

科普教育

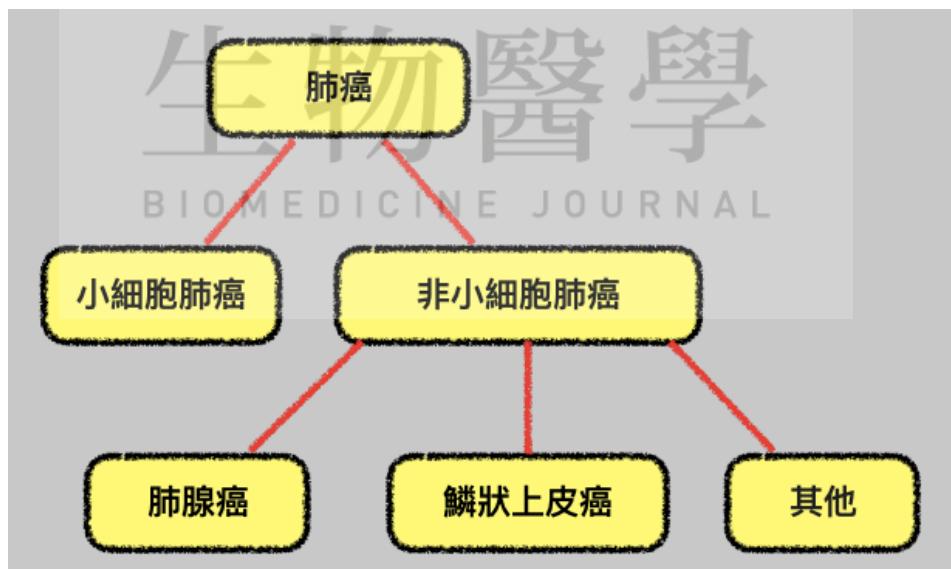
淺談肺癌

吳教恩 (林口長庚醫院腫瘤科 醫師)

肺癌在台灣的癌症根據最新的癌登資料 (2017 年) 為所有癌症發生個案數第二名，僅次於大腸癌，近年來發生個案逐年上升，而死亡個案則是趨緩且有下降的趨勢，主要是愈來愈多病患可以早期發現，早期接受手術治療，而晚期病患也受惠於藥物的進展，讓整體的治療效果更好。

肺癌主要根據組織型態分為小細胞肺癌及非小細胞肺癌，小細胞肺癌在台灣比例不高，低於一成，大部分還是以非小細胞肺癌，這兩種癌症的來源也不一樣，小細胞肺癌來自神經內分泌細胞，臨床上比較惡性，非小細胞肺癌來自於呼吸道上皮細胞，相對來說沒有小細胞肺癌那麼惡性，其中非小細胞癌又根據不同組織型態分為肺腺癌，鱗狀上皮癌等等，肺腺癌約佔所有癌症六成甚至更高，也是大家最常聽到的肺癌種類 (圖一)。

所有的癌症發生都和基因突變有關，而基因突變隨時在發生，但是細胞內會有基因修復的機制，一旦這樣的修復機制出錯，帶有基因突變的細胞就會把這樣的基因一代一代地傳給分裂生長的癌細胞，變成癌症。此外，本身的體質及外在的環境都有可能誘發基因突變轉變成癌症，最重要的致癌原因是抽菸，但是近年來非抽菸的肺癌病患愈來愈多，代表有其他的因子可能會引發肺



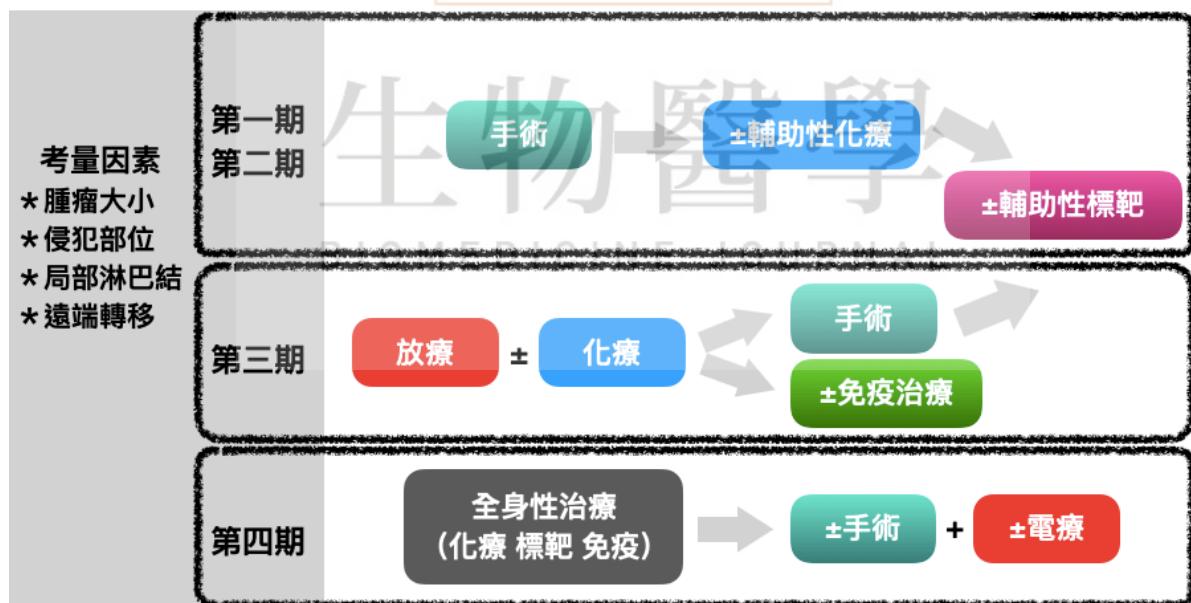
圖一、肺癌組織型態分類

癌發生，廚房油煙以及空氣汙染都是相關的危險因子，愈來愈多的證據表明 PM2.5 會增加肺癌的風險。

預防勝於治療，早期發現早期治療是戰勝肺癌最佳的武器，對於早期第一期的肺癌，術後的治癒率高達八九成，可惜是臨牀上第一期的肺癌通常都沒有症狀，等到有症狀時常常是晚期的癌症，也因此大部分病患很難以症狀來早期發現，傳統肺部 X 光攝影有其侷限性，是故近年來低劑量電腦斷層成為肺癌篩檢的首選利器，可以早期發現小於 1 公分的肺癌，在歐美的研究，對於長期抽菸的高危險群，低劑量電腦斷層可以降低病患因為肺癌的死亡率，目前在台灣，大部分專家建議有肺癌家族史或是有抽菸的健康人需要定期接受低劑量電腦斷層，來早期發現肺癌，目前在台灣也有相關的研究進行，未來應該會有一些相關的報導。

肺癌分期主要以腫瘤大小，局部淋巴結侵犯程度，以及有沒有遠端轉移來看，可分為第一期到第四期，第一期表示腫瘤較小 (<4 公分)，沒有淋巴或遠端轉移，若腫瘤 >4 公分，或是有淋巴轉移就會分為第二期或第三期，若有遠端轉移就算是第四期。第一期到第三期都算是局部的疾病，可以靠手術配合放療及化療來治療，對於第一期或第二期的肺癌，主要是根除性手術，對於高危險病患給予輔助性化療，若一開始就發現是第三期的肺癌可以考慮先做同步放化療(或是單用化療或放療)，之後再看療效是否能接受根除性手術，至於第四期的病患就只能接受全身性的治療 (如化療、標靶、或是免疫治療)，少部分第四期病患可以接受手術達到接近治癒的情況 (圖二)。

常常有病患或家屬提問，第四期是不是就是末期？其實只要有原處轉移，不論轉移的多少或是嚴重程度都算是第四期。轉移一顆或是轉移 100 顆都是第四期，但是可以想像轉移數量愈少，疾病的病情一定比到處轉移的病患來得輕微。在早期 2000 年代，只有化療藥物的年代，使用化療的



圖二、非小細胞癌分期與治療

存活大約是半年到一年，也因此在過去都一聽到是第四期，就會直接和末期劃上等號，現在標靶藥物發展，以泰格莎 (Osimertinib) 這個藥物為例，假設一開始有 EGFR 突變的病患，單一使用泰格莎約可使用一年半的時間，中位數存活時間也超過三年以上，遠遠比過去的治療效果更好。另外，免疫藥物對於某些PD-L1 高表現量的病患，也可能達到五年約三成的存活率，這些病患在免疫藥物的治療下甚至達到治癒的情況。

化學治療依舊是肺癌最重要的選擇之一，化療藥物會影響分裂生長比較快的細胞，對於癌細胞的作用比正常細胞大，但是體內的皮膚、胃腸黏膜、毛髮、骨髓都是分裂比較快的細胞，所以比較容易受到化療藥物的影響而產生副作用。很多民眾認為化療就是一種很毒很毒的藥物，會掉頭髮、噁心嘔吐、全身很不舒服，可能也因為看到家人朋友過去的經驗而有一些不好的負面心理想法。其實化療藥物有很數十種，每種藥物的作用機轉不太一樣，副作用也差很多，不是每個藥物都會造成噁心嘔吐，也不是每個藥物都會掉頭髮，此外，雖然化療的藥物進步有限，但是對於副作用機轉瞭解愈來愈多，也愈來愈能處理藥物的副作用發展，讓病患的副作用愈來愈少，愈能被控制處理。舉例來說，過去九成以上會造成噁心嘔吐的順鉑 (cisplatin)，在目前使用三合一預防藥物，能保護九成的病患不再有嘔吐的症狀，也讓病患對於藥物的接受度大幅增加。

在過去化療都是打針的方式，將藥物泡在點滴瓶內慢慢輸注，和打抗生素類似的方式，但是現在有發展口服的化療藥物，如溫諾平、愛斯萬 (TS-1) 的藥物，能讓病患更方便服用藥物。舉例來說，愛斯萬在二線化療的研究，和歐洲紫杉醇的效果相當，但是不太會掉髮和血球抑制，整體病患的生活品質較好，成為肺癌的標準二線化療中一個不錯的選擇，目前也獲得健保給付，不過口服藥物要考慮的腸胃道的功能是否良好，病患增加一些腸胃道相關副作用，如噁心腹瀉的症狀。

標靶藥物主要是針對有基因突變的癌細胞作為治療，因為癌細胞有特定的基因突變，而正常細胞沒有這些基因突變，所以比較不會收到標靶藥物的影響。目前肺癌比較重要的基因突變包括 EGFR、ALK、ROS-1、BRAF 等，目前都有一些相關對應的藥物發展，甚至發展出第一代，第二代，第三代的標靶藥物，愈後面發展的藥物可以抑制更全面基因突變，對於癌細胞的控制也更好。另外一個很重要的觀念是，有基因突變的肺癌使用相對應的標靶藥物才會有效，之前的研究指出，有 EGFR 突變的病患使用第一代的標靶藥物艾瑞莎 (Iressa) 可以達到 70% 的有效反映率 (有 70% 的病患腫瘤明顯縮小)，但是若沒有 EGFR 基因突變，有效率只有 1%，比傳統化療效果更差，也因此不建議使用標靶藥物在沒有突變的病患。

免疫治療是最近五年發展出來的藥物，癌細胞在生長的過程中，需要逃避人體免疫細胞的辨識，讓免疫細胞不會認得癌細胞，也因此不會被免疫細胞毒殺，其中 PD-1/PD-L1 的交互作用是個重要的免疫逃脫機轉，讓免疫細胞踩剎車，失去功能，而免疫治療透過藥物去打開這個煞車，使得免疫細胞重新認識癌細胞，達到癌症控制甚至治癒的目標，因此免疫治療的藥物並非直接攻擊癌細胞，而是間接通過活化體內的免疫細胞達到治療癌症的效果，而目前也愈來愈多的免疫藥物在各種不同癌症被研究其療效，也有不同的組合，如合併化療、標靶或其他免疫藥物等，期待未來可以讓肺癌達到更好的治療效果。