**免疫與抗癌**

伍美文醫生

Radiation Oncology

Seton Medical Center

1900 Sullivan Avenue

Daly City, CA 94015

July 2017

（一）人體天生的自我保護能力

人體的自我保護系統

* 第一道防線——解剖結構和生理功能：皮膚、黏膜及其分泌液、細胞膜、呼吸道、胃腸道、肝臟、尿道及腎臟等，抵抗致病物質侵入，同時在細胞受損後會有一定程度的修復功能。
* 第二道防線：細胞吞噬作用、抗菌蛋白、炎症反應等，及時清除人體內衰老的、死亡的、損傷的細胞。
* 第三道防線——識別和清除人體內的異常細胞（如癌細胞）。
  + 免疫器官（扁桃體、淋巴結、胸線、骨髓、脾臟等）
  + 免疫細胞（淋巴細胞、吞噬細胞等）

免疫的生物學定義——與第三道防線有關

* 主動免疫：通過特殊功能的血細胞或其對所接觸的抗原物質產生的抗體產生的免疫作用。
* 被動免疫：通過注入抗體血清、或母嬰抗體傳遞產生的免疫作用。

免疫系統的組成

* 免疫器官（免疫細胞生成、成熟或集中分佈的場所， 例如骨髓、胸線、脾臟、淋巴結等）
* 免疫細胞（發揮免疫作用的細胞， 例如吞噬細胞、骨髓造血幹細胞、T細胞、B細胞）
* 免疫活性物質（由免疫細胞或其他細胞產生的發揮免疫作用的物質，例如抗體、淋巴因子、溶菌酶等）

人體免疫系統功能

* 識別和清除外來致病微生物。
* 識別和清除體內產生的異常細胞。
* 清除方式
  + 吞噬、消化、溶解、營養重吸收、廢物排除體外
  + 抗炎抗體反應

（二）癌細胞發生的原因

* DNA錯誤：人體由60萬億個細胞組成，細胞核內的DNA含有細胞特性和功能的遺傳指令。在生命的進程中，老的細胞死亡，新的細胞產生，細胞本身會不斷分裂、繁殖，DNA會被複製。如果複製時發生錯誤，細胞會產生突變，成為癌細胞並進行增殖，生長失控形成腫瘤。
* 致癌物質影響：食物添加劑、香煙、環境污染及病毒感染等，當中含有致癌物質，影響正常細胞的基因構造，繼而發展成為癌細胞。
* 自由基的產生：人體在吸入氧氣後，轉化為能量的過程中，會產生自由基。它是一種氧化能力極強的分子。當身體受到精神壓力、紫外線照射、吸煙等影響，自由基便從身體產生。自由基會破壞細胞的正常DNA結構，使細胞發生癌變。
* 精神免疫學的研究證實：社會-環境-情緒是許多疾病的致病因素。精神壓力是誘發癌症的原因之一。

（三）人體免疫系統的防癌作用

* 清除致癌微生物，減少致癌風險。
* 識別變異細胞，及時修復DNA複製過程的錯誤。
* 清除變異細胞，防止癌細胞發生。

（四）人體免疫系統的抗癌作用

人體免疫系統的抗癌作用要點

* 識別和清除癌細胞，延緩病情惡化。
* 在抗癌治療過程中，減少副作用造成的感染風險，以助治療的順利進行。

人體免疫力是最好的抗癌藥

* 美國癌症協會由研究結果表明：約有10%的癌症病人在沒有接受任何治療或接受少許治療的情況下出現了自癒。人體免疫系統的正常功能是癌症自然消退的主要原因。
* 免疫系統會隨時監察、識別、和清除細胞增殖過程中出現的變異細胞，使變異細胞無法生存繁殖。
* 但是，當人體的免疫功能與體內的癌細胞抗衡到一定程度，變異細胞就有機會繼續癌變，無法繼續靠自身力量有效控制住癌細胞的生長，讓癌細胞佔了上風，有機會生存繁殖，就會出現癌症。
* 另外，在免疫功能受損的情况下，變異細胞有機會惡變成為癌細胞，並失控生長形成腫瘤，甚至從局部擴散到區域淋巴結和其它器官。
* 抗癌治療過程中，若治療副作用造成的免疫功能受損得不到及時糾正，会嚴重影響治療效果。例如化疗对骨髓的抑制作用造成病人白血球降低，對病菌的抵抗力降低，會出現嚴重感染，治療無法繼續。

（五）如何提高免疫功能

（1）多吃提高免疫力的食物

* 蔬菜類：例如綠葉蔬菜尤其是十字花科的菜花、捲心菜
* 水果類：例如山楂、蘋果、獼猴桃
* 幹果類：例如核桃、大棗、芝麻
* 蔬菜類 – 西蘭花
  + 所含維生素C和胡蘿蔔素能抗氧化，可幫助清除體內的氧自由基，對組織細胞起到保護作用。
  + 增強肝臟的解毒能力，提高免疫力。
  + 對防癌抗癌有重要作用，尤其是在防治胃癌、乳腺癌方面，有較好效果。
* 水果類– 山楂
  + 所含黃酮類成分中的一種化合物，具有抗癌作用。
  + 富含維生素C，也有助防癌抗癌。
  + 可用於食管癌、胃癌、腸癌、子宮癌、肝癌、膀胱癌等的輔助治療。
* 水果類– 蘋果
  + 富含維生素C，抗炎抗氧化。
  + 所含的槲皮素、表儿茶素、花青素、三萜类化合物都具有极强的抗氧化能力。
* 水果類– 獼猴桃
  + 富含的維生素C可與氧自由基發生反應，成為還原型維生素C，從而減少氧自由基的數量，還可以促進干擾素的產生，並提高環磷酸腺苷和環二磷酸腺苷的水平，有利於增強機體的免疫功能。
* 乾果類– 大棗
  + 含有豐富維生素C、多種抗癌有效成分。
  + 所含豐富的環磷酸腺苷可以增強機體的免疫能力，增強對癌細胞的抵抗力。
* 乾果類– 核桃仁
  + 所含維生素A、B1、B2、C、E及鋅鎂等具有防癌抗癌功能。
  + 主要用於防治食道癌、胃癌、贲門癌、肺癌、卵巢癌、宮頸癌、甲狀腺癌、皮膚癌等，能提升白細胞與血小板等。

（2）良好的睡眠

* 良好的睡眠可使體內白血球增加、巨噬細胞活躍、肝臟解毒功能增強、免疫功能協調。

（3）適當的運動

* 慢跑
* 游泳
* 散步
* 騎自行車

（3）良好的心態

* 惡劣的心態或情緒會破壞神經系統與內分泌系統的協調，使人體的正常內環境受損，免疫系統功能失調。

（六）免疫療法抗癌

免疫療法的定义：就是通過多種手段，調節、激活人體的免疫系統來治療疾病的一類方法。

通過強化人體免疫力治療癌症

* 特異性免疫療法：先找出某種癌症的特定抗原，然後或在體內投以抗原以製造抗體，或在體外製造抗體再注入體內，以形成對抗原的抵抗力， 就如“打疫苗”的方法。
* 非特異性免疫療法：通過活化人體的免疫細胞，綜合提升人類固有的免疫力，封鎖癌細胞並將其殺滅。

目前的免疫治療主要有四種類型：

（1）單克隆抗體

（2）免疫檢查點抑制劑

（3）抗癌疫苗

（4）其它非特異性免疫治療

（1）單克隆抗體：這是人工製造的免疫系統蛋白。 這些抗體為專門攻擊癌細胞特異部分而設計，可以達到很好的治療癌症的效果。

* + 抗體是一類蛋白。每一種抗體與其相對應的抗原相結合。
  + 外來物或體內異常細胞對於機體，會是一種抗原物質。抗原刺激機體免疫系統產生相對應的抗體。抗體在體內循環系統循環，遇到其對應的特異抗體，與之結合。抗體與抗原一旦結合，會激發免疫系統的其它部分起作用，消滅含有該抗原的非正常細胞。
  + 研究人員能夠設計製造出特別針對某些癌細胞內所含抗原的抗體，然後在實驗室複製出大量這樣的抗體。這些抗體被稱為單克隆抗體monoclonal antibodies (mAbs)。
  + 裸單克隆抗體：
    - 有些裸單克隆抗體通過與癌細胞結合，形成標記，為體內免疫系統提供攻擊目標，以增強機體的抗癌免疫功能。例如alemtuzumab (Campath®)與淋巴細胞上的CD52 抗原相結合，用於治療一些病人的慢性淋巴細胞性白血病。
    - 有些裸單克隆抗體通過針對免疫系統檢查點的作用增強抗癌免疫反應。
    - 其它裸單克隆抗體通過與癌細胞上的抗原結合而抑制癌細胞的生長擴散。例如，乳腺癌和胃癌細胞有時會有大量的HER2 蛋白，這種蛋白有助與癌細胞生長。Trastuzumab (Herceptin®)是一種抗體，通過專門結合HER2 蛋白而抑制這種蛋白的活性，從而抑制癌細胞的生長。
  + 結合型單克隆抗體：這些抗體與化療藥物或與帶有放射活性的物質相結合，然後在體內循環，直到遇到目標抗原時，即與之結合，通過一定途徑將這些抗癌藥物／物質輸送入含有這些抗原的癌細胞內，起到攻擊作用。
    - 放射免疫治療，例如Ibritumomab tiuxetan (Zevalin®) ：這是一種抗體，與B型淋巴細胞上的CD20 抗原的結合後，會將所載有的放射活性物質Y-90直接輸入B型淋巴細胞瘤的細胞內，可以用於治療一些類型的非何傑森氏淋巴瘤。
    - 化療免疫治療：抗體與強有力的化療藥物結合。這些化療藥物如果不與抗體結合，往往會因副作用太大而無法使用。例如Ado-trastuzumab emtansine (Kadcyla, also called TDM-1)，這是一種與化療藥物DM1 相結合的抗體，專門攻擊HER2 蛋白，用於治療癌細胞HER2 過度表達的一些類型的乳腺癌。
  + 雙特異型單克隆抗體：這些抗體由兩種不同的單克隆抗體組成，可以同時與兩種不同的蛋白結合。例如用於治療一些類型的急性淋巴細胞性白血病的blinatumomab (Blincyto)。此藥的一部分與某些白血病和淋巴瘤細胞上的CD19 蛋白結合，另一部分與免疫T細胞上的CD3 蛋白結合。由此，它把癌細胞與免疫細胞結合在一起，引發免疫系統起作用，對癌細胞進行攻擊。
  + 單克隆抗體的副作用
    - 過敏反應
    - 發燒
    - 寒顫
    - 衰弱
    - 頭痛
    - 噁心
    - 嘔吐
    - 腹瀉
    - 低血壓
    - 皮疹
    - 有些副作用與抗體所攻擊的抗原本身有關。
      * Bevacizumab (Avastin®) 是一種攻擊VEGF（腫瘤血管生成因子）的蛋白。它會引起高血壓、出血、傷口癒合不良、血栓、腎功能受損等副作用。
      * Cetuximab (Erbitux®) 是一種攻擊EGFR（上皮細胞生長因子受體）的蛋白。有些病人會有嚴重皮疹的副作用。

（2）免疫檢查點抑制劑：這些藥物基本功能是解除免疫系統所受抑制，以助於免疫系統對癌細胞的識別和攻擊。

* + 目前美國食品藥品管理局已正式批准數種PD-1單抗用於治療出現抗藥性和惡性轉移的多種晚期腫瘤：黑色素瘤、非小細胞肺癌、腎癌、膀胱癌、頭頸部鱗狀上皮細胞癌、何傑森氏淋巴瘤等。
    - Pembrolizumab (Keytruda)
    - Nivolumab (Opdivo)
  + 目前美國食品藥品管理局已正式批准數種PD-L1單抗用於治療出現抗藥性和惡性轉移的多種晚期腫瘤，包括膀胱癌、非小細胞肺癌、Merkel細胞癌等。
    - Atezolizumab (Tecentriq)
    - Avelumab (Bavencio)
    - Durvalumab (Imfinzi)
  + CTLA-4是在一些T細胞上的一種蛋白。這種蛋白的功能是抑制免疫系統的監控作用。Ipilimumab (Yervoy)是一種單克隆抗體，結合在CTLA-4上以終止它的作用，由此增強機體對癌細胞的免疫抗癌作用。此藥用於皮膚黑色素瘤。
    - Ipilimumab (Yervoy)
  + 上述藥物由於也會攻擊體內一些正常器官，對一些病人會造成嚴重的副作用。最常見的副作用有疲倦、咳嗽、嘔吐、無食慾、皮疹、搔癢。較少見的會造成肺臟、肝臟、腸道、腎臟、內分泌腺體，或其它器官的嚴重問題。

（3）抗癌疫苗：用於攻擊癌細胞的治療疫苗

* + 用癌細胞自身、或癌細胞的組成部分、或癌細胞的抗原，製造治療疫苗。有時，病人自身的免疫細胞被抽取出來，在實驗室讓其暴露於這些東西，而產生疫苗。
  + 疫苗經常與其它物質或輔助細胞結合，進一步增強抗癌免疫反應。
  + 抗癌疫苗引起免疫系統攻擊具有一個或更多的特異抗原的癌細胞。由於免疫系統有記憶細胞的存在，希望疫苗能夠持續長時期有效。
  + Sipuleucel-T (Provenge)是至今為止在美國被批准使用的抗癌疫苗，用於治療對內分泌治療產生抗藥性的晚期前列腺（攝護腺）癌。
  + 正在研究中的各種抗癌疫苗使用於腦膠質瘤、乳腺癌、子宮頸癌、直腸結腸癌、腎癌、肺癌、淋巴瘤、黑色素瘤、胰腺癌等。

（4）其它非特異性免疫治療：這類治療沒有特異的標靶癌細胞。它是通過在整體上增強機體的免疫系統，以助免疫系統攻擊癌細胞。這類治療可以作為抗癌的主力，也可以作為輔助，也可以結合其它免疫治療方法一起使用。

* + 消融癌細胞的病毒：有些病毒在實驗室里經過改變，可以感染並殺滅癌細胞，同時還可以改變免疫系統以攻擊癌細胞。例如 talimogene laherparepvec (Imlygic)是一種消融癌細胞病毒，被改變成能夠產生GM-CSF蛋白，此蛋白能增強免疫反應。這種病毒能夠用於治療皮膚或淋巴結中的黑色素瘤癌細胞。

免疫療法抗癌舉例（一）

在免疫系統中，T 淋巴細胞是對抗腫瘤的重要細胞。可以通過在體外培養免疫細胞，再將它們輸回到體內去消滅腫瘤細胞。

* 免疫細胞過繼回輸技術：LAK（淋巴因子激活的殺傷細胞）療法、CIK（細胞因子誘導的殺傷細胞）療法、過繼性 T 細胞療法、CAR—T細胞療法都屬於這一類技術。
* CAR—T（嵌合抗原受體T細胞）療法： 把腫瘤細胞的特徵“告訴”免疫細胞，讓免疫系統識別、殺傷它們。 做法是從病人血液抽取出T細胞，在實驗室里對其作基因改造，使其具有特殊抗原受體（稱為chimeric antigen receptors, or CARs)。這些受體會與癌細胞表面的蛋白質結合，繼而T細胞對癌細胞產生攻擊。
* 2015年，當時僅1歲的英國女嬰蕾拉·理查茲接受了CAR—T細胞治療。她患有十分嚴重的白血病，在其他治療方式均告失敗後，醫生給她注射了5000萬個經過基因改造的T細胞，用以追蹤和殺死她體內的癌細胞。最終，蕾拉的白血病「消失」了。
* 在美國安德森癌症中心的研究中，採用過繼性T細胞療法後，50%以上的黑色素瘤病人有治療反應。
* 不過，CAR—T細胞療法還有很長的路要走。這一療法能否取得大幅進步有兩個關鍵點，一是要突破幾十年未找到腫瘤特異性靶標的難題，二是提高安全性、控制免疫過激反應。有些病人在接受這種治療的過程中出現高燒和嚴重低血壓的副作用。

免疫療法抗癌舉例（二）

PD1（程序性細胞死亡1）抗體藥物Pembrolizumab (Keytruda)和Nivolumab (Opdivo)：免疫檢查點抑制劑，阻止腫瘤細胞對免疫系統的抑製作用，解除它們的抑制功能。

* Keytruda是第一個獲得FDA批准的針對腫瘤基因特徵（而不是針對癌症類型）的治療藥物。
* 用於PD-1抗體治療黑色素瘤，最廣為人知的案例莫過於對美國前總統吉米·卡特的治療。在對卡特腦部的四處腫瘤病灶進行放射治療並切除10%肝臟組織、去除肝部病灶以後，醫生用PD—1抗體藥繼續進行免疫治療。2016年3月，醫療組宣佈已不再能找到癌細胞。
* PD—1單抗藥的副作用包括肺炎、腸炎、甲狀腺功能異常等

免疫療法與其它抗癌療法的關係

免疫療法的發展是腫瘤醫學進步的體現，它是抗癌研究的方向之一。

免疫療法在近年來的快速發展和可喜效果，為癌症病人帶來了福音。

世界上到目前為止，沒有一方包治百癌的神藥。免疫療法的發展，並不意味著其它藥物治療（例如化療、標靶治療、內分泌治療等）或其它局部治療（例如手術、放療等）的方法要被完全取代。免疫療法是各種抗癌療法中的一種，應該與其它抗癌療法相輔相成，取長補短。

免疫療法的實施，要按照病人和病情的具體情況評估、考量、選用。

免疫療法為抗癌提供了很好的希望，但是，現有的免疫療法藥物還有很多不完善之處，副作用也不少，還有很多難題有待繼續攻克。