

# 晚期非小細胞肺癌之化學治療與標靶治療

柯獻欽 鄭高珍

奇美醫學中心 內科部胸腔內科

## 摘要

肺癌是常見且死亡率很高的癌症，根據衛生福利部死因統計：2016年台灣有9,372人死於肺癌，佔所有死亡人數的5.4%，無論是男性或女性，肺癌都佔癌症死亡原因的第一位，肺癌的五年存活率僅19.7%，每年健保花費117億新台幣<sup>1</sup>。肺癌在初診斷時，約六成即屬於無法手術切除的晚期肺癌，治療此類晚期肺癌病人的目標在於延長存活期、增進生活品質與減少治療的副作用。近幾年來肺癌的治療突飛猛進，標靶治療與免疫治療的出現，搭配傳統的化學治療，令人眼花撩亂、莫衷一是。許多研發問世的新藥可供病人治療選擇，但是醫療人員要跟得上國際的治療新知，向病人/家屬介紹與建議，且要兼顧國情與保險給付，成為照顧肺癌病人的新挑戰。本文本著精準醫療的概念，依據晚期肺癌病人的組織型態、癌細胞分子特性、與病人年齡體能狀態，參照最新的研究論文，介紹晚期非小細胞肺癌的化學治療與標靶治療，讓讀者能一窺肺癌治療的新進展。

**關鍵詞：**非小細胞肺癌 (Non-small cell lung cancer)  
化學治療 (Chemotherapy)  
標靶治療 (Targeted therapy)  
精準醫療 (Precision medicine)

## 引言

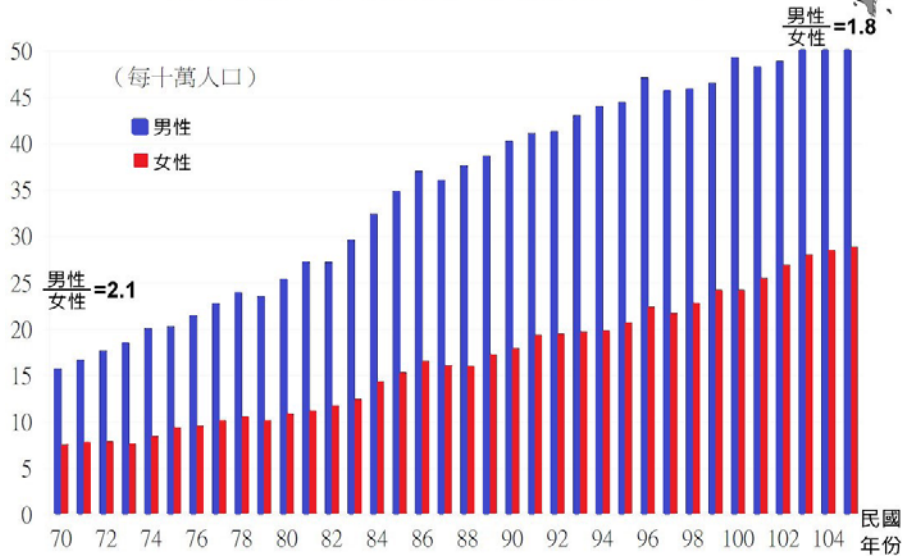
近數十年來全世界的肺癌病人都有顯著增加，在台灣也不例外，1974年時台灣的肺癌死亡率為每十萬人口9.28人，到2016年增為每十萬人口39.90人，在四十幾年間增加4.3倍！

就肺癌的細胞型態，85%以上屬於非小細胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC)，只有小於15%是小細胞肺癌 (small cell lung cancer, SCLC)。NSCLC中又區分為：腺癌 (adenocarcinoma)、鱗狀細胞癌 (squamous cell carcinoma) 與分化欠佳的大細胞癌 (undifferentiated large cell carcinoma)。

國人之肺癌在流行病學上有些特徵與西方國家不同，包括：女性肺癌的發生率特別高，西方國家之男性肺癌的死亡率是女性的7~8倍，台灣則只有1.8倍 (圖一：2016年台灣男性肺癌死亡率為每十萬人口50.9人，女性為28.9人)；歐美國家的肺癌患者85%是吸菸者，在台灣則不及50%；無論男女，肺癌之細胞型態均以腺癌為主，根據2012年統計，女性肺癌有高達82%是腺癌，男性肺癌也有49%是腺癌；肺腺癌的臨床表現以周邊型居多，早期多無症狀，容易延遲診斷。

肺癌的治療是依據：腫瘤期別 (tumor stage)、細胞型態 (histology)、分子特性

## 台灣歷年男女肺癌死亡率



圖一：台灣歷年男女肺癌死亡率：可見無論是男性或女性，肺癌的死亡率都是逐年上升，但是女性肺癌死亡率的成長高於男性。(資料來源：衛生福利部統計處)

(molecular characteristics) 與病人體能狀態 (performance status) 做決定。早期的 NSCLC (第 I ~ III A 期) 以治癒為目標 (curative intent)，手術切除為主，術後視病理分期輔以輔助性化療或放療 (adjuvant chemotherapy or radiotherapy)。晚期 NSCLC (第 III B~ IV 期) 則難以痊癒，以緩和醫療為主 (palliative intent)，目標在於延長生命、維持生活品質與減少治療的副作用。少數單一轉移 (solitary metastasis) 病人也許可以接受手術切除或根治性放療 (definitive irradiation)。

### 專題報導內容

#### 一、初始治療的考量因子

近年來由於化學治療 (cytotoxic chemotherapy)、標靶治療 (targeted agents) 與免疫治療 (immunotherapy) 的長足發展，讓晚期非小細胞肺癌患者多了許多治療選擇。初始治療的考量因子包括：

腫瘤分期—包括轉移的部位與數目，如：腦部或骨轉移造成的神經症狀與疼痛，可先以局部手術或放療控制；大量惡性肋膜或心包膜積液也應予以引流。

細胞型態—區分鱗狀 (squamous) 與非鱗狀 (nonsquamous) 細胞，牽涉到可否使用標靶治療，其化療藥物選擇也不盡相同。

驅動因子突變 (driver mutation) 一如：表皮生長因子受體 (epidermal growth factor receptor, EGFR)、間變性淋巴瘤激酶 (anaplastic lymphoma kinase, ALK) 融合基因、c-ros 癌基因 1 (ROS1) 等，有特殊的抑制劑做為標靶治療。

細胞程序死亡—配體 1 (programmed death ligand 1, PD-L1) 的表現—PD-L1 高表現者可提前使用免疫製劑。

#### 二、非小細胞肺癌 (NSCLC) 的化學治療

##### (一) 含鉑劑之合併化療 (Platinum-based doublet)

當癌細胞缺乏驅動因子突變時，施打含鉑劑之合併化療 4-6 個療程，已成為 NSCLC 第一線化療的標準。不建議施打超過 6 個療程，因雖可增加無惡化存活 (progression-free survival, PFS)，但對整體存活 (overall survival, OS) 並無助益，且增加化療毒性<sup>2</sup>。

與最佳支持療法相較，化學治療可以改善存活率 (1-year survival rate 29% vs. 20%, HR

0.77, 95% CI 0.71-0.83), 此優點與病人年齡、肺癌細胞型態無關<sup>3</sup>。在第IV期 NSCLC 患者中, 化療對美國東岸癌症臨床研究合作組織 (Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG) 體能狀態 (performance status, PS) 較佳者 (0~2 分) 的效果更好<sup>4</sup>。

與鉑劑併用的第三代化學治療藥物包括: gemcitabine, taxanes (docetaxel, paclitaxel), vinorelbine, pemetrexed, 與 irinotecan, 並無研究顯示何者的效果優於同儕。但與鉑劑併用的合併治療 (combination chemotherapy) 較單一藥物 (monotherapy) 更具療效<sup>5</sup>。反之, 增加第3種化療藥物雖可提升反應率 (response rate, RR), 卻顯著增加血液毒性 (hematologic toxicity), 且對整體存活並無幫助, 因此不建議同時使用3種化療藥物。

鉑劑中 carboplatin 的腎毒性與噁心/嘔吐發生率較低, 且施打較為方便, 常用來取代 cisplatin。許多證據顯示: cisplatin 與 carboplatin 做比較, cisplatin 對肺癌的客觀反應率 (ORR) 較高 (24% vs. 30%, odds ratio [OR] 1.37, 95% CI 1.16-1.61), 但存活率並不明顯高於 carboplatin, 國外許多醫師基於生活品質考量以 carboplatin 取代 cisplatin<sup>6</sup>。但在以根治為目標的化學治療, 如: 術後輔助性化療、合併化放療 (concurrent chemo-radiotherapy, CCRT), 還是應以效果較強的 cisplatin 為宜。目前我國健保藥品給付規定: carboplatin 限腎功能不佳 (CCr < 60 ml/min) 或曾作單側或以上腎切除之惡性腫瘤患者使用。

針對非鱗狀細胞肺癌, pemetrexed/cisplatin 的整體存活率優於 gemcitabine/cisplatin (腺癌 12.6 vs. 10.9 months; 大細胞癌 10.4 vs. 6.7 months), 但鱗狀細胞肺癌則反之 (9.4 vs. 10.8 months), 另外 pemetrexed 的血液毒性與禿髮副作用較少<sup>7</sup>, 因此 pemetrexed 只能用於晚期的非鱗狀細胞肺癌。

雖然大部分的肺癌化學療法都是每3或4週一個療程, 但是每週低劑量療法 (weekly, lower dose regimen) 可降低副作用。Paclitaxel (or docetaxel) / carboplatin (or cisplatin) 以每週低劑

量給法, 可降低嚴重神經毒性發生率 (4.4% vs. 9.1%) 而不致影響其效果 (RR 38% vs. 33%, PFS 6.1 vs. 7.2 months, OS 8.9 vs. 9.5 months)<sup>8</sup>。

## (二) 化療合併血管內皮生長因子 (VEGF) 單株抗體

血管內皮生長因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 廣泛存在於各種腫瘤, VEGF 與其受體作用導致血管新生 (angiogenesis), 進一步造成腫瘤的成長與轉移, 在 NSCLC 中 VEGF 表現高者的預後較差<sup>9</sup>。Bevacizumab 是可與 VEGF 結合的重組人類單株抗體 (recombinant humanized monoclonal antibody), bevacizumab 與含鉑劑之合併化療共同使用於晚期非鱗狀細胞 NSCLC, 可提高 RR, 延長 PFS 與 OS<sup>10</sup>。在 ECOG E4599 試驗中, bevacizumab (15 mg/kg) 加上 paclitaxel / carboplatin 與單純化療做比較, 可提高 ORR (35% vs. 15%), 增加 PFS (6.2 vs. 4.5 months), OS (12.3 vs. 10.3 months), 1年與2年存活率 (51% vs. 44%, 23% vs. 15%)<sup>11</sup>。後來的 AVAL trial 將 bevacizumab 與 gemcitabine / cisplatin 併用, 發現低劑量的 bevacizumab (7.5 mg/kg) 即有不錯的效果<sup>12</sup>。Bevacizumab 較嚴重的副作用包括: 血栓栓塞 (8%)、高血壓 (6%)、出血 (4%)、蛋白尿 (3%) 與肺出血 (1%), 治療期間需嚴密監控血壓, 治療過的腦部轉移與抗凝血劑治療並非其禁忌症。

Ramucirumab 是 VEGF receptor 2 的單株抗體, 在 REVEL 試驗中, ramucirumab (10 mg/kg every 21 days) 與第二線化療 docetaxel 併用, 可延長 OR (10.5 vs. 9.1 months; HR 0.86, 95% CI 0.75-0.98) 與 PFS (4.5 vs. 3 months; HR 0.76, 95% CI 0.68-0.86), 是目前唯一證實與二線化療併用而能延長存活期者, 與 bevacizumab 不同的是: ramucirumab 可用於鱗狀細胞肺癌, 但一樣會增加出血與高血壓的副作用<sup>13</sup>。

另外, 當非鱗狀細胞肺癌細胞沒有驅動因子突變, 但屬於高 PD-L1 表現時 (>50%, 約佔三成個案), 可使用抗 PD-1 抑制劑 pembrolizumab 單一療法, 關於免疫治療方面另有專文討論。

(三)維持治療 (Maintenance therapy)

晚期肺癌的初始化學治療限定使用 4-6 個療程，約 75% 病人可達到疾病改善 (CR/PR) 或穩定 (SD)，傳統上對於此類病人僅予以觀察 (watch and wait)，但約經過 2-3 個月後，大部分病人的病情惡化 (PD)，此時可接受第二線治療的人數僅剩下 38%，其餘病人由於病情急轉直下或體能狀況太差而無法接受治療。基本上晚期肺癌患者若能接受愈多線有效治療，其預後將愈好<sup>14</sup>。維持治療 (圖二) 是在病人經化療而達到緩解或穩定時，以單一化療、標靶或免疫製劑持續治療，讓病人有機會接受更多線的治療，藉以延長無惡化存活期 (PFS)，甚至整體存活期 (OS)。

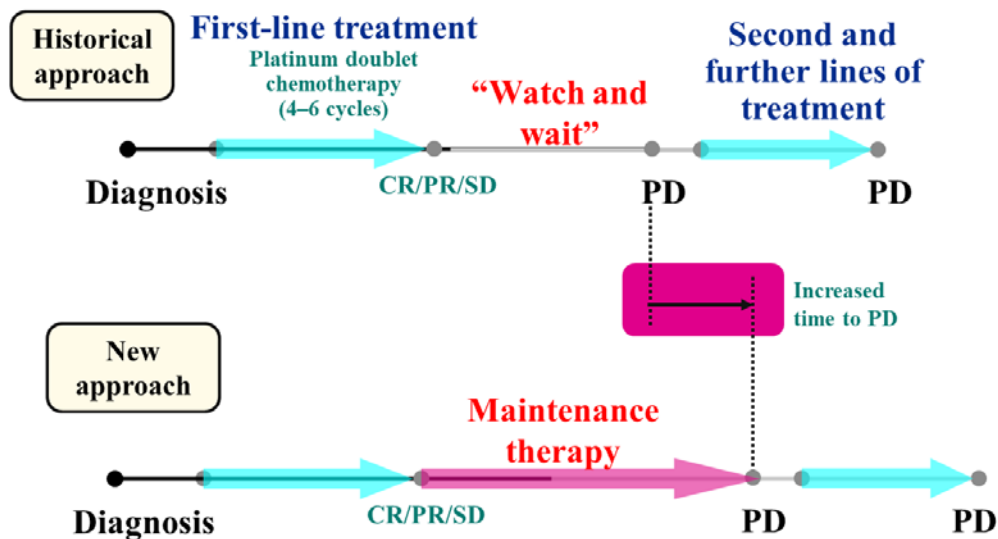
若病人在第一線化療時有併用 bevacirumab 或 pembrolizumab，則仍可持續單方使用 bevacirumab 或 pembrolizumab 為維持治療，直至病情惡化。若病人第一線化療藥物使用 pemetrexed, gemcitabine 或 docetaxel，則維持治療仍可持續單獨使用這些化學藥物。在 PARAMOUNT 試驗中，以 pemetrexed 當維持治療時可顯著延長 PFS (4.1 vs. 2.8 months, HR 0.62, 95% CI 0.49-0.79)、OS (13.9 vs. 11.0 months) 與 1 年存活率 (58% vs. 45%)<sup>15</sup>。

雖然在 SATURN 試驗中，對於非選擇性病人在第一線化療後使用 erlotinib 做維持治療，PFS (12.3 vs. 11.1 weeks) 與 OS (12.0 vs. 11.0 months) 都有所延長<sup>16</sup>，但新近的 IUNO 試驗卻無法證實 erlotinib 維持治療對非屬常見 EGFR 突變患者的療效<sup>17</sup>，因此美國 FDA 修正 erlotinib 的適應症，對於野生型 (wild type) EGFR 病人不建議使用 erlotinib 做化療後的維持治療。

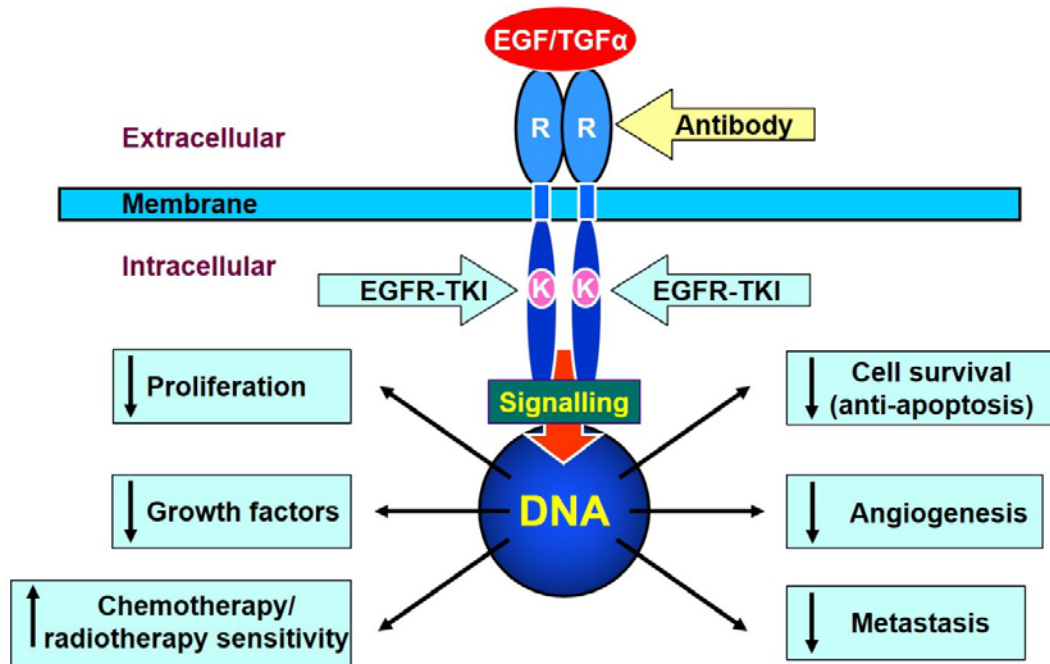
三、驅動因子突變之標靶 治療

(一)表皮生長因子受體 (Epidermal growth factor receptor, EGFR)

腫瘤生長有賴於活化細胞表面受體，控制胞內訊息傳遞途徑 (intra-cellular signal transduction pathways)，以調節細胞增長、凋亡、附著、移動與血管新生。表皮生長因子受器 (EGFR) 是座落在細胞膜上一種蛋白質，作為表皮細胞生長因子 (EGF) 的接受器，EGFR 與上皮細胞癌的生長及惡化有極大的關連性，約三分之二之各類癌症均有 EGFR 的表現。EGFR 須經由二聚化 (dimerization) 才能活化酪胺酸激酶 (tyrosine kinase, TK)，造成一系列的變化。肺腺癌細胞若有 EGFR 突變，則對表皮生長因子



圖二：維持治療 (maintenance therapy)：經過 4-6 個療程的化學治療之後，傳統上僅予以觀察 (“watch and wait”)，但大部分的病人在 2-3 個月後惡化，錯失治療良機。維持治療是在病人經化療而達到緩解或穩定時，以單一化療、標靶或免疫製劑持續治療，讓病人有機會接受更多線的治療，藉以延長無惡化存活期 (PFS)，甚至整體存活期 (OS)。CR: complete response; PR: partial response; SD: stable disease; PD: progressive disease。

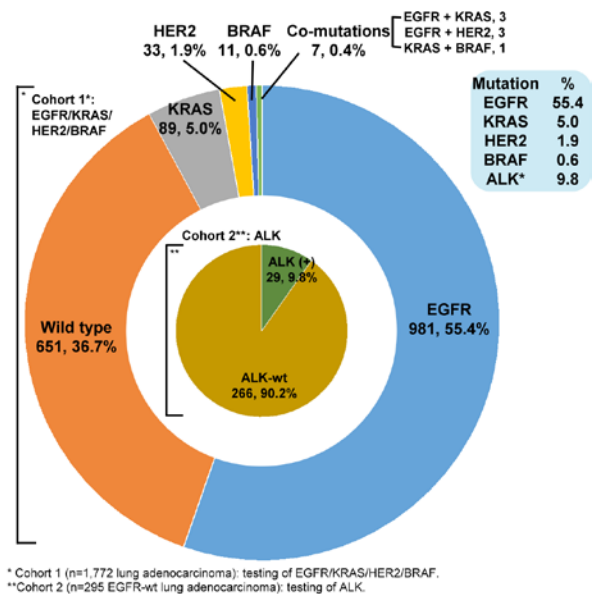


圖三：表皮生長因子受器 - 酪胺酸激酶抑制劑 (EGFR-TKI) 的作用模式。EGF: epidermal growth factor, TGFα: transforming growth factor-alpha; R: epidermal growth factor receptor; K: epidermal growth factor receptor tyrosine kinase; EGFR-TKI: epidermal growth factor receptor - tyrosine kinase inhibitors; DNA: deoxyribonucleic acid。

受器 - 酪胺酸激酶抑制劑 (EGFR-TKI) 具高敏感性 (圖三)，EGFR 突變與否可做為 EGFR-TKI 是否有效的預測因子。在歐美地區肺腺癌的病人只有 15% 具 EGFR 突變，而在亞洲地區則可高達 50-60% (圖四)，且多發生於女性與非吸菸者。

EGFR-TKI 對於具 EGFR 突變的肺腺癌患者，與傳統含鉑化療做比較，可明顯延長 PFS (HR 0.43, 95% CI 0.38-0.49)，但對 OS 則無影響 (HR 1.01, 95% CI 0.87-1.18)<sup>18</sup>，推測可能是因為大部分的第一線化療病人在疾病惡化之後仍會交叉使用 (crossover) EGFR-TKI。

第一代 EGFR-TKIs 包括 erlotinib 與 gefitinib，在中國做的 OPTIMAL 試驗中，對於具 EGFR 突變的肺腺癌患者，第一線使用 erlotinib 比化療有更佳的 ORR (83% vs. 36%) 與 PFS (13.1 vs. 4.6 months, HR 0.16, 95% CI 0.10-0.26)<sup>19</sup>。Gefitinib 在 IPASS 試驗中，對常見的 EGFR 突變 (common EGFR mutations: exon 19 deletion 或 the exon 21 L858R substitution mutation, 佔 >90%) 的肺腺癌患者，相較於化療可明



圖四：台灣肺腺癌驅動因子突變 (driver mutation) 之種類及其分佈<sup>31</sup>。

顯提升 PFS (12-month progression-free rate 25% vs. 7%, HR for progression 0.74)<sup>20</sup>。

Afatinib 是第二代不可逆 (irreversible) EGFR-TKI，以亞洲病人為對象的 Lux-Lung 6

試驗中，針對 EGFR 突變的肺腺癌，第一線與 gemcitabine/cisplatin 比較，可提升 ORR (67% vs. 23%) 與 PFS (11.0 vs. 5.6 months)，事後分析發現：exon 19 deletion 突變的病人，使用第一線 afatinib 相較於化療可明顯延長 OS (31.4 vs. 18.4 months, HR 0.64, 95% CI 0.44-0.94)<sup>21</sup>。有些研究顯示：上述三種 EGFR-TKIs 中以 afatinib 的效果最強，但副作用也最大，包括：腹瀉 (95%)、皮疹 (89%)、口腔炎 (72%)、甲溝炎 (57%) 與皮膚乾燥 (29%)。另外，除了常見突變型態外，afatinib 對於 S768I、L861Q、與 G719X 等罕見突變也有功效，但是對於 exon 20 insertion 則上述三種 EGFR-TKIs 都無效。

腦部是肺腺癌常見的轉移部位，EGFR-TKIs 可通過血腦屏障 (blood brain barrier, BBB)，針對沒有明顯神經症狀的腦部轉移，若具有 EGFR 突變，可不先施予手術 / 放療，直接服用 EGFR-TKIs 即有療效。EGFR-TKIs 併用化療並無法更加延長 PFS，甚至有縮短 OS 之虞，因此不建議 EGFR-TKIs 與化療併用。

幾乎所有第一線使用 EGFR-TKIs 的肺癌患者終將疾病惡化，平均使用 8-12 個月左右會出現抗藥性，其常見的抗藥機制有下列幾項：

1. EGFR 發生續發性突變，最常見者是在 790 位置上的蘇胺酸 (threonine) 被甲硫氨酸 (methionine) 所取代，謂之 T790M 突變，此機制佔了後天抗藥性 (acquired resistance) 的 50-60%。

2. MET 致癌基因過度表現 (amplification of mesenchymal to epithelial transition, MET oncogene)：發生於 5-20% 使用 gefitinib 或 erlotinib 的病人，而佔了對第三代 EGFR-TKI — osimertinib 有抗藥性者的 30%。

3. 有些原本具 EGFR 突變的肺腺癌則組織轉型 (histologic transformation) 為小細胞肺癌 (SCLC) 或神經內分泌大細胞癌 (large cell neuroendocrine tumor)，而失去對 EGFR-TKIs 的敏感性。

當使用第一線 EGFR-TKIs 後產生抗藥性，經由再次切片 (re-biopsy) 或抽血液態生檢 (liquid biopsy) 檢測循環腫瘤細胞 (circulating

tumor cells) 發現 T790M 後天抗藥性，可使用 osimertinib 做為第二線用藥。與傳統化療 platinum-based pemetrexed 比較可有效延長 PFS (10.1 vs. 4.4 months; HR 0.30, 95% CI 0.23-0.41)，提高 ORR (71% vs. 31%)，第三級以上的副作用也較少 (23% vs. 47%)<sup>22</sup>，對於腦部轉移的病人，osimertinib 的表現也明顯優於化療。

在 FLAURA 試驗中，osimertinib 做為具 EGFR 突變的晚期肺腺癌的第一線用藥，與 gefitinib / erlotinib 做比較，可明顯延長 PFS (18.9 vs. 10.2 months; HR 0.46, 95% CI 0.37-0.57) 與反應期間 (17.2 vs. 8.5 months)，對腦部轉移的控制較佳，副作用也較少，而且也不需考慮是否原本就帶有 (*de novo*) T790M 突變，因此第三代的 osimertinib 有做為第一線標靶治療的潛力。

在 JO25567 試驗中，erlotinib 加上 bevacizumab 用於常見 EGFR 突變的晚期肺腺癌病人，與單用 erlotinib 做比較，結果使用雙標靶者可明顯延長 PFS (16 vs. 9.7 months, HR 0.54, 95% CI 0.36-0.79)，但有較高的副作用，包括：高血壓與蛋白尿。

## (二) 間變性淋巴瘤激酶 (Anaplastic lymphoma kinase, ALK) 融合基因

NSCLC 中有一群病人在第二號染色體發生反轉 (inversion in chromosome 2)，造成棘皮動物微管相關蛋白 4 基因 (echinoderm microtubule-associated protein-like 4, *EML4* gene) 的 5' 端與 *ALK* gene 的 3' 端並置 (juxtaposition)，此類病人約佔了 NSCLC 的 5%，較為年輕，平均 52 歲發病 (相對於其他肺癌患者平均 68 歲)，不抽菸或輕度抽菸 (<10 pack-years)，組織型態為印戒 (signet ring) 或腺泡 (acinar) 腺癌，不會合併 *EGFR* 或 *KRAS* (Kirsten rat sarcoma) 突變，在台灣 ALK+ 約佔了野生型 EGFR-wt 肺腺癌的 8-10% (圖四)。ALK 基因重組的診斷須依靠螢光原位雜交染色法 (fluorescence in situ hybridization, FISH) 或免疫組織化學染色法 (immunohistochemistry, IHC)。

Crizotinib 是第一個 ALK-TKI，也可用於 *ROS1* 基因突變的病例，當 crizotinib 用於

含鉑化療後的第二線治療，與 pemetrexed 或 docetaxel 做比較，可明顯提高 ORR (65% vs. 20%) 與 PFS (7.7 vs. 3 months; HR 0.49, 95% CI 0.37-0.64)<sup>25</sup>。Crizotinib 也可做為第一線使用，與 platinum-based pemetrexed 比較，ORR (74% vs. 45%) 與 PFS (10.9 vs. 7 months; HR 0.45, 95% CI 0.35-0.60) 均優於化療<sup>26</sup>。

Alectinib 是更強的 ALK-TKI，在 ALEX 試驗中，用於 ALK+ 第一線與 crizotinib 比較，可達到更長的 PFS (25.7 vs. 10.4 months; HR 0.50)，更好的腦部轉移控制 (HR 0.16, 95% CI 0.10-0.28)，與更少的三級以上副作用 (41% vs. 50%)<sup>27</sup>。Ceritinib 也是第二代的 ALK-TKI，比 crizotinib 強 20 倍，在 ASCEND-4 試驗中，用於 ALK+ 第一線與 platinum-based pemetrexed 比較，ORR (72.5% vs. 26.7%)、反應期間 (23.9 vs. 11.1 months) 與 PFS (16.6 vs. 8.1 months; HR 0.55, 95% CI 0.42-0.73) 均優於化療<sup>28</sup>。在 ASCEND-5 試驗中，ceritinib 用於對 crizotinib 失效後的救援，與第二線化療相比較，可明顯增加 ORR (39.1% vs. 6.9%) 與 PFS (5.4 vs. 1.6 months, HR 0.49)<sup>29</sup>。Ceritinib 的特點是：當與食物一起服用時，可大幅降低劑量 (750 @ 450 mg)，並減少腸胃副作用。另外，brigatinib 也是經美國 FDA 核可用於 ALK+ 的藥物，但有較高的肺毒性 (9%)；lorlatinib (PF-06463922) 是第三代的 ALK-TKI，可用於高抗藥性的 ALK G1202R，仍在研發階段。

#### 四、老年 (Elderly) 或體能不佳 (Poor performance status) 的晚期 NSCLC

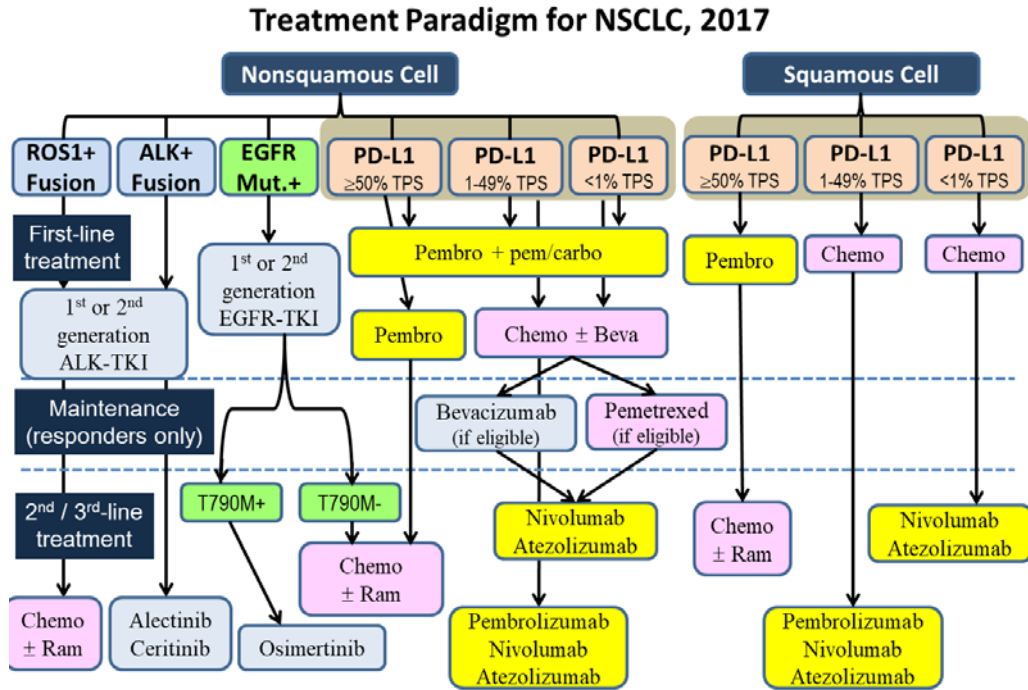
年齡與共病 (comorbidity) 會影響肺癌治療的給予，肺癌平均發病年齡為 68 歲，在初診斷時有 40% 肺癌患者已大於 70 歲，體能不佳者 (ECOG performance status  $\geq 2$  或 Karnofsky Performance Status (KPS)  $\leq 70$ ) 佔 30-40%。老年肺癌患者的治療原則仍與其他肺癌病人相同，若沒有驅動因子突變則以化療為主，有驅動因子突變者則先接受標靶治療。

即使年紀大或 ECOG 體能狀態 2 分者，化療仍對晚期肺癌有所幫助。傳統上以單一化學治療為主而不使用鉑劑，但新近研究顯示：若病人可以忍受含鉑複合化療的副作用，則治療效果較佳，故老年肺癌患者並非絕對禁用鉑劑。單一化療製劑包括：vinorelbine, docetaxel, gemcitabine 與 pemetrexed，化療與支持性療法做比較，均能有效延長存活期，甚至可改善生活品質。Vinorelbine 有口服劑型，可用於拒絕打針的老年肺癌病人。因 bevacizumab 在老人家有較大的毒性，可能抵銷其優點，使用時要很小心。

由於標靶治療對於具驅動因子突變的晚期肺腺癌效果卓著，標靶藥物的副作用通常又低於化學治療，老人家對標靶治療的忍受性較高，因此標靶治療並不限定年齡或 ECOG 體能狀態 2 分以內者才能使用，有研究顯示：甚至對年紀極大、體能極差的晚期肺腺癌病人，標靶治療有起死回生的功效<sup>30</sup>。

## 結 論

肺癌是所有癌症之中的頭號殺手，在台灣無論男性或女性，肺癌都是癌症死因的第一位，預後不佳且死亡率仍逐年攀升。晚期非小細胞肺癌 (NSCLC) 佔了所有肺癌患者的大宗，這類病人雖然難以治癒，但運用化學治療、標靶治療與免疫治療，仍能有效延長生命與改善生活品質。由於治療選項眾多，我們必須遵循精準醫療個別化 (individualization of precision medicine) 的原則，依據病人的期別、組織型態、癌細胞的分子特性、年齡與體能狀況，選擇對病人最有效、副作用最少、且負擔得起的療法。圖五顯示最新的 2017 年晚期 NSCLC 之治療流程，由於治療肺癌的新藥輩出，具實證效力的醫學論文不斷翻新，肺癌治療的流程幾乎每年變動，醫療人員須勤於追求新知，才不致落伍，並能給予病人最佳的治療。



圖五：2017年晚期 NSCLC 之治療流程。以細胞型態與癌細胞分子特性為治療依據，紅色框表示化療，可合併抗 VEGF 抗體或免疫製劑；藍色框代表標靶治療，主要是 EGFR-TKIs 與 ALK-TKIs；黃色框代表免疫製劑。TPS: tumor proportion score; Chemo: chemotherapy; Ram: ramucirumab; Beva: bevacizumab, Pembro: pembrolizumab; pem: pemetrexed; carbo: carboplatin。其他 ROS1, ALK, EGFR, PD-L1, TKI 請參照文章內說明。

### 參考文獻

1. 衛生福利部統計處：105年死因統計年報 <https://www.mohw.gov.tw/dl-38801-07b7b75e-069e-4ecc-ae8f-21b40dc7051c.html>
2. CG Azzoli, S Jr Baker, S Temin, et al. American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline update on chemotherapy for stage IV non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27:6251-66.
3. NSCLC Meta-Analyses Collaborative Group. Chemotherapy in addition to supportive care improves survival in advanced non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 16 randomized controlled trials. *J Clin Oncol* 2008; 26:4617-25.
4. DM Finkelstein, DS Ettinger, JC Ruckdeschel. Long-term survivors in metastatic non-small-cell lung cancer: an Eastern Cooperative Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 1986;4:702-9.
5. C Delbaldo, S Michiels, N Syz, et al. Benefits of adding a drug to a single-agent or a 2-agent chemotherapy regimen in advanced non-small-cell lung cancer: a meta-analysis. *JAMA* 2004; 292:470-84.
6. A Ardizzoni, L Boni, M Tiseo, et al. Cisplatin- vs. carboplatin-based chemotherapy in first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer: an individual patient data meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99:847-57.
7. Scagliotti GV1, Parikh P, von Pawel J, et al. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naive patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:3543-51.
8. Schuette W, Blankenburg T, Guschall W, et al. Multicenter randomized trial for stage IIIB/IV non-small-cell lung cancer using every-3-week vs. weekly paclitaxel/carboplatin. *Clin Lung Cancer* 2006; 7:338-43.
9. Nakashima T, Huang CL, Liu D, et al. Expression of vascular endothelial growth factor-A and vascular endothelial growth factor-C as prognostic factors for non-small cell lung cancer. *Med Sci Monit* 2004;10: BR157-65.
10. Soria JC, Mauguen A, Reck M, et al. Systematic review and meta-analysis of randomised, phase II/III trials adding bevacizumab to platinum-based chemotherapy as first-line treatment in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 2013; 24:20-30.
11. Sandler A, Gray R, Perry MC, et al. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2006; 355:2542-50.
12. Reck M, von Pawel J, Zatlouk P, et al. Phase III trial of cisplatin plus gemcitabine with either placebo or bevacizumab as first-line therapy for nonsquamous non-small-cell lung cancer: AVAIL. *J Clin Oncol* 2009; 27:1227-34.
13. Garon EB, Ciuleanu TE, Arrieta O, et al. Ramucirumab plus docetaxel vs. placebo plus docetaxel for second-line



- treatment of stage IV non-small-cell lung cancer after disease progression on platinum-based therapy (REVEL): a multicentre, double-blind, randomised phase 3 trial. *Lancet* 2014; 384:665-73.
14. Stinchcombe TE, Socinski MA. Treatment paradigms for advanced stage non-small cell lung cancer in the era of multiple lines of therapy. *J Thorac Oncol* 2009;4:243-50.
  15. Paz-Ares L, de Marinis F, Dediu M, et al. Maintenance therapy with pemetrexed plus best supportive care vs. 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.
  16. 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; 11:521-9.
  17. Cicenas S, Geater SL, Petrov P, et al. Maintenance erlotinib vs. erlotinib at disease progression in patients with advanced non-small-cell lung cancer who have not progressed following platinum-based chemotherapy (IUNO study). *Lung Cancer* 2016; 102:30-7.
  18. Lee CK, Brown C, Gralla RJ, et al. Impact of EGFR inhibitor in non-small cell lung cancer on progression-free and overall survival: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2013; 105:595-605.
  19. Zhou C, Wu YL, Chen G, et al. Final overall survival results from a randomised, phase III study of erlotinib vs. chemotherapy as first-line treatment of EGFR mutation-positive advanced non-small-cell lung cancer (OPTIMAL, CTONG-0802). *Ann Oncol* 2015; 26:1877-83.
  20. Fukuoka M, Wu YL, Thongprasert S, et al. Biomarker analyses and final overall survival results from a phase III, randomized, open-label, first-line study of gefitinib vs. carboplatin/paclitaxel in clinically selected patients with advanced non-small-cell lung cancer in Asia (IPASS). *J Clin Oncol* 2011; 29:2866-74.
  21. Yang JC, Wu YL, Schuler M, et al. Afatinib vs. cisplatin-based chemotherapy for EGFR mutation-positive lung adenocarcinoma (LUX-Lung 3 and LUX-Lung 6): analysis of overall survival data from two randomised, phase 3 trials. *Lancet Oncol* 2015; 16:141-51.
  22. Mok TS, Wu Y-L, Ahn M-J, et al. Osimertinib or Platinum-Pemetrexed in EGFR T790M-Positive Lung Cancer. *N Engl J Med* 2017; 376:629-40.
  23. Soria JC, Ohe Y, Vansteenkiste J, et al. Osimertinib in Untreated EGFR-Mutated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2018; 378:113-25.
  24. Seto T, Kato T, Nishio M, et al. Erlotinib alone or with bevacizumab as first-line therapy in patients with advanced non-squamous non-small-cell lung cancer harbouring EGFR mutations (JO25567): an open-label, randomised, multi-centre, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2014; 15:1236-44.
  25. Shaw AT, Kim DW, Nakagawa K, et al. Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med* 2013; 368:2385-94.
  26. Solomon BJ, Mok T, Kim DW, et al. First-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med* 2014; 371:2167-77.
  27. Gainor JF, Shaw AT. J-ALEX: alectinib versus crizotinib in ALK-positive lung cancer. *Lancet* 2017; 390:3-4.
  28. Soria JC, Tan DS, Chiari R, et al. First-line ceritinib versus platinum-based chemotherapy in advanced ALK-rearranged non-small-cell lung cancer (ASCEND-4): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet* 2017; 389:917-29.
  29. Shaw AT, Kim TM, Crinò L, et al. Ceritinib versus chemotherapy in patients with ALK-rearranged non-small-cell lung cancer previously given chemotherapy and crizotinib (ASCEND-5): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017; 18:874-86.
  30. Langer CJ. The "lazarus response" in treatment-naïve, poor performance status patients with non-small-cell lung cancer and epidermal growth factor receptor mutation. *J Clin Oncol* 2009; 27:1350-4.
  31. Hsu KH, Ho CC, Hsia TC, et al. Identification of five driver gene mutations in patients with treatment-naïve lung adenocarcinoma in Taiwan. *PLoS ONE* 2015;10(3):e0120852. doi:10.1371/journal.pone.0120852.

# Chemotherapy and Targeted Therapy in Patients with Advanced Non-small Cell Lung Cancer

Shian-Chin Ko, and Kuo-Chen Cheng

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

Lung cancer is the most common cancer globally and is the leading cause of cancer death in both men and women in Taiwan. About 60% of lung cancer patients belong to advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) at the time of diagnosis. The therapeutic goals of patients with advanced NSCLC are prolonging survival, improving quality of life, and reducing side effects of treatment. Over the past decade, the treatment of lung cancer has progressed rapidly, including cytotoxic chemotherapy, targeted therapy and immunotherapy. Due to principles of precision medicine, the treatment of patients with advanced NSCLC must be individualized according to tumor stage, histologic morphology, molecular characteristics of the tumor cells, age and performance status. In order to give the best treatment to the patients, we must cautiously select the appropriate drugs and closely monitor the response and side effects. (J Intern Med Taiwan 2018; 29: 143-152)