生物醫學 2013年第6卷第4期：192-198

晚期肺癌的治療

褚乃銘 （和信治癌中心醫院 血液與腫瘤內科醫師）

本文部份內容已於 News98電台11月14日晚上播出

曾嶔元：各位聽眾晚安。今天邀請到的是和信治癌中心醫院血液與腫瘤內科褚乃銘醫師，我們要討論的主題是「晚期肺癌的治療」。在講晚期肺癌治療之前，先請褚醫師幫我們介紹一下，一般我們講的肺癌指的是什麼？肺癌分為哪些類型呢？

褚乃銘：肺癌指的是肺部的組織、氣管或者是肺泡長出來的腫瘤。肺癌的簡單分類，可以分成「小細胞肺癌」和「非小細胞肺癌」。而非小細胞肺癌還包含了腺癌、鱗狀上皮細胞癌、大細胞癌等三類。

曾：肺癌怎麼分期？什麼情況叫晚期？

褚：非小細胞肺癌的分期是根據腫瘤的大小、淋巴結有無受到感染和是否有遠處轉移來分期，可以分成第一、二、三、四期。一般我們講的晚期肺癌通常指的是三B期以上的肺癌。而小細胞肺癌的分期，簡單分成侷限期，也就是比較早期；以及擴散期，也就是比較晚期。

曾：褚醫師您剛剛有提到肺癌可分成「小細胞肺癌」跟「非小細胞肺癌」，這樣分法的用意為何？

褚：以前在1970到1980年代，小細胞肺癌以化學治療的效果很好，非小細胞肺癌的化學治療效果比較差，所以那時候就分成小細胞跟非小細胞。早期都認為小細胞肺癌接受化學治療效果很好，很多醫師認為值得做治療，但是經過二、三十年之後，發現過去小細胞肺癌治療上沒有很大的進步，反而是非小細胞肺癌進步很多。

曾：因為治療的反應跟方法不一樣，所以把它分成小細胞跟非小細胞。

褚：是的。

曾：那我們今天講的是小細胞肺癌還是非小細胞肺癌？

褚：大家比較關心的應該是非小細胞肺癌，因為小細胞肺癌在所有的肺癌病人裡面大概只佔10%，最多15%。小細胞肺癌的治療是以化學治療為主，大概在過去的二、三十年裡，治療方式是很確定的。

曾：我們都知道抽煙跟肺癌有關係，那麼是跟小細胞肺癌還是非小細胞肺癌有關？

通訊作者：褚乃銘 醫師
電話：886-2-2897-0011 ext 1686
傳真：886-2-2896-2591
地址：台北市北投區立德路125號
電子郵件：nmchu@kfsyscc.org

2013年11月18日來稿；2013年11月18日修改；2013年11月20日同意刊登

生物醫學 BIOMEDICINE JOURNAL

褚：抽煙的人比較容易得到的肺癌，包括小細胞肺癌，還有非小細胞肺癌中的鱗狀上皮細胞癌，比較不會得到腺狀的細胞癌或者是大細胞癌。這些小細胞跟鱗狀細胞通常比較靠近縱隔腔，或者是大的支氣管旁邊。

曾：您剛提到非小細胞肺癌還分鱗狀上皮細胞癌、腺癌還有大細胞癌三種，其中的鱗狀上皮細胞癌才跟抽煙比較有關係，而腺癌跟抽煙比較沒關係。

褚：腺癌是跟抽煙比較沒有關係，但另有說法指出腺癌跟二手煙還是有關係。

曾：台灣現在是哪一種肺癌比較多？

褚：台灣目前最多的是肺腺癌，肺腺癌目前在全世界也是佔比較大的部份。以我們醫院的統計，所有肺癌病人當中，肺腺癌大約就佔了75%。

曾：所以非小細胞肺癌裡面最大宗的就是肺腺癌？

褚：是的。

曾：請褚醫師說明一下分期的用意何在？

褚：我們要為病人作治療的時候，一定要比較各種方法的好壞，所以要作歸類，看看同樣一個類別去做哪一種治療會比較好，並幫病人找出最適合的治療方式。例如腫瘤大小，或者是局部淋巴結侵犯的地方，根據這些狀況來作分期。比如說，腫瘤小於三公分且淋巴結沒有受到感染，這是第一期；如果淋巴結在靠近肺門的地方受到感染，這個時候就會進入第二期；而所謂的第三期，就是連縱膈腔的淋巴結也有受到感染；而第四期通常表示肺癌已經有轉移，可能轉移到脖子的淋巴結、肝臟、腎上腺或者是骨頭、甚至是腦部。

曾：那麼我們今天談的晚期肺癌是指哪一期？

褚：晚期肺癌通常是指第三期的末期跟第四期。全台灣每年發生肺癌的新病人大約有八千人左右，發現肺癌時大約有55%到60%已經是晚期，也就是說病人已經不適合開刀。

曾：這些病人是怎麼被診斷出來的，一診斷出來就已經是晚期了嗎？

褚：大部份的病人有出現一些症狀，比如咳嗽、甚至咳血、呼吸困難，因為肋膜腔有積水；肺部的癌細胞轉移到骨頭，引起骨頭的疼痛；轉移到腦部，產生頭痛、眼睛看不清楚等。通常在這樣的情況下，病人才發現罹患了肺癌。

曾：大部份早期肺癌是意外發現的嗎？

褚：有時候是意外發現的，例如一個人因為發生車禍，去醫院照X光而看到；有時候則是在年度體檢時偶然發現。這些情況是有的。

曾：請褚醫師幫我們介紹一下晚期肺癌的治療方法。

褚：除了小細胞肺癌之外的其它肺癌，如果已經在第三期末或第四期，治療的方法會是全身性的，包括化學治療還有標靶治療。晚期的肺癌案例中，有少部份的情況有時候也需要用到局部治療，所謂局部治療就是放射線治療，例如因為腫瘤比較大，壓迫到支氣管，讓後面的通道阻塞，引起發炎，也就是阻塞性肺炎，這個時候就需要先做放射線治療解除阻塞；或者是肺癌有轉移到腦部或骨頭而造成疼痛，這個時候也

BIOMEDICINE 生物醫學 BIOMEDICINE JOURNAL

會先做放射線治療。其它的情況，大部份都先採行化學治療或是標靶治療。所以，在治療肺癌前，最重要的是要有明確的診斷，先判斷出是哪一種類型的肺癌。我們現在的病理、分子生物學很進步，有很多檢測可以知道這些癌細胞有沒有基因突變，來幫助決定這些病人有無需要做標靶治療。美國希望在2030年時，進入到所謂的「精準腫瘤治療」，也就是「個人化治療」，看腫瘤有什麼特性，有什麼樣的藥物可以比較有效，這就是所謂的個人化治療。

曾：您剛提到要等到2030年？

褚：那是希望能夠在2030年前達到。目前在基因檢測中，比較常用的是檢測上皮類細胞有沒有突變基因，或是有沒有*ALK*突變，目前有藥可以用。但是像很多的鱗狀細胞還有其它情況，我們目前沒有標靶藥物可以針對治療，所以對某部份的肺癌病人而言，其實目前沒有有效的標靶藥物。

曾：但是以現今來看，治療方法就是用化療，或者是用標靶治療。

褚：是的。目前免疫療法也在熱烈進行研究中，但還沒有在臨床上廣泛使用。

曾：那我們怎麼選擇哪一種治療方法？

褚：我們在選擇治療方法的時候，都會希望胸腔科醫師能儘量多取一點組織標本可供診斷，除了可以分析是哪一類的肺癌，還可以請病理部進一步作檢測。假如是肺腺癌，就檢查有沒有基因突變。如果有突變的話，基本上可以使用標靶治療。在台灣，基因突變的機率很高，台灣肺腺癌基因有突變的比例大約在50%左右，不像歐美大約只有10%或更低。

曾：所以說該選擇化療或者是標靶治療，還是得看病人的癌症有沒有特定的突變？

褚：對，如果癌症的原因是跟檢測出來的基因突變有關，這個時候標靶治療較可能產生效用，相對的副作用也比較少，這種治療方式也可以用在一些體力比較差的病人身上。但如果檢測不到這些突變的基因，而用了標靶治療，很可能會沒有效。我們的健保給付條件裡也有這樣的規定，若有*EGFR*，也就是有上皮細胞基因突變的時候，健保第一線就會給付標靶治療；但如果沒有突變的話，一開始就用標靶治療效果就不會很好，所以健保也不希望浪費太多的資源，這個時候應該要先考慮做化學治療。

曾：台灣的癌症病人是不是都可以做基因檢測？

褚：現在的檢測方法不斷地在進步，大部份的檢測都能做到。以和信醫院來說，有90%左右剛診斷出來的肺癌，我們都有標本可以作，也都有作基因檢測，但是偶爾有一些標本，因為剛好取到的組織裡面的癌細胞很少，所以沒有足夠的數量可進行檢測。我們針對這些可以檢測的標本去做分析，確實找到的基因突變的比率大約是百分之五十幾，接近百分之六十。

曾：所以最主要就是因為檢體夠不夠做檢測，而技術上是沒有問題的。

褚：技術目前是沒有問題。不過若是鱗狀上皮細胞癌的話，因為比較不會有突變，或是突變的機率很低，所以我們可能就不會做檢測。其它非小細胞肺癌才會做。

曾：檢驗做了之後就可以讓我們知道第一線治療要用標靶還是化療，是不是這個意思？

BIOMEDICINE 生物醫學 BIOMEDICINE JOURNAL

褚：是的。

曾：如果檢體不夠或其它原因而不能做基因檢測，難道這樣病人都不能用標靶藥物嗎？

褚：其實也是可以用。假如是標本不夠而無法檢測，或者是剩下的細胞太少而做不出來，這時候先做化學治療，假如效果不好的話，健保的給付標準裡面還是可以將標靶治療使用在第二線、第三線的治療上，還是有機會用得到，只是一開始沒有用。

曾：就您的經驗，有沒有病人因為檢體不足或某種原因，所以基因檢測沒有結果，因此一開始的時候用化療，後來又改成標靶藥物治療，結果對標靶藥物治療是有效的，有這種例子嗎？

褚：有。有一部份病人會在很短的時間內就對標靶治療產生很好的效果。我看到效果最好的某位病人，本來是靠嗎啡止痛，每四個小時要吃一顆，但是用標靶藥物治療以後的幾個月，他都不需要任何止痛藥。一般來說，做標靶治療是比較不必考慮到病人體力，體力差的病人還是可以試試看。假如是接受化學治療，病人如果營養狀況不好，行動能力也不好，這樣的情況下做化學治療，相對的副作用會比較大，會擔心病人會不會有感染，或是產生敗血症。

曾：這樣講起來，標靶藥物如果有效的話，它的效果是很神奇的。您說效果很快，大約吃了藥多久之後病人會覺得比較舒服？

褚：主要是症狀的改善。有的病人會告訴我，他覺得吃了兩、三天的藥就有改善。在有效的案例裡，有75%的人大約在吃了兩個禮拜以內，就會看到效果，在一些X光片上也能很明顯地看到改善的成效。

曾：兩個禮拜就會看到明顯改善？

褚：對。

曾：Ｘ光就可以看到嗎？還是要做電腦斷層才看得到？

褚：假如病人的腫瘤夠大，而且一般X光照得到的話，因為費用不是很高，通常在做追蹤的時候，就會照一張X光，可以明顯地知道治療有效或沒效。

曾：甚至病人已經有胸水的話也會消失嗎？

褚：有些病人本來有胸水，吃了藥以後胸水就消失了，這種案例也有。剛剛講到的檢測，我們偶爾也會擔心實驗室會不會做錯，或是實驗室拿到的那塊標本恰巧不太好…類似這樣的問題。臨床上，也有碰到病人一開始就願意自費吃標靶藥物，效果很好，但是基因檢測出來卻是陰性。經由我們重新切片，用比較敏感的方法證明是陽性，這樣的情況也是有的。

曾：套一句檢驗的術語，第一次的檢測叫做「偽陰性」，是不是？

褚：是的。

曾：什麼樣的病人比較會有突變？

褚：這些基因有突變的病人，大部份是肺腺癌，而且大部份是沒有抽煙的人。也許早期大家認為女性比較多，但其實女性和男性一樣多。

曾：跟年紀有關係嗎？年輕、年老的人都一樣嗎？還是比較容易發生在年輕人身上？

褚：這倒不一定和年紀有關係，但有時候年紀輕輕就罹患癌症時，通常會比較擔心是不是像基因修補、

BIOMEDICINE 生物醫學 BIOMEDICINE JOURNAL

組織損傷、細胞修補能力有問題等而造成癌症，也許有一些人是體質關係，或是遺傳問題。

聽眾：我們知道罹患肺癌跟抽煙、油煙、空氣污染等都有關係，但是有人抽煙一輩子也不會得肺癌，有些人都不接觸以上媒介卻得肺癌，這是不是跟個人的遺傳基因有關係？

褚：引起肺癌的就是剛講的小細胞跟鱗狀細胞，通常比較靠近縱膈腔、氣管、支氣管附近。會得到癌症其實有兩個原因，一個是我們自已的體質，也就是遺傳；另一個原因就是環境裡面會有一些像紫外線、空氣污染等等各式各樣的致癌因子，可能會造成一些細胞損傷。細胞損傷死掉以後，有一些要恢復，如果在這些損傷細胞修補的過程中出現問題，那這些細胞就會不斷增生，這就是癌細胞。所以一般來說，假如是同樣的情況下，有抽煙的人會比沒有抽煙的人得到肺癌的機會高，但不表示抽菸一定會得到肺癌。有些人的體質或是遺傳基因裡面，有對抗機制可以很容易對抗癌細胞，所以就不會罹患癌症，但並不表示一定不會，只是說他們的身體在損傷細胞修補的過程中沒有出現問題，所以就比較不會罹患癌症。

聽眾：好像聽說只要花三千塊台幣就可以取得個人的基因圖譜，是不是這樣？就像美國有位影星安潔莉娜・裘莉，因為家族有乳癌基因，所以就先把乳房切掉。是不是可以根據基因圖譜來判斷得肺癌的可能性有多大？然後做提早的預防跟治療，有沒有可能這樣做？

褚：有關基因檢測的問題，要製作一個人的基因圖譜，將來這種技術當然會出現，但是價錢上大概不會這麼便宜，因為到目前為止，這類檢測都很貴，而且如果沒有大量的基因圖譜的時候，沒有辦法知道哪些腫瘤跟哪一些突變有問題。像乳癌的基因*BRCA1*、*BRCA2*，在猶太人身上有很清楚的案例，他們有四個突變點，假如有突變的話，他們比較容易得到乳癌。但是*BRCA*這個突變，大概有幾百、甚至上千種，而有一些突變可能是沒有意義的，所以這種概念在沒有經過印證之前，可能會讓受檢測的人更驚恐。

曾：剛剛提到三千塊台幣，這個不可能，一千塊美金還有可能，而這也是將來的價格，現在的話大概要二十萬。但就像褚醫師講的，做完以後像拿了一本天書一樣，對受檢者沒有什麼幫助，因為以我們現在的醫學知識，還沒有到可以去解讀那些基因的地步。

聽眾：我父親在三年前罹患肺腺癌，一開始有做簡單的化療，但隔了一年就發生腦部的轉移。腦部也經過放療，透過加馬刀治療把腫瘤縮小了，可是到現在第三年了好像又發現有轉移。在第二年移轉到腦之後，有吃「艾瑞莎（iressa）」，現在醫師說好像有出現抗藥性，是不是有新一代的標靶藥物可以繼續吃？新一代的標靶藥物目前不知道接不接得上？我們不知道他在下一個三年的存活率大概有多少？

褚：肺癌會轉移到腦部的這種情況，假如腫瘤是單一的或是只有少數兩、三個，會像您剛講的用γ刀（伽瑪刀）治療。如果是有很多顆或是腫瘤比較大的時候，就會做整個腦部的放射線治療。腦部的放射線治療結束後，大部份都能獲得一定程度的控制。您剛提到使用「艾瑞莎」產生抗藥性，那要看他現在產生抗藥性的地方在哪裡，假如是在腦部，而當時只是用γ刀（伽瑪刀），那可以考慮做全腦部的放射線治療。另外一個您提到有沒有其它的標靶治療，我們目前針對EGFR的標靶治療有三種藥物，第一個是「艾瑞莎」，它會產生抗藥性的時候，有50%以上是產生

BIOMEDICINE 生物醫學

「T790M」這樣的突變。另外兩個標靶治療藥物，一個是「得舒緩（tarceva）」，它的強度比「艾瑞莎」還要強一點，相對上可能在腦部裡的作用也比較好，我現在無法知道轉移的腫瘤在您父親腦部的影響有多厲害，所以很難作評估，當然還要配合看影像上有沒有需要局部做放射線治療。這個時候如果直接換成「得舒緩」的話，是有機會發揮效果的，但效果不是特別高，而且對每一個人的效果也不一樣。第三個是不可逆轉的標靶，叫做「妥復克（afatinib）」，這種藥目前在台灣已經上市，也對腦部有一些控制，但實際的控制情形，我們沒有太多資料。

曾：褚醫師您提到「T790M」，這個是抗藥性的突變，這也是可以檢驗出來的嗎？

褚：這是可以檢驗出來的。

曾：需要再次開刀取檢體嗎？

褚：現在有些病人很積極，當腫瘤產生抗藥性的時候，重新再去做切片，分析基因突變有沒有改變，因為並不是所有的細胞都有這樣的突變，也許有突變的細胞已經被殺死，剩下的是沒有突變的細胞，或者是說他本來有的突變又發生了改變。因為癌細胞很聰明，它學會了對抗現在正在使用的藥物，讓藥物失效。

聽眾：我的母親在前年的時候是肺腺癌一B期，當時就做了左側的腫瘤切除，而右側有一個良性的結節也同時拿掉，做完手術切除之後還做了一段時間的化療，之後每三個月都會去追蹤腦部跟肺部的電腦斷層。近半年來，她每次做肺部的電腦斷層都看到有一些肋膜液，最近去抽取了看起來像是血液的肋膜液，醫生研判可能有惡性的細胞。想請問醫師，接下來可能會再做什麼樣的治療？

褚：一般來講，第一期的肺癌在開完刀以後，是不做輔助性的治療，唯一只有日本的兩、三個報告表示在一B期或甚至整個第一期的病人，可以做口服的化學治療，為期約為一年到兩年，但是基本上在歐洲、美國和台灣，主要都是以第二期或第三期淋巴結有受到感染後，才會有輔助性的治療。現在您母親的肋膜腔有積水，又有看到癌細胞的話，這時候最重要的第一件事，是作全身性的評估，第二則是取得這些癌細胞後，再做細胞的包埋，去做進一步的分析，看看有沒有基因突變，假如有基因突變，可以做標靶治療。目前不管是「艾瑞莎」還是「得舒緩」，在健保都是第一線給付。也就是說，只要有肺癌、有基因突變，而且沒有辦法開刀，都可以使用。

曾：剛才褚醫師提到說現在肺癌標靶治療針對的標靶就是EGFR，最近也有看到新聞報導，肺癌的治療又出現的新的標靶「ALK」，這是另外一種標靶治療嗎？

褚：我們知道引發癌症的機轉有很多種，包括ROS、ALK這一系列的機轉有問題而產生癌症時要治療，就是檢測我們所謂的ALK。ALK通常是發生在肺癌當中的肺腺癌，這種癌症會有像黏液分泌這樣的物質。目前統計大約4%或5%的病人，可能會有ALK的突變。假如有ALK的突變，現在有新的藥物叫做「截剋瘤（xalkori；crizotinib）」可專門針對治療，這個藥物台灣已經上市，不過目前健保還沒有給付，比較貴，一個月大約要二十幾萬。

聽眾：聽說長期游泳吸到氯氣，對身體不太好，容易得肺腺癌，請醫師幫忙解答一下，謝謝。

BIOMEDICINE 生物醫學 BIOMEDICINE JOURNAL

褚：我知道氯氣濃度比較高的話，對有些異位性皮膚炎的人會造成很大的困擾，另外對一些患有氣喘的人也有影響。但是游泳時的氯氣跟肺癌的相關性，目前好像沒有很明確的證據。

聽眾：我有肺部鈣化還有支氣管擴張的問題，風大一點就會咳，好幾年來都一直有痰，有時候顏色很深，醫師說沒辦法根治。如果做運動會好起來嗎？或是比較嚴重時需要吃藥嗎？

褚：您這個症狀是「肺氣腫」，有些慢性支氣管擴張的病人可能會出現這樣的情況，主要是細支氣管上的絨毛膜要把一些分泌物排出來。這樣的人可能平均一年咳嗽都會超過三個月，通常我們會比較擔心的是容易感染，所以建議您要定期在胸腔科做一些追蹤，如果有感染，當然要早一點做治療。另外就是評估看看是不是需要噴入性的支氣管擴張劑或類固醇，在您症狀比較厲害的時候，要積極地治療。這類慢性肺氣腫有一些基本上應該要注意的地方，當然會鼓勵您做運動，因為如果都不運動的話，您的心臟、肺部功能沒有那麼好，活動耐受力也沒有那麼好，只要稍微動一下，就很容易喘，所以運動對您是有幫助的，但要適可而止，也不可以太過度，當您覺得很累的時候，就應該要停下來。

聽眾：我父親有肺腺癌，是三年前偶然在一次X光檢查後發現的，腫瘤大約有2公分。當時因為我父親已經九十歲了，不適合開刀，醫生就建議我們可以自費服用「艾瑞莎」。大概經過半年，肝指數非常高，改成隔天服用；後來又過了半年，我們認為乾脆觀察就好，就沒有再繼續服用了。但大概在今年九月的時候，他的右手突然像中風一樣，到醫院去檢查發現已經移轉到腦部，因此也做了放射治療，現在手是可以動了，醫師建議還是使用標靶比較好，所以現在是使用「得舒緩」，但好像又有肝的問題，醫師說可以改為隔日服半顆，可是效果好像也不是那麼穩定。像我父親已經九十幾歲了，可是他身體各方面狀況還都非常好，也不太會喘，如果沒有繼續服用「得舒緩」的話，有沒有其它更好、更有效的方式？

褚：服用「艾瑞莎」會產生明顯肝功能異常的機率大約在3%到5%。通常在肝指數突然升高的時候，我們會讓病人停用一段時間，肝指數就會慢慢下降，之後再讓病人重新服用，通常會降低劑量，改為像您所講的吃一天停一天，雖然大部份的病人都沒有問題，但是有一些病人就是非常敏感。我有一位病人，敏感到一個禮拜只要吃到2顆標靶藥物，他的肝指數就會上升到300、400；但是如果他沒有吃藥的話，每天都會咳嗽，必須要吃咳嗽藥，假如他一個禮拜只吃一顆標靶藥物，那個禮拜就不必服用咳嗽藥。所以每個人的情況是不一樣的。「得舒緩」會產生肝功能升高的機會，一般來講是比較少，但是當肝功能升高的時候，確實是需要暫停服用，所以只能讓病人停藥休息，再改用比較低的劑量，或者是比較長的間隔。不管是「艾瑞莎」或「得舒緩」，半衰期都蠻長的，所以才有辦法隔天服用，對某些病人來說還是有效的。

曾：我們今天節目進行到這裡，感謝大家的收聽，也謝謝和信治癌中心醫院血液與腫瘤內科褚乃銘醫師。我們下次再會！

生物醫學 BIOMEDICINE JOURNAL