Lung Cancer

腫瘤醫學部 高祥豐

肺癌: 簡介

- 癌症自民國70年起，即成為國內十大死因的首位

- 於2009年，共有約7300人因肺癌死亡，為所有癌症死因的首位 (於男性為第二位，女性為第一位)

該如何了解肺癌病患?

- 發病症狀?
- 有無抽菸?

- 原發病灶，轉移位置?

- 哪一種癌症細胞型態?
- EGFR tyrosine kinase是否有變異? 為何種變異?

- 治療方式?

肺癌: 分類

- 小細胞肺癌 (small-cell lung cancer)
- 非小細胞肺癌 (non-small-cell lung cancer)

- 此二類肺癌之疾病分期與治療方法完全不同，因此在安排病患的治療前，應先了解病患屬於哪一種類之肺癌

WHO Lung cancer classification 2004

- Small cell carcinoma

- Squamous cell carcinoma
- Adenocarcinoma
- Adenosquamous carcinoma

- Sarcomatoid carcinoma
- Salivary gland tumours
- Large cell carcinoma
- Carcinoid tumour

肺癌

初診病患相關檢查

- 影像學檢查
  - 胸部X光
  - 電腦斷層 (顯影劑): 胸腔及腹腔 (須包含全部的肝臟，以及腎上腺)
  - 頭部影像學檢查 (電腦斷層或核磁共振)
  - 骨骼掃描
  - 正子攝影 (非必要)

- 支氣管鏡檢查
- 肺功能檢查
- 縱膈腔鏡檢查

肺癌

初診病患相關檢查

- 全血球計數 (CBC)
- 凝血功能 (PT/PTT)

- 腎功能檢查
  - BUN, Cre, Na, K, Ca

- 肝功能檢查
  - AST, ALT, albumin, bilirubin, ALP, GGT

- 癌指數
  - CEA, LDH(?)

- 其他共病
  - Glucose
  - **HBsAg, Anti-HBs, anti-HBc, anti-HCV**

非小細胞肺癌
病理報告

- 細胞的型態，分類
  - Squamous cell carcinoma
  - Adenocarcinoma
  - Bronchoalveolar carcinoma (BAC)
  - Carcinoma
  - …..

- 原發腫瘤 (T)
  - 腫瘤大小
  - 邊界是否切除乾淨

- 淋巴結
  - 位置! → 直接與預後相關，並影響治療計畫

非小細胞肺癌
病理報告

- EGFR
  - 可了解病患使用EGFR TKI 是否會有助益
  - 大部分有EGFR mutation的病患，使用EGFR TKI於轉移性非小細胞肺癌會有助益
  - 目前不是常規檢查，需病患自費

- ALK rearrangement
  - 目前有藥物可針對ALK rearrangement的病患做有效的治療

非小細胞肺癌

治療規劃

- 治療規劃主要依下列幾個因素決定:
  - 原發部位是否適合切除?
  - 病患之年齡，肺功能，其他疾病
  - 是否有懷疑的淋巴結?
  - 是否有遠端轉移?

非小細胞肺癌

治療: 化學治療

- 化學治療可用於:
  - 轉移性肺癌的治療
  - 術後輔助化學治療 (adjuvant chemotherapy)
  - 術前化學治療 (neoadjuvant chemotherapy)
  - 化學及放射線合併治療 (combined chemo-radiation therapy, CCRT)

非小細胞肺癌: 化學治療

術後輔助化學治療

- 什麼樣的病患需要接受術後輔助化學治療?
  - Positive lymph nodes
  - Stage IB, stage IIA (N0) with risk factors
    - 分化不良的腫瘤 (poorly differentiated tumors)
    - 血管侵犯
    - 肺部腫瘤局部切除 (wedge resection)
    - 腫瘤大於4公分
    - Visceral pleural involvement

非小細胞肺癌

轉移性非小細胞肺癌之治療

- 由於藥物的進步，轉移性NSCLC的病患有多種藥物可使用，可有效的延長病患的壽命，並增加生活品質
- 治療病患的目的，在於有品質的延長病患生命，並盡可能的使用到所有的藥物
- 在經過第一線的化學治療後，約有75%的病患可獲得臨床上的助益，但這些或助益的病患在第一線治療後，約50%的病患可能會因疾病快速惡化或體力下降而無法接受第二線以後的治療

轉移性非小細胞肺癌

單一轉移

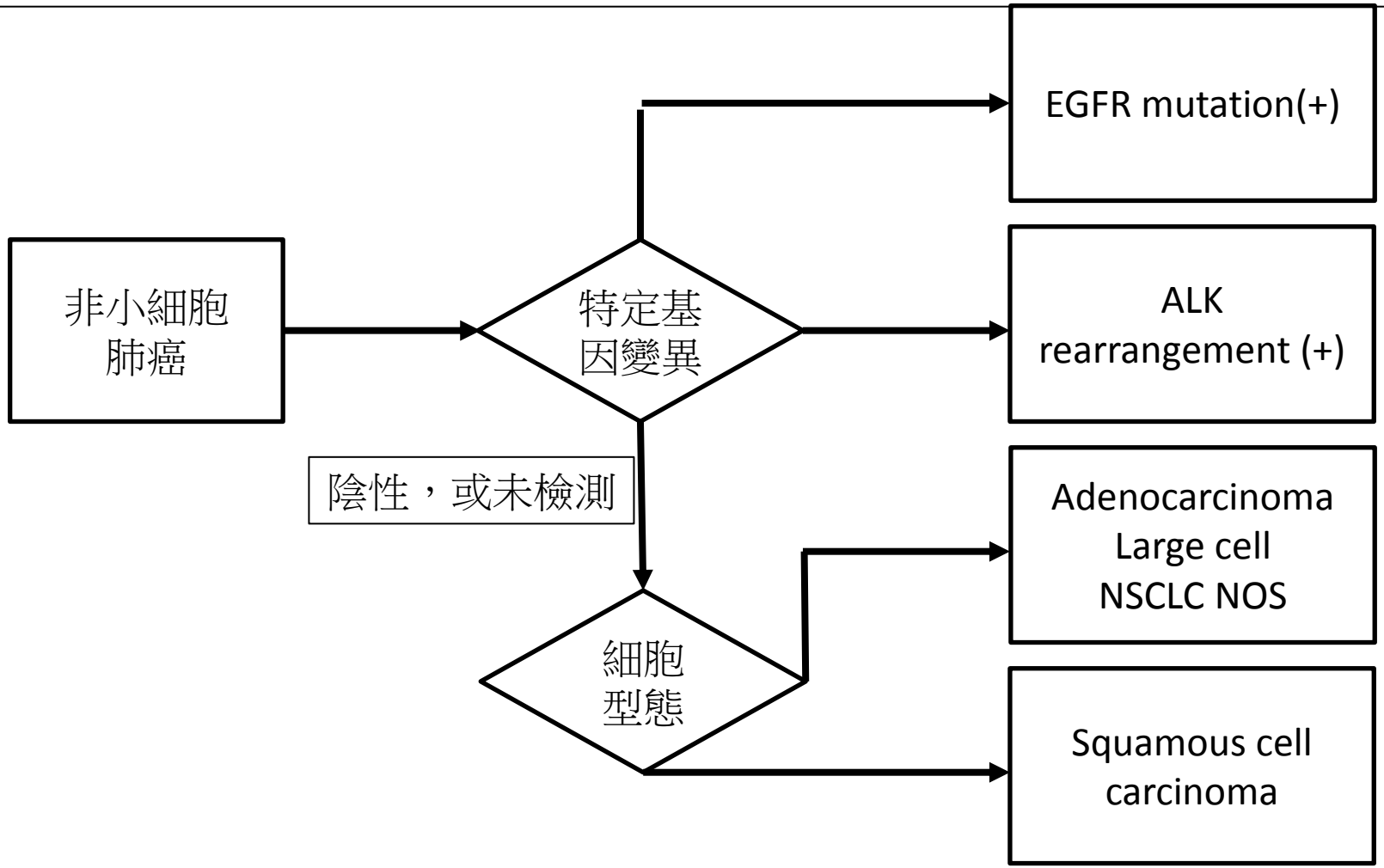
- 若病患有肺癌合併單一轉移，且原發位置可切除，可考慮根治性手術治療
  - 單一腦轉移: 手術切除合併放射線治療
  - 腎上腺轉移: 手術切除
  - 切除後可考慮術後化學治療

轉移性非小細胞肺癌

化學治療與標靶治療

- Platinum agents
  - Cisplatin
  - Carboplatin
- Others
  - Taxanes: paclitaxel, docetaxel
  - Anti-metabolites: gemcitabine, pemetrexed
  - Vinorelbine, etoposide
  - 少用: irinotecan(健保無給付), ifosfamide, mitomycin
- EGFR TKIs
  - Gefitinib (Iressa®)
  - Erlotinib (Tarceva®)
- ALK inhibitors
  - Crizotinib (Xalkori®)
- EGFR inhibitor
- Cetuximab (Erbitux®)
- VEGF inhibitor
  - Bevacizumab (Avastin®)

轉移性非小細胞肺癌
個人化癌症治療



轉移性非小細胞肺癌

個人化癌症治療: EGFR mutation(+)

EGFR TKI → 2nd chemo → 3rd line chemo

EGFR TKI

- Gefitinib
- Erlotinib

2nd chemo

- Platinum doublet (4-6 cycles)
  - + pemetrexed (non-squamous)
  - + docetaxel
  - + gemcitabine
  - + vinorelbine
- Single agents
  - Docetaxel
  - Pemetrexed (non-squamous)
- Clinical trials

3rd line chemo

- Other single agents
- Clinical trials
- Best supportive care

轉移性非小細胞肺癌

Adenocarcinoma, large cell carcinoma, NSCLC NOS (no specific mutations)

1st line chemo	Maintenance Tx (if no PD)	2nd line Tx	3rd line Tx

• Platinum doublet Tx for 4-6 cycles
  • Pemetrexed (highly suggested)
  • Docetaxel
  • Gemcitabine
  • Vinorelbine
	• Continuation maintenance
	  • pemetrexed
	• Switch maintenance
	  • Erlotinib
	  • pemetrexed
	• Close observation
		• Other single agents
		  • Docetaxel
		  • Pemetrexed
		• EGFR TKIs
		• Clinical trials
		• Best supportive care
			• EGFR TKIs
			• Other single agents
			• Clinical trials
			• Best supportive care

轉移性非小細胞肺癌
Squamous cell carcinoma

1st line chemo	Maintenance	2nd line Tx	3rd line Tx

• Platinum doublet Tx for 4-6 cycles
  • Docetaxel
  • Gemcitabine
  • Vinorelbine
	• Continuation maintenance
	  • gemcitabine
	• Switch maintenance
	  • Docetaxel
	• Close observation
		• Other single agents
		  • Docetaxel
		• Clinical trials
		• Best supportive care
			• EGFR TKIs
			• Other single agents
			• Clinical trials
			• Best supportive care

小細胞肺癌

- 常與抽菸相關
- 發現疾病時，常已經屬疾病晚期，不易進行根治性治療，預後較差
- 治療方式與非小細胞肺癌不同

小細胞肺癌

治療: 手術治療

- 適用於T1-2, N0的病患
- 手術應包含lobectomy + MLND or lymph node sampling

- 術後皆應考慮輔助性治療
  - 若術後N0 → 化學治療
  - 若術後N+ → 考慮CCRT
  - 預防性頭部放射線治療

小細胞肺癌

治療: Limited stage

- 為病患病灶位置適合進行放射線治療者

- Regimen:
  - Cisplatin
  - Etoposide
  - Radiotherapy

- 治療後可考慮預防性頭部放射線治療

小細胞肺癌

治療: extensive stage

- 為病患病灶位置不適合進行放射線治療者
- 第一線治療: cisplatin+etoposide, 4-6療程
- 治療後若病患達到緩解，可考慮預防性頭部放射線治療

小細胞肺癌

緩解性治療

- 小細胞肺癌病患於第一線治療後復發，可以採取的第二線治療選擇有限，復發後平均存活期約只有六個月
- 治療選擇: topotecan, irinotecan, ifosfamide, taxanes, gemcitabine
- 臨床試驗

肺癌 – 常用化療藥物介紹

鉑金類藥品: cisplatin, carboplatin

- 肺炎化學治療的骨幹

- Cisplatin
  - 常見副作用
    - 噁心，嘔吐 → 止吐藥品
    - 骨髓抑制 → 常發生在第二周，應注意病患發燒
    - 腎臟功能損傷 → 補充水分，於腎功能不佳的病患，使用時應小心
    - 神經毒性: 應充分解釋，小心注意
    - 電解質異常: 低血鉀，低血鎂，低血鈣

- Carboplatin
  - 劑量計算: AUC (area under curve)
  - 健保給付可用於腎功能較差的病患 (Ccr < 50/min)
  - 副作用和cisplatin類似，但較為輕微

肺癌 – 常用化療藥物介紹

Pemetrexed (Alimta®愛寧達)

- 常用給予方式: 每三周一次
- 適用於非鱗狀上皮之非小細胞肺癌
- 常見副作用
  - 骨髓抑制
  - 過敏，皮膚疹
  - 肝功能異常
  - 食慾差，腹瀉，口腔黏膜炎
- 注意事項
  - 需定期補充folic acid & Vitamin B12
  - Folic acid: 至少350 ug/day
  - Vitamin B12: 每三個cycles打 1000 ug

肺癌 – 常用化療藥物介紹

Gemcitabine (Gemzar®, 健擇)

- 常用給予方式: 每周一次

- 常見副作用
  - 骨髓抑制
  - 噁心，腹瀉，黏膜炎
  - 發燒: 約40%的病患會於注射藥物後一天內有發燒的情形，應與感染症做鑑別診斷
  - 若和放射線治療併用，會產生較高的毒性，應盡量避免併用，或減少劑量

肺癌 – 常用化療藥物介紹

Paclitaxel (Taxol®, 太平洋紫杉醇)

- 常用給藥方式
  - 每周一次
  - 每三周一次
- 藥物交互作用
  - Paclitaxel若需與doxorubicin或cisplatin併用，以適當的給藥順序可減輕骨髓抑制的程度 (doxorubicin → paclitaxel → cisplatin)
- 常見副作用
  - 骨髓抑制
  - 過敏反應: 為減輕過敏反應，可於給藥前一天給與dexamethasone，給藥前注射diphenhydramine及H2-blocker

肺癌 – 常用化療藥物介紹

Paclitaxel (Taxol®, 太平洋紫杉醇)

- 肝功能異常
- 周邊神經病變
- 落髮
- 色素沉著，指甲異常等

肺癌 – 常用化療藥物介紹

Docetaxel (Taxotere®, 歐洲紫杉醇)

- 常用給予方式
  - 每周一次
  - 每三周一次

- 常見副作用
  - 骨髓抑制
  - 過敏反應: 可於給藥前給與dexamethasone以減輕過敏反應。必要時，可併用diphenhydramine，以及H2 blocker
  - 肝功能異常

肺癌 – 常用化療藥物介紹

Docetaxel (Taxotere®, 歐洲紫杉醇)

- 常見副作用
  - 倦怠感，落髮
  - 周邊神經病變
  - 體液堆積症候群(fluid retention syndrome)

肺癌 – 常用化療藥物介紹

Vinorelbine (Navelbine®) 溫諾平

- 有口服劑型或針劑劑型
- 常用給藥方式: 每周一次

- 發泡性藥品! 注射時需注意安全

- 副作用: 神經毒性，腸胃不適，落髮，骨髓抑制，肝功能異常，過敏反應，倦怠。

- 此藥物有口服劑型。須冰存，務必告知病患領藥後應立即服用。未吃完的也應冷藏

肺癌 – 常用化療藥物介紹

Etoposide

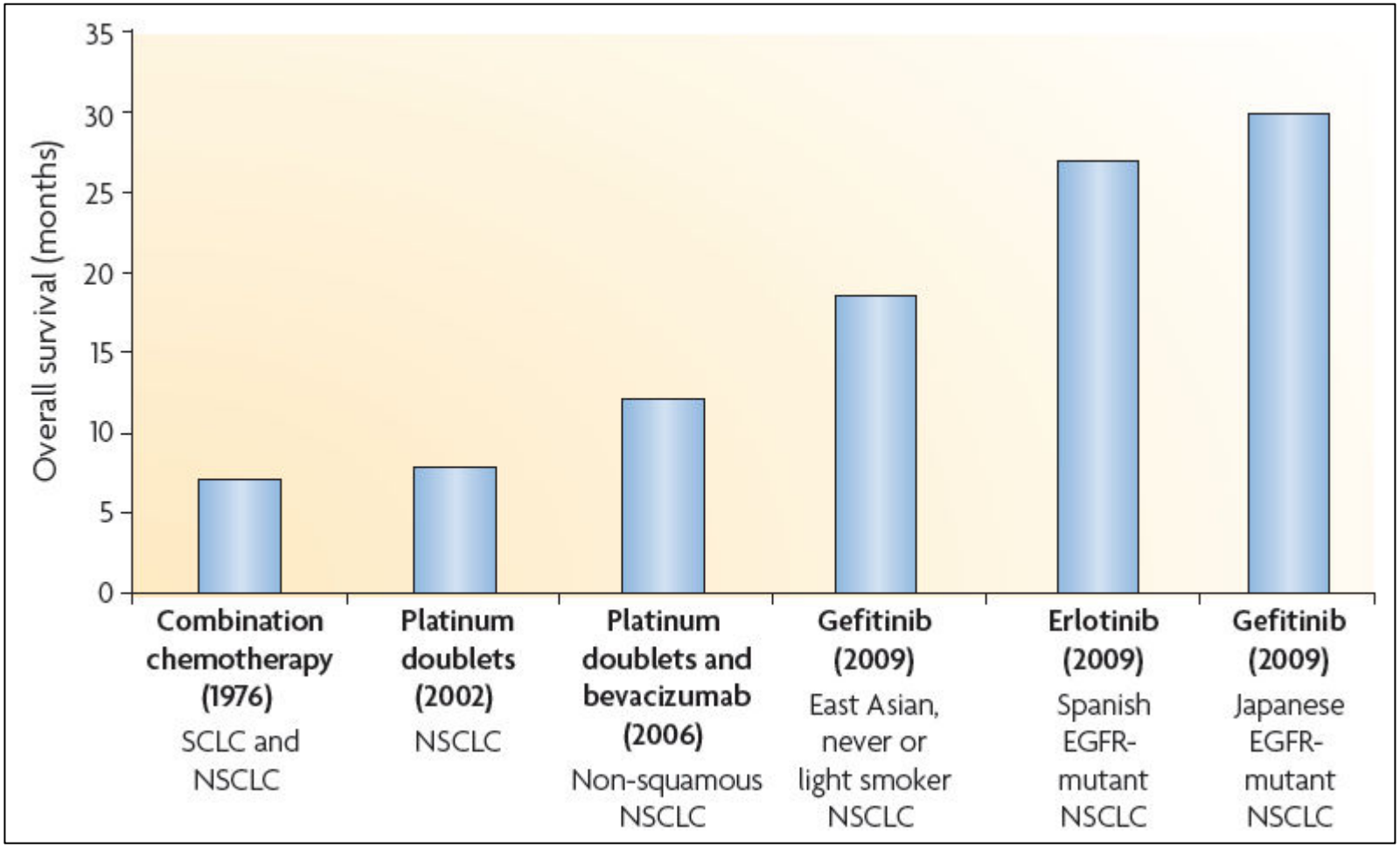
- 常用給予方式
  - 連續給予2-5日，每3-4周一次
- Etoposide有口服劑型，服用方式應特別囑咐病患
- 常見副作用為骨髓抑制，噁心嘔吐，落髮。少部分病患會有過敏反應。部分病患於使用後多年會發生次發性的癌症。

肺癌與化學治療

- 在化療藥物的進步之下，肺癌病患可藉由化學治療以有品質，有意義的方式延長生命

- 肺癌的治療已經走向個人化癌症治療。治療病患前應注意病患的癌細胞是否具有特異性的變異。

The improvement of NSCLC treatment



Pao W et al, Nat Rev Cancer 2010;10:760-774