

非小細胞肺癌的標靶治療

施穎銘 陳育民¹

彰化基督教醫院 胸腔內科

台北榮民總醫院¹ 胸腔部

摘要

晚期非小細胞肺癌的治療以化學治療為主，放射治療為輔，但治療伴隨的副作用常影響病人生活品質。新發展的標靶治療 (targeted therapy) 針對致癌機轉 (oncogenesis) 的特定分子路徑加以截斷，減少對正常細胞的傷害。上皮生長因子受體酪胺酸激酶抑制劑 (epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor, EGFR-TKI) 是第一個核准上市治療肺癌的標靶治療藥物，適用在晚期非小細胞肺癌病人接受化療無效後的後線治療。常見的副作用有皮疹及腹瀉，間質性肺炎的發生不多，但嚴重者可能致命。亞洲人、從未吸菸者、女性、肺腺癌、EGFR 有突變者治療反應特別好。使用上皮生長因子受體單株抗體 (epidermal growth factor receptor monoclonal antibody, EGFR-moAb) 也有許多小型的研究支持它的療效，但目前欠缺大型的臨床實驗結果驗證。血管內皮細胞生長因子單株抗體 (vascular endothelial growth factor monoclonal antibody, VEGF-moAb)，已有大型臨床研究顯示和化療合併使用在晚期未治療過的非小細胞肺癌病人，反應率及存活率較單獨使用化療為佳，但病人有肺大量出血的危險性，尤其是在肺鱗狀細胞癌，因此使用上要特別小心。

關鍵詞 非小細胞肺癌 (Non-small cell lung cancer)
標靶治療 (Targeted therapy)
上皮生長因子受體 (Epidermal growth factor receptor)
酪胺酸激酶抑制劑 (Tyrosine kinase inhibitor)
血管內皮細胞生長因子 (Vascular endothelial growth factor)
單株抗體 (Monoclonal antibody)

前言

衛生署每年發佈的男女十大癌症死亡原因，肺癌一直是排行榜上的第一或第二名，平均每年有七千多人死於肺癌。這些病人多數是非小細胞

肺癌 (non-small cell lung cancer)，約佔了85%。他們被診斷時大部分都已經不能開刀完全切除，化學治療或合併放射線治療就成了這些病人的唯一希望。大型的臨床研究告訴我們，以鉑製劑 (cisplatin 或 carboplatin) 再加上第三代化療藥物

如健澤 (gemcitabine) 或太平洋紫杉醇 (paclitaxel) 或歐洲紫杉醇 (docetaxel) 或滅癌平 (vinorelbine) 的雙效療法 (doublets)，能延長病人的存活率¹。但這些化療藥物的作用是沒有針對性的，正常細胞及癌細胞均受到影響，不能對癌細胞的生物特性給予致命一擊。因此近年來發展出新療法，針對癌細胞特有的生物表現作為目標並攻擊，除了增加癌細胞對化療藥物的感受性，並且減輕病人因藥物毒性產生的不適，稱為標靶治療。本文就幾類非小細胞肺癌使用中或研究中的標靶治療藥物加以討論。

上皮生長因子受體抑制劑 (Epidermal Growth Factor Receptor Inhibition, EGFR)

上皮生長因子受體 (EGFR) 作為癌症治療的標靶在20年前就被 Mendelsohn 等人提出來，他們發現在許多人類的癌細胞上有過度表現 (overexpression) 的 EGFR，而且與預後有關²。EGFR 的結構可分為三部分，包括細胞外配位體結合區域 (ligand-binding domain)、橫跨細胞膜的區域及細胞內具有酪胺酸激酶 (tyrosine kinase) 活性的區域。EGFR 的活化會促進酪胺酸激酶，進而引發一連串的反應造成癌細胞的繁殖。而非小細胞肺癌 EGFR 過度表現，文獻上報告從43%到89%都有³，因此發展出針對 EGFR 這個路徑的標靶療法，主要有兩類：

1. 酪胺酸激酶抑制劑 (Tyrosine kinase inhibitors, TKIs) :

這類藥物是針對上皮生長因子受體酪胺酸激酶 (EGFR-TK) 可逆性 (reversibly) 結合的小分子藥物，應用在非小細胞肺癌治療上有兩種，gefitinib (商品名艾瑞莎, Iressa)，erlotinib (商品名得舒緩, Tarceva)。這兩種藥物都具有長效的半衰期，口服藥物的吸收良好，因此只需要一天服用一次，病人的耐受性良好，因為不是傳統的細胞毒性藥物，藥物的副作用都很輕微，主要是腹瀉及皮膚上有類似青春痘的疹子。

(1) Gefitinib (Iressa, 艾瑞莎)

因為在第一期的臨床實驗，gefitinib 對非小細胞肺癌有較良好的效果。因此在日本及歐洲、

美國各有一個針對非小細胞肺癌的大型第一期臨床實驗^{4,5} (Iressa Dose Evaluation in Advanced Lung Cancer 1, 2 簡稱 IDEAL 1, IDEAL 2)，研究每天要使用250毫克或500毫克的 gefitinib 為佳。IDEAL 1 共有210個病人，病人至少接受過一次或兩次鉑製劑為主的化療，再分組服用不同劑量的 gefitinib。病人的反應率為17% (250mg)，18% (500mg)，兩種劑量的反應並無差別，但250毫克有較少的毒性。族群的分析發現日本人跟非日本人的反應率大不相同，分別是27.5%，10.4%，統計的分析也發現女性、肺腺癌、以前接受過賀爾蒙或免疫療法的病人反應率較佳。因為 IDEAL 1 的結果，日本在2002年7月通過艾瑞莎申請，用於治療晚期非小細胞肺癌的一線用藥。但隨著使用人數增多，陸續有因艾瑞莎造成間質性肺炎 (interstitial pneumonitis) 的報告出現^{6,7}，亞洲人的比例大於西方人，約為4.6%比1%，日本甚至有病人死亡 (1.5%)。因此在艾瑞莎使用的期間，要密切觀察病人是否有新產生的呼吸症狀，或胸部X光新發生的浸潤，排除了感染或疾病惡化的可能性後，臨床上若懷疑是艾瑞莎引起的間質性肺炎，要盡早停止艾瑞莎的使用，甚至使用靜脈皮質類固醇來避免間質性肺炎惡化⁸。

IDEAL 2 在美國則收集了221個病人，病人至少接受兩次或以上鉑製劑及歐洲紫杉醇為主的化療無效。反應率為12% (250mg)，9% (500mg)，有治療反應的病人，平均兩週內就可見到癌症相關的症狀改善。因為病人的殷切期盼，美國的食品藥物管理局根據快速核可條例 (accelerated approval regulations)，在艾瑞莎尚未進行大型雙盲的第三期臨床試驗前，根據第二期臨床試驗可預期的臨床效益，先行允許艾瑞莎在2003年5月上市，使用在第一線鉑製劑及第二線歐洲紫杉醇化療無效，第三線的治療。但它的製造藥廠阿斯特捷利康 (AstraZeneca) 必須補做大型隨機雙盲的第三期人體試驗，來驗證在晚期的非小細胞肺癌病人已接受一或兩次化療無效，艾瑞莎確實能延長病人存活率 (Iressa Survival Evaluation in Lung Cancer, ISEL)⁹。另外，因為艾瑞莎沒有骨髓抑制的作用，學者也想知道同

時使用它和鉑製劑為主的化療做為第一線治療，是否能比單純使用鉑製劑為主的化療延長病人的存活率，於是有了INTACT 1, INTACT 2 (Iressa NSCLC Trial Assessing Combination Treatment 1 and 2)^{10,11}。但結果令人失望，從未接受化療 (chemo-naive) 的非小細胞肺癌病人，使用艾瑞莎合併傳統鉑製劑的化療並不能增加病人的反應率及存活率。

2004年12月，阿斯特捷利康藥廠通知美國食品藥物管理局ISEL的人體試驗初步結果，艾瑞莎和安慰劑相比，並不能延長第一線或第二線化療無效病人的存活率，但次族群的分析顯示，亞洲人及從來沒有抽菸 (never smoker) 的病人，服用艾瑞莎比安慰劑能延長存活率。阿斯特捷利康藥廠因此收回艾瑞莎在歐洲市場的上市申請¹² (Marketing Authorization Application)，美國食品藥物管理局也於2005年6月在網站上發佈警示文件¹³ (Alert for Healthcare Professionals)，建議限縮艾瑞莎的使用只在目前正在使用或曾經使用且有臨床效益的病人，或已進入臨床試驗的病人。

台灣在2002年核准艾瑞莎上市，2004年納入健保給付範圍，限單獨使用於先前已使用過鉑製劑及歐洲紫杉醇或太平洋紫杉醇化學治療後，但仍局部惡化或轉移之腺性非小細胞肺癌 (adenocarcinoma of lung) 之第三線用藥。國人的反應率報告為22.7%¹⁴，大於白種人，約和日本人相當。間質性肺炎的發生率為2.8%，也和日本人的發生率接近。而衛生署也於2006年通過艾瑞莎使用於第二線的肺腺癌治療，但目前尚未健保給付。

(2) Erlotinib (Tarceva, 得舒緩)

得舒緩是繼艾瑞莎後被研發出來的酪胺酸激酶抑制劑，它的最大容忍劑量 (maximum-tolerated dose) 是 150 mg/day。第三期的大型雙盲臨床試驗¹⁵，BR. 21，在晚期或已轉移的非小細胞肺癌，之前接受過至少一次化學治療的病人，服用得舒緩 150 mg/day 比安慰劑有較佳的反應率 (9%) 及存活率 (6.7 vs 4.7 months, $p < 0.001$)。這也是唯一的酪胺酸激酶抑制劑，在大型第三期臨床研究中，有延長非小細胞肺癌病人化療失敗後的存活率。也因為這項研究，美國食品藥物管

理局在2004年12月核准得舒緩使用在接受一次或兩次化療無效的晚期非小細胞肺癌病人身上。

既然得舒緩能延長病人的反應率及存活率，那和新一代的鉑製劑為主的化療合併使用，效果是不是更好呢？這是TRIBUTE¹⁶與TALENT¹⁷的研究主題。結果還是之前沒有接受過化療的晚期非小細胞肺癌病人，得舒緩和鉑製劑為主的化療合併使用，並不能比鉑製劑為主的化療有更好的反應率及存活率。這和艾瑞莎得到的結果一樣，因此不建議未經選擇的酪胺酸激酶抑制劑再加上化療的合併治療。台灣在2006年核准得舒緩上市，健保局也在2007年六月一日納入給付範圍，限單獨使用在傳統化療後仍局部惡化或轉移之非小細胞肺癌的第3線用藥。

同樣是酪胺酸激酶抑制劑，艾瑞莎和得舒緩對亞洲人、女性、從不抽菸者、肺腺癌這些特別族群有較佳反應。但對化療失敗後病人的使用效果 (ISEL vs BR.21)，兩者又大不相同。有人認為是因為這兩個研究裡，得舒緩 150 mg/day 是它的最大容忍劑量，而艾瑞莎 250 mg/day，只是它最大容忍劑量的三分之二，劑量的起跑點不同，結果可能是ISEL失敗的原因^{9,15}。而ISEL研究裡，39%的病人即使在之前的化療後仍有疾病惡化 (progressive disease)，對照BR.21只有28%，納入研究的病人基本狀況不同，也有可能影響最後的結果^{9,15}。不過大家更好奇的是，什麼原因造成了某些特定族群對此藥的反應特別好？

(3) 上皮生長因子受體突變 (EGFR mutation)

2004年時，有兩篇研究幾乎在同一時間發現，上皮生長因子受體表現序列 (exon)18到21間的突變，和EGFR-TKI的藥物反應有相關性^{18,19}。而這樣的突變只發生於體細胞 (somatic cells)。接下來大規模的流行病學研究發現突變可分為三種，日和ERFR-TKI的藥物敏感度有關²⁰。包括(1).表現序列19缺失 (deletion)，約佔了所有EGFR突變的46%，是最常見的突變形式。(2).表現序列21誤意突變 (missense mutation)，約佔了41%，是第二常見的突變形式。(3).表現序列20重複或插入 (duplication/insertion)，約佔了5%。這些因突變造成EGFR結構上的改變，不

但增加EGFR的活化，且加強EGFR對EGFR-TKI藥物的敏感性²¹。而在亞洲人的族群、從未吸菸者、女性、肺腺癌，EGFR突變的比例偏高，這也能解釋為何有這些特點的病人，EGFR-TKI的反應較好。

2. 上皮生長因子受體單株抗體(EGFR monoclonal antibody)

EGFR細胞膜外的配位體結合區域，如果接受 α 轉形生長因子(transforming growth factor- α , TGF- α)或表皮細胞生長因子(epidermal growth factor, EGF)結合，會觸發細胞內一連串的反應造成癌細胞增殖或轉移。Cetuximab(商品名Erbix)是由人類及鼠類抗體嵌合(human-murine chimeric)的單株抗體，用來抑制TGF- α 或EGF接合到EGFR。動物實驗中Cetuximab加上化學治療或放射治療，它的抗癌效果常是相加且加成的(additive and synergistic)²²。

Cetuximab文獻上已證實療效是在大腸直腸癌與頭頸部癌症的病人。目前在肺癌進展到第二期的臨床研究。它是靜脈輸注，一星期一次。第一次的劑量是每平方公尺身體體表面積400毫克(400 mg/m²)，之後每一星期的劑量是250毫克(250 mg/m²)。治療時最常見的副作用是皮疹(21%)，發燒(13.5%)，無力(13.5%)，肝功能上升(11.5%)，噁心(11.5%)²³。對於之前使用過化療藥物失敗的晚期非小細胞肺癌病人，單獨使用Cetuximab，病人的反應率是4.5%，但疾病控制率(disease-control rate)及總存活率(overall survival)和歐洲紫杉醇或Erlotinib相近²⁴。如果是之前完全沒有治療的晚期非小細胞肺癌病人，Cetuximab加上鉑製劑及太平洋紫杉醇比單獨使用鉑製劑及太平洋紫杉醇效果來的好²⁵。至於它的臨床反應和EGFR突變是否相關，目前還不清楚。有關cetuximab治療晚期非小細胞肺癌第三期臨床實驗仍在進行中，美國食品藥物管理局目前只核准它使用在晚期已轉移的大腸直腸癌與頭頸部癌症的病人。台灣健保局在2007年三月一日起開始給付晚期大腸直腸癌患者的後線治療，但要應用在非小細胞肺癌病人身上，仍有待更多的臨床實驗來證實它的療效。

血管內皮細胞生長因子單株抗體(VEGF monoclonal antibody)

癌細胞如果沒有血管的新生，直徑是無法大於2毫米的²⁶。血管的新生不但提供癌細胞豐富的養分和排除廢物，且連結全身血管如同各地快速道路，方便四處轉移²⁷。而血管的生成誘發過程則受到許多因子影響，其中最重要的調節因子就是血管內皮細胞生長因子(VEGF)。因此，阻斷血管內皮細胞生長因子，提供我們一個對抗癌細胞的新策略。

Bevacizumab(商品名Avastin)是重組的人類單株抗體，用來對抗VEGF。第二期的臨床實驗以carboplatin + paclitaxel再加上bevacizumab 7.5 mg/kg或15 mg/kg或單獨使用carboplatin + paclitaxel共三組，用在晚期未治療過的非小細胞肺癌病人，bevacizumab 15 mg/kg它的反應率及病情惡化的時間(time to progression)較其他組來的好²⁸。Bevacizumab的副作用包括高血壓、靜脈堵塞、蛋白尿甚至腎病症候群、流鼻血、與劑量有關的白血球降低。值得注意的是使用bevacizumab的66個病人裡，有6個病人發生了危及生命的肺出血，發生率是9.1%，其中4個病人死亡。這樣的併發症在之前bevacizumab使用在大腸直腸癌、乳癌、腎臟細胞癌的研究沒有報告過。分析肺出血的高危險群，包括肺鱗狀細胞癌(squamous cell carcinoma of lung)、癌細胞位於肺中央位置、癌細胞接近大血管、癌細胞開洞(cavitation)，這些特徵幾乎和肺鱗狀細胞癌有關。因此接下來的第三期臨床實驗，bevacizumab再加上carboplatin + paclitaxel用在晚期未治療過的非小細胞肺癌病人的研究²⁹，肺鱗狀細胞癌、咳血、腦部轉移、凝血異常的病人就被排除在外。結果加入bevacizumab的這一組病人，能增加病人的反應率及存活率。但即使已經排除有出血危險性的病人，仍有4.4%的病人有重大的出血事件(significant bleeding)，1.9%的病人有危及生命的肺出血，所以在使用bevacizumab時，要特別注意出血的併發症。美國食品藥物管理局目前核准它使用在晚期已轉移的大腸直腸癌病人的第一線療法、非鱗狀細胞的非小細胞癌與

化療合併使用。晚期非小細胞肺癌的病人在台灣仍未納入使用範圍。

結論

非小細胞肺癌在過去是一個難纏的疾病，病人初期大部分都無症狀，等到有症狀在診斷時大多已經局部轉移不能開刀治療，化學治療或合併放射治療是這些病人目前的標準療法。標靶治療的藥物則開了另一扇窗，它能針對腫瘤的生物特性加以攻擊並減少傳統化療或放療造成病人的不適。酪胺酸激酶抑制劑是第一個上市對抗晚期非小細胞肺癌的標靶治療藥物，適用在之前接受過化療且無效的病人身上，亞洲人、從未吸菸者、女性、肺腺癌、EGFR突變者效果特別好。其他的藥物如表皮生長因子受體單株抗體、血管內皮細胞生長因子單株抗體，初步臨床實驗的效果都不錯，但也有發現其它沒有預測到的併發症，因此需要更多前瞻性大型研究的結果支持，來造福晚期非小細胞肺癌的病人。

參考文獻

- Bunn PA Jr. Chemotherapy for advanced non-small cell lung cancer: Who, what, when, why? *J Clin Oncol* 2002; 20: 23s-33s.
- Mendelsohn J. Targeting the epidermal growth factor receptor for cancer therapy. *J Clin Oncol* 2002; 20(suppl 18): 1s-13s.
- Salomon DS, Brandt R, Ciardiello F, Normanno N. Epidermal growth factor-related peptides and their receptors in human malignancies. *Crit Rev Oncol Hematol* 1995; 19: 183-232.
- Fukuoka M, Yano S, Giaccone G, et al. Multi-institutional randomized phase II trial of gefitinib for previously treated patients with advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21: 2237-46.
- Kris M, Natale R, Herbst R, et al. Efficacy of gefitinib, an inhibitor of the epidermal growth factor receptor tyrosine kinase, in symptomatic patients with non-small cell lung cancer: a randomized trial. *JAMA* 2003; 290: 2149-58.
- Inoue A, Saijo Y, Maemondo M, et al. Severe acute interstitial pneumonia and gefitinib. *Lancet* 2003; 361:137-9.
- Tamura K, Yamamoto N, Takeda K. An epidemiological survey for interstitial lung disease induced by gefitinib in patients with advanced non-small cell lung cancer. West Japan Thoracic Oncology Group (WJTOG). *Eur J Cancer* 2003;1: S21.
- Shih YN, Chiu CH, Tsai CM, et al. Interstitial pneumonia during gefitinib treatment of non-small-cell lung cancer. *J Chinese Med Assoc* 2005; 68: 183-6.
- Thatcher N, Chang A, Parikh P, et al. Gefitinib plus best supportive care in previously treated patients with refractory advanced non-small-cell lung cancer: results from a randomised, placebo-controlled, multicentre study (Iressa Survival Evaluation in Lung Cancer). *Lancet* 2005; 366: 1527-37.
- Giaccone G, Herbst RS, Manegold C, et al. Gefitinib(ZD1839) in combination with gemcitabine and cisplatin in advanced non-small-cell lung cancer: a phase III trial (INTACT 1). *J Clin Oncol* 2004; 22: 777-84.
- Herbst RS, Giaccone G, Schiller JH, et al. Gefitinib(ZD1839) in combination with paclitaxel and carboplatin in advanced non-small-cell lung cancer: a phase III trial (INTACT 2). *J Clin Oncol* 2004; 22: 785-94.
- AstraZeneca Pharmaceuticals. Gefitinib (Iressa™) Marketing Authorisation Application Withdrawn in EU. Press Release, January 4, 2005. Available at <http://www.astrazeneca.com/press-release/4442>.
- U.S. Food and Drug Administration. Gefitinib (marketed as Iressa) Information, Alert for Healthcare Professionals. Available at <http://www.fda.gov/cder/drug/InfoSheets/HCP/gefitinibHCP.htm>.
- Chang GC, Tsai CM, Chen KC, et al. Predictive factors of gefitinib anti-tumor activity in East Asian advanced non-small cell lung cancer patients. *J Thorac Oncol* 2006; 1: 520-5.
- Shepherd FA, Rodrigues Pereira, J, Ciuleanu T, et al. Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2005; 353: 123-32.
- Herbst R, Prager D, Hermann R, et al. TRIBUTE: a phase III trial of erlotinib hydrochloride (OSI-774) combined with carboplatin and paclitaxel chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23: 5892-9.
- Gatzemeier U, Pluzanska A, Szczesna A, et al. Phase III study of erlotinib in combination with cisplatin and gemcitabine in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25: 1545-52.
- Paez JG, Janne PA, Lee JC, et al. EGFR mutation in lung cancer: correlation with clinical response to gefitinib therapy. *Science* 2004; 304: 1497-500.
- Lynch TJ, Bell DW, Sordella R, et al. Activating mutation in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *N Engl J Med* 2004; 350: 2129-39.
- Shigematsu H, Gazdar A. The epidemiology of EGFR mutations. *Signal* 2005; 6: 4-8.
- Sordella R, Bell DW, Haber DA, et al. Gefitinib-sensitizing EGFR mutations in lung cancer activate anti-apoptotic pathways. *Science* 2004; 305: 1163-7.
- Humblet Y. Cetuximab: an IgG1 monoclonal antibody for the treatment of epidermal growth factor receptor-expressing tumors. *Expert Opin Pharmacother* 2004; 5: 1621-33.
- Baselga J, Pfister D, Cooper MR, et al. Phase I studies of anti-epidermal growth factor receptor chimeric antibody C225 alone and in combination with cisplatin. *J Clin Oncol* 2000;18: 904-14.
- Hanna N, Lilenbaum R, Ansari R, et al. Phase II trial of cetuximab in patients with previously treated non-small-cell lung cancer.

- cer. J Clin Oncol 2006; 24: 5253-8.
25. Thienelt CD, Bunn PA Jr, Hanna N, et al. Multicenter phase I/II study of cetuximab with paclitaxel and carboplatin in untreated patients with stage IV non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol 2005; 23:8786-93.
26. Folkman J. What is the evidence that tumors are angiogenesis dependent? J Natl Cancer Inst 1990; 82: 4-6.
27. Folkman J. Tumor angiogenesis: therapeutic implications. N Engl J Med 1971; 285: 1182-6.
28. Johnson DH, Kabbinavar F, Fehrenbacher L, et al. A phase II, randomized trial comparing bevacizumab (Avastin™) plus carboplatin/paclitaxel with carboplatin/paclitaxel alone in patients with locally advanced or metastatic (stage IIIB or IV) non-small cell lung cancer. J Clin Oncol 2004; 22: 2184-91.
29. Sandler A, Gray R, Perry M C, et al. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 2006; 355: 2542-50.

Targeted Therapy in Non-small Cell Lung Cancer

Ying-Ming Shih, and Yuh-Min Chen¹

*Division of Chest Department, Department of Internal Medicine, Changhua Christian Hospital
(Chest Department, Taipei Veterans General Hospital)*

Chemotherapy or radiotherapy is the mainstay of management for advanced non-small cell lung cancer. However, the treatment induces toxicity often affecting the patient's quality of life. The new developing targeted therapies are designed to interfere with specific molecules involved in oncogenesis. Epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor is the first drug of targeted therapy approved for patients with advanced or metastatic non-small cell lung cancer after failure of at least one prior chemotherapy. The common side effects include skin rash and diarrhea. Interstitial pneumonitis has been reported and might lead to mortality. The response rates are higher in Asian populations, women, adenocarcinoma, never smokers and EGFR mutations. Epidermal growth factor receptor monoclonal antibody has been shown survival benefit in advanced NSCLC during phase II trials but lacks of large randomized phase III studies. Vascular endothelial growth factor monoclonal antibody combined with carboplatin and paclitaxel in the treatment of naive advanced NSCLC has significant survival benefit and response rate but increases the risk of pulmonary hemorrhage, especially in squamous cell carcinoma of lung. (J Intern Med Taiwan 2008; 19: 8- 13)