肝癌治療新希望～免疫檢查點抑制劑療法

◎林口長庚胃腸肝膽科助理教授　林成俊

大家都知道肝癌的可怕，尤其是當病情發展成無法手術的晚期肝癌時，通常生命只剩 3～6 個月。雖然，現在國際上各個治療指引都建議使用口服標靶藥物來延長患者生命，但是有效將腫瘤縮小的反應率卻只有 2～3% 而已。

最近，一種新的治療方式帶來一線曙光，那就是免疫檢查點抑制劑療法（checkpoint inhibitor）。根據最近發表在〈美國醫學會雜誌 JAMA〉的 1/2 期臨床試驗報告〈checkmate-040〉顯示，使用 nivolumab（anti-PD-1 單株抗體）來增強對肝癌發生免疫作用的治療效果，對大部分肝癌患者副作用不大，更重要的是治療反應率可以高達 15～20%，平均有效反應時間可達 9.9～17 個月。

免疫系統治療癌症的原理

免疫本來就存在我們身體中，主要目的是清除身體外來侵犯的所有病原體，包括癌細胞。可是現實世界中，免疫似乎沒有對癌症起明顯的作用，經常看到癌細胞在晚期到處擴散。研究顯示癌細胞會狡猾的騙過免疫系統，讓免疫停止對癌細胞的攻擊。

免疫要清除癌細胞需經過兩個步驟，首先免疫發現癌細胞表面上特殊的成分來識別癌細胞，可是只有發現癌細胞並不會啟動免疫的攻擊，因為另外需要透過免疫檢查點來決定是否要啟動。

現在已經發現很多免疫檢查點如 PD-1、CTLA4 等，會讓免疫停止攻擊癌細胞，這就像癌細胞啟動免疫的煞車系統讓免疫停止對它的攻擊（圖）。Nivolumab 可以結合 PD-1 這個免疫檢查點，抑制來停止這個煞車的作用。如此，免疫系統在辨識癌細胞後的活化過程就可以順利進行而發揮抗癌作用。利用這個方法已經成功地治療黑色素瘤以及延長肺癌病人生命。

臨床試驗〈checkmate-040〉結果簡介

採用 nivolumab 作為治療晚期肝癌患者的試驗的結果，研究分為兩部分：

一、劑量漸增期（dose-escalation phase）

有 48 個病人參加，主要目的為了

封面故事

解治療副作用及決定治療劑量。副作用發生大部分是跟免疫系統的活化有關係。約有 1～2 成患者會出現輕微的皮膚疹、搔癢、疲倦、生化檢查異常或腹瀉等副作用；比較嚴重的併發症有天皰瘡、腎上腺功能不足及肝臟疾病，幸好這些合併症都沒有造成病人死亡。基本上這些副作用或合併症都是病人可以忍受或可以治療的。

二、劑量擴增期（dose-expansion phase）

有 214 個病人參加，主要是了解治療效果。報告指出，雖然只有 1/5 患者有效，但若是有效，超過 2/3 的患者可以在治療的前 3 個月中出現，而且超過一半的病人到研究結束時仍然維持療效。

意味著有效療效可能在治療初期就會出現療效，而且效果可能不只 9.9 個月。對所有治療的病人來說，一半以上的肝癌患者可以有超過 6 個月的疾病穩定，這對整體患者的生命延長將會很有幫助。

第一部份試驗報告中位存活期為 15 個月；而第二部份試驗受試者的中位生命存活期尚未達到，意味患者可能有更長的存活機會。

這個報告另一個特點是針對 4 個不同族群的患者同時做分析。研究中收錄了 4 組各約 50 位不同的晚期肝癌病人，分別是：(1) 未曾接受標靶藥物治療、(2) 曾經標靶藥物治療失敗、(3) 慢性 B 型肝炎、(4) 慢性 C 型肝炎的患者。研究結果顯示，患者的療效不論有效反應率、療效反應持久的時間、疾病受到控制超過 6 個月的比率以及疾病進展不惡化的存活時間都差不多。結果不受是否曾接受過標靶藥物或者慢性肝炎病毒感染的影響，研究同時也觀察到因 nivolumab 治療而活化的免疫系統也會治療慢性 C 型肝炎病毒，只是療效並不是很好。由於有效抗肝癌的療效只有 1/5，研究者曾經嘗試尋找預測有效的方法，可惜現行的預測方法仍然無法在治療前找出預期有效的病人。

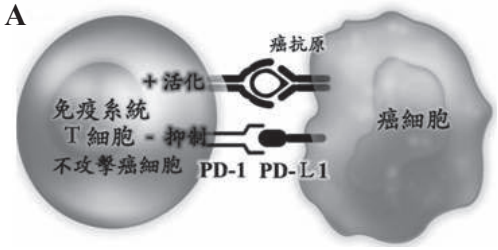

圖 A　免疫系統的檢查點（PD-1）與癌細胞上的 PD-L1 結合，造成免疫系統的活化受抑制，使 T 細胞不攻擊癌細胞。

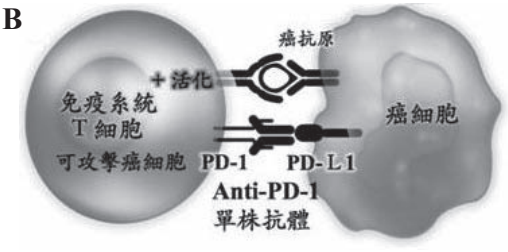

圖 B　Anti-PD1 單株抗體與 PD-1 結合，使癌細胞上的 PD-L1 無法與 PD-1 結合，停止 PD-1 抑制 T 細胞的活化的功能。因此，免疫系統可以攻擊癌細胞，完成消滅癌細胞任務。

表　無法手術治療的嚴重型肝細胞癌以標靶治療與免疫檢查點抑制劑治療比較

	標靶藥物	免疫檢查點抑制劑
代表藥物	蕾莎瓦（Sorafenib）	保疾伏（Nivolumab）
給藥方式	每天口服	靜脈注射，每 2 週給藥
藥效機轉原理	阻斷腫瘤及附近血管生長分裂所需要的生化途徑，造成腫瘤停止生長及擴散。	透過結合 PD-1 使體內免疫系統活化，可恢復免疫系統對腫瘤的攻擊，消滅腫瘤細胞。
治療反應比率	低（約 3%）	高（15～20%）
維持腫瘤穩定的時間	約 2.8 個月	若在前 3 個月治療中有反應，持續穩定療效期可能可達 9.9 個月
平均治療患者生命	約 6～10 個月	約 15 個月
治療指引建議第一線治療	是	無
當第一線治療無效時	有第二線標靶藥物	可作為第二線治療
藥物引起嚴重副作用比率	8～11%	約 6%
常見的副作用	手足皮膚症、腹瀉、疲倦、高血壓	皮膚反應（皮疹、搔癢等）、腹瀉、疲倦、肝功能異常
健保給付	有條件下給付	尚未給付

肝癌治療未來展望

美國食藥署根據臨床試驗報告（phase 1/2），已經核准了晚期肝癌患者在經過第一線標靶藥物失敗後，可以使用 nivolumab 作為第二線藥物的治療。大型第三期臨床試驗針對晚期肝癌患者比較以 nivolumab 或標靶藥物作為第一線治療的研究，預計在 2018 年底會有結果，預期可能有良好的療效，未來晚期肝癌患者將可多一個第一線治療的選擇。

現在有越來越多採用不同的免疫檢查點抑制劑來治療肝癌患者的臨床試驗正在進行中，科學家也正在嘗試將這個免疫檢查點抑制劑與其他的肝癌治療方法，如肝動脈栓塞術或放射治療術合併使用，企圖增加免疫系統認識癌抗原的機會來增強免疫系統的活化，嘗試將免疫檢查點抑制劑與標靶藥物結合所造成的增強效果來治療晚期肝癌，這些未來的試驗有可能大大的突破現在晚期肝癌治療的困境。

現職：長庚大學學術組助理教授
林口長庚醫院超音波中心主任
台灣腫瘤消融醫學會常務理事
台灣肝癌醫學會秘書長
學歷：國立台灣大學藥學系
國立成功大學學士後醫學系
經歷：台灣肝癌醫學會國際教育研討會會長
林口長庚醫院超音波中心副主任
台灣腫瘤消融醫學會秘書長
署立宜蘭醫院胃腸科主治醫師
台北榮民總醫院內科部主治醫師