

科普教育系列

根治中晚期肺癌的契機 – 走出生命幽谷 免於復發恐懼

曹昌堯¹

¹中山醫學大學, 台中, 臺灣

十多年來, 肺癌始終高居國人癌症死因之首, 根據衛福部統計, 我國死於肺癌人數逐年攀升, 近五年來, 每年都有高達 9000 多人, 等同於平均每天超過 25 人死於肺癌。由於近七成患者確診時已為晚期, 因此新的治療方式有著迫切的需求。肺癌依照細胞形狀可分為四大類, 肺腺癌 (adenocarcinoma)、鱗狀細胞肺癌 (squamous cell carcinoma)、大細胞肺癌 (large cell carcinoma) 及小細胞肺癌 (small cell lung cancer, SCLC), 而肺癌分期在臨床上對於癌症的判斷、治療選擇及預後皆有密切關係, 可分成四期。

第一、二期皆屬於早期, 此時癌細胞仍侷限在肺臟內部, 臨床治療上, 可透過手術切除, 約有 20% 肺癌患者在被初診斷時, 屬於此期。至於第三期, 則是有約 10% 到 15% 的肺癌患者被診斷為此期, 基本上即使到了這個階段, 癌細胞都還尚未擴散到其他器官, 仍有追尋痊癒的機會。因此這時候, 若患者能接受手術, 就會以開刀方式切除癌細胞。最容易區別的是第四期, 只要發生遠端轉移, 如腦轉移、肝臟轉移、骨頭轉移、或是癌細胞從一側的肺轉移到另外一側 (對側肺轉移), 即為肺癌末期, 有 70% 到 80% 患者被診斷為此期。在肺癌的四個期別當中, 第三期因為人數較少, 且治療方

式並不如第四期肺癌明確, 值得更進一步討論。

根據過去的臨床試驗結果, 對於不能進行手術的第三期肺癌患者來說, 相較於單獨接受放射線治療或化學治療、或是分別接受放療及化療, 接受同步放化療 (CCRT) 是最能降低癌症復發機會的方式。同步放化療的原理, 是利用化學治療藥物, 破壞癌細胞本身 DNA 與細胞結構, 以提升放射線對癌細胞的敏感度, 強化放射線消滅癌細胞的成果。若患者本身沒有其他像是心臟衰竭、腎衰竭之



通訊作者：曹昌堯 副校長
電話：886-04-2473-0022
地址：402 台中市南區建國北路一段 110 號

類的問題，體能狀態也不錯，則會建議患者在同步放化療後，接受手術以切除腫瘤，此為過往十年至十五年之間，第三期肺癌的標準治療模式，也是有機會根治肺癌的治療方式。

而近幾年來，免疫治療的出現，使得第三期肺癌的治療出現新選擇，而且研究還發現，第三期肺癌患者若在接受同步放化療後，緊接著接受免疫治療，效果尤其突出。背後原理，是人體免疫系統可辨識癌細胞產生的特殊蛋白，進而將其消滅，但若碰到有些抗原性相對較弱的癌細胞，也就是「冷腫瘤 (cold tumor)」，免疫細胞就無法辨識並對其發動攻擊。這時候，患者如果先接受放射線治療，讓發炎或部分壞死的癌細胞釋出癌抗原，變成「熱腫瘤 (hot tumor)」，就可讓免疫細胞聚集於腫瘤周遭位置，一舉消滅癌細胞。

免疫治療出現 成根治第三期肺癌契機

免疫細胞上有個被稱作「PD-1」的開關，可預防免疫系統清除體內異常細胞的同時，一不小心，也把體內正常細胞一併消滅，而正常細胞的PD-L1 蛋白可將 PD-1 開關關掉，以避免遭到免疫細胞殺害。不幸的是，癌細胞發現了這個弱點，為了不讓體內免疫細胞將其清除，也會分泌正常細胞所產生的 PD-L1 蛋白，混淆免疫系統的辨識能力，因而逃過一劫。此時免疫藥物的作用就是阻隔PD-L1 或 PD-1 這兩個位置點，讓免疫細胞跟癌細胞接觸時，不要誤以為它是自己人，進而發揮功用，殺死癌細胞，也就可鞏固癌症病情，使腫瘤不再復發，達到一直以來「根治」第三期肺癌的治療目標。

第三期肺癌患者在同步放化療後，再接續接受免疫治療的三合一治療模式，從大型臨床試驗結果看來，最大的好處是可以延後疾病復發的時

間。新英格蘭醫學雜誌 (NEJM) 去年就發表了一個免疫治療的重要試驗，幫第三期肺癌患者帶往根治的目標。這份試驗結果指出，第三期肺癌患者在接受完同步放化療後，後續再接受 PD-L1 抑制劑IMFINZI(durvalumab) 作為治療藥物，完成為期一年的鞏固性免疫治療，可延長疾病無惡化存活期達三倍之多，並降低將近四成的死亡風險，有效幫助患者挑戰根治肺癌。

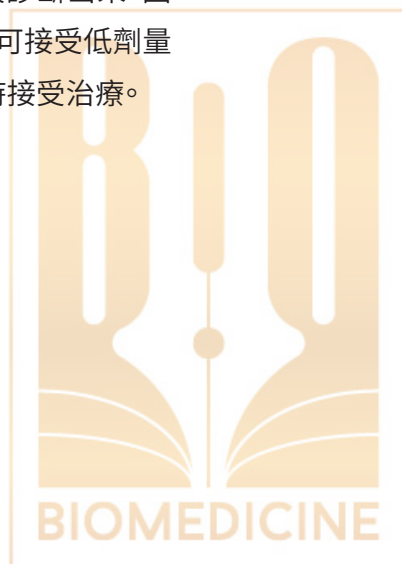
標靶、化學、免疫治療 第四期肺癌治療選擇多元

至於第四期的患者，一般來說，第三期肺癌患者若未接受治療，在 6 至 12 個月後，癌細胞就會發生轉移，使得病情進入第四期；但病況一旦發展至第四期，因癌細胞已遍佈全身，就不太可能將其完全根除，只能以延長生命作為治療目標。西元兩千年後，標靶治療 (targeted therapy) 藥物IRESSA(gefitinib) 的問世，使得腫瘤生長能長時間受到控制，存活時間隨之延長，也就改變了第四期肺癌患者的命運。

標靶藥物為典型的精準醫療 (precision medicine)，其概念是找到癌細胞的驅動基因，找出突變位置，再對其給予藥物治療。以肺腺癌為例，患者須先接受基因檢測，檢視特定基因如 EGFR 有無突變，若突變確實存在，此類患者就可接受標靶藥物治療，且這樣的治療對約 7 成左右的患者都有一定成效，平均存活時間可達兩年。目前亦有針對 EGFR T790M 此一抗藥性突變有效的第三代標靶藥物 TAGRISSO (osimertinib) 問世，可幫助對於第一線標靶藥物發生抗藥性的患者延長更多存活時間。

而無法接受標靶治療的患者，就只能接受化學治療，但其治療反應率，也就是腫瘤可以得到

控制的機會，卻低於四成，且 PFS (無進展生存期) 平均不超過 6 個月，成效有限。隨著免疫治療藥物問世，才使得第四期肺癌患者有更多治療選擇。研究發現，將化學與免疫治療藥物兩者相加，可有效延長治療反應率，從 4 成增長到 6 至 7 成，且 PFS 也可增加一至兩倍的時間，這樣的治療模式，目前在美國跟台灣都已得到許可。然而免疫治療費用高昂，一個月要價十幾二十萬，一年花費上看約兩百萬，因此對於肺癌患者來說，最理想的狀態，還是在初期就能夠被診斷出來，因此建議家族中有肺癌病史的民眾，可接受低劑量電腦斷層等篩檢，以及早發現，即時接受治療。



生物醫學

BIOMEDICINE JOURNAL

動畫分享請掃我!

