

黑暗中的曙光

黑色素細胞癌治療的最新進展

吳介山醫師

高雄榮民總醫院 皮膚科

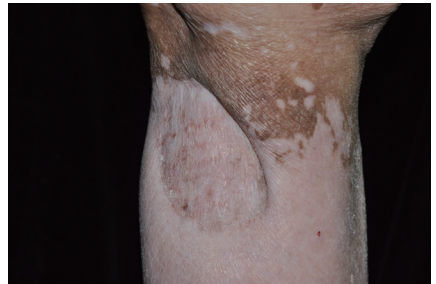
83歲的彰化阿嬤今天來門診追蹤時又再「盧」我能不能不要再來追蹤了，她說她住很遠而且小孩（已經當阿公）很忙，沒有空也不好意思麻煩他們常常載來載去的。我當然以一貫的口吻告訴她：不行！還是要每三個月來追蹤一次。揮別她們也讓我回想起三年半前她帶著左小腿大香菇腫瘤來看我的時候（圖片1），那時她已被中部某醫學中心診斷為肢端型惡性黑色素細胞癌（以下簡稱黑色素癌），該院要立即幫她安排截肢手術以根除腫瘤及防止擴散，她因為捨不得那隻腳及傳統的全屍觀念而逃院了，在家裡躲了快一年才因為腫瘤持續擴大、疼痛、出血及持續有新的轉移小結節出現才又被家人帶到我的門診求診（圖片2）。

由於過去跟這些婆婆媽媽交手的經驗我了解

到老一輩人對於保全身體的執著，所以我答應她絕不將她截肢，但是她必須完全配合治療。有了共識及完成全身檢查後她接受了腫瘤緩解切除手術及補皮，還忍受了為期半年的6次組合式化學治療（Dartmouth regimen）。無奈在一個月後的追蹤仍發現左腹股溝有出血性的疼痛潰瘍腫塊，經病理及正子照影檢查證實為黑色素癌的多發性淋巴結及皮膚轉移（第四期），由於傳統治療失敗且她的組織檢查 BRAF 基因並沒有突變，所以那時在各方協助下我們幫她專案申請進口抗腫瘤免疫藥劑（Ipilimumab）使用，在4次的治療過程中她除了身上的搔癢性紅疹



1. 左小腿黑色素癌原發性病灶，外觀像一朵大香菇。



3. 治療後追蹤比較圖（曾接受過緩解手術及植皮）病灶周遭有續發性續菌感染情形（蜂窩組織炎）

外，並沒有其他國外報告的嚴重不良反應，甚至她為了怕我不讓她繼續使用此藥物，起初一直隱忍身上的皮膚搔癢紅疹狀況不說直到被我發現，所幸皮疹在簡單的口服及外用類固醇治療後逐漸改善，就連她本身的B型及C型肝炎也沒有在這個治療過程中有任何變化，免疫療程結束至今已有一年半的時間，後續的臨床及正子照影檢查證實腫瘤已完全消失而且沒有復發或轉移的情形，除了身上散在性的白斑變化外，只剩下愛慮的阿色癩繼續在跟我慮要不要繼續追蹤檢查而已(圖片3-4)。

黑色素癌是第三常見的皮膚癌，卻是死亡率最高的皮膚癌。在全球的統計，黑色素癌的發生率近年來有顯著提高，根據世界衛生組織的統計，近三十年來黑色素癌的罹患率，上升的速度已經超過其他較常見的癌症，成為成長速度第二快的癌症。在美國它佔所有皮膚癌發生率的3-5%，但是卻佔了皮膚癌死亡患者65%，每年約有50000人因黑色素癌死亡。過去都認為黑色素癌在東方人的發生率不高，每十萬人大約只有0.5人罹病，但是101年衛生福利部的癌症年報資料顯示：在3274位皮膚癌症患者中有



2. 左小腿、足背及趾縫的黑色素癌皮膚轉移病灶



4. 治療後追蹤比較圖，除白斑外已無明顯病灶

254位是黑色素癌(8%)，該年度死於黑色素癌的患者數為119人，仍是不可掉以輕心。

及早發現及早治療是黑色素癌最好的處置方式，癌變的過程可由數月到數年的時間不等，因此只要多注意，仍有充裕的時間可在腫瘤發展到垂直侵犯期以前進行切除。早期發現，治癒機會極高，根據統計結果顯示：第一期的病患5年存活率高達80%；第二期為60-80%；第三期為40%；第四期存活率只有10%，而且大多只能存活不到1年時間。

黑色素癌的治療仍以手術為主要準則，其次輔以放射線治療及化學治療、免疫療法、標靶治療及安寧緩和療法。黑色素癌的高轉移性及高化療藥物抗性是所有臨床醫師無法擺脫的

夢魘，即便是使用組合式化療藥劑(如 Dartmouth regimen) 或傳統免疫療法(如干擾素 interferon 及介白素 interleukin) 療效仍有限(10-20%)，所以尋求更積極有效的治療方式一直是臨床醫師與研究學者努力的目標。近年來有許多研究藥物號稱可以有效治療黑色素癌，部分已取得美國 FDA 核准使用，台灣近年來也陸續引進相關藥物並已獲衛福部核准使用，主要有下列兩大類：

1.標靶治療藥物(如vemurafenib)¹

細胞外訊息調節活化(extracellular signal regulated kinase; ERK) 主導體內重要的細胞訊息調節，與細胞生長、發育、分裂、死亡息息相關。當 ERK 路徑上的蛋白激被磷酸化而產生活性，可能會引起腫瘤發生。目前知道最常見的基因過度活化發生在 KIT、NRAS 和 BRAF 等位置上，標靶藥物可以直接抑制異常活化的致癌蛋白。國外大約四至六成的黑色素癌病患表現有 BRAF 基因突變，最常見的突變位置為 V600E。Vemurafenib 是一個三磷酸腺(adenosine triphosphate) 的競爭抑制劑，能抑制 BRAF 基因且對於突變位置在 V600E 的基因有高度選擇性。臨床研究發現，vemurafenib 除了抑制突變的 BRAF 基因外，亦可同時抑制

CRAF 和 ARAF 基因，進而導致細胞週期的停止和誘發腫瘤細胞死亡。雖然臨床研究證實此藥物確實可以降低黑色素癌的死亡率及腫瘤侵襲率，並有效延長存活時間，但是台大研究發現國人 BRAF 基因大約只有 15% 的突變率，因而也限制了此類藥物的使用範圍。再者，雖然目前健保已給付於轉移型黑色素癌，由於此類藥物必須一直長期服用，因此藥物的花費與患者順從性也是不容忽略的考慮要件。

2.免疫治療藥物

癌症免疫療法，由 1960 年的諾貝爾獎得主 Macfarlane Burnet 提出「癌症免疫監視學說」而開始蓬勃發展。此學說認為，人體內每天會產生 3000 個癌細胞，但人體的免疫系統可將其消滅，防止癌症的發生。該理論一直未能得到證實，直到詹姆斯·艾利森和本庶佑分別發現了細胞毒性 T 淋巴細胞抗原 4 (Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen 4, CTLA-4) 和計畫性細胞死亡蛋白 -1 (Programmed cell death protein 1, PD-1)²⁻³，癌症治療從此進入免疫的時代，兩位學者因此被評選為 2014 年度「唐獎」生技醫藥的首屆獲獎者。這種使用抗體的「癌症免疫療法」，也被美國科學類雜誌《Science》評選為 2013 年的「年度突破 (Breakthrough of the

Year) 」。。

T 細胞在免疫系統扮演關鍵角色，在抗原呈現細胞或其他分子將有害的抗原呈現給 T 細胞後，T 細胞才得以活化與增生。此過程受到許多受體的調節，有的受體會促進 T 細胞活化，有的則扮演抑制的功能。目前 T 細胞的受體當中，最受矚目的兩個分別是 CTLA-4 和 PD-1。這些受體被稱為「免疫檢查點」，負責調節 T 細胞、抗原呈現細胞、和癌症細胞的互動。

CTLA-4 會抑制免疫細胞的撲殺作用，Ipilimumab(CTLA-4 抗體)可抑制人體 T 細胞上的 CTLA-4 受體，讓身體的免疫 T 細胞能夠去攻擊癌症細胞，達到治療癌症的效果。在最初臨床試驗中雖然對黑色素癌的反應率只有 11% 左右，但是最後卻有 20% 的病患能達到長期存活。由於上述臨床研究發現，Ipilimumab 已在 2011 年於美國核准使用於轉移性黑色素癌。2013 年歐洲腫瘤醫學會也發表 20% 的長期存活率，而且持久的效果也讓這些病患存活不只三年，甚至達到十年。不同於標靶治療，Ipilimumab 不需要有特殊的基因突變才會有效，而且一旦有效，效果通常較為持久。Ipilimumab 的給予方式為每三週給予一劑，每次給予 3mg/Kg，總共給予四劑即可。Ipilimumab 在台灣已核准使用於黑色素癌，但是尚未取得健保給付，所以

高昂的治療費用仍是阻礙病患接受治療的主因。

Nivolumab 為全世界第一個被許可的 PD-1 抑制劑。美國已核准使用於黑色素癌，台灣也已核准使用。PD-1 是 T 細胞上的抑制受體，此蛋白質在腫瘤逃避機制上扮演著關鍵角色。目前研究證實 PD-1 抗體對於很多癌症有療效，對於黑色素癌及腎癌有近 30% 療效。有評論認為，這是「過去 30 年中嘗試過的眾多癌症免疫療法中，具有最高療效的」。有些患者甚至長期沒有再復發。目前長期追蹤資料指出，使用 Nivolumab 具有長期存活效益，5 年存活率可達 34%。

值得一提的是，同時使用抗 CTLA-4 抗體和抗 PD-1 抗體的組合來治療癌症，已經證實兩種抗體的作用並不重覆，而且療效優於單獨使用，所以美國 FDA 已核准 Nivolumab 和 Ipilimumab 的合併療法 4。免疫藥物治療可能發生的免疫相關不良事件可能包括胃腸道、皮膚、肝臟、內分泌、肺臟或神經系統，相關不良反應來自於免疫系統活性增加，嚴重者可能致死，不可不慎。由於免疫相關不良事件有其專門的處理準則，並非每位醫療人員都十分熟悉，在未有警覺之下，可能造成嚴重後果甚至致命，提醒醫師在處方前必須接受相關訓練，才能安全的使用，讓癌症患者有長期

存活的機會。

目前介紹的這兩類藥物只是黑暗的黑色素癌病程中所初露的曙光，相關的標靶藥物及免疫抗癌藥物的研究仍方興未艾，還有層出不窮的混搭治療模式在進行人體實驗，衷心期待未來可以發展出簡單有效又安全的治療方式，以嘉惠這些黑色素癌患者。

參考文獻：

1. Sosman JA, Kim KB, Schuchter L, et al.

Survival in BRAF V600-mutant advanced melanoma treated with vemurafenib. *N Engl J Med.* 2012 Feb 23;366(8):707-14.

2. Allison JP. Checkpoints. *Cell.* 2015 Sep 10;162(6):1202-5.

3. Iwai Y, Terawaki S, Honjo T. PD-1 blockade inhibits hematogenous spread of poorly immunogenic tumor cells by enhanced recruitment of effector T cells. *Int Immunol.* 2005 Feb;17(2):133-44.

4. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R et al. Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. *N Engl J Med.* 2015 Jul 2;373(1):23-34. ■

學術演講

105.5.13 本會舉辦「早期消化道腫瘤診治繼續教育」高醫許文鴻醫師主講

