

肺癌的免疫治療

鄭舒帆 鄭高珍

奇美醫學中心 內科部胸腔內科

摘要

肺癌在 105 年躍居為台灣十大死因中惡性腫瘤的第一位，讓各界越來越重視肺癌的發生與治療。從過去的根除性手術治療、電療、化學治療和標靶治療都成功延長了許多肺癌病人的生命也改善了許多病人的症狀。但隨著醫學的進步，科學家和腫瘤專家不斷研究免疫系統與腫瘤之間一系列的互動機轉，試圖找出腫瘤細胞抑制免疫系統清除的機轉並將以逆轉，重新激活免疫系統的活性來對抗腫瘤細胞。促使了免疫治療藥物的出現，也將癌症治療帶入了免疫治療的時代。目前免疫治療在肺癌的治療中取得了不錯的成效。本文將介紹目前台灣核准使用針對肺癌的免疫治療藥物、機轉、使用條件以及目前臨床實驗的成果。

關鍵詞：肺癌 (Lung cancer)
免疫治療 (Immunotherapy)
檢查點抑制劑 (Checkpoint inhibitors)
PD-1 (Programmed cell death 1) inhibitor
PD-1 (Programmed cell death-ligand 1) inhibitor

引言

癌症近年來皆高居台灣十大死因前幾位，在 105 年更是台灣十大死因的榜首 (死亡率為每十萬人口 203.1 人)，其中肺癌更名列惡性腫瘤第一名 (每十萬人口 39.9 人)¹。肺癌按照病理特徵與型態基本上分成非小細胞癌 (Non-small cell lung cancer, NSCLC) 和小細胞癌 (small cell lung cancer, SCLC)。在治療當中，目前的根除性手術治療、傳統化療、電療和標靶治療已經幫助了許多肺癌病人，近幾年來免疫療法的出現更是讓醫界振奮，期許肺癌的治療就此邁入下一個里程碑。

專題報導內容

一、免疫系統和腫瘤細胞間之關係

免疫系統和腫瘤之間的抑制和互動機轉過程相當複雜。目前比較被廣泛研究的部分是 T 淋巴球如何辨認自身和非自身抗原 (non-self antigens) 的能力。CD8⁺ 淋巴球通過抗原呈現細胞 (Antigen presenting cells, APCs) 辨識出腫瘤細胞，並通過啟動複雜的免疫機制將腫瘤細胞殺死，此過程被稱為免疫突觸 (immune synapse)。既然免疫系統是可以辨識和殺死腫瘤細胞，為何癌症仍會發生呢？這牽扯到腫瘤細胞和免疫系統之間一系列的反應過程，稱為癌症免疫編

輯 (Cancer immune-editing)，此過程分成三個時期：

(一) 清除期 (Elimination phase)

由先天和適應性免疫反應構成，通過免疫反應將癌細胞清除，體內在此階段是沒有癌細胞的 (free of cancer)

(二) 平衡期 (Equilibrium phase)

少數癌細胞經由變異，使得癌細胞在清除期並沒有完全被消滅，癌症細胞的消長呈現平衡狀態。有的人終生皆處在此階段。

(三) 逃逸期 (Escape phase)

當癌症細胞繼續變化，變異成不再被適應性免疫反應所辨識，或在腫瘤微環境中成功發展出抑制免疫功能的現象，使得癌細胞跳脫平衡期而繼續發展。

二、免疫治療藥物的作用機轉

免疫療法就是希望通過細胞因子 (cytokines)，T 細胞、腫瘤化病毒 (oncolytic viruses) 等機轉讓免疫系統可以再一次去對抗腫瘤細胞。目前肺癌免疫治療主要是通過檢查點抑制劑 (checkpoint inhibitors) 來調控免疫系統，這包括 PD-1 (programmed cell death 1) 和 PD ligand 1/2 (Programmed cell death- ligand 1/2)，PD-1 是一種位於 T 細胞，B 細胞和 NK 細胞上的跨膜蛋白 (transmembrane protein)。PD-L1 存在於許多組織表面、血液細胞和腫瘤細胞；而 PD-L2 主要存在於血液細胞。PD-1 和 PD-L1/2 的結合會抑制細胞的凋零，促使周邊 T 細胞的耗盡和轉化成調節 T 細胞 (Treg cells)。正常情況下，PD-1 和 PD-L1/2 之間處於平衡狀態以避免無節制的 T 細胞毒殺效應。但癌症細胞上由於存在著 PD-L1/2，使得 T 細胞的毒殺效應被抑制。也因為 PD-L1/2 存在於許多的組織細胞上，因此免疫治療藥物目前也被廣泛用在黑色素細胞瘤 (melanoma)，頭頸部鱗狀上皮細胞癌 (head and neck squamous cell carcinoma)，尿路上皮癌 (Urothelial carcinoma)，腎細胞癌 (Renal

cell carcinoma)，Merkel cell carcinoma 等等。而另一個檢查點抑制劑：CTLA-4 (cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4) 則是用在肉瘤 (sarcoma)

目前根據 PD-1 和 PD-L1/2 免疫檢查點抑制劑所研發出來的免疫療法藥物包括：

(一) PD-1 阻斷抗體

Nivolumab, Pembrolizumab。

(二) PD-L1 阻斷抗體

Atezolizumab, Durvalumab。

三、PD-1 阻斷抗體藥物個論

(一) Pembrolizumab

Pembrolizumab (商品名：Keytruda 吉舒達) 是針對 PD-1 的 IgG4 單株拮抗劑抗體，為目前唯一核准用於第一線治療藥物，但必須符合腫瘤組織 PD-L1 表現性 $\geq 50\%$ 之條件。最初 KEYNOTE 001⁹ 第一期實驗收錄 495 個病人 (其中 394 人曾接受過治療) 接受不同濃度的 pembrolizumab 治療。結果顯示未曾接受治療的病人族群在反應率 (Response rate, RR)、中位反應時間 (median duration of response) 和中位整體存活期 (median overall survival, mOS) 都比治療過的病人來的長 (RR: 18 vs 25%; mOS: 10 vs 23 月；中位整體存活率：9.3 vs 16 月)。但此實驗發現了 PD-L1 表現性 $\geq 50\%$ 的病人 (73 人) 治療的 RR 可達 45%；中位反應時間為 12.5 月。就算曾經治療過的病人中 (57 人)，也可以得到 44% 的 RR 和 6.1 月的無病存活期 (progression free survival, PFS)。但如果 PD-L1 < 50% 的病患其 RR 會下降到 16.5%，PFS 也只有 4.1 月。

在副作用的部分，僅有 10% 的病人產生第三～四級副作用，有 3.6% 的病人產生任一程度的肺炎 (pneumonitis)。當初接受 Keynote001 pembrolizumab 的病人經過 3 年追蹤後，OS 為 19%。

之後在 2016 年 New England Journal of Medicine (NEJM) 發表第一線 pembrolizumab 與化學治療比較的實驗結果¹¹。此實驗收錄 305

表一：pembrolizumab 在第一線治療時與化學治療比較之結果

| | Pembrolizumab | Chemotherapy | |
|----------|---------------|--------------|------------------------------------|
| 無病存活期 | 10.3 月 | 6.0 月 | HR 0.50;95% CI 0.37-0.68; P <0.001 |
| 六個月整體存活率 | 80.2% | 23.4% | HR 0.60; 95% CI 0.41-0.89; P=0.005 |
| 反應率 | 44.8% | 27.8% | |
| 第三~四級副作用 | 26.6% | 53.3% | |

個病人，上述病人 PD-L1 表現性皆 ≥ 50% 且不具表皮生長因子受器變異 (Epidermal growth factor receptor, EGFR mutation) 和間變性淋巴瘤激酶轉位基因突變 (Anaplastic lymphoma kinase, ALK translocation)。結果顯示使用 pembrolizumab 的病人在 PFS 方面達到 10.3 vs 6 個月; HR 0.50, 95% CI 0.37-0.68, P <0.001), 6 個月的 OS 為 80.2% vs 72.4% (HR 0.60; 95% CI 0.41-0.89, P=0.005)。RR 則是 44.8% vs 27.8%。在第三~四級副作用則是 26.6% vs 53.3%。任一程度肺炎發生率為 5.8%，第三級以上肺炎則為 2.6% (如表一)。基於上述的臨床試驗結果，使得 pembrolizumab 第一線使用的條件必須要 PD-L1 表現 ≥ 50%。基於初步實驗的成功，後續的臨床實驗開始嘗試不同治療方式的結合。在 Keynote 021¹⁷ 中，第一次採用了鉑金類化學治療 (Carboplatin + pemetrexed) 合併免疫療法 and 傳統化學治療進行比較。此實驗收錄 123 位 PD-L1 (任意表現濃度)、晚期、非鱗狀上皮細胞的非小細胞肺癌且無接受過第一線治療的病人。結果發現不管是整體反應率或 PFS 皆有不錯的結果 (如表二)。

(二) Nivolumab

1. Nivolumab 在非鱗狀上皮細胞癌的使用：Nivolumab (商品名：OPDIVO) 是針對 PD-1 的單株 IgG4 拮抗劑抗體。目前被美國 FDA 核准於第二線肺部鱗狀上皮細胞癌和非鱗狀上皮非小細胞癌的治療 (台灣目前僅通過晚期二線非鱗狀上皮非小細胞癌使用)，並且不需檢測 PD-L1 表現性。在 CheckMate 057 第三期臨床試驗就以 nivolumab 和 docetaxel 比較曾經接受鉑金類化學治療失敗後的非鱗狀上皮非小細胞肺癌

表二：pembrolizumab 合併化學治療與化學治療在第一線晚期非鱗狀上皮細胞的非小細胞肺癌治療之比較結果

| | Pembro + chemotherapy | Chemotherapy |
|----------|-----------------------|--------------|
| 整體反應率 | 55% | 29% |
| 無病存活期 | 13 月 | 6 月 |
| 第三~五級副作用 | 39% | 26% |
| 任一程度之肺炎 | 3% | 0% |

表三：Checkmate 057 實驗中 nivolumab 和第二線化學治療用於非鱗狀上皮非小細胞肺癌治療之比較

| | Nivolumab | Docetaxel |
|----------|-----------|-----------|
| 整體存活率 | 12.2 月 | 9.4 月 |
| 1 年整體存活率 | 51% | 39% |
| 2 年整體存活率 | 29% | 16% |
| 3 年整體存活率 | 18% | 9% |
| 反應率 | 19% | 12% |
| 中位反應時間 | 17 月 | 6 月 |
| 第三~四級副作用 | 10% | 54% |
| 任一程度肺炎 | 1% | |

病人的治療效果^{5,6}。結果顯示，nivolumab 在 OS 的部分以 12.2 個月高於 docetaxel 的 9.4 個月。1 年 -OS 也達到了 51% vs 39%。雖然根據 RECIST version 1.1 的定義，RR 部分兩者差異僅為 19 vs 12%，但在中位反應時間，nivolumab 是 17 個月，doxetaxel 僅 6 個月。Nivolumab 僅有 10% 出現了第三~四級的副作用，但 doxetaxel 則達 54%。有 1% 使用 nivolumab 的病人產生了肺炎 (如表三)。次分析也發現吸煙族群使用 nivolumab 會有較好的效果。(n=458, HR 0.7, 95% CI 0.56-0.86)。

2. Nivolumab 在鱗狀上皮細胞癌的使用：在 CheckMate 017 實驗⁷，針對第一線化學治療失敗的後期鱗狀上皮細胞癌的 272 位患者，分組進行 nivolumab 和 docetaxel 治療比較。Nivolumab 在 OS 達 9.2 個月，docetaxel 則為 6 個月。一年 -OS 為 42% vs 24% (HR 0.59, 95% CI 0.44-0.79)。RR 部分，nivolumab 為 20%，優於 docetaxel 的 9%。第三～四級的嚴重副作用為 7% vs 54%。有 5% 使用 nivolumab 的病人發生了肺炎 (如表四)。

Nivolumab 第一線治療的實驗結果也在 2017 年發表。CheckMate 026⁸ 收錄 541 位第四期非小細胞肺癌的患者 (所有病人 PD-L1 表現性皆 $\geq 1\%$) 和第一線化學治療進行比較。遺憾的是 nivolumab 在第一線治療中，在 PD-L1 表現性 $\geq 5\%$ 的病人中無論是 PFS, OS 和 RR 皆無比第一線化學治療優異。

四、PD-L1 阻斷抗體藥物個論

(一) Atezolizumab (MPDL3280A)

PD-L1 阻斷抗體目前在台灣核准使用的是 Atezolizumab (Tecentriq)。另一個 PD-L1 阻斷抗體 Durvalumab (Imfinzi) 在台灣尚未核准使用。Atezolizumab 是針對 PD-L1 的 IgG1 單株拮抗抗體。目前 FDA 核准 Atezolizumab 使用在非小細胞肺癌的二線治療。第三期臨床試驗中 (OAK trial)¹² 總共收錄 1225 位病人，在前期試驗中，兩組各為 425 位病人 (總共 850 人)，分別給予 atezolizumab 和 docetaxel 進行比較。Medium-OS 是 13.8 vs 9.6 月 (HR 0.73, 95% CI 0.62-0.87, $P=0.0003$)，使用免疫療法的病人存活率在第

18 個月維持在 40%，而化學治療組則降低至 27%。雖然 PD-L1 表現較高的病人在中位整體存活率會比 PD-L1 $< 1\%$ 的病人來得好：15.7 vs 10.3 月。但不論是否具有 PD-L1 的表現性，兩者跟化學治療相比較時皆表現較好，且達到統計學上的差異。不過 OAK trial 中的無病存活期兩者則無明顯的差別。除此之外，不同病理型態 (鱗狀或非鱗狀細胞癌) 在整體存活率上亦無明顯差異。在第三～四級副作用中，則是 15% vs 43%。只有 1% 病人出現任一程度的肺炎 (如表五)。

(二) Durvalumab

Durvalumab 在第一期臨床試驗中也得到不錯的結果，但目前 FDA 僅核准使用在尿路上皮癌 (Urothelial carcinoma)。

就目前可使用的免疫治療藥物而言，並無臨床試驗可證明何者效果較好。從各別實驗數據來說似乎並沒有太大差別。

目前尚有其他組合的臨床試驗還在進行，我們也期待這些實驗可以帶來正向的結果。

表四：Checkmate 017 實驗中 nivolumab 和化學治療在第二線鱗狀上皮細胞肺癌病人治療的比較結果

| | Nivolumab | Chemotherapy |
|----------|-----------|--------------|
| 中位整體存活率 | 9.2 月 | 6.0 月 |
| 3 年整體存活率 | 16% | 6% |
| 反應率 | 20% | 9% |
| 第三～四級副作用 | 7% | 54% |
| 任一程度肺炎 | 5% | |

表五：atezolizumab 和化學治療在第二線非小細胞肺癌治療的比較結果

| | Atezolizumab (n=425) | Docetaxel (n=425) | |
|-------------------------|----------------------|-------------------|---|
| 整體存活率 | 13.8 月 | 9.6 月 | HR: 0.73; 95% CI: 0.62-0.87; $p=0.0003$ |
| 18 個月整體存活率 | 40% | 27% | |
| PD-L1 $\geq 1\%$ 的整體存活率 | 15.7 月 (n=241) | 10.3 月 (n=222) | HR: 0.74 95% CI: 0.58-0.93; $p=0.0102$ |
| PD-L1 $< 1\%$ 的整體存活率 | 12.6 月 (n=184) | 8.9 月 (n=203) | HR: 0.75 95% CI: 0.59-0.96 |
| 第三～四級副作用 | 15% | 43% | |
| 任一程度之肺炎 | 1% | - | |

五、免疫治療效果評估與定義

當病人接受了免疫療法之後，我們要如何去評估免疫治療的效果？目前的共識是以免疫相關反應標準 (immune-related response criteria, irRC) 的評估準則來評估^{14,15}。

| | |
|-------------------------------|--|
| 完全反應 (Complete response) | 所有可偵測和不可偵測病灶皆完全消失，且病人必須要連續兩次間隔 4 週以上的追蹤檢查皆為相同結果，方可判定。 |
| 部分反應 (Partial response) | 病人連續兩次且間隔 4 週以上的檢查評估皆顯示病灶縮小 $\geq 50\%$ 或以上。如果出現某些新病灶或某些局部病灶是惡化但整體的病灶仍縮小 $\geq 50\%$ 仍符合此定義。 |
| 疾病穩定 (Stable disease) | 疾病穩定但皆無符合部分、完全反應或惡化的定義。 |
| 疾病惡化 (Progressive disease) | 病人連續兩次且間隔 4 週以上的追蹤顯示腫瘤相對惡化 $\geq 25\%$ 以上。 |

上述的定義出現主要是因為目前傳統評估腫瘤治療效果判定的 Response Evaluation Criteria In Solid Tumors (RECIST) 在免疫治療過程中，可能會因為腫瘤免疫反應的某些特徵導致誤判，導致免疫治療提早中斷。目前已著手討論針對免疫治療所使用的 immune-RECIST criteria。跟 RECIST 1.1 最大的不同點是在治療中出現的新病灶，會先歸類成免疫治療不確定性疾病惡化 (immune unconfirmed progressive disease, iUPD)；而經過追蹤之後發現原本被歸類成 iUPD 的病灶繼續擴大 $\geq 5\text{mm}$ 以上或持續出現新病灶才可以歸類到免疫治療確定性疾病惡化 (immune confirmed progressive disease, iCPD)。

六、何種生物性指標可用來預測治療的效果？

(一) PD-L1 的表現濃度¹¹。

(二) 腫瘤突變負擔 (Tumor mutation burden)：腫瘤突變負擔越高，治療的效果越好。

需注意的是，上述兩種指標並不一定會並存，也沒有單一指標可以取代另一個。目前包含 NCCN (National Comprehensive Cancer Network) 等診治指引仍建議晚期非小細胞肺癌 (NSCLC) 必須檢測 EGFR, ALK, ROS1 和 PD-L1。倘若病人符合標靶治療的適用條件，應以標靶藥物治療。若病人不符合標靶治療的使用條件，則可根據病人是否具 PD-L1 表現性評估是否使用化學治療或免疫療法。

七、免疫相關的不良事件 (Immune related adverse events, irAEs)

隨著治療經驗的增加，發現免疫療法導致的免疫功能增強會衍生出一些有別於傳統治療的全身性副作用，簡稱為 irAEs。目前認為 irAEs 的出現與下列三種機轉有關¹⁸：

- (一) 增強活性的 T 細胞反應。
- (二) 增加現有的自體抗體。
- (三) 增加發炎性或免疫細胞的細胞因子 (cytokines)。

根據統計，PD-L1 和 PD-1 抑制劑之間在 irAEs 的發生率上並沒有明顯差別¹⁹。在所有的治療副作用中 (包含 irAEs 和藥物副作用)，最常見的副作用是疲憊和皮疹。在 irAEs 中，最常出現副作用的器官分別為皮膚、胃腸道、內分泌器官 (甲狀腺低下)、肺炎和肝炎等²⁰(如表六)。

表六：PD-1 和 PD-L1 阻斷抗體之間在免疫相關不良事件發生率之比較

| | PD-1 Inhibitors (n=3284) | PD-L1 Inhibitors (n=2615) | p-value |
|-----------------|-----------------------------|------------------------------|---------|
| 免疫相關不良事件 | 16 | 11 | 0.07 |
| 第三~五級 irAEs | 3 | 5 | 0.4 |
| 任一程度甲狀腺功能低下 (%) | 6.7% | 4.2% | 0.07% |
| 任一程度肺炎 (%) | 4 | 2 | 0.01 |
| 任一程度腸炎 (%) | 1.7 | 1 | 0.4 |

免疫相關肺炎部分，PD-L1 抑制劑的發生率相對較少。

治療中若出現較嚴重的 irAEs 時必須停藥，甚至若是重要器官的 irAEs 則需永久停藥。治療 irAEs 的藥物除了第一型糖尿病之外，大部分使用高劑量類固醇 (methylprednisolone 1-2mg/kg) 皆可達到控制，但少數可能需要使用到免疫調節藥物如：TNF-alpha antagonists, mycophenolate, tacrolimus 等。若副作用嚴重程度經過治療可降低到 0-1 級，且符合無需終身停藥 irAEs 情況，仍可考慮繼續免疫療法。irAEs 的出現和嚴重程度目前認為與治療效果並沒有正相關。病人若具有自體免疫疾病，亦非免疫療法的絕對禁忌。而器官移植後且正服用抗排斥藥物的病人，目前並無太多經驗，選擇免疫治療的時候須慎重評估。

最後，惟目前免疫療法藥物尚未通過健保給付，仍屬於自費治療，使用上必須一併考量病人的經濟負擔。

由於免疫治療的出現，讓非小細胞肺癌的治療朝精準醫療又邁進一步。雖然免疫治療非人人皆適用，但通過適當的檢測，找出目前治療上最符合病人利益的治療方式，乃時勢所趨。

參考文獻

- 衛生福利部105年死因統計結果分析：<https://www.mohw.gov.tw/dl-33686-f713f1fb-bd64-4c0d-a810-cefabef4cb2e.html>.
- Coley WB. The treatment of malignant tumors by repeated inoculations of erysipelas: with a report of ten original cases. *Am J Med Sci* 1893; 105: 487.
- Alexander N Shoushtari, MDJedd Wolchok, MD, PhDMatthew Hellman, MD Principles of cancer immunotherapy. Uptodate 2017.
- Rogério C Lilenbaum, MD, FACPSteven E Schild, MDHoward J West, MD Immunotherapy of non-small cell lung cancer with immune checkpoint inhibition. Uptodate 2017.
- Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2015; 373: 1627.
- Horn L, Brahmer J, Reck , et al. Phase 3, Randomized Trial (CheckMate 057) of Nivolumab vs Docetaxel in Advanced Non-Squamous (Non-SQ) Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC): Subgroup Analyses and Patient-Reported Outcomes (PROs). European Cancer Conference 2015; European Society of Medical Oncology(2015).
- 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.
- Carbone DP, Reck M, Paz-Ares L, et al. First-Line Nivolumab in Stage IV or Recurrent Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2017; 376: 2415.
- Garon EB, Rizvi NA, Hui R, et al. Pembrolizumab for the treatment of non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2015; 372: 2018.
- 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* 2016; 387: 1540.
- Reck M, Rodríguez-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.
- 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, open-label, multi-centre randomised controlled trial. *Lancet* 2017; 389(10066): 255.
- Langer CJ, Gadgeel SM, Borghaei H, et al. Carboplatin and pemetrexed with or without pembrolizumab for advanced, non-squamous non-small-cell lung cancer: a randomised, phase 2 cohort of the open-label KEYNOTE-021 study. *Lancet Oncol* 2016; 17: 1497.
- 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.
- Seymour L, Bogaerts J, Perrone A, et al. iRECIST: guidelines for response criteria for use in trials testing immunotherapeutics. *Lancet Oncol* 2017; 18: e143.
- Le DT, Durham JN, Smith KN, Wang H. etc. Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. *Science* 2017; 357: 409.
- Langer CJ, Gadgeel SM, Borghaei H, Papadimitrakopoulou VA, etc. Carboplatin and pemetrexed with or without pembrolizumab for advanced, non-squamous non-small-cell lung cancer: a randomised, phase 2 cohort of the open-label KEYNOTE-021 study. *Lancet Oncol* 2016; 17: 1497.
- Immune-Related Adverse Events Associated with Immune Checkpoint Blockade. Michael A. Postow, M.D., Robert Sidlow, M.D., and Matthew D. Hellmann, M.D. *N Engl J Med* 2018; 378: 158-68.
- RN Pillai1, M Behera1, TK Owonikoko1, etc. Evaluation of Toxicity Profile of PD-1 versus PD-L1 Inhibitors in Non-Small Cell Lung Cancer. Pillai, et al. ASCO 2016, Cancer.
- J. B. A. G. Haanen1, F. Carbone1, C. Robert3, Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 28 (Suppl 4): iv 119-iv142, 2017.

Immunotherapy of Lung Cancer

Shu-Farn Tey, and Kuo-Chen Cheng

Division of Chest Medicine, Department of Internal Medicine, Chi Mei Medical Center

Lung cancer is the leading cause of cancer-related death in Taiwan now a day. The incidence and treatment strategy of lung cancer became the major issue of society. The management of lung cancer including curative surgery, radiation therapy, chemotherapy and target therapy which improved the patient's long term survival and the clinical symptoms. Investigation of the relationship between the tumor cells environment with the human immune system and the development of the inhibition mechanism to the immune system by tumor cells promote the arise of Immunotherapy, bringing the treatment of lung cancer into the new era of immunotherapy. We will introduce the development of the immunotherapy of the lung cancer, current available immunotherapy in Taiwan and their clinical studies result. (J Intern Med Taiwan 2018; 29: 153-159)