

肺癌精準醫療

胸腔內科醫師 · 林俊維



癌症的發生是因為細胞無法遵循正常的新舊交替所造成的，也就是說不斷有新細胞分化產生但舊的細胞卻無法自然死，這些不正常的細胞團就可能形成癌症（圖 1），目前研究發現這些問題大部份是跟基因突變有關。近 10 年來有賴醫學的進步，肺腺癌的驅動基因逐一被發掘出來，其中包含表皮生長因子受體（EGFR）、間變性淋巴瘤激酶（anaplastic lymphoma kinase, ALK）、Ros 癌基因（ROS1）、BRAF, c-met...等。驅動基因的表現比例跟種族是有相關的（圖 2），黃種人有較高的 EGFR 驅動基因表現、較低的 K-RAS 發生率；白種人的 EGFR 的表現相對較低、但 K-RAS 的發生率較高。以台灣為例，有近 6 成的肺腺癌具有 EGFR 驅動基因突變，5% 的病患有 ALK 驅動基因突變。

基因突變藥物

正常細胞代謝



不正常細胞代謝



圖 1：正常細胞會老化死亡，死亡的細胞會由分化出的新細胞取代（上圖）；不正常細胞代謝可看到細胞不斷的複製產出，但卻沒有明顯細胞死亡的跡象，最終不正常的細胞會破壞原有正常組織的功能造成癌細胞病變。

針對這些驅動基因研發出來的藥物（表 1）是專門抑制腫瘤生長併促進腫瘤細胞死亡，對正常細胞的傷害較少，這有別於以往的化療及電療好壞細胞都殺的概念（圖 3）。除了上述優點以外，標靶藥物針對腫瘤治療的反應通常較好且能持續有效控制腫瘤的時間比化療長（表 2）。因為標靶藥物獨特的專一性，使得其副作用較化療少，但也不是完全沒有副作用，使用藥物時若有任何不適，都應該提出跟醫師討論。因標靶藥物的開發，使末期肺腺癌病患的平均存活期由只靠化療年代的 1 年提升至 2 年以上，第三代的 EGFR 標靶藥物及第二代的 ALK

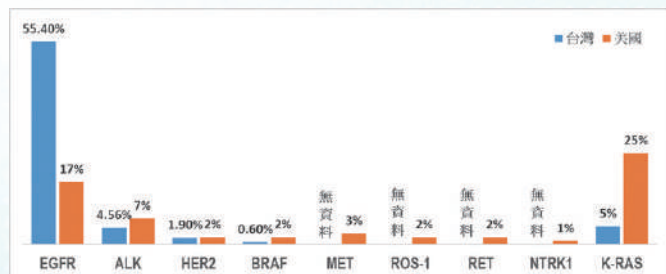


圖 2：肺腺癌細胞驅動基因突變的比率在不同人種的分布是不一樣的。資料來源：PLoS One. 2015 Mar 19;10(3):e0120852, JTO 2016;11(5):613-38

表格 1：台灣核可對各突變基因可用的標靶藥物

突變基因	標靶藥物	健保給付
表皮生長因子受體 (EGFR)	第一代：艾瑞莎 (Iressa, Gefitinib) 得舒緩 (Tarceva, Erlotinib) 第二代：妥復克 (Giotrif, Afatinib) 肺欣妥 (Vizimpro, Dacomitinib) 第三代：泰格莎 (Tagrisso, Osimertinib)	○ ○ 第一線使用 X 有條件給付
間變性淋巴瘤激酶 (ALK)	第一代：截剋瘤 (Xalkori, Crizotinib) 第二代：立克癌 (Zykadia, Ceritinib) 安立適 (Alecensa, Alectinib) 第三代：瘤利剋 (Lorviqua, Lorlatinib)	○ ○ ○ ○
Ros 癌基因 1 (ROS1)	截剋瘤 (Xalkori, Crizotinib) 立克癌 (Zykadia, Ceritinib)	○ X
BRAF V600E	泰伏樂 (Tafinlar, dabrafenib) 麥欣覽 (Mekinist, trametinib)	X X
抑血管新生抑制劑	癌思停 (Avastin, Bevacizumab) 欣銳 (Cyramza, Ramucirumab)	X X

標靶藥物更一舉將肺腺癌的平均存活期拉到 3 年以上。在使用這些藥物前，建議先取得腫瘤組織基因檢測報告，看腫瘤是因為那些基因缺陷問題再給予適當的標靶藥物治療才能得到最大的功效。但標靶藥物使用時間久了，腫瘤仍會產生抗藥性，目前建議病患接受再次腫瘤切片或血液腫瘤基因突變分析，找尋抗藥機轉和是否有互相匹配的標靶藥物治療。若無適當的標靶藥物治療，建議回歸化學治療，藉由標靶藥物與化學治療藥物交替使用，病人才能得到最大的助益。

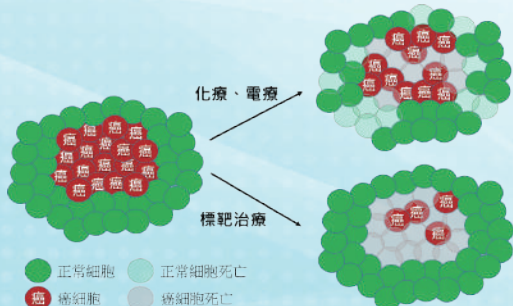


圖 3：化學治療及電療無法區分好壞細胞，接受治療時所有好壞細胞皆受到影響（上圖）。標靶藥物對腫瘤能實行專一性的攻擊，抑制癌細胞生長並加速其死亡，正常細胞較少受到影響。

近期，有位 88 歲高齡的患者因為左側肺部大量胸水導致呼吸困難至彰基急診就醫，在家屬的配合與鼓勵之下接受胸水引流治療，後來經病理科證實為末期肺腺癌所導致的惡性胸水，腫瘤細胞分子檢查發現有 ALK 基因突變，經醫師與病人討論後，給予第二代 ALK 口服標靶藥物治療一周後，病人從臥病在床變成可以坐於床緣，呼吸急促的情形大幅改善，目前生活可以半獨立，後經肺部 X 光追蹤，腫瘤明顯縮小（圖 4），這樣大幅度的改善其家屬覺得非常驚訝，這是病人與醫師互相信賴一起與疾病奮鬥的結果。

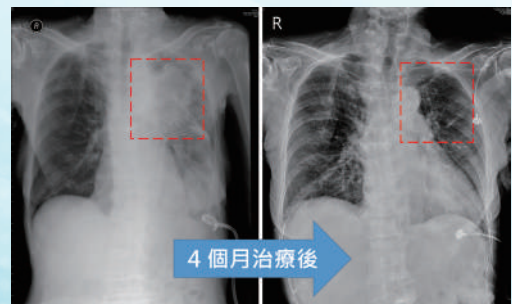


圖 4