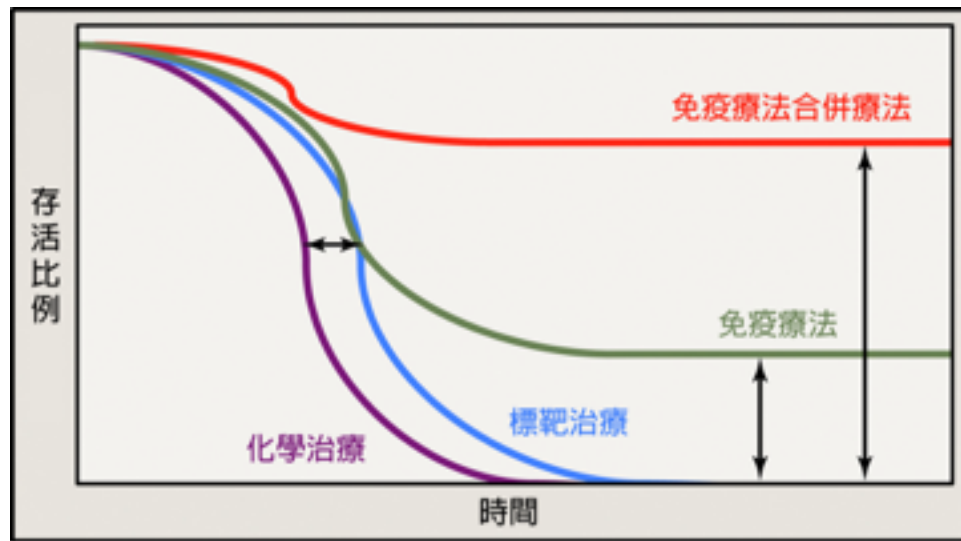
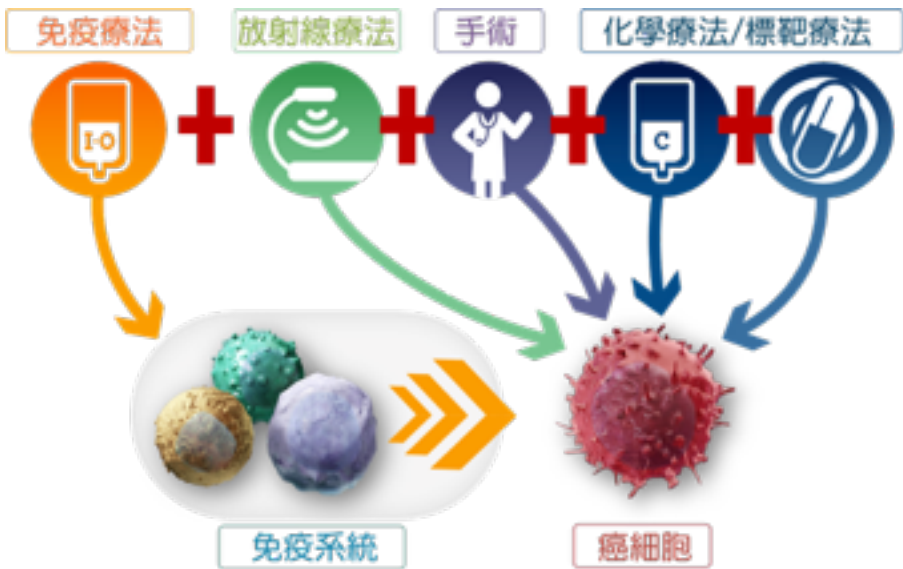


# 目前有效之免疫檢查點抑制劑的合併療法

作用方式	有效之癌別*
免疫藥物加免疫藥物 (CTLA4 +PD-1抑制劑)	黑色素細胞瘤、腎癌
免疫藥物加化療藥物	非小細胞肺癌 小細胞肺癌
免疫藥物加化療藥物及標靶藥物 (抗血管新生藥物)	非小細胞肺癌

# 免疫檢查點抑制劑的合併療法, 提高有效反應率

2019 健康醫療趨勢論壇



- 「癌症免疫療法」喚醒免疫系統攻擊癌細胞的功能治療癌症，相較於傳統治療副作用較低。
- 常見免疫療法副作用如免疫媒介性肺、肝、結腸炎等，嚴重也有致命的威脅。患者應遵循臨床醫師建議使用。
- 不是每種癌症、每個病人都適用。目前健保局已開放八種癌症可以申請免疫檢查點PD-1、PD-L1抑制劑使用。
- 運用人工智慧的精準免疫治療是目前抗癌治療發展的方向。

*Thanks*

我們在這裡創造未來  
*Future is here*

# 康健

*For a better life*

最值得信賴的健康生活平台



最即時的健康大小事  
最好用的生活常識

加入康健LINE好友



最即時的健康新知  
最實用的生活Tips

加入康健FB粉絲團

 康健知識庫

<https://kb.commonhealth.com.tw/>

大人好物

<https://shop.commonhealth.com.tw/>

大人社團

<https://club.commonhealth.com.tw/>