



發行人：林 炳 文
總編輯：張 慧 真
主 編：藥品諮詢組
地 址：台南市勝利路 138 號
電 話：(06)2353535 轉 2515
<http://www.ncku.edu.tw/~pharmacy/>
八十年十月創刊
新聞局出版事業登記證
局版台省誌字第1207號

晚期非小細胞肺癌之藥物治療

施景耀

前言

肺癌是全世界癌症死因的第一位，主要又以非小細胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)佔多數(85%)。非小細胞肺癌又可再分為鱗狀細胞癌(squamous cell carcinoma)與非鱗狀細胞癌(non-squamous cell carcinoma)，包括：腺癌(adenocarcinoma)、大細胞癌(large-cell carcinoma)等。

美國癌症協會(American Joint Committee on Cancer, AJCC)公佈的癌症分期第七版中，將非小細胞肺癌分為四期。第一期(stage I)：腫瘤只侷限於肺部且沒有侵犯到附近的淋巴結；第二期(stage II)：腫瘤較大且侵犯到同側肺葉或肺門的淋巴結；第三期(stage III)：腫瘤侵犯到前述以外的淋巴結，此一分期又被稱為局部晚期非小細胞肺癌(locally advanced NSCLC)；第四期(stage IV)：出現遠端的腫瘤轉移，又被稱為晚期非小細胞肺癌(advanced NSCLC)。

根據美國癌症協會 SEER(Surveillance, Epidemiology and End Results)計畫的統計資料可知：2001~2007 年間美國所有的肺癌個案中，在確診為罹患肺癌時，腫瘤仍位於原位的佔 15%；已擴散到附近淋巴結的佔 22%；已產生遠端轉移的則佔 56%。

治療方式

手術、放射線治療、化學治療以及標靶治療是非小細胞肺癌常見的治療方式。但是大約將近八成非小細胞肺癌病患在初診時，即被診斷為第三期或第四期的癌症，這些病患中除了部分病患(stage IIIA)適合手術切除之外，其他 stage IIIB 及 stage IV 的病患由於癌細胞侵犯程度已深，且多已發生遠端轉移，因此採取的治療多以全身性化學治療或標靶治療為主。至於選用哪一種治療方式則取決於病患本身日常體能狀態(performance status, PS)、腫瘤細胞型態以及表皮生長因子接受器(epidermal growth factor receptor；簡稱 EGFR)是否產生突變。

常用的日常體能狀態評分方式為美國國家癌症資訊網(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)治療指引所採用的 ECOG score，此評分方式將病患的日常體能狀態分成 0~5 分，如表一所示。

根據 NCCN 治療指引，當患者的 PS score 為 0~2 分時，則可進行化學治療。建議於使用第一線藥物治療第一~二週期後，應使用電腦斷層掃描評估所選用治療組合是否有效。若反應良好，則繼續使用第一線藥物直到整個療程結束(四~六週期)及使用維持治療；若反應不佳或甚至發現腫瘤繼續惡化，則應直接改用第二線藥物。此外，若治療期間，病患的 PS score 轉變為 3 或 4 分，或對第二線治療反應不佳或腫瘤繼續惡化，則建議轉為單獨使用標靶治療。

(如：erlotinib)或採取安寧照護(palliative care)。

表一、ECOG/WHO/Zubrod score

分數	病患日常體能狀態描述
0	活動力正常，與患病前沒有差異。
1	無法進行劇烈的活動，但是走路沒有問題。可以做輕鬆或是久坐的工作，如：辦公室工作或者簡單的家事。
2	可以走路以及自我照護，但是無法工作。每天有大約超過一半的時間是清醒的。
3	自我照護的能力有限。清醒的時候，有一半以上的時間需要待在床上或椅子上。
4	完全無法活動，也無法自我照護。必須要一直待在床上或椅子上。
5	死亡。

對晚期非小細胞肺癌有效的化學治療藥物包括：含鉑類藥物(cisplatin、carboplatin)、紫杉醇類藥物(paclitaxel、docetaxel)、vinorelbine、etoposide、pemetrexed、irinotecan以及gemcitabine。

NCCN 治療指引建議，以含鉑類藥物(cisplatin、carboplatin)為基礎再加上另一化療藥物的雙重合併治療(platinum-doublet regimens)作為第一線化學治療，可以延長病患存活期中位數(median survival)約8~10個月以及一年存活率約30~40%、改善疾病症狀以及讓病患較佳的生活品質。

由一個第三期臨床試驗的結果可知：在比較兩種含鉑類藥物雙重合併治療 cisplatin (75 mg/m², day 1) + pemetrexed (500 mg/m², day 1) 以及 cisplatin (75 mg/m², day 1) + gemcitabine (1250 mg/m², day 1 and 8)用於非小細胞肺癌的病患後發現，cisplatin + pemetrexed 組對於沒有 EGFR 突變的非鱗狀細胞癌的非小細胞

肺癌的效果較佳，而 cisplatin + gemcitabine 組則對於鱗狀細胞癌的非小細胞肺癌的效果較佳。

各種組合的含鉑類藥物雙重合併治療的療效並無明顯差異，但所產生的副作用、給藥方便性以及藥價則有些微不同，醫師可以為病患選擇個人化的治療組合。

用於治療晚期非小細胞肺癌的標靶治療藥物包括：bevacizumab(Avastin)、erlotinib(Tarceva)、gefitinib(Iressa)以及 cetuximab(Erbitux)。

Bevacizumab 是一種用來阻斷血管表皮生長因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)作用的單株抗體。FDA 於 2006 年通過 bevacizumab 可以與化學治療併用，作為無法切除、局部晚期、復發或者轉移的非小細胞肺癌之第一線用藥。根據臨床試驗 ECOG 4599 的結果，對於沒有咳血的非鱗狀細胞癌的非小細胞肺癌病患，使用 paclitaxel (200 mg/m², day 1)與 carboplatin (AUC = 6, day 1)的化學治療再加上 bevacizumab (15 mg/kg, day 1)，這樣相較於單獨接受 paclitaxel 與 carboplatin 的病患，結果顯示加上 bevacizumab 明顯改善存活期中位數(12.3 比 10.3 個月)以及一年存活率(51%比 44%)，但加入 bevacizumab 時，需留意出血方面的問題。

Erlotinib 是一個 EGFR 的阻斷劑。NCCN 治療指引建議對於晚期、復發或轉移的非鱗狀細胞癌的非小細胞肺癌病患且檢驗出有 EGFR 基因突變時，應使用 erlotinib 作為第一線治療。OPTIMAL 臨床試驗對於有 EGFR 基因突變的病患第一線用藥使用 erlotinib (150 mg/day)與使用化學治療(gemcitabine (1000 mg/m², day 1 and 8) + carboplatin (AUC= 5, day 1)相比，erlotinib 組明顯改善無疾病進展存活率(13.1 比 4.6 個月，p = 0.0001)。此外，NCCN 治療指引亦建議，若可以取得 gefitinib

的情況下，或許可以用來取代 erlotinib。IPASS 臨床試驗對於有 EGFR 基因突變的病患給予 gefitinib (250 mg/day) 與給予化學治療 (carboplatin (AUC=5 或 6, day 1) + paclitaxel (200 mg/m², day 1)) 相比，gefitinib 組明顯改善 12 個月無疾病進展存活期 (24.9% 比 6.7%)，同時亦有較佳的生活品質以及較低的副作用 (如：嗜中性白血球低下症)。Erlotinib 與 gefitinib 兩者有相似的副作用，如：腹瀉、紅疹以及間質性肺部疾病，分別約有 5% (erlotinib) 與 2% (gefitinib) 的病患會由於無法忍受藥物的副作用而停藥。

Cetuximab 是以 EGFR 為標靶的單株抗體。NCCN 治療指引建議 cetuximab 可以作為治療晚期非小細胞肺癌的選擇。但是根據 FLEX 臨床試驗可知：對於晚期非小細胞肺癌的病人給予 cetuximab (400 mg/m², day 1 and 250 mg/m², day 8) 搭配第一線化學治療 (cisplatin (80 mg/m², day 1) + vinorelbine (25 mg/m², day 1 and 8)) 所得到的整體存活期 (overall survival) 比單獨使用化學治療略好一點 (11.3 v.s 10.1 個月，p = 0.04)。雖然臨床試驗的統計數據是有顯著差異的，但是臨床實際使用上，醫師認為採用這樣的藥物組合並沒有使病患得到好處，而且病患常因嚴重的副作用，如：嗜中性白血球低下症 (發生率約 38%) 而無法完成整個療程。

一般而言，非小細胞肺癌的病患在接受四到六週期的第一線化學治療療程結束後，大約有 40~60% 病患的腫瘤會停止惡化或者進入穩定期，這些病患會持續觀察直到再度開始惡化後，才接著使用第二線化學治療。根據一項綜合分析的結果發現，若將第一線化學治療療程繼續使用超過原先預定的四到六週期時，是可以增加病患的存活率，但是通常因病患無法耐受相關的副作用而停止這樣的治療方式。基於上述的想法，新的概念是對於第一線化學治療

有療效或疾病穩定的病患，在第一線化學治療療程完成後緊接著採取維持治療。

NCCN 治療指引提出兩種方式的維持治療，即持續性維持治療 (continuation maintenance therapy) 與轉換性維持治療 (switch maintenance therapy)。兩者的差別是給予四~六週期的第一線化學治療後疾病沒有惡化者，前者繼續使用至少一種第一線化學治療藥物，後者則使用不同於第一線化學治療所選擇的藥物，兩者皆使用到腫瘤又開始惡化或無法忍受藥物的副作用為止。

NCCN 治療指引建議可用於持續性維持治療組合有：

1. Cisplatin (75 mg/m², day 1) + pemetrexed (500 mg/m², day 1) 療程結束後，繼續使用 pemetrexed (500 mg/m², day 1) (PARAMOUNT trial)。
2. Cisplatin (80 mg/m², day 1) + gemcitabine (1250 mg/m², day 1 and 8) 療程結束後，繼續使用 gemcitabine (1250 mg/m², day 1 and 8) (Several phase III trials)。
3. Carboplatin (AUC=6, day 1) + paclitaxel (200 mg/m², day 1) + bevacizumab (15 mg/kg, day 1) 療程結束後，繼續使用 bevacizumab (15 mg/kg, day 1) (ECOG 4599 trial)。
4. Cisplatin (80 mg/m², day 1) + vinorelbine (25 mg/m², day 1 and 8) + cetuximab (400 mg/m², day 1 and 250 mg/m², day 8) 療程結束後，繼續使用 cetuximab (400 mg/m², day 1 and 250 mg/m², day 8) (FLEX trial)。

根據各項臨床試驗的結果發現，採取持續性維持治療的病患與僅止於觀察的病患相比，前者可以增加無疾病進展存活期，但是對於整體存活期則有不同的結果，就目前臨床試驗的結果發現採用標靶藥物作持續性維持治療可以增加整體存活期，但採用化療藥物作持

續性維持治療時，雖然與觀察組相比整體存活期有增加的趨勢，但是沒有統計學上顯著差異。

NCCN 治療指引建議可以用於轉換性維持治療的藥物有：pemetrexed (500 mg/m², day 1)(phase III trial)、erlotinib (150 mg/day)(phase III trial)以及 docetaxel。其中 pemetrexed 與 erlotinib 由於經臨床試驗證實可以增加病患的無疾病進展存活期以及整體存活期，因此已經獲得 FDA 通過使用於維持治療。

病患經過第一線治療後若仍經歷疾病惡化，則建議可以單獨使用 docetaxel、pemetrexed 及 erlotinib 作為第二線治療藥物。Docetaxel 經臨床試驗證實與 vinorelbine、ifosfamide 以及最佳支持療法(best supportive care, BSC)相比，可以改善病患的存活率及生活品質。Pemetrexed 和 docetaxel 同樣有效且較少副作用，建議可以用於非鱗狀細胞癌的非小細胞肺癌。Erlotinib 已證實優於 BSC，明顯改善存活率且延緩症狀惡化的時間，且在 TITAN 初步的研究報告顯示和 docetaxel 及 pemetrexed 同樣有效。

結論

除了傳統以含鉑類藥物為基礎的化學治療藥物組合，新的化學治療藥物(如：docetaxel 及 pemetrexed)與標靶藥物(如：bevacizumab、cetuximab、erlotinib 及 gefitinib)的發展在臨床為晚期非小細胞肺癌的治療提供了一個新的選擇。根據多項臨床試驗的結果亦可以知道採用這些新的藥物可提升病患存活率。但是由於這些新藥的價格均偏高價，因此在整體藥費的支出與病患生活品質改善間的拿捏還是一個值得深入探討的議題。

維持治療是一種新的晚期非小細胞肺癌治療的想法，由臨床試驗的結果可以得知的確能延長病患的存活期，但仍然需要更多臨床試

驗來證明採取這些治療方式對於病患是否真的有幫助。

參考資料

1. Scagliotti GV, 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.
2. 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.
3. Zhou C, Wu YL, Chen G, et al. Erlotinib versus chemotherapy as first-line treatment for patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (OPTIMAL, CTONG-0802): a multicentre, open-label, randomised, phase III study. *Lancet Oncol* 2011; 12: 735-42.
4. Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med* 2009; 361: 947-57.
5. Pirker R, Pereira JR, Szczesna A, et al. Cetuximab plus chemotherapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer (FLEX): an open-label randomised phase III trial. *Lancet* 2009; 373: 1525-31.
6. Paz-Ares LG, De Marinis F, Dediu M, et al. PARAMOUNT: Phase III study of maintenance pemetrexed (pem) plus best supportive care (BSC) versus placebo plus BSC immediately following induction treatment with pem plus cisplatin for advanced non-squamous non-small-cell lung

cancer (NSCLC) [abstract]. J Clin Oncol 2011; 29 (Suppl 18): Abstract CRA7510.

7. Fidias P and Novello S. Strategies for prolonged therapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol. 2010 Dec 1; 28(34): 5116-23.