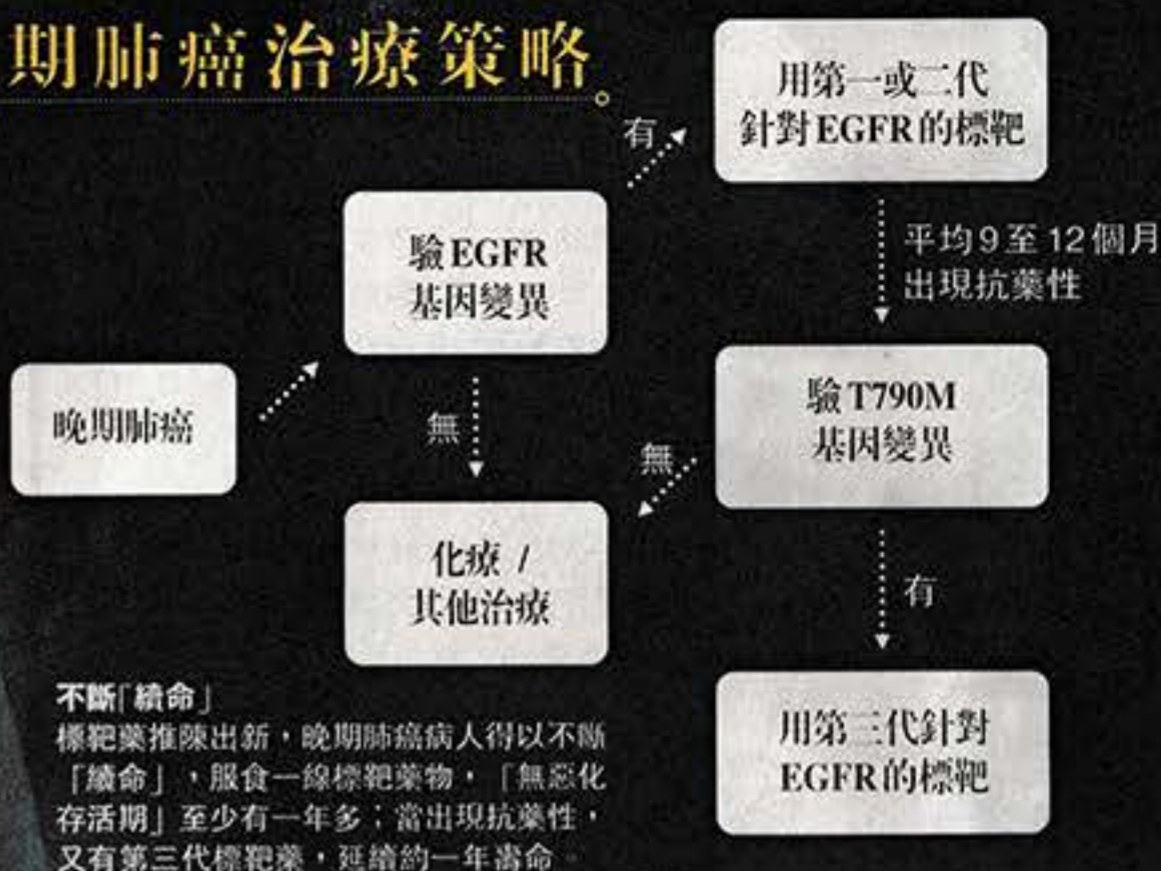


晚期肺癌治療策略



不斷「續命」
標靶藥推陳出新，晚期肺癌病人得以不斷「續命」，服食一線標靶藥物，「無惡化存活期」至少有一年多；當出現抗藥性，又有第三代標靶藥，延續約一年壽命。

第三代標靶藥 約一年或失效？ 肺癌再變種打長期戰

昔日，一旦確診晚期肺癌，患者可能在數月內離世。近十數年發展出一代又一代標靶藥，不斷為病人「續命」。記者上月中出席在新加坡舉行的歐洲腫瘤醫學會（ESMO）的亞洲會議，香港中文大學發表對付肺癌EGFR基因變異的第三代標靶藥的最新研究結果。

可是，癌細胞好狡猾，不斷進化令藥物失效，又需要新一代標靶藥來解救，這場仗似乎無止境。隨標靶藥物、免疫治療等推陳出新，肺癌已經成為慢性病？

文：吳穎湘

圖：bluringmedia、timurock@iStockphoto、歐洲腫瘤醫學會提供

肺癌是香港第二常見癌症，2014年新症逾4600宗。

歐洲腫瘤醫學會的2016亞洲會議中，由中大醫學院領導一項名為AURA3的最新國際研究，證實帶有EGFR基因變異的肺癌患者，接受一線標靶藥後若出現抗藥性，如驗出屬於名為T790M的基因突變後，使用第三代標靶藥（Osimertinib），成效比化療理想，病人「無惡化存活期」平均逾10個月，是化療（約4個月）兩倍多。

新一代標靶藥是否肺癌患者的「救命稻草」或「續命丹」？近年醫學界常提及的「免疫治療」，又會否是將來治療肺癌的新希望？由中大醫學院腫瘤學系系主任兼李樹芬醫學基金腫瘤學教授莫樹錦、臨牀腫瘤科專科醫生陳亮祖解答。

「無惡化存活期」為化療兩倍多

1. 確診晚期肺癌，就適合服用標靶藥抗癌？
不是，肺癌分為不同類別，不是每類都適合用標靶藥治療。標靶藥只針對某些基因突變而使用，常見是EGFR基因變異。

早期肺癌的徵狀不明顯，不少病人確診時，已屬第四期，陳亮祖醫生說：「第一、二期時尚可藉着外科手術處理，但進展至第

四期，腫瘤已轉移及擴散，傳統上會用化療控制。」但十多年前發展了標靶藥物，形勢大變，確診肺癌後會抽驗腫瘤基因，若發現是EGFR基因變異，首選用標靶藥物，因治療效果比化療佳；若沒有發現基因變異，病人便需要接受化療。

莫樹錦教授說，現時肺癌治療屬「個人化治療」，沒有統一模式，每個病人的治療之路亦不完全相似；但起點一定是先做基因測試，先了解腫瘤基因。暫時香港最常見的肺癌腫瘤基因變異是EGFR和ALK，其次是Ros-1，所以理論上一發現肺癌，會先檢查腫瘤細胞是否屬此三種基因，再訂立治療方案。

產生抗藥性 可試免疫治療

2. 肺癌細胞好狡猾，不斷進化，難以殲滅？

陳亮祖醫生說，如發現肺癌屬EGFR基因變異，多數先使用第一代標靶藥（吉非替尼 Gefitinib 或厄洛替尼 Erlotinib），但部分患者服用約九個月至一年左右，會出現抗藥性，當中六成是因為腫瘤基因內出現T790M基因變異。這情況會令第一、二代標靶藥均無效，病情轉差，可能需接受化療。而近年出現第三代標靶藥（Osimertinib），針對T790M，為化療以外提供多一項選擇。

莫樹錦教授解釋T790M基因變異出現的成因：「當EGFR基因變異被鎖定為標靶點（target），癌細胞便會進化，導致另一個癌因子冒起，令病人對藥物出現抗藥性。醫學界稱這種情況為癌症進化（Cancer Evolution）。」

雖然第三代「戰士」已出現，但肺癌細胞愈戰愈勇，莫樹錦教授指，第三代標靶藥平均控制時間約11個月，亦有病人開始產生抗藥性，再出現新的基因變異。研究發現約兩成人服食該藥後，產生一種名為C797S基因變異。

他說不少病人問：「我正服用第三代標靶藥，何時會有第四代？下個月會有？這是一場與癌細胞打的仗，病人當然想快點有新

藥，但目前仍在研究中，希望醫學界已開始籌備研究第四代標靶藥。」新藥面世前，病人多數以化療或嘗試免疫治療，控制病情。

莫樹錦教授說，現時肺癌治療很多元化，有標靶藥、化療、免疫治療，如何決策和選擇次序，則根據醫生的治療策略，似與癌細胞「捉棋」。「未有標靶藥前，病人若確診時為晚期，可能很快已保不住性命，但現時服食一線標靶藥物，至少無惡化存活期有一年多，當出現抗藥性，再試第三代標靶藥，又可延續約一年壽命；加上還有其他療法可嘗試，無惡化存活期已延長了不少。」

免疫治療成效 視乎PD-L1多寡

3. 近年常提及的「免疫治療」是什麼，是未來治癌的新希望？目前進展至什麼階段？

陳亮祖醫生說，腫瘤細胞於人體內，被視為敵人；若腫瘤細胞數目很少，可被免疫系統清除，但當數目眾多，腫瘤細胞好狡猾，可分泌PD-L1蛋白來抑制免疫系統，令免疫系統「受騙」，將癌細胞誤當成朋友。而免疫治療原理是以藥物抑制PD-L1蛋白及其受體，令免疫系統回復攻擊癌細胞的能力。

近年，醫學界發現免疫治療可用於肺癌。不過研究發現，有些病人成效不佳，若病人腫瘤細胞內的PD-L1多於50%，免疫治療效果不錯；若少於1%，效果則不理想。現時在

肺癌治療上，免疫治療會放於比較後的位置，當病人適合使用口服標靶藥，對第一、二代標靶藥出現抗藥性，但驗不到有T790M基因變異，或有T790M基因變異而對第三代標靶藥出現抗藥性的人士，可考慮化療，但若驗出PD-L1多於50%，則可考慮免疫治療。

他說，免疫治療的副作用主要是疲倦，另外有約3%至5%人出現嚴重副作用，如腸炎、肺炎、肝炎、腎炎等。免疫治療於肺癌的效果要視乎PD-L1的多寡，反而用於黑色素瘤病人，效果較佳，其次是用於腎癌。

新化療藥毒性減 嚴重嘔吐少

4. 當一切治療皆失效，病人需接受化療，化療副作用多，好恐怖？

陳亮祖醫生說，這是很多人對化療的誤解，常因過分恐懼，將化療判作「死刑」。他指，化療最多人難受是作嘔作悶，但新式的化療藥毒性減低，亦有新止嘔藥配合，現時甚少病人在化療後出現嚴重嘔吐。另外如白血球低引起細菌感染的問題，亦可注射升白血球針減低風險。不少病人完成第一個療程後，發覺沒有想像中辛苦。此外，以往長者接受化療，傳統為每三星期做一次，現時可每星期做一較低劑量的化療，療效相若但副作用相對較低，較易接受。

知多啲

EGFR基因突變型肺癌 非吸煙女性高危

高危人士：
亞洲地區，約5至6成肺腺癌患者帶有EGFR基因突變，常見於非吸煙女性

基因突變原因：
不明

檢測：
由腫瘤細胞抽取活組織作基因檢測，若無法抽取活組織，可做血液檢查，準確率達7至8成

首選治療：
第一線標靶藥物（包括第一、二代標靶藥物吉非替尼、厄洛替尼與阿法替尼），干擾EGFR基因變異蛋白傳遞生長信號，令癌細胞縮小及死亡

衍生問題：
病人在服食一線標靶藥物後9至13個月，開始出現抗藥性，藥力失效，當中逾半為T790M基因突變

目前新方案：
服食針對T790M基因突變的第三代標靶藥物。AURA3研究結果顯示，病人的「無惡化存活期」平均逾10個月，是傳統化療（約4個月）的兩倍多，副作用亦較低；即使癌細胞出現腦轉移，藥物亦有療效

資料提供：
中大醫學院、中大醫學院腫瘤學系系主任莫樹錦、臨牀腫瘤科專科醫生陳亮祖



專家雲集
歐洲腫瘤醫學會（ESMO）上月中在新加坡舉行亞洲會議，各國腫瘤科醫生及專家雲集討論治療新方向。中大醫學院腫瘤學系系主任莫樹錦教授亦有出席，講解治療肺癌的新策略。