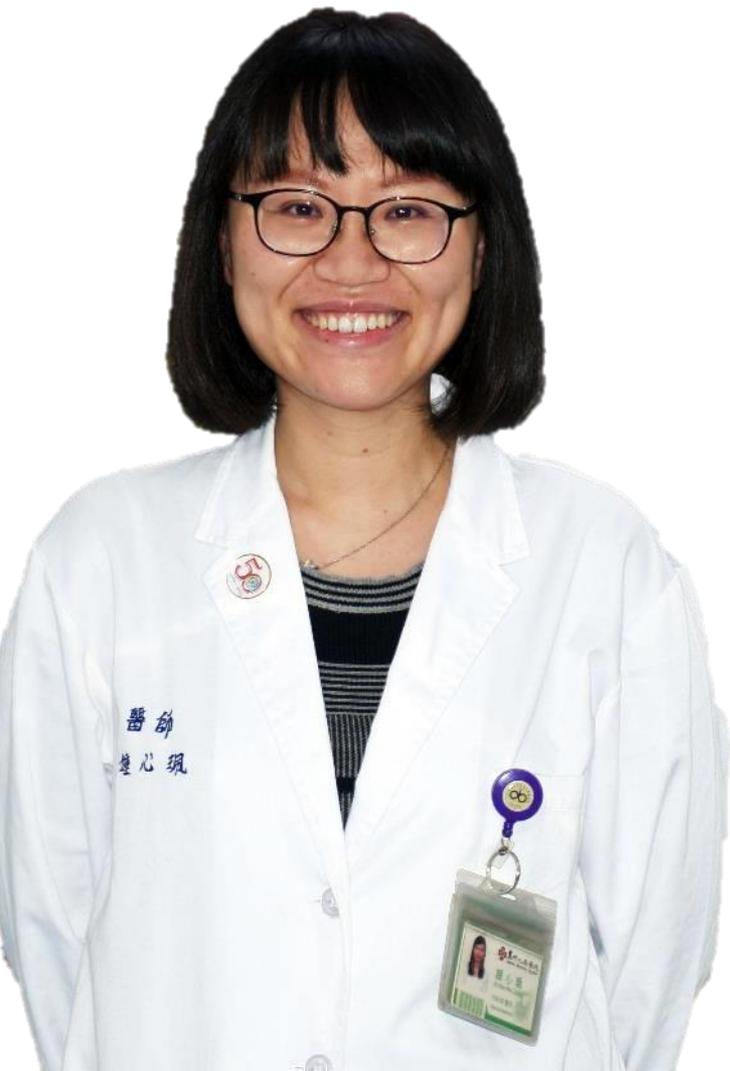


# 肺癌治療新趨勢



淡水馬偕胸腔內科  
鍾心珮 醫師  
2022.08.09





2015 馬偕紀念醫院淡水院區  
胸腔內科主治醫師

2018 台灣肺癌醫學會會員

2019 肺癌晚期緩和照護團隊醫師

2021 全院票選親善楷模

2021 馬偕醫學院生物醫學研究所

**為什麼肺癌很重要？**

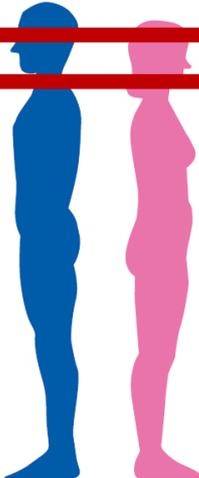
# TOP 10

## 2020年國人癌症死因

1	氣管、支氣管和肺癌	9,617人	6	口腔癌	3,371人
2	肝和肝內膽管癌	7,778人	7	胰臟癌	2,451人
3	結腸、直腸和肛門癌	6,482人	8	胃癌	2,333人
4	女性乳癌	5,256人	9	食道癌	1,956人
5	前列腺(攝護腺)癌	3,488人	10	卵巢癌	1,438人

# 肺癌佔美國癌症發生率第二

## Estimated New Cases

			Males	Females			
Prostate	248,530	26%		Breast	281,550	30%	
Lung & bronchus	119,100	12%		Lung & bronchus	116,660	13%	
Colon & rectum	79,520	8%		Colon & rectum	69,980	8%	
Urinary bladder	64,280	7%		Uterine corpus	66,570	7%	
Melanoma of the skin	62,260	6%		Melanoma of the skin	43,850	5%	
Kidney & renal pelvis	48,780	5%		Non-Hodgkin lymphoma	35,930	4%	
Non-Hodgkin lymphoma	45,630	5%		Thyroid	32,130	3%	
Oral cavity & pharynx	38,800	4%		Pancreas	28,480	3%	
Leukemia	35,530	4%		Kidney & renal pelvis	27,300	3%	
Pancreas	31,950	3%		Leukemia	25,560	3%	
<b>All Sites</b>	<b>970,250</b>	<b>100%</b>		<b>All Sites</b>	<b>927,910</b>	<b>100%</b>	

Luo YH, et al, *J Thorac Oncol*, 2021

# 肺癌為美國癌症死亡數之首

## Estimated Deaths

			Males	Females			
Lung & bronchus	69,410	22%			Lung & bronchus	62,470	22%
Prostate	34,130	11%			Breast	43,600	15%
Colon & rectum	28,520	9%			Colon & rectum	24,460	8%
Pancreas	25,270	8%			Pancreas	22,950	8%
Liver & intrahepatic bile duct	20,300	6%			Ovary	22,950	5%
Leukemia	13,900	4%			Uterine corpus	12,940	4%
Esophagus	12,410	4%			Liver & intrahepatic bile duct	9,930	3%
Urinary bladder	12,260	4%			Leukemia	9,760	3%
Non-Hodgkin lymphoma	12,170	4%			Non-Hodgkin lymphoma	8,550	3%
Brain & other nervous system	10,500	3%			Brain & other nervous system	8,100	3%
<b>All Sites</b>	<b>319,420</b>	<b>100%</b>			<b>All Sites</b>	<b>289,150</b>	<b>100%</b>

Luo YH, et al, *J Thorac Oncol*, 2021

# 肺癌常見的症狀有哪些？

早期症狀不明顯，因此多半是晚期發現。



咳嗽



胸痛



咳血

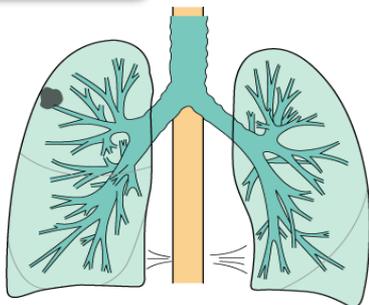
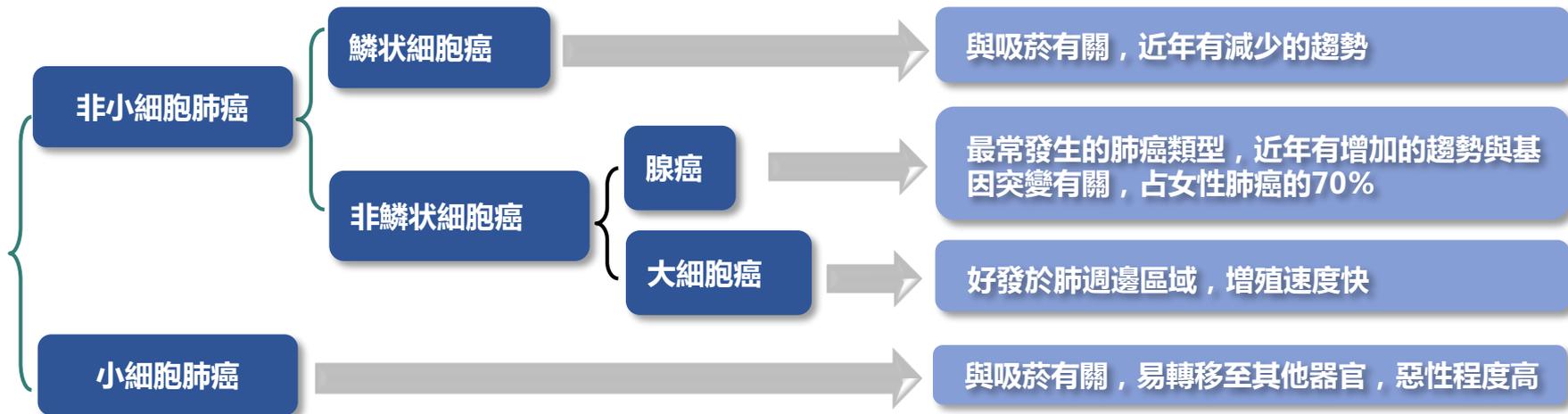


呼吸困難

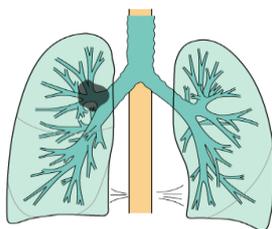
# 為什麼會得到肺癌？



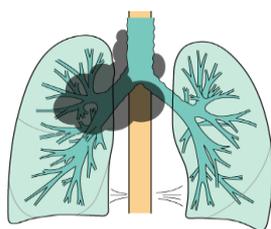
# 肺癌細胞型態的差異



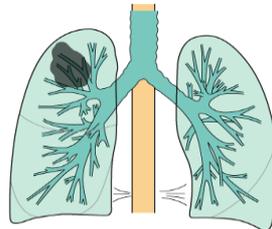
**腺癌 (65%)**



鱗狀細胞癌(20%)



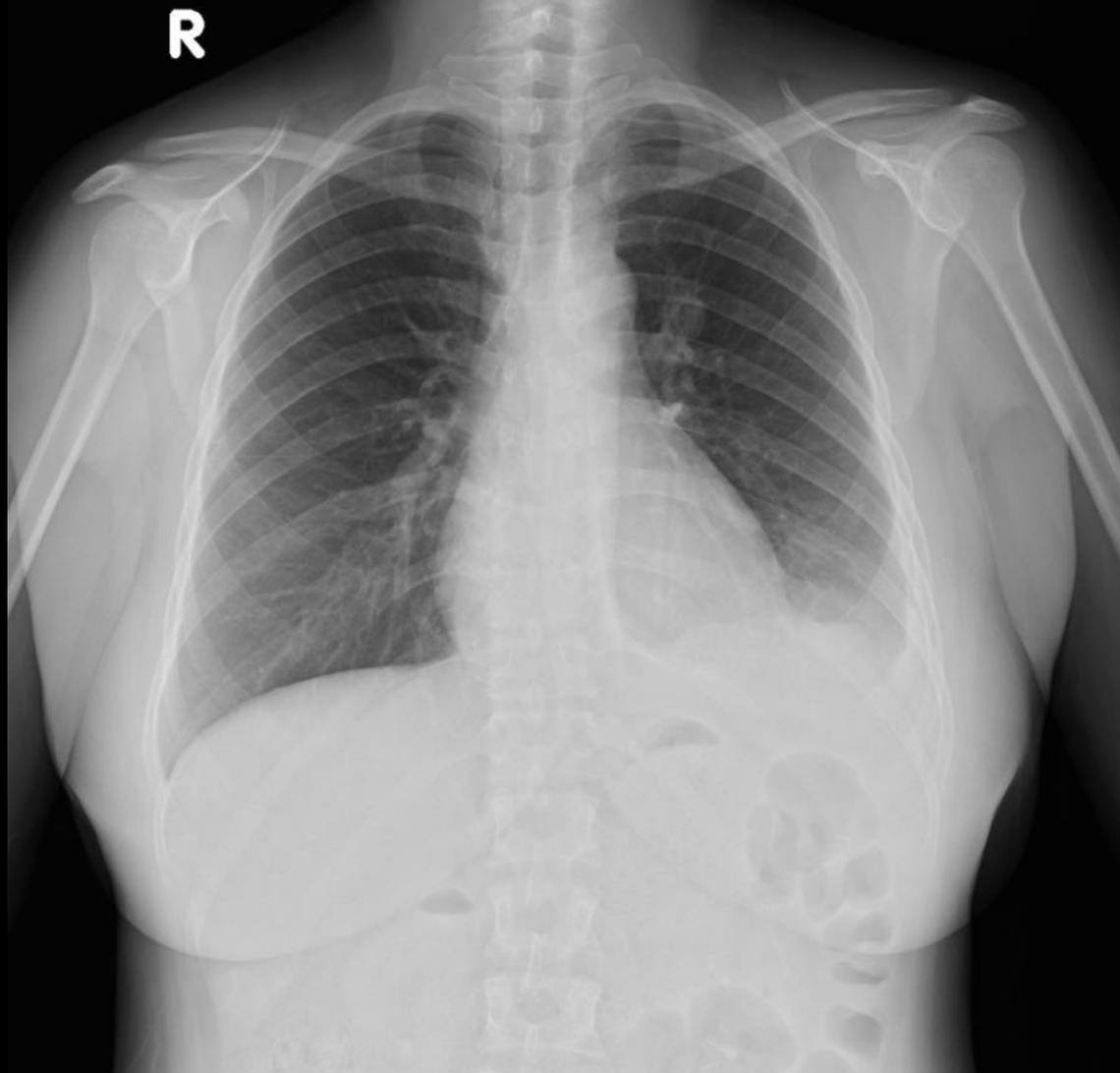
小細胞肺癌(10%)



大細胞癌(5%)

**肺癌是怎麼發現的？**

R



45歲李小姐

健檢胸部X光  
異常 胸腔科門  
診求助

45歲李小姐



健檢胸部X光  
異常 胸腔科門  
診求助

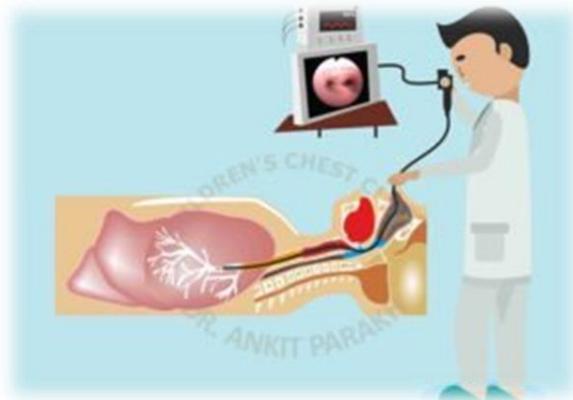
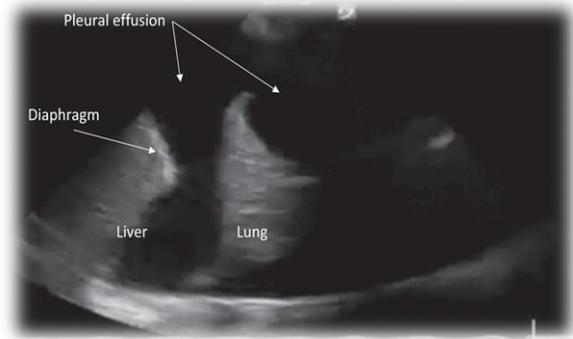
# 45歲李小姐



**看到癌細胞才確定是肺癌!**

# 看到癌細胞才確定是肺癌!

- 胸部超音波胸水抽吸
- 胸部超音波導引下肺組織切片
- 電腦斷層導引下肺組織切片
- 支氣管內視鏡+/-超音波定位肺組織切片
- 支氣管內視鏡縱膈腔超音波與淋巴結細針抽吸
- 縱膈腔鏡
- 影像胸腔鏡手術(VATS)

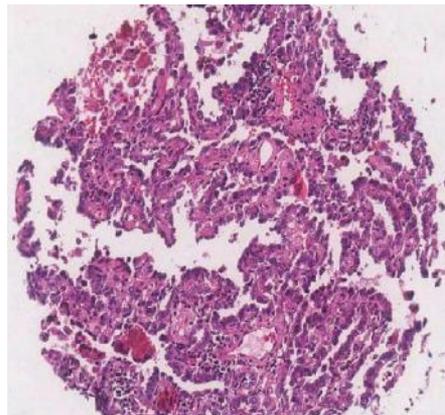


# 肺癌細胞型態大不同



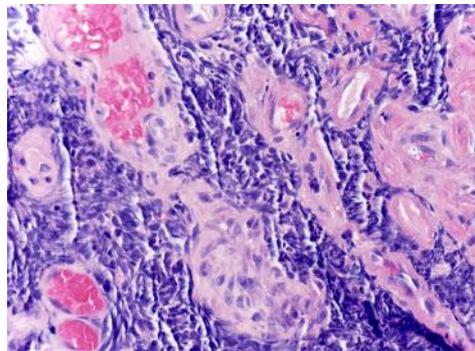
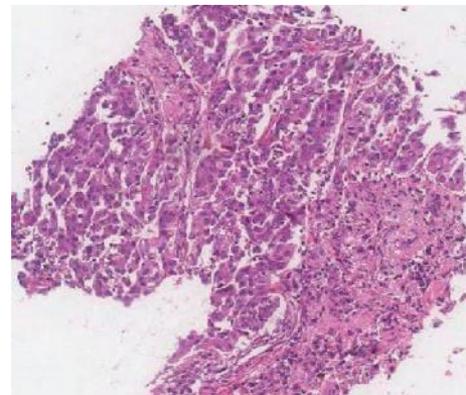
Whithaus et al, *Arch Pathol Lab Med*, 2012

# 肺癌細胞型態大不同



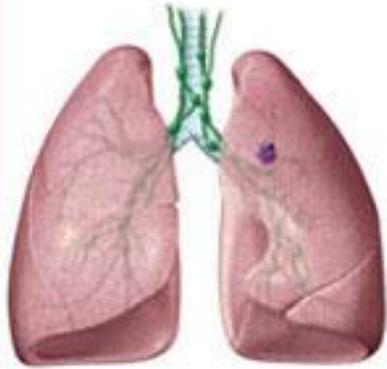
**肺腺癌  
( 65% )**

**鱗狀細胞肺癌  
( 65% )**

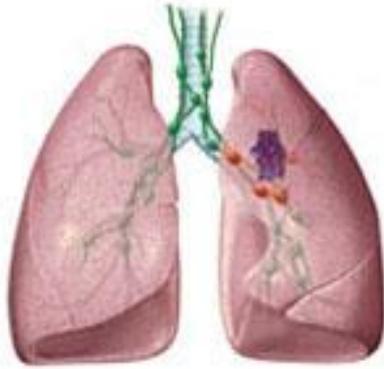


**小細胞肺癌  
( 10% )**

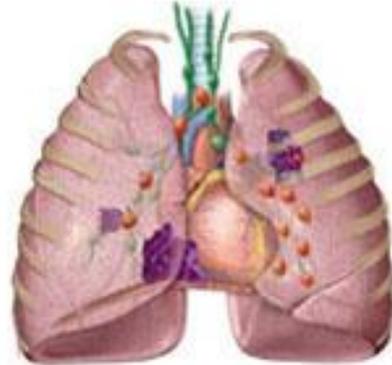
# 肺癌分期決定治療方向



**第一期**  
早期疾病



**第二期**  
淋巴轉移



**第三期**  
局部侵犯



**第四期**  
遠端轉移

R

已是肺癌第四期

45歲李小姐

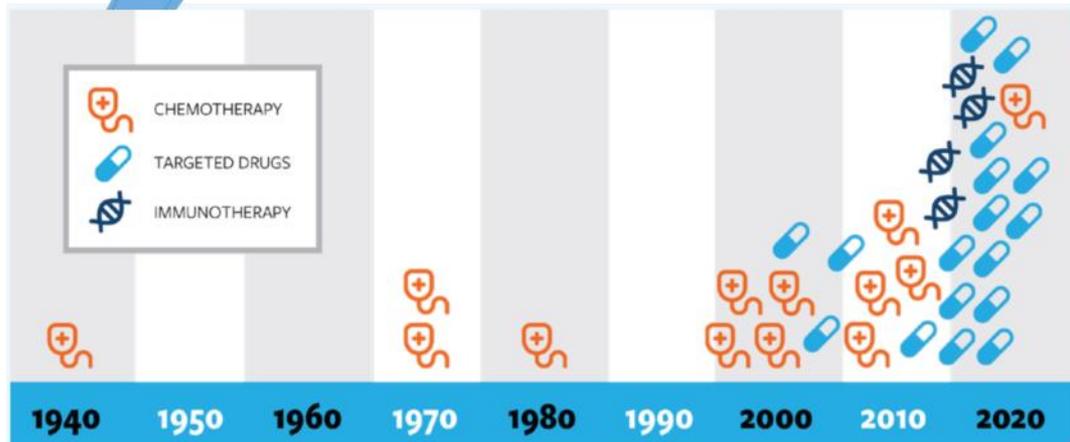
健檢胸部X光  
異常 胸腔科門  
診求助

**李小姐是不是肺癌末期？**



# 肺癌治療進展快速

## 找出驅動基因 精準打擊

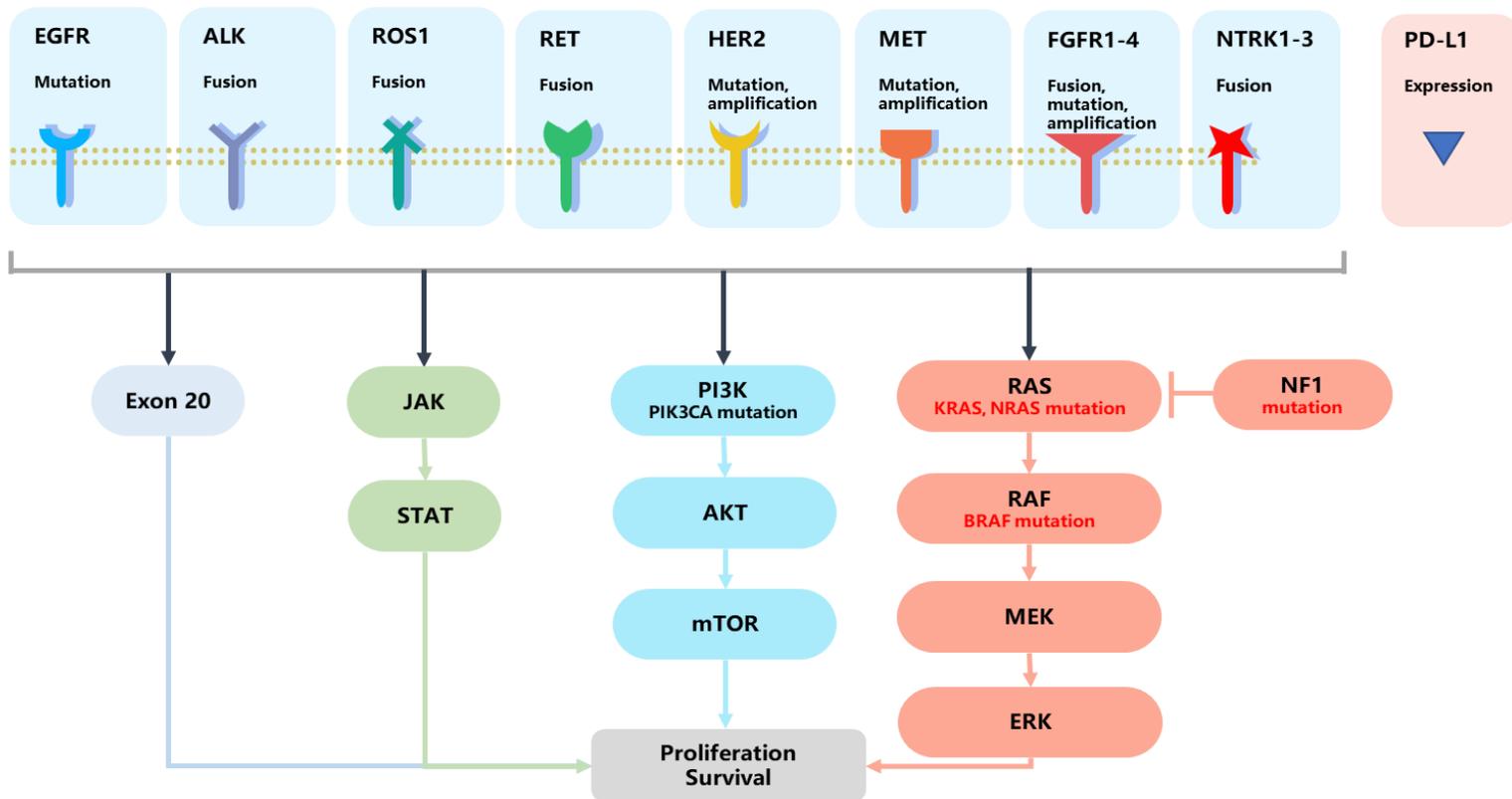


找出致癌  
驅動基因

基因檢測  
精準治療

# 晚期非小細胞肺癌

# 標靶藥物新進展



# 肺腺癌與相關突變基因<sup>4,5,6</sup>

目前已知的非小細胞肺腺癌突變基因

**ROS1**

(原癌基因受體酪氨酸激酶)

占約 1%

**ALK**

(間變性淋巴瘤激酶)

占約 3.6%

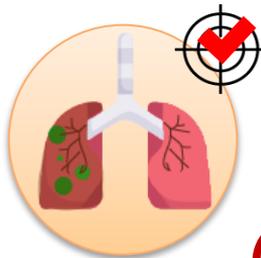
其他

台灣本土數據資料顯示

占約 55-60%

**EGFR**

(上皮細胞生長因子接受器)



**55%-60%**

如EGFR(+)

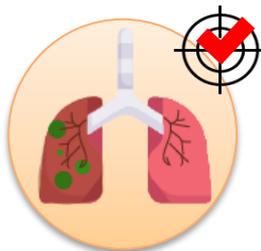
就可以使用標靶藥物

EGFR標靶藥物

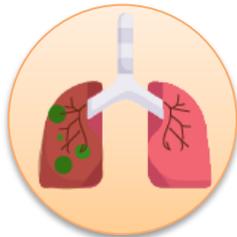
第一代 可逆標靶藥物 Gefitinib、Erlotinib

第二代 不可逆標靶藥物 Afatinib, Dacomitinib

第三代 不可逆標靶藥物 Osimertinib

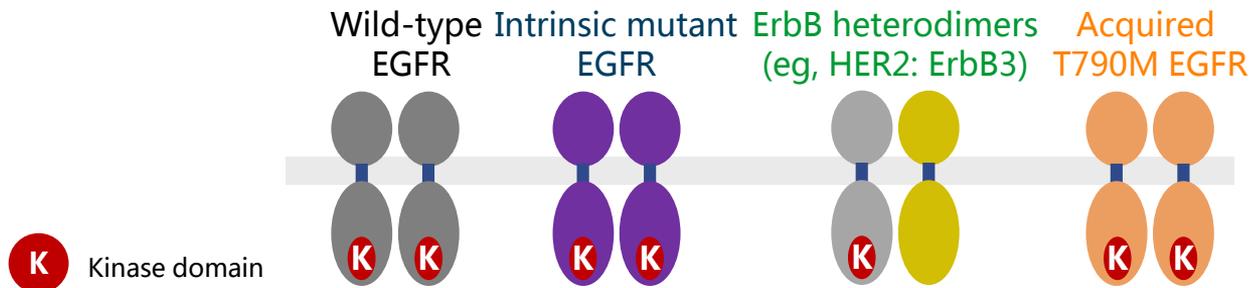


如ALK或ROS等稀少突變，  
要選擇特殊標靶藥物



如果沒有特定的致癌驅動  
基因突變，就不能接受標  
靶藥物治療

# EGFR 標靶藥物有哪些?



## 第一代標靶

**Gefitinib  
Erlotinib**

### Activity range

- 可逆 的抑制表皮生長因子受體 (EGFR)

## 第二代標靶

**Afatinib  
Dacomitinib**

### Activity range

- 不可逆 的抑制表皮生長因子受體與其他 ErbB 家族
- 抑制範圍廣且結合能力強

## 第三代標靶

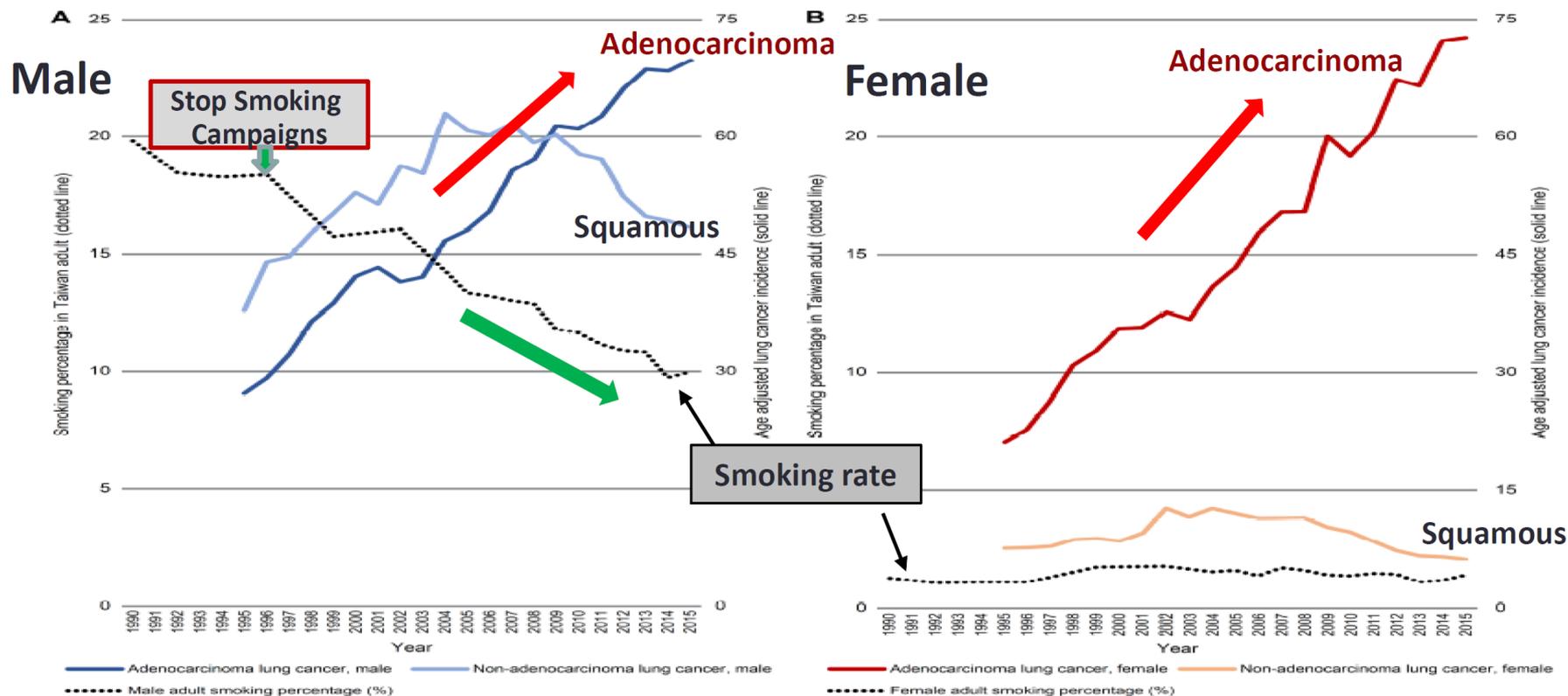
**Osimertinib**

### Activity range

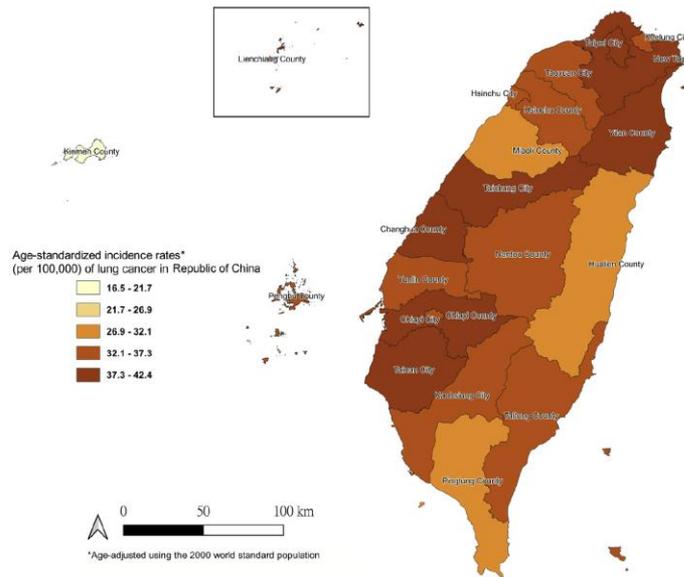
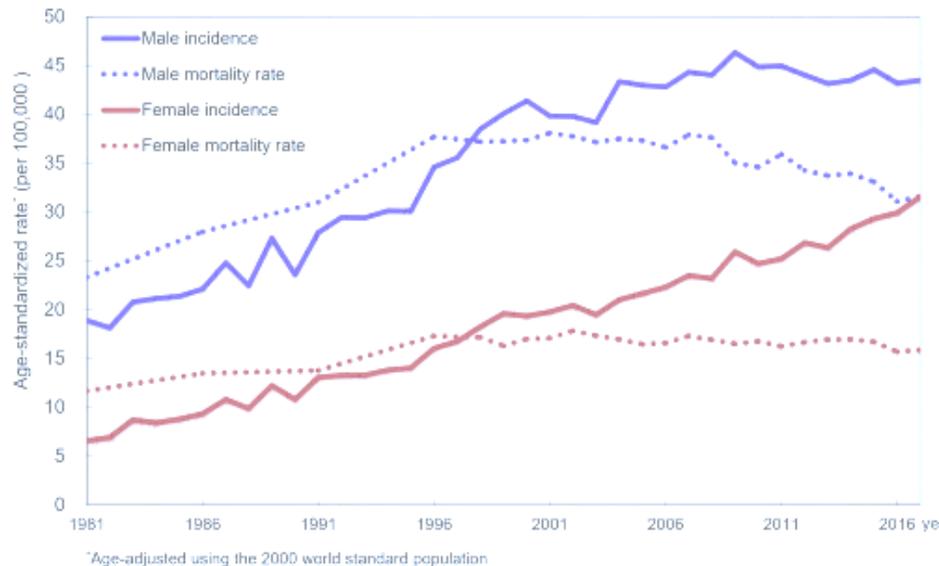
- 不可逆 的抑制表皮生長因子受體 (EGFR)
- 抑制 T790M突變專一性高

Drug	Metabolised by CYP Enzymes	Possible Drug-Drug Interactions
Erlotinib	Yes	Yes
Gefitinib	Yes	Yes
Afatinib	No	Limited
Dacomitinib	Yes	Yes
Osimertinib	Yes	Yes

# 台灣的肺腺癌個案逐年增加



# 台灣肺癌死亡率逐年趨緩

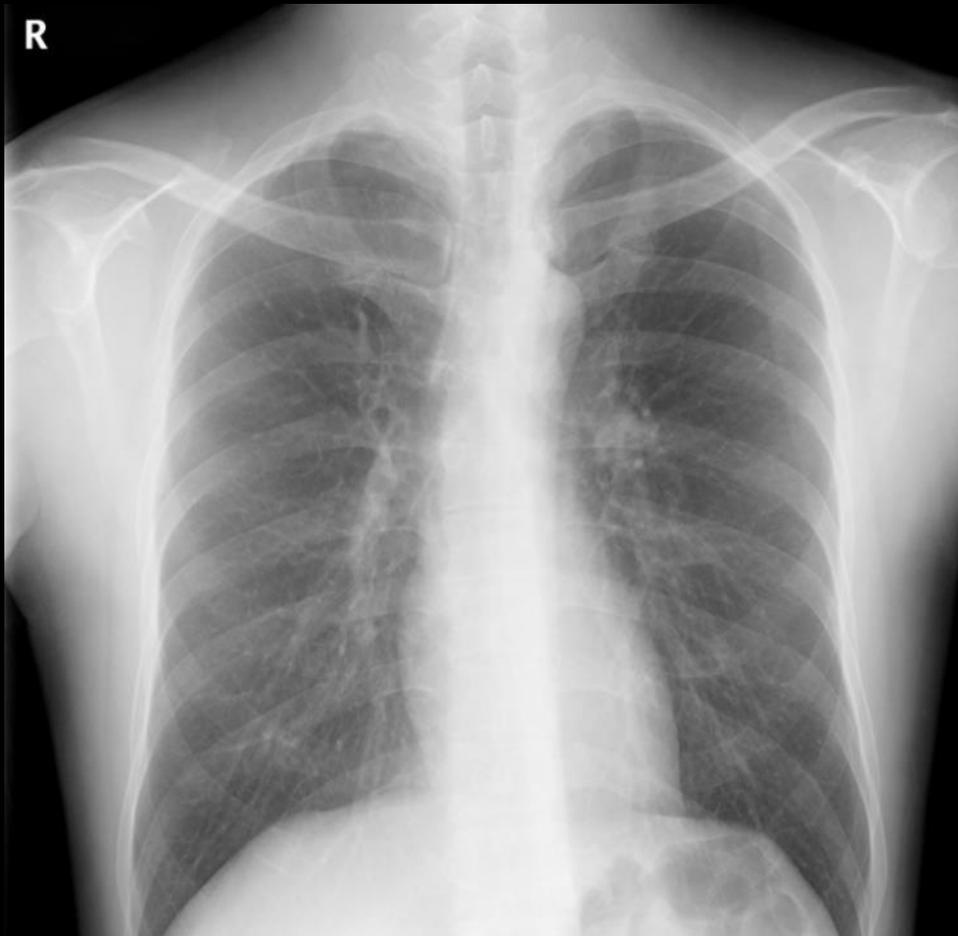


2012 – 2016年間 台灣肺癌五年存活率:  
第1期75.2%,第2期45.2%,第3期24%,第4期8%

將近**50%**肺癌新診斷個案從未吸菸

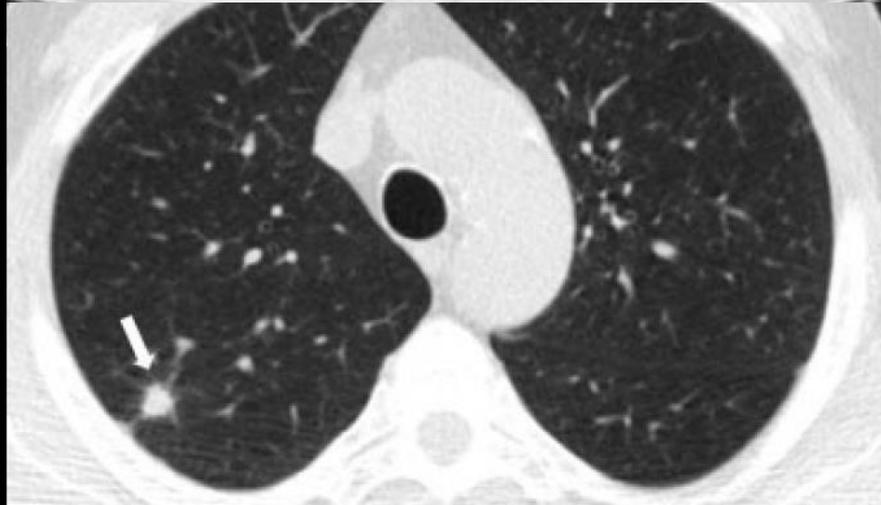
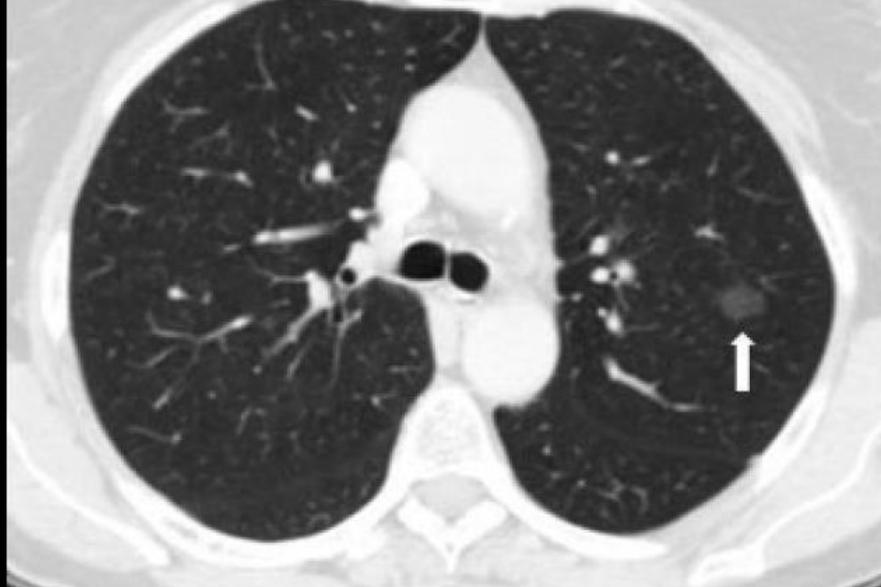
**照胸部X光可以偵測肺癌嗎？**

Chest X-ray 胸部X光

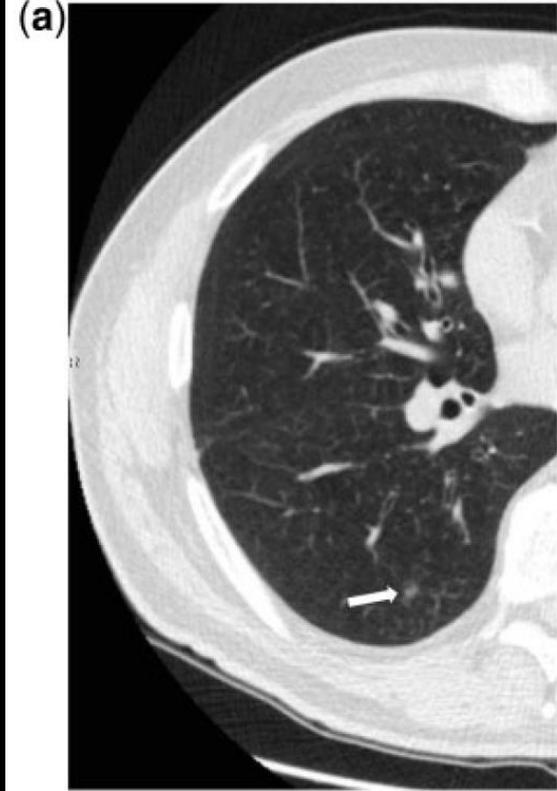


Effective Dose 輻射劑量: 0.1 mSv  
偵測肺結節率較低





毛玻璃樣結節  
(ground-glass nodule; GGN)  
部分實質性結節  
(part solid nodule)  
實質結節  
(solid nodule)



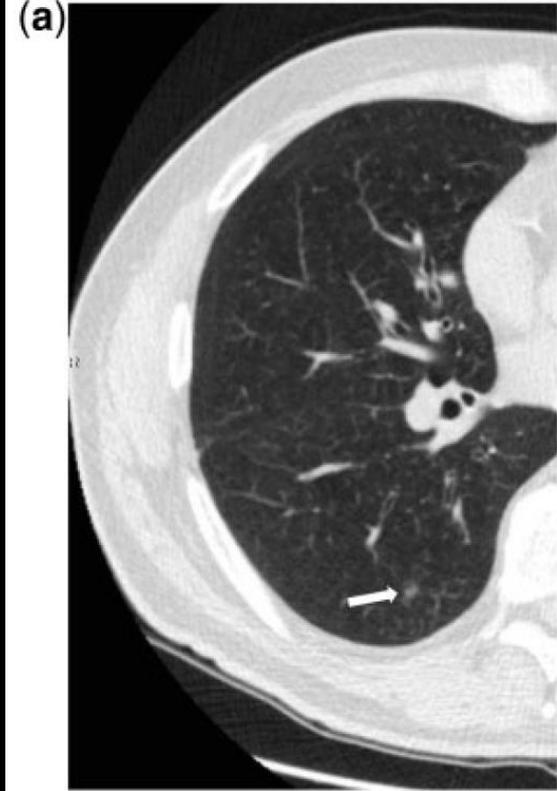
5.5mm in 2007



8.5mm in 2009



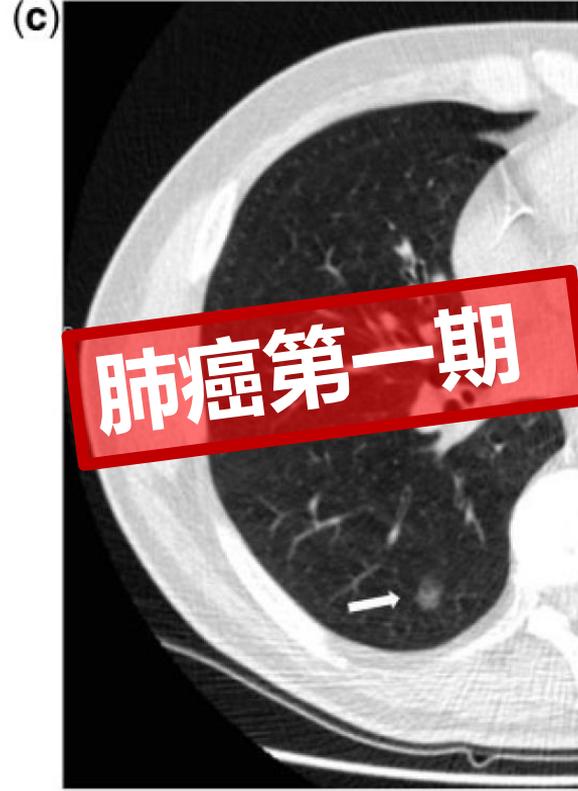
11mm in 2012



5.5mm in 2007



8.5mm in 2009



11mm in 2012

**什麼是低劑量電腦斷層？**

# 低劑量電腦斷層(Low dose CT)

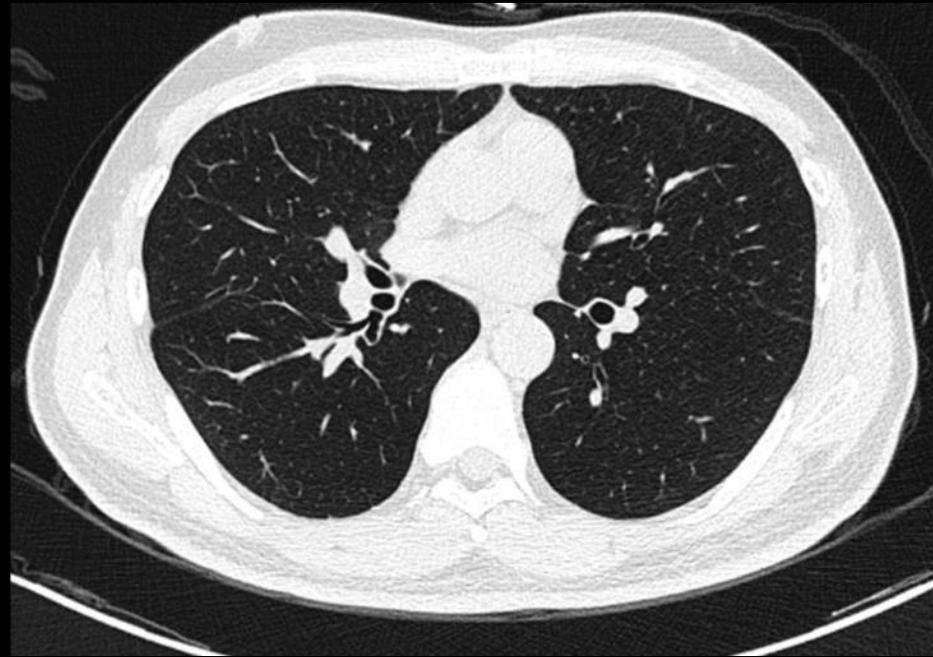
- 是胸部電腦斷層術檢查的一種，
- 使用影像重組技術，
- 以較低的輻射劑量仍能精準判讀肺部腫瘤，以達到篩檢目的。

低劑量電腦斷層 (LDCT)

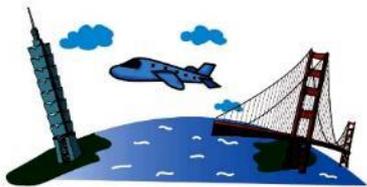


Effective Dose 輻射劑量: 0.3-1 mSv  
縱膈腔胸廓軟組織較不清楚  
不須顯影劑

標準肺部電腦斷層



Effective Dose 輻射劑量: 3-7 mSv  
縱膈腔胸廓清楚  
可注射顯影劑區分血管軟組織



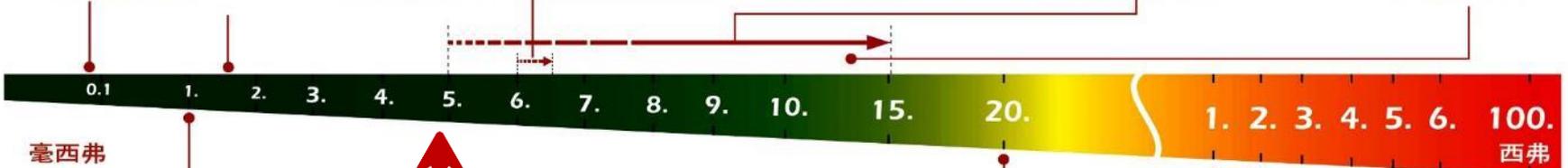
台北往返美國西岸一趟  
(0.09毫西弗)

台灣每人接受天然背景輻射劑量  
(1.6毫西弗/年)

廣東陽江高天然  
背景輻射地區  
(6~6.5毫西弗/年)

印度喀拉拉邦  
高天然背景輻射地區  
(5~15毫西弗/年)

每天抽30支香菸  
(13毫西弗/年)



毫西弗

一般民眾年劑量限值  
不含天然背景輻射及醫療  
(1毫西弗/年)

**一年輻射劑量  
小於  
5 mSv**

輻射工作人員年劑量限值  
(20毫西弗/年)

全身一次急性  
曝露1-2西弗：噁心、嘔吐

全身一次急性  
曝露>6西弗：死亡



資料來源: 行政院原子能委員會  
註: 1 西弗 = 1000毫西弗

# *The* NEW ENGLAND JOURNAL *of* MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

AUGUST 4, 2011

VOL. 365 NO. 5

## Reduced Lung-Cancer Mortality with Low-Dose Computed Tomographic Screening

The National Lung Screening Trial Research Team\*

**美國國家肺癌篩檢  
NLST**

- 收案期間 2002-2004
- 55-74 歲
- 菸齡超過 30 包年 或 戒菸少於 15 年
- 總共 53,454 人
- 追蹤時間 6.5 年

NSLT, N Engl J Med 2011

第一年

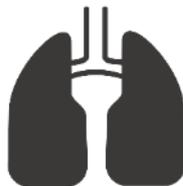
第二年

第三年

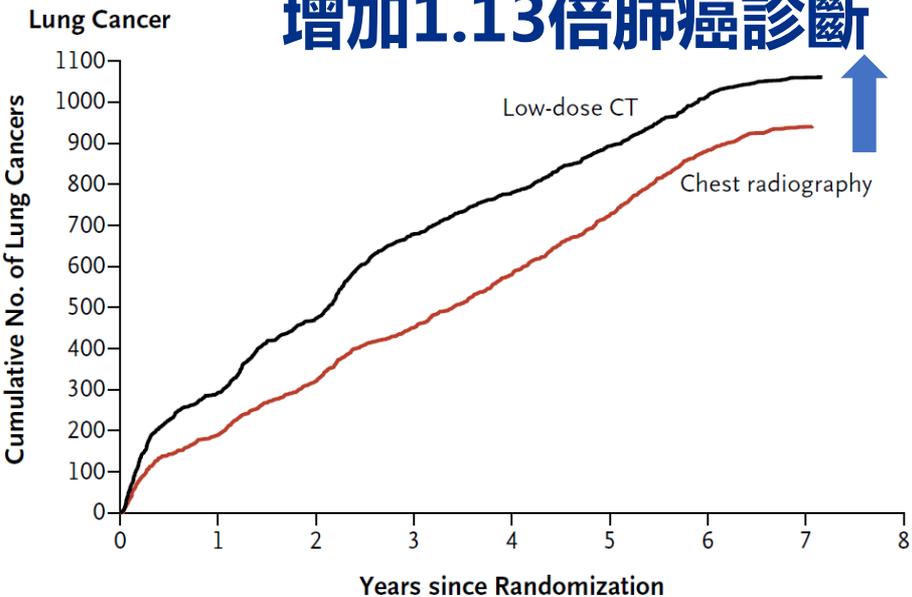
實驗組



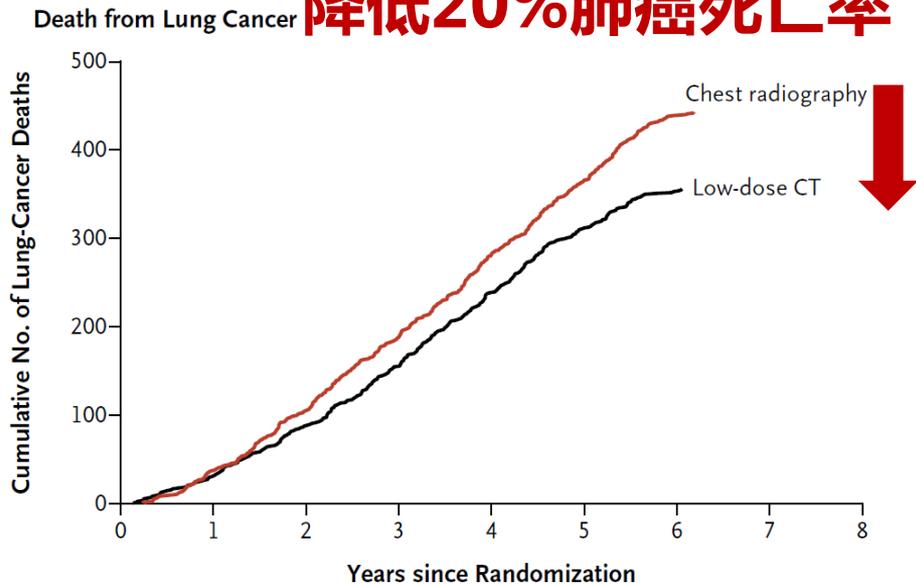
對照組



# 增加1.13倍肺癌診斷



# 降低20%肺癌死亡率



# The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

FEBRUARY 6, 2020

VOL. 382 NO. 6

## Reduced Lung-Cancer Mortality with Volume CT Screening in a Randomized Trial

- 收案期間 2003-2005
- 50-74 歲
- 菸齡超過 15 包年或 戒菸少於 10 年
- 總共 606,409 人
- 追蹤時間 10 年

**NELSON 荷蘭比利時**

Koning et al., N Engl J Med, 2020

第一年

第三年

第五.五年

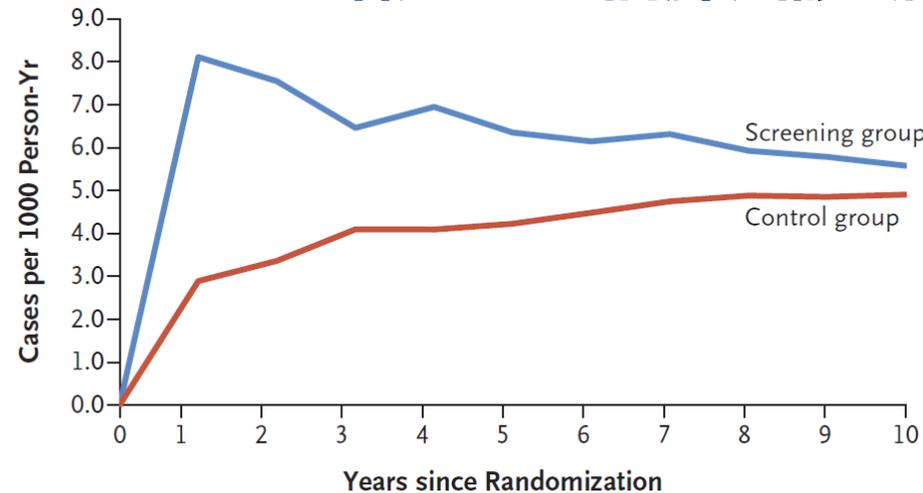
實驗組  
(N =  
6583)



對照組  
(N =  
6612)

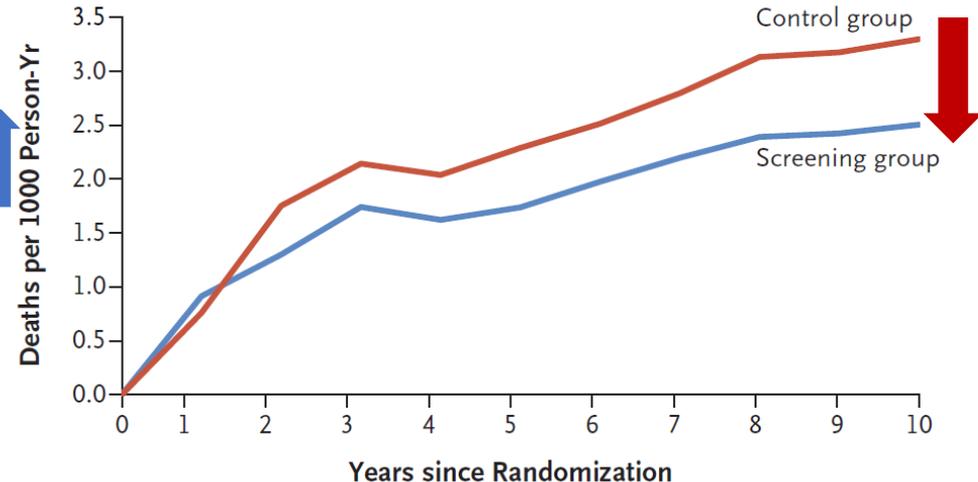
# 增加1.14倍肺癌診斷

Lung-Cancer Incidence



# 降低24%肺癌死亡率

Lung-Cancer Mortality



台灣有健保的  
低劑量電腦斷層嗎？

# LDCT肺癌篩檢7月1日起納入「5癌篩」 2族群及早預防

2022-06-29 12:45 聯合報／記者許政榆／台北即時報導

+ 肺癌



## 低劑量電腦斷層LDCT肺癌篩檢 2對象:

- **具肺癌家族史：50至74歲男性或45至74歲女性，且其父母、子女或兄弟姊妹經診斷為肺癌之民眾**
- **重度吸菸史：50至74歲吸菸史達30包-年以上，有意願戒菸或戒菸15年內之重度吸菸者**
- **符合任一肺癌高風險族群者，可洽詢此計畫辦理醫院預約檢查。**

胸腔內科主治醫師 鍾心珮





**肺癌治療有如馬拉松，需長期抗戰  
與醫師一起訂下每一步的治療目標。  
積極治療，擁抱最長存活期！**





# Paxlovid與肺癌用藥的交互作用處置建議



台灣肺癌學會  
Taiwan Lung Cancer Society

## 藥物使用建議

■ 禁用    ■ 暫停使用    ■ 繼續使用

標靶治療				
藥物	建議	Liverpool <sup>1</sup>	UHN/KHSC	Paxlovid 用藥說明書
Afatinib	繼續使用並監測藥物不良反應，如果接受 Paxlovid 治療的患者無法耐受，則將 Afatinib 每日劑量減少 10 mg。停用 Paxlovid 後，應恢復先前的 Afatinib 耐受劑量。	V	V	
Alectinib	繼續使用原劑量並監測藥物不良反應，藥物交互作用不太可能具有臨床相關性。	V	V	
Bevacizumab	繼續使用原劑量並監測藥物不良反應，沒有預期的藥物交互作用。		V	
Brigatinib	暫停使用，並在完成 Paxlovid 治療的 2 天後重新開始使用。如需同時使用，建議減少 50% 的劑量並監測藥物不良反應，在完成 Paxlovid 治療的 2 天後恢復先前的劑量。		V	
Capmatinib	繼續使用原劑量並監測藥物不良反應，藥物交互作用不太可能具有臨床相關性。		V	
Ceritinib	暫停使用，在最後一劑 Ceritinib 後 24 小時開始使用 Paxlovid，並在完成 Paxlovid 治療的 3 天後重新開始使用。如需同時使用，建議減少 33% 的劑量並監測藥物不良反應。	V	V	V
Crizotinib	暫停使用，並在完成 Paxlovid 治療的 2 天後重新開始使用。如需同時使用，建議減少 50% 的劑量並監測藥物不良反應，在完成 Paxlovid 治療的 2 天後恢復先前的劑量。		V	
Dabrafenib	禁忌藥物（過去 14 天內使用），不可使用 Paxlovid。使用其他替代的 COVID-19 治療藥物。		V	
Dacomitinib	繼續使用原劑量並監測藥物不良反應，沒有預期的藥物交互作用。		V	
Entrectinib	暫停使用，並在完成 Paxlovid 治療的 2 天後重新開始使用。如需同時使用，建議將劑量減少至每日 100 mg 並監測藥物不良反應。在完成 Paxlovid 治療的 2 天後恢復先前的劑量。		V	
Erlotinib	暫停使用，在最後一劑 Erlotinib 後 24 小時開始使用 Paxlovid，並在完成 Paxlovid 治療的 3 天後重新開始使用。如需同時使用，當產生藥物不良反應時，建議減少 50 mg 的劑量或暫停使用，在完成 Paxlovid 治療的 3 天後恢復先前的劑量。	V		
Gefitinib	暫停使用，並在完成 Paxlovid 治療的 2 天後重新開始使用。如需同時使用，應監測與 gefitinib 相關的藥物不良反應，必要時中斷治療或降低劑量。		V	
Larotrectinib	暫停使用，並在完成 Paxlovid 治療的 2 天後重新開始使用。如需同時使用，建議減少 50% 的劑量並監測藥物不良反應。在完成 Paxlovid 治療的 2 天後恢復先前的劑量。		V	
Lorlatinib <sup>2</sup>	禁忌藥物（過去 14 天內使用），不可使用 Paxlovid。使用其他替代的 COVID-19 治療藥物。		V	
Mobocertinib	暫停使用，並在完成 Paxlovid 治療的 2 天後重新開始使用。		V	

■ 禁用    ■ 暫停使用    ■ 繼續使用

藥物	建議	Liverpool <sup>1</sup>	UHN/KHSC	Paxlovid 用藥說明書
Osimertinib	繼續使用原劑量並監測藥物不良反應，藥物交互作用不太可能具有臨床相關性。	V	V	
Pralsetinib	暫停使用，並在完成 Paxlovid 治療的 2 天後重新開始使用。如需同時使用，建議監測藥物不良反應並使用下列方式降低劑量：如果每日使用 400 mg 或 300 mg，減至每日 200 mg；如果每日使用 200 mg，減至每日 100 mg。必要時中斷治療。在完成 Paxlovid 治療的 2 天後恢復先前的劑量。		V	
Selpercatinib	暫停使用，並在完成 Paxlovid 治療的 2 天後重新開始使用。如需同時使用，建議監測藥物不良反應並使用下列方式降低劑量：如果每日使用 120 mg 兩次，減至每日 40 mg 兩次；如果每日使用 160 mg 兩次，減至每日 80 mg 兩次。必要時中斷治療。在完成 Paxlovid 治療的 2 天後恢復先前的劑量。		V	
Sotorasib	禁忌藥物（過去 14 天內使用），不可使用 Paxlovid。使用其他替代的 COVID-19 治療藥物。	V	V	
Tepotinib	禁忌藥物，不可使用 Paxlovid。使用其他替代的 COVID-19 治療藥物。		V	
Trametinib	繼續使用原劑量並監測藥物不良反應，沒有預期的藥物交互作用。			

## 免疫療法

Atezolizumab <sup>3</sup>	暫停使用。沒有預期的藥物交互作用。	V		
---------------------------	-------------------	---	--	--

## 化學治療

Etoposide <sup>3</sup>	暫停使用，並在完成 Paxlovid 治療的 2 天後重新開始使用。如需同時使用，應監測與 Etoposide 相關的藥物不良反應，必要時中斷治療或降低劑量。		V	
Vincristine <sup>3</sup>	暫停使用，並在完成 Paxlovid 治療的 3 天後重新開始使用。如需同時使用，應密切監測血液與神經毒性。可能需要經驗性地減低劑量，特別是在以往經歷過或處於高毒性風險的患者中。	V	V	

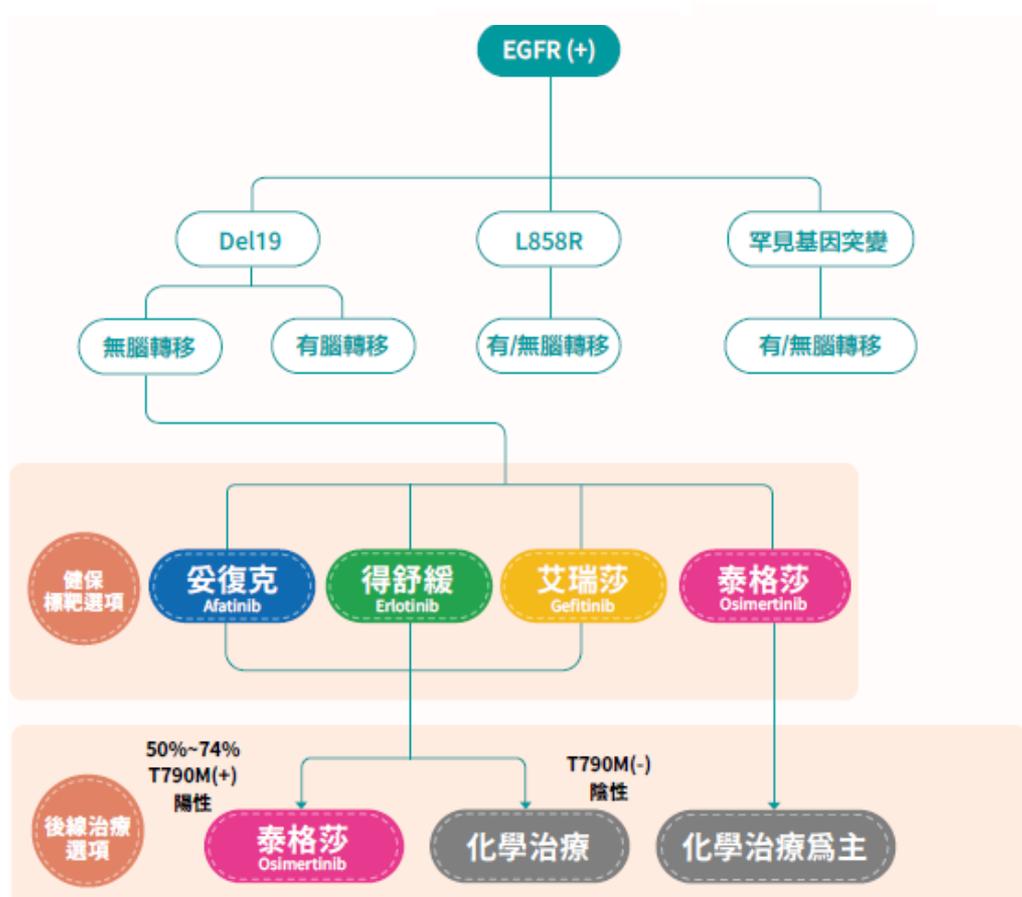
<sup>1</sup> UHN: University Health Network; KHSC: Kingston Health Sciences Centre

<sup>2</sup> Liverpool COVID-19 Drug Interaction Checker (<https://www.covid19-druginteractions.org/>)

<sup>3</sup> Lexicomp Drug Interaction: 避免 Lorlatinib 與 Paxlovid 同時使用，如需同時使用，建議監測藥物不良反應並使用下列方式降低劑量：如果每日使用 100 mg，減至每日 75 mg；如果每日使用 75 mg，減至每日 50 mg。必要時中斷治療。

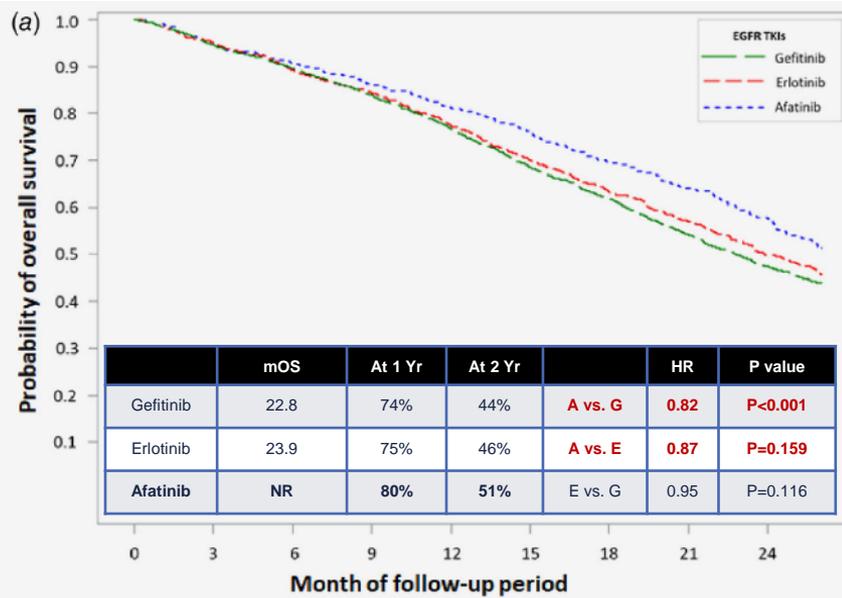
<sup>4</sup> 自取其他的訊息免/化學治療藥物尚缺乏專某文獻之明確藥物交互作用資訊。

# 健保藥物選項

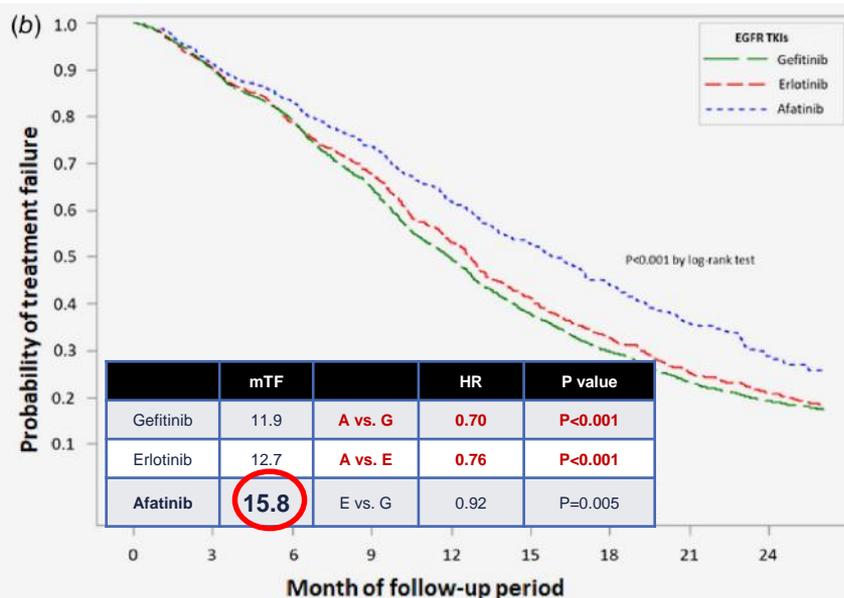


# 台灣最新健保資料庫分析: 相較於第一代標靶，第二代標靶可降低死亡率，並有效延長治療失敗時間

整體存活期



治療失敗時間



# 台北榮總最新臨床大數據分析:

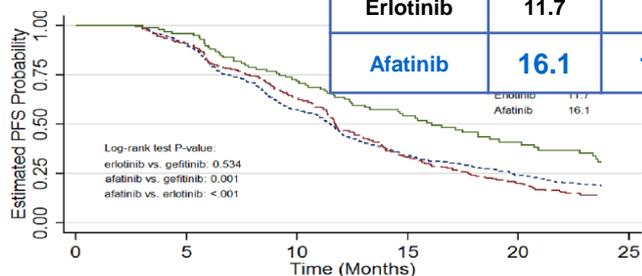
## 不論 Del19 or L858R, 第二代標靶療效顯著優於第一代標靶

mTF	All	Del19	L858R
Gefitinib	11.5	11.1	12.0
Erlotinib	11.7	11.9	11.4
<b>Afatinib</b>	<b>16.1</b>	<b>18.2</b>	<b>16.1</b>

### Risk factor analysis of treatment failure (Propensity score adjustment)

	Gefitinib & Erlotinib		Gefitinib & Afatinib		Erlotinib & Afatinib	
	aHR (95% CI)*	P-value	aHR (95% CI)*	P-value	aHR (95% CI)*	P-value
<b>TKIs</b>						
<b>Gefitinib</b>	Ref		Ref		-	
<b>Erlotinib</b>	0.88 (0.73-1.05)	0.152	-		Ref	
<b>Afatinib</b>	-		<b>0.54</b> (0.41-0.71)	<0.001	<b>0.62</b> (0.46-0.83)	<0.001

Treatment Failure-Free Survival (Total patients)



Number at risk	0	5	10	15	20	25
Gefitinib	534	483	306	177	121	0
Erlotinib	220	200	139	73	44	0
Afatinib	99	95	71	49	30	0

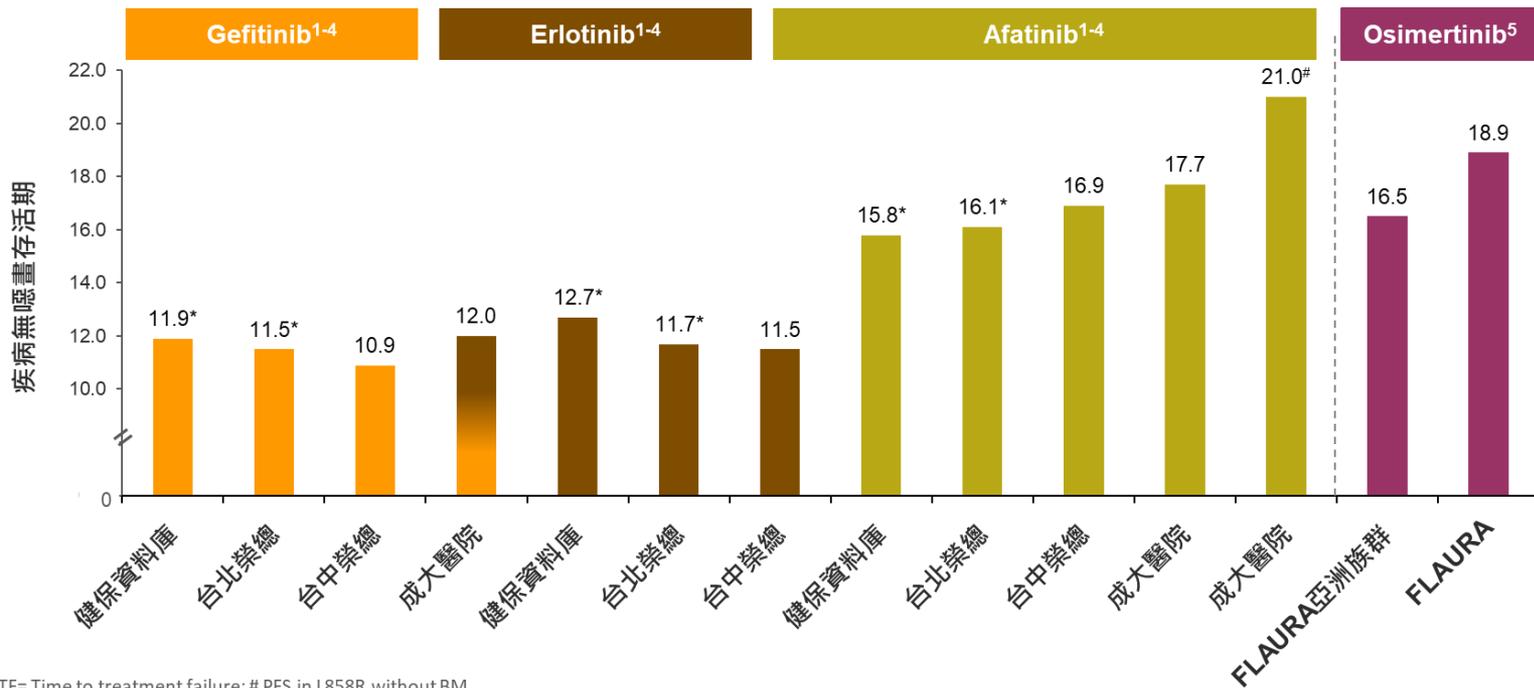
--- Gefitinib    --- Erlotinib  
 --- Afatinib

The study enrolled stage IIIb/IV NSCLC patients received more than 3 months TKI as first-line treatment between 2011-2016 (n=853)

**38%**  
TF risk reduction  
vs erlotinib

## EGFR 標靶藥物效果大不同

# 台灣真實世界數據顯示第二代標靶療效優於第一代

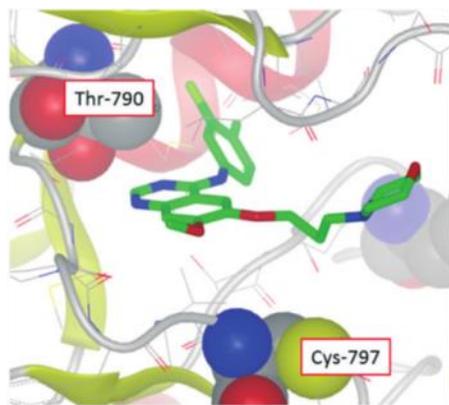


\*TTF= Time to treatment failure; # PFS in L858R without BM

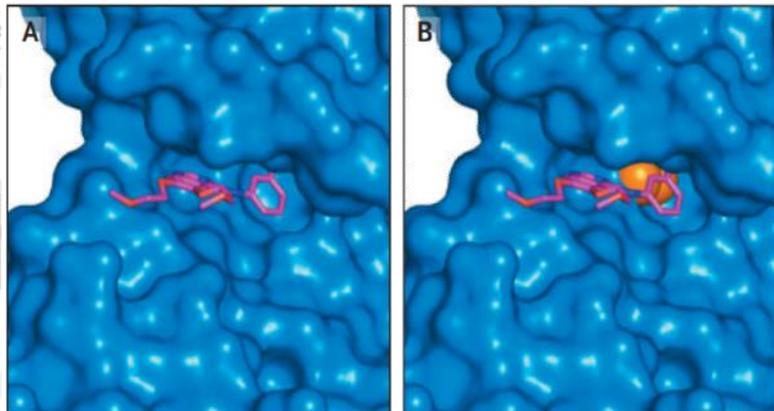
1. Int J Cancer. 2020 Aug 15;147(4):1107-1116. doi: 10.1002/ijc.32841.; 2. Sci Rep 10, 14965 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41598-020-71583-w>; 3. Sci Rep. 2021 Jun 8;11(1):12084. doi: 10.1038/s41598-021-91657-7; 4. Thorac Cancer. 2020 Dec 18. doi: 10.1111/1759-7714.13462. Online ahead of print. 5. Ramalingam SS, N Engl J Med 2020;382:41-50.

# 第三代標靶可克服T790M突變抗藥性

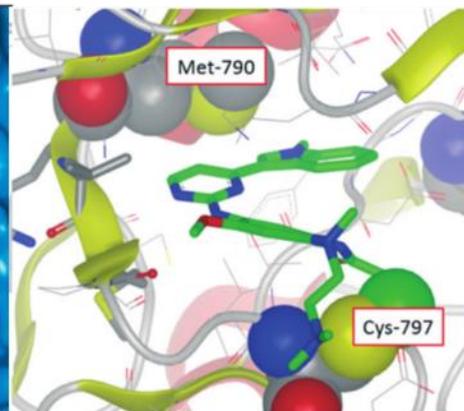
第一代標靶  
正常EGFR



第一代標靶  
EGFR T790M突變



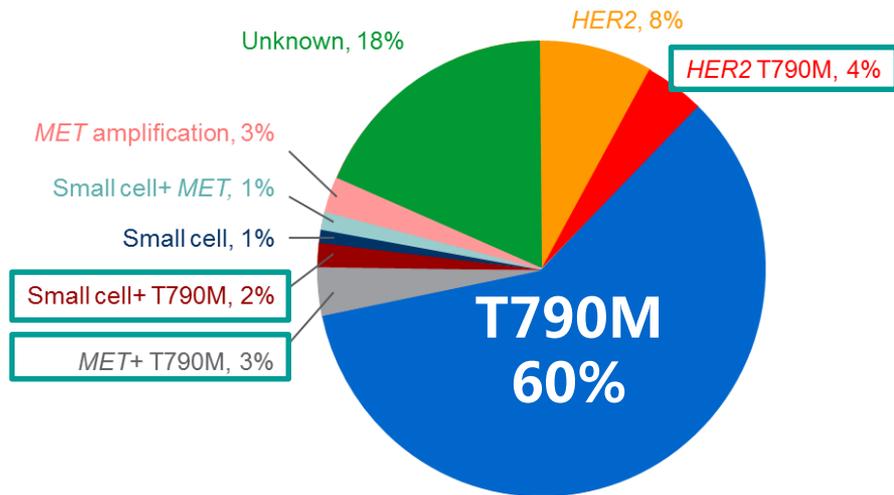
第三代標靶  
EGFR T790M突變



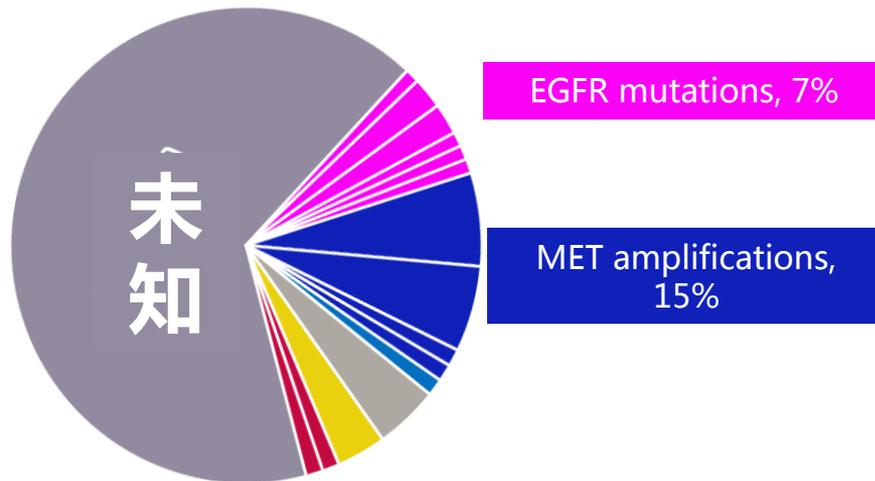
# EGFR標靶藥物抗藥性機轉大不同

## 第一、二代標靶藥物抗藥後主要為 T790M

第一、二代標靶抗藥機轉<sup>1</sup>



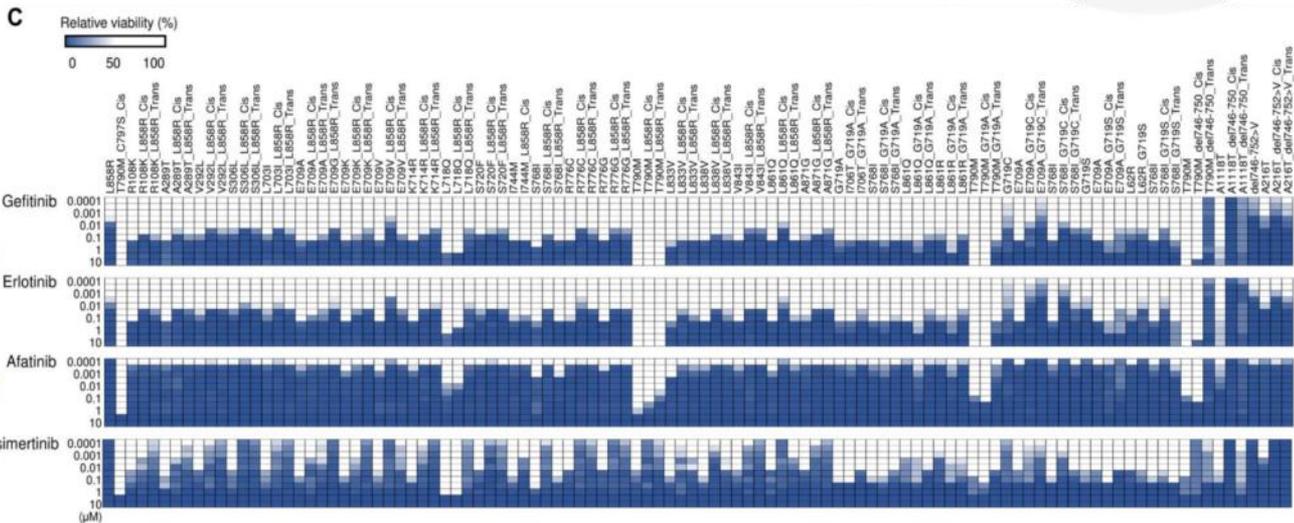
第三代標靶抗藥機轉<sup>1,2</sup>



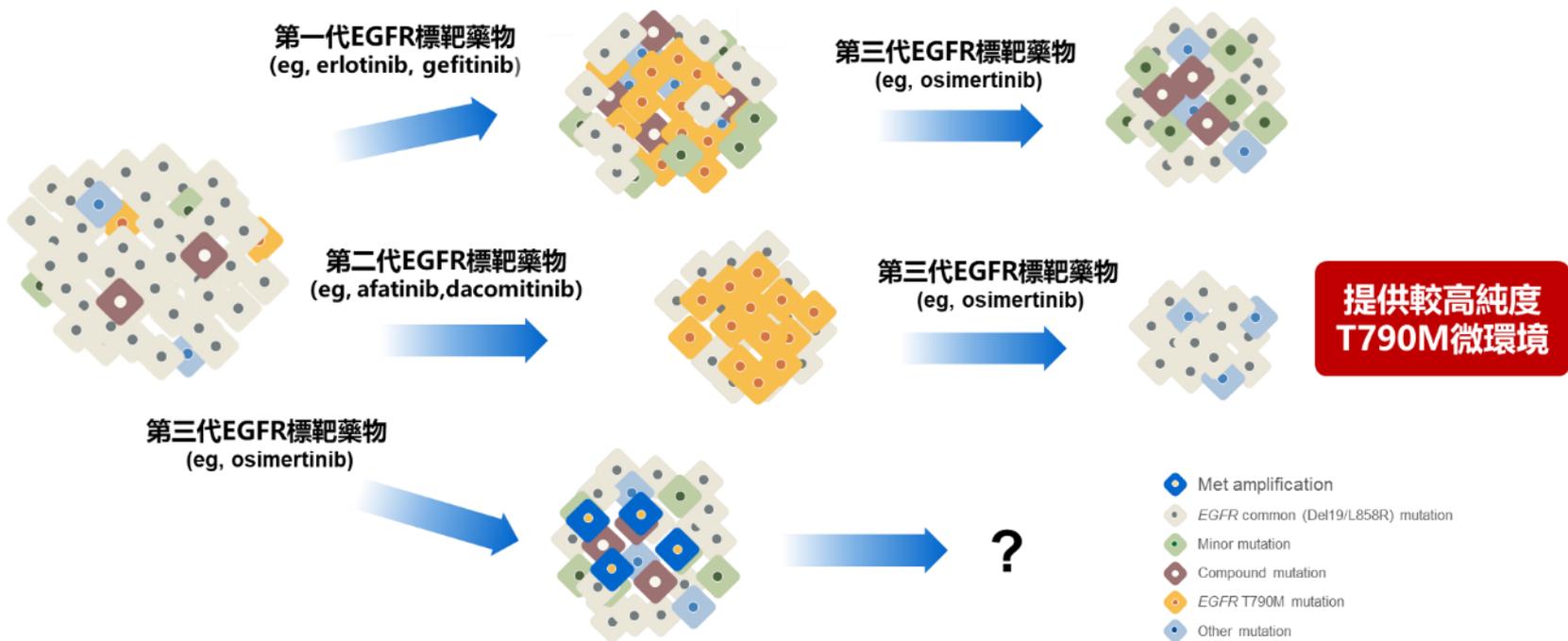
超前佈署！依據可能的抗藥結果決定標靶治療策略

# 第二代標靶藥物可抑制

## 較多 罕見 及 複合式 基因突變



# 抑制雜亂突變基因 延長標靶藥物療效

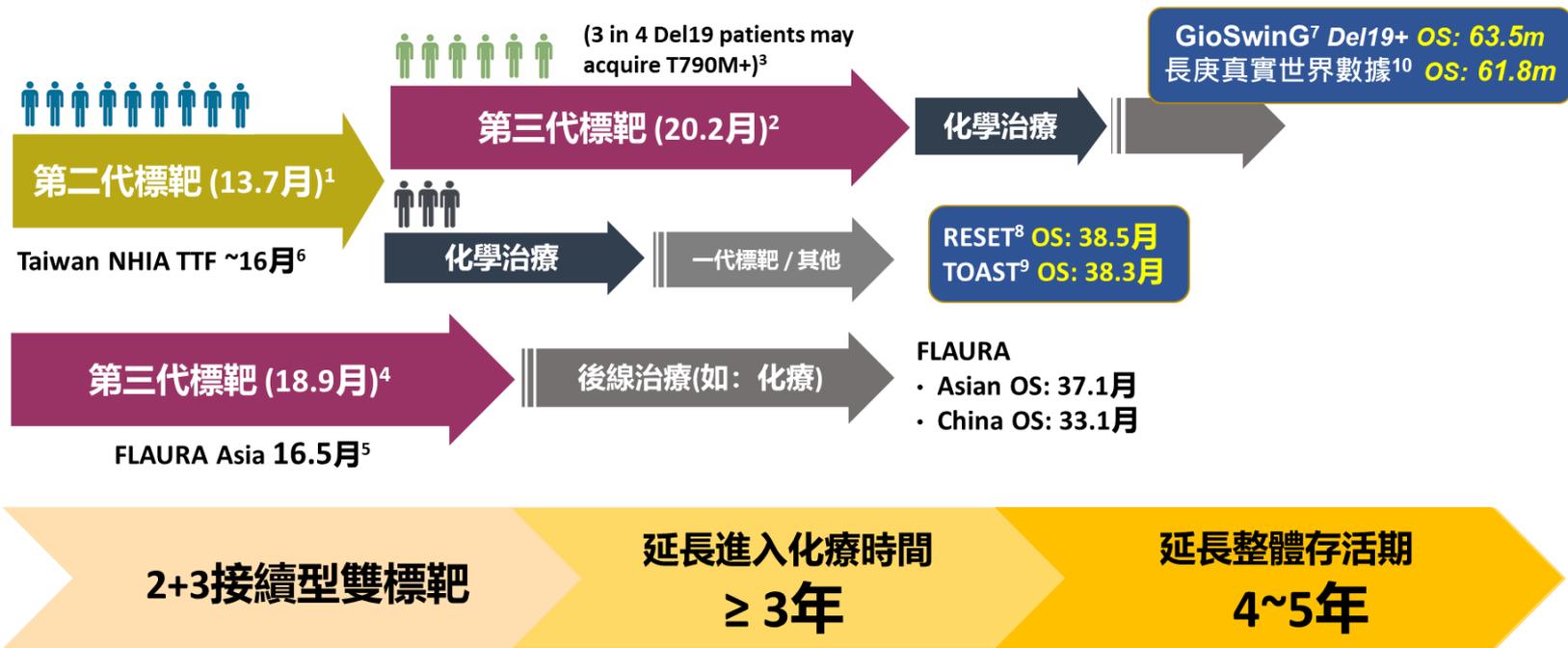


# EGFR標靶藥物比一比

	臨床試驗	對照組	病患族群	無疾病惡化存活期 PFS/TTF	腫瘤反應率 ORR	停藥比例
第二代標靶 Afatinib	Lux Lung 7 <sup>1</sup>	第一代標靶 Gefitinib	Del19+L858R	優於對照組	優於對照組	證實安全性 (6% vs 6%)
第二代標靶 Dacomitinib	ARCHER 1050 <sup>2</sup>	第一代標靶 Gefitinib	Del19+L858R 排除腦轉移	優於對照組	與對照組相當	10% vs 7%
第三代標靶 Osimertinib	FLAURA <sup>3</sup>	第一代標靶 Gefitinib & Erlotinib	Del19+L858R	優於對照組	與對照組相當	證實安全性 (10% vs 14%)

1. Corral et al. Ann Oncol. 2017;28(suppl 2):ii28; Corral J et al. ELCC 2017; #93PD; 2. Wu YL, et al. Lancet Oncol. 2017 Nov;18(11):1454-1466; 3. Ramalingam SS, N Engl J Med 2020;382:41-50.

# 以EGFR基因突變為例延長存活期關鍵



1. Hochmair M et al. Future Oncol. 2018 Oct. 19; doi:10.2217/fo-2018-0711; 2. Sequist LV et al, ESMO 2017, #1349P; 3. 2019 Journal of Thoracic Oncology, Volume 14, Issue 10, S835-S836; 4. N Engl J Med 2018; 378:113-125; 5. Yi-Long, Wu, et al. 2019 ESMO Asia; 6. Int J Cancer . 2020 Aug 15;147(4):1107-1116. doi: 10.1002/ijc.32841; 7. GioSwinG, 2021 TSPCCM poster; 8. Cancer Med. 2021 Sep;10(17):5809-5822.; 9. Jung et al. 2021 ASCO. Abstract 9053 10. 2022 Anticancer research (accepted, in preparation)