

最新肺癌之診斷與治療

新光吳火獅紀念醫院 內科 葉育雯

肺癌在臺灣之發生率及死亡率

世界衛生組織統計，全球死於肺癌的人數為所有癌症之冠，約一千四百萬人，遠高於胃癌、肝癌、大腸癌、或乳癌。依台灣地區癌症登記資料顯示，民國98年肺癌之發生率(incidence)為所有癌症之第四位，但同年的死亡率(mortality rates)卻佔所有癌症之第一位，表示肺癌是一高致死率之癌症。令人憂心的是，台灣地區新診斷罹患肺癌的人數每年仍在增加當中。

肺癌在臺灣之發生率及死亡率肺癌的組織學分類

肺癌之種類繁多，但臨床上最重要的依序為腺癌(adenocarcinoma)、鱗狀細胞癌(squamous cell carcinoma)、及小細胞癌(small cell carcinoma)。腺癌為台灣地區最常見之肺癌細胞型態，約佔一半以上。除了小細胞肺癌以外，其他的肺癌可統稱非小細胞肺癌(non-small cell lung cancer)。

肺癌的診斷

肺癌之診斷及篩檢工具大致上為chest X-ray, computer tomography (CT), sputum cytology examination, needle biopsy (CT-guided, flouro-guided, sono-guided, bronchoscopic), 及surgical biopsy。近年來，定期之肺部低劑量電腦斷層檢查已由大型研究證實，能於高危險族群（抽菸或戒菸人口）中減少肺癌引起之死亡¹。

肺癌的分期及存活率

肺癌分為四期，其中多數的三B及所有的第四期均為無法手術切除之肺癌。所有的肺癌均可以使用TNM分期法，含有小細胞之肺癌亦

可以使用limited stage/extensive stage分期法，其中limited stage定義為病灶侷限於單側胸腔，且可以安全地以放射治療一次涵蓋之範圍，並無惡性肋膜或心包膜積水之疾病。Limited stage以外之小細胞肺癌均為extensive stage。約半數以上的肺癌在初診斷時之期便已發現有遠端轉移，而一旦已有遠端轉移，肺癌之五年存活率便已小於5%。

肺癌的治療²

常見的肺癌治療方式包括手術(surgery)，放射治療(radiation)，化療(chemotherapy，含傳統cytotoxic therapy及targeted therapy)。非小細胞肺癌及小細胞肺癌之治療方法略有不同。

早期非小細胞肺癌 (stage I, II)治療主要為手術，術後依需要給予輔助性化療或再加上放射線治療。局部晚期非小細胞肺癌 (stage IIIA)如腫瘤侵犯範圍較大，可先進行化療，再進行手術，或術後加減化療/放療。晚期非小細胞肺癌 (stage IIIB/IV)如為Stage IIIB，則可採同步化放療(CCRT)後再加化療或只有化療加減放療。Stage IV之病人可採傳統化療或標靶治療(targeted therapy)。

至於小細胞肺癌，Limited stage小細胞肺癌 (T1-2, N0M0)可考慮手術後給予輔助性化療(N0)或術後同步化放療(N+, performance status良好)。而較大之Limited stage小細胞肺癌 (>T1-2, N0M0)則以化療加減放療為原則。Extensive stage小細胞肺癌 (M1a/b, T3-4)治療需視體力及病灶而定，基本上可以化療加減放療，但體力不好的病人應給與安寧緩和治療。

對於特定的治療方式應遵守以下原則

手術：

(1) 第一及二期之標準治療。(2) 儘量避免pneumonectomy，若有需要，Sleeve lobectomy比pneumonectomy來得好。(3) Lobectomy又比sublobar resection來得好。(4) 就算只作sublobar resections，也應包含 N1 and N2 node resection。應至少採3個N2 station之淋巴結。(5) 目前針對較小病灶，Sublobar resection (segmentectomy preferred over wedge resection) 是可以被接受的，但應符合以下條件之一：(a)肺功能不佳或因有其大重大疾病而無法承受大範圍肺切除(b)週邊位置之結節且病灶大小小於或等於2公分者，並符合以下情形之一：1.純adenocarcinoma in situ (AIS) 病理形態。2.電腦斷層影像可見大於50%均為毛玻璃狀。3.影像證實其doubling time \geq 400 天。

Sublobar resection之切除margin須大於2cm或至少等同切除之結節大小。

放療：

(1) 第一至三期病人若因故無法手術，但performance status良好，應考慮放射治療或放療加化療。(2) 術前之放療劑量以少於45 Gy為原則。(3) 病理分期N2且 negative surgical margins之病人應接受術後輔助性化療及後續放療。(4) 病理分期N2 但有 positive margins之病人要接受術後同步化放療。(5) 術後之肺臟無法承受高劑量之放療，需調整劑量。(6) 腦部轉移病灶應接受放療。

同部化放療：

對於無法切除的第三期病人，同步化放療

之效果優於一前一後使用，但毒性較強。含鉑(cisplatin)的輔助性化療對第二期的病人可預防術後復發及延長存活期，而輔助性化療在第一期的術後病人上的使用目前尚有爭議性。

輔助性化療：

術後輔助性化療應用含鉑之化療療程四週期，而其中又以順鉑為優先考量。至於搭配鉑的化療藥品有眾多選擇，例如vinorelbine, pemetrexed, gemcitabine, docetaxel, paclitaxel, etoposide及vinblastine等等。

化學治療：

第四期的肺癌病患如果體力良好的話，行四至六週期的含鉑化學治療能有意義地延長存活率。搭配鉑的化療藥品有眾多選擇，例如vinorelbine, pemetrexed, gemcitabine, docetaxel, paclitaxel, etoposide, irinotecan (小細胞癌，無健保給付) 及vinblastine等等。

在1980年代之前，肺癌的化療乏善可陳，均以best supportive care為主。之後開始發現鉑在肺癌的治療上有顯著的功效，使後期肺癌的中期存活率從2-4個月提升到6個月。自1990年代後期，platinum doublet (cisplatin或carboplatin加上另一化療藥品)開始被廣泛使用，而近年來的標靶治療藥物(targeted therapy)更是為晚期肺癌病患帶來了新希望。

目前台灣已上市的肺癌相關標靶藥物包括Bevacizumab (Avastin, 癌思停)[®], Erlotinib (Tarceva, 得舒緩)[®], Gefitinib (Iressa, 艾瑞莎)[®], Cetuximab (Erbix, 爾必得舒)[®]。而這些藥物當中，目前只有erlotinib/gefitinib在

衛生署有通過肺癌的適應症。Bevacizumab 為 vascular endothelial growth factor (VEGF) 之單株抗體，須與其他化療藥物合併使用，不單一使用，並不得使用於鱗狀細胞癌病患。Erlotinib/Tarceva (得舒緩)®及 Gefitinib/Iressa (艾瑞莎)®均為epidermal growth factor receptor (EGFR) 拮抗劑，在一線使用時要有EGFR mutation之證據。Cetuximab/Erbix (爾必得舒)®為EGFR 單株抗體，在與cisplatin/vinorelbine同時使用時可小幅增加存活率。

Erlotinib及gefitinib作用於EGFR，因此在確定有EGFR基因變異之病患身上效果特別好。由於這兩種藥品均為口服劑型，接受度頗高。此種標靶藥物並不會有一般傳統化療骨髓抑制的副作用，因此安全度亦高。主要的副作用為皮膚紅疹及腹瀉。

維持性化療：

有愈來愈多的證據顯示維持性化療 (maintenance chemotherapy) 亦可以增加 progression-free survival 及 overall survival³。維持性化療可大致分為(1)continuation maintenance (與一線化療其中一項藥品相同)，目前研究顯示成效較好的選擇有：Bevacizumab (無健保給付)，Cetuximab (無健保給付)，Pemetrexed (限腺癌或大細胞癌)。(2)Switch maintenance (二線化療提早使用，目前無健保給付)：Pemetrexed, Erlotinib, Docetaxel。

總結

肺癌發生率及致死率均高，目前罹癌人口仍在爬昇中，在台灣肺癌以肺腺癌為第一常見。在高危險群人口中(吸菸及戒菸者)，低劑量

電腦斷層規律性檢查可降低死亡率。早期肺癌治療以外科手術為主，但晚期肺癌治療以化學治療、標靶治療、搭配放射治療為主。Erlotinib及Gefitinib為目前有健保給付之標靶治療藥品，主要副作用為皮膚紅疹及腹瀉。由於許多的肺癌“標靶”基因在陸續被發現中，依肺癌基因而設計的“個人化”治療(tailored therapy)可望成為今後肺癌藥物發展的方向。

參考文獻

1. The National Lung Screening Trial Research Team: Reduced Lung-Cancer Mortality with Low-Dose Computed Tomographic Screening. June 29, 2011, at NEJM.org.
2. National Comprehensive Cancer Network: Non-Small Cell Lung Cancer NCCN Guidelines Version 2. 2013.
3. Cappuzzo F, Ciuleanu T, Stelmakh L, et al: Erlotinib as maintenance treatment in advanced non-small-cell lung cancer: a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol* 2010; 11(6): 521-9.
4. Paz-Ares L, de Marinis F, Dediu M, et al: Maintenance therapy with pemetrexed plus best supportive care versus placebo plus best supportive care after induction therapy with pemetrexed plus cisplatin for advanced non-squamous non-small-cell lung cancer (PARAMOUNT): a double-blind, phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2012; 13: 247-55. 