


肺癌—標靶治療多面睇



林寶如藥劑師
香港醫院藥劑師學會
藥物教育資源中心
副總監

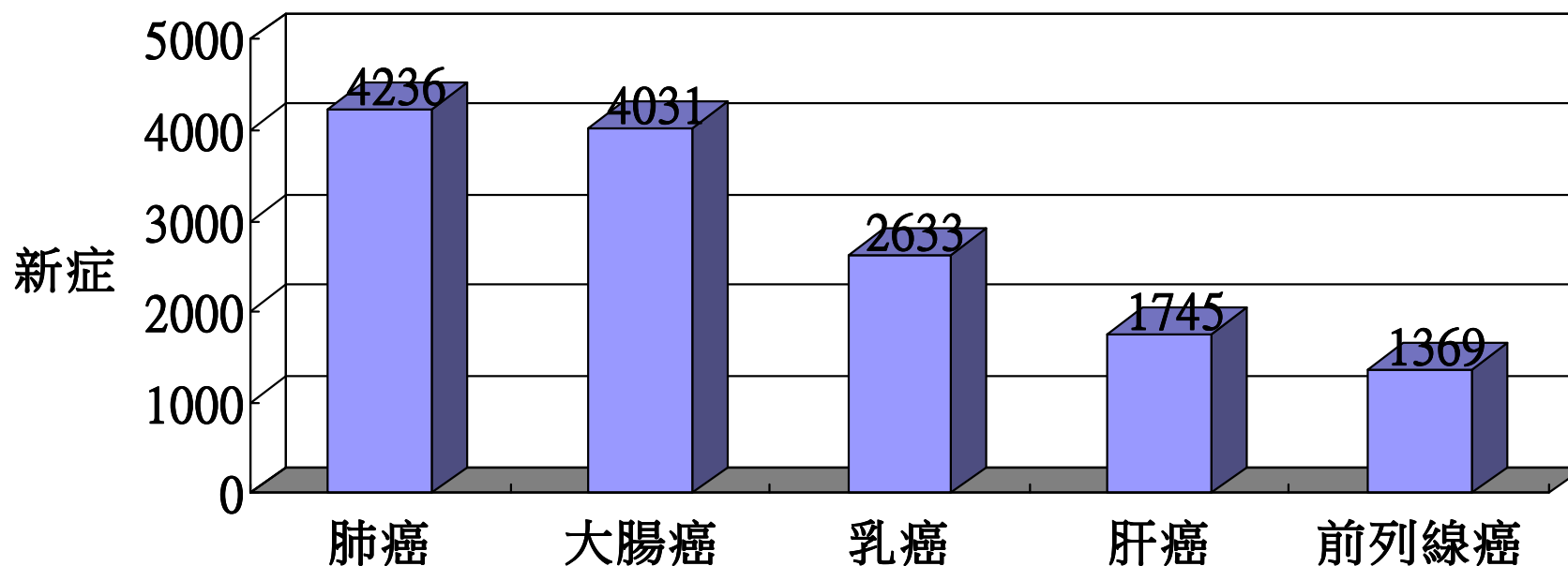


肺癌—標靶治療多面睇

- 認識肺癌
 - 肺癌的成因、病徵、存活率
- 腺性肺癌的治療
 - 化學治療 (化療)
 - 標靶藥物治療
- 肺癌的預防方法

認識肺癌

香港五大常見癌症 - 醫院管理局 2008 數據

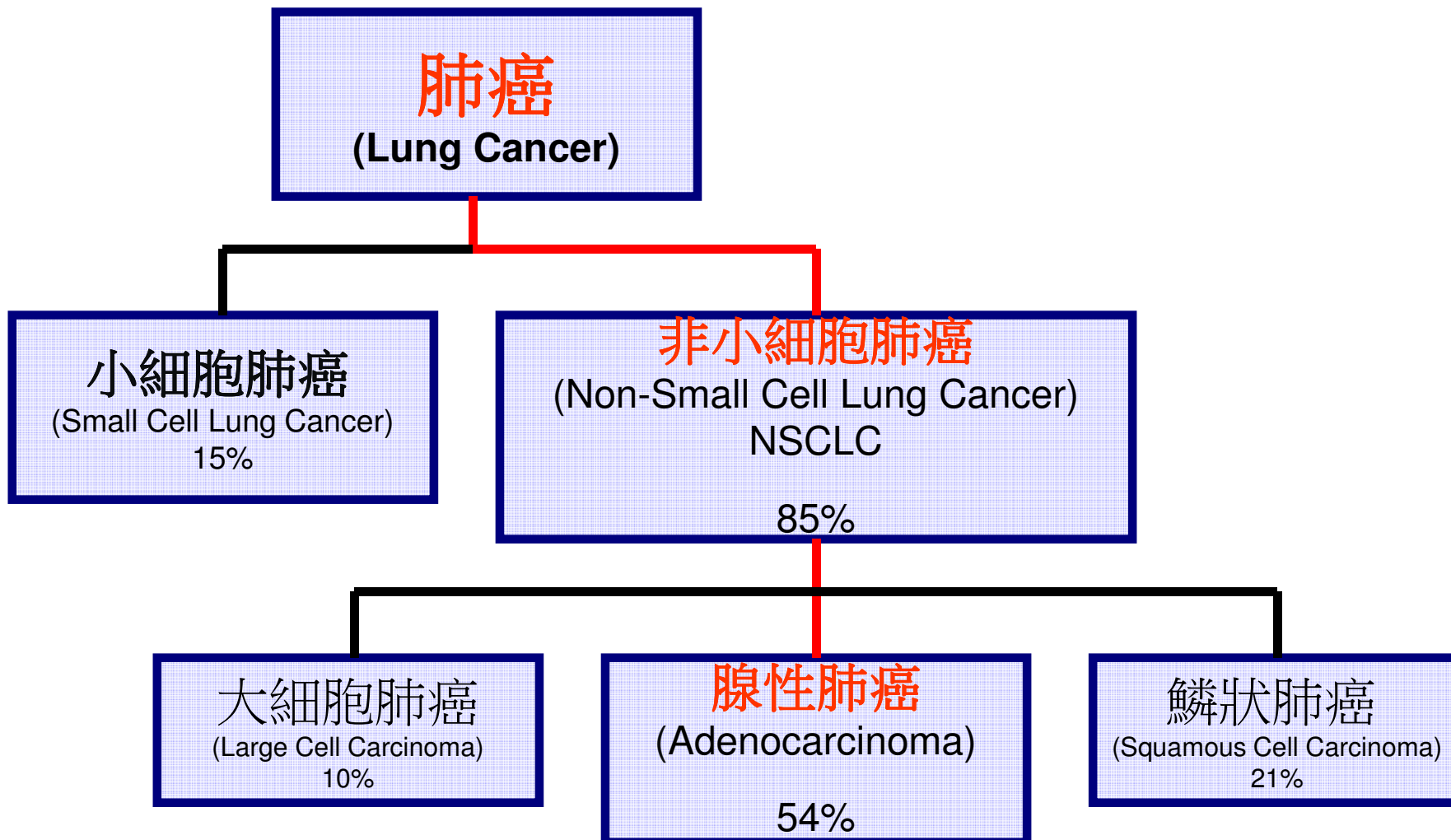


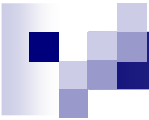


認識肺癌

- 本港癌症頭號殺手，發病率或死亡率均列首位
 - 每年約有逾 4000 人患上肺癌
 - 每年死亡人數達 3000 人
- 男女病患者的比例：2:1

認識肺癌





肺癌的成因

- 吸入致癌物質 — 吸煙
 - 9 成肺癌個案與吸煙有關
 - 開始吸煙的年齡越輕，患病風險越大
- 吸入致癌物質 — 工業物料 (石棉)
- 年長
 - 40 歲以下人士較少患上肺癌，相反 50 歲人士患上肺癌的風險則大幅增加



肺癌的成因

但大多患上腺性肺癌的亞洲女性
是**非吸煙者**！

■ **基因突變**

- 出現 **EGFR** 基因突變個案病發率佔整體肺癌個案多達 **5 成**
- 亞洲患者遠比歐美為高



肺癌的病徵

- 大多早期肺癌**沒有明顯病徵**
 - 持續咳嗽
 - 呼吸短促
 - 痰中帶血絲
 - 胸痛：咳嗽或深呼吸時，胸口隱隱作痛或突然劇痛
 - 食慾不振和體重下降

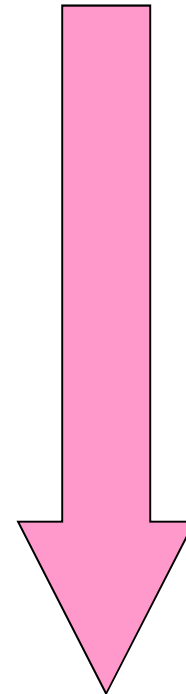
肺癌的存活率

■ 五年存活率 (5-year survival rates)

- 一期 Stage IA - 75%
- Stage IB - 55%
- 二期 Stage IIA - 50%
- Stage IIB - 40%
- 三期 Stage IIIA - 10-35%
- Stage IIIB - <5%
- 四期 Stage IV - <5%

早期

晚期





腺性肺癌的治療

- 選擇治療方法時會考慮的因素：
 - 年齡
 - 患得癌症的種類、大小
 - 癌細胞是否已經從肺部擴散
 - 一般健康情況
 - 體能狀況 ECOG Performance Status (PS 0-4 分)



體能狀況 ECOG PS

PS 0	無症狀
PS 1	完全步行，可以正常活動 有症狀，但對生活無影響
PS 2	躺在床上的時間 <50%
PS 3	躺在床上的時間 >50%
PS 4	長期完全臥床

腺性肺癌的治療

Stage IA/IB	外科手術
Stage IIA/IIB	外科手術 + 輔助的化學治療 (化療)
Stage IIIA	結合運用 - 外科手術 - 化學治療 (化療) / 標靶藥物治療 - 放射治療 (電療)
Stage IIIB	外科手術 (如適用) + 化學治療 (化療) / 標靶藥物治療
Stage IV	化學治療 (化療) / 標靶藥物治療

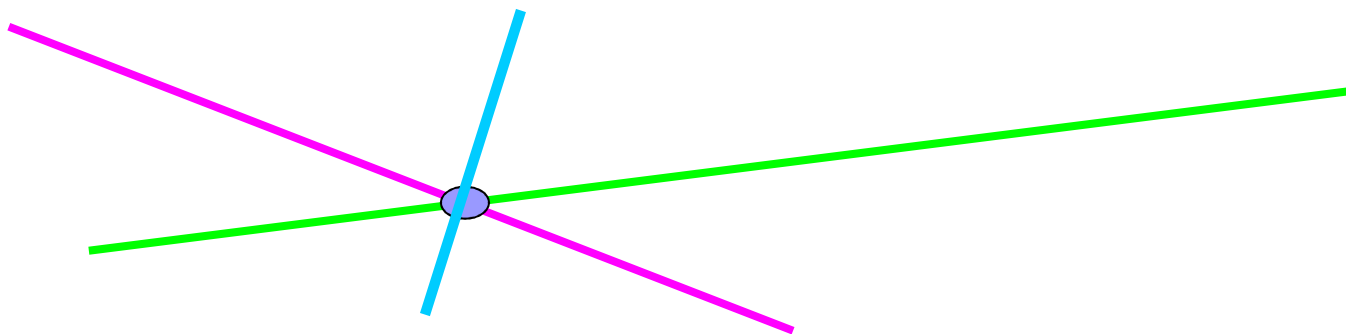
腺性肺癌的治療

■ 外科手術

- 切除腫瘤癌細胞

■ 放射治療 (電療)

- 利用高能量射線來治療癌症，在治療癌細胞的同時，盡量減低對正常細胞的傷害



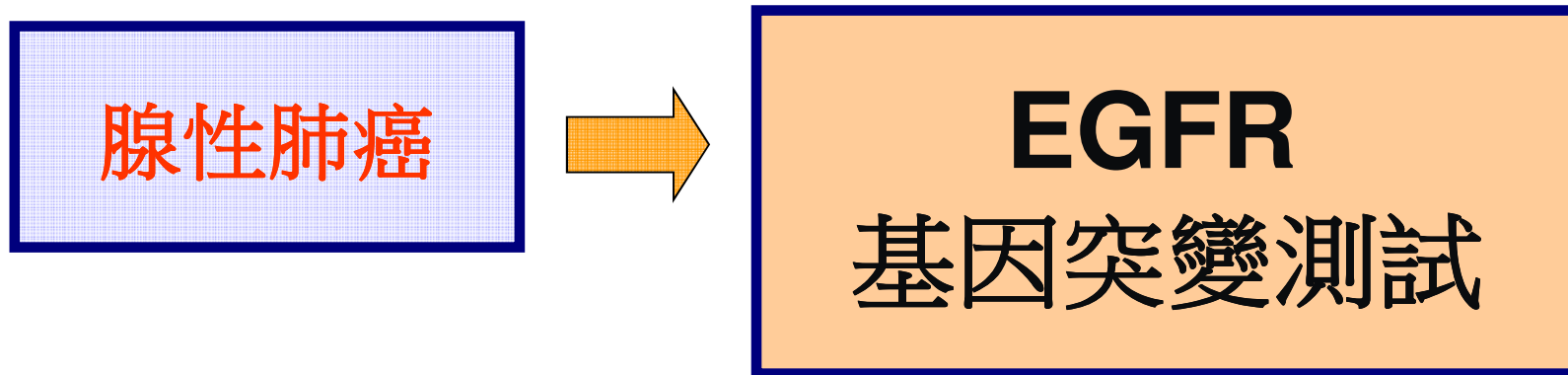


腺性肺癌的藥物治療

- 化學治療 (化療)
- 標靶藥物治療
- 兩者都是好方法，重點是如何選擇！

對症下藥

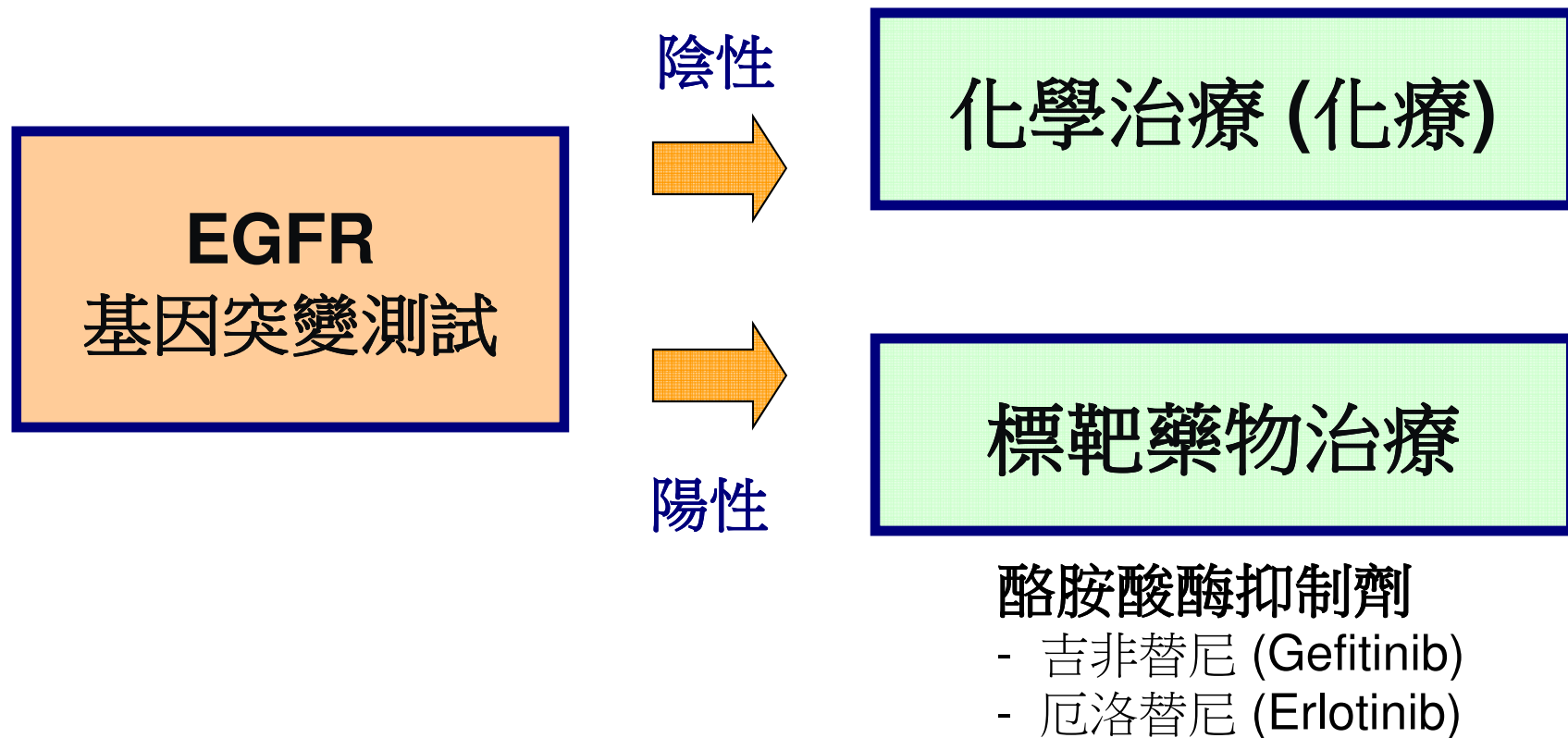
腺性肺癌的藥物治療



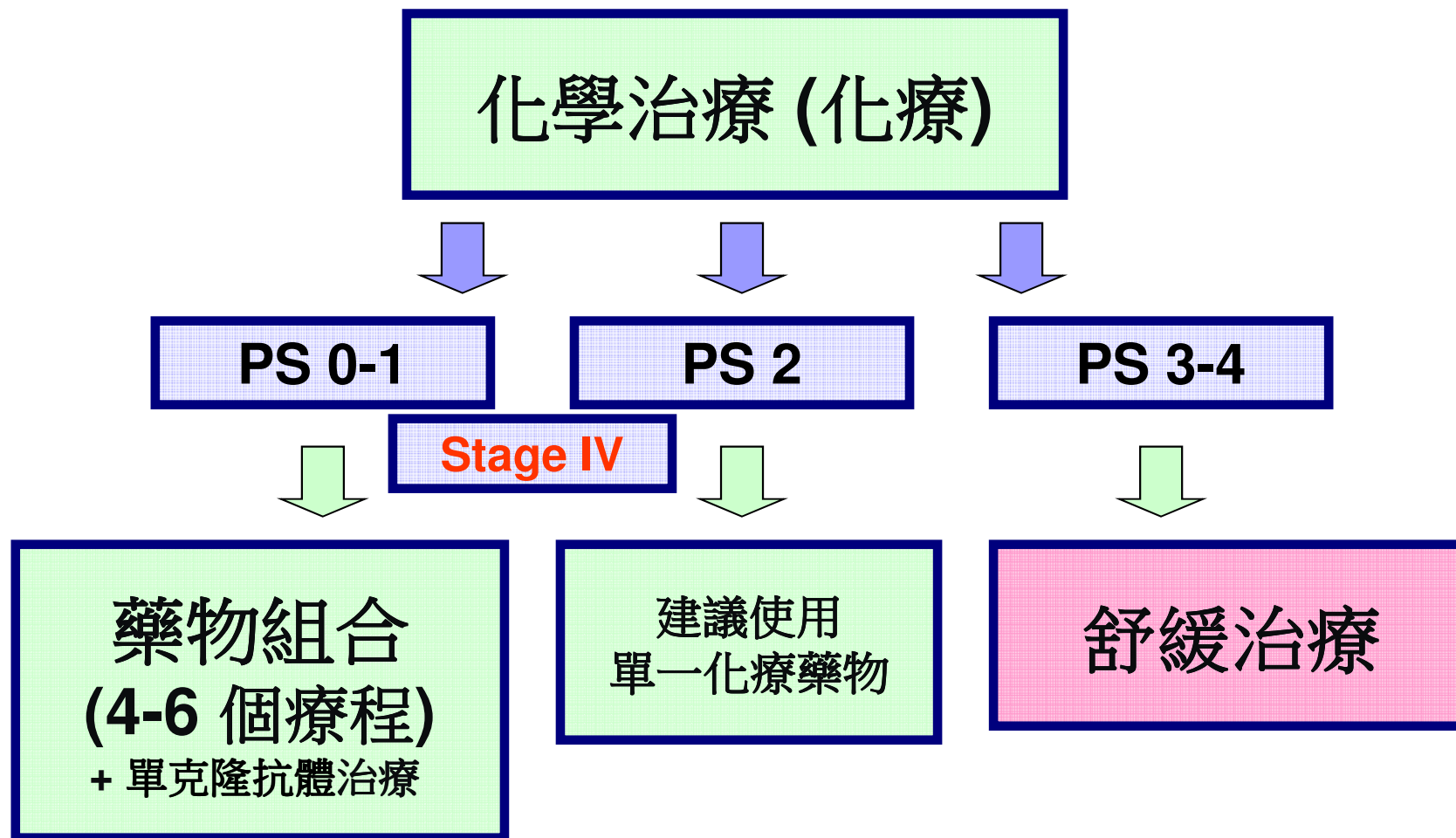
■ EGFR 基因突變測試

- 利用穿刺技術由患者體內直接抽取癌細胞組織，從中抽取 DNA 進行分析
- 分析結果顯示 EGFR 基因的序列及分存情況，從而得知基因是否出現突變

腺性肺癌的藥物治療



腺性肺癌的藥物治療



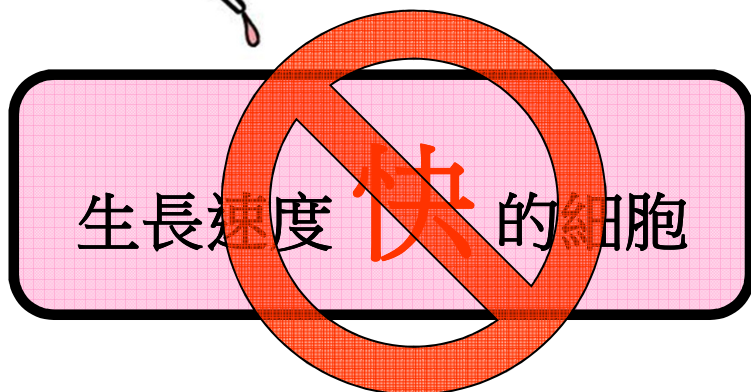


腺性肺癌的化學治療

- 利用藥物去殺死或停止癌細胞的生長
 - Cisplatin + Etoposide
 - Carboplatin + Etoposide
 - Docetaxol + Carboplatin
 - Carboplatin + Paclitaxel
 - Carboplatin + Gemcitabine
 - Pemetrexed
 - Vinorelbine
 - Docetaxol
- + 單克隆抗體 (**Monoclonal antibodies**)

化學治療的副作用

- 抑制癌細胞的同時，亦會傷害到正常細胞，所以化療的副作用亦較多



化學治療的副作用

- 脫髮



- 停藥後頭髮可再生



化學治療的副作用

■ 噁心、嘔吐

- 需使用止嘔藥物預防及治療
- 在化療前及期間服用數種止嘔藥物

■ 腹瀉、食慾不振

■ 口腔潰瘍

- 造成痛楚，影響患者進食
- 進而加劇體重及抵抗力下降
- 使用藥性漱口水舒緩口腔潰瘍情況



化學治療的副作用

- 疲倦
- 抵抗力下降、白血球減少及容易受感染
 - 患者可能出現高熱
 - 細菌感染
 - 真菌感染
 - 病毒感染



化學治療的副作用

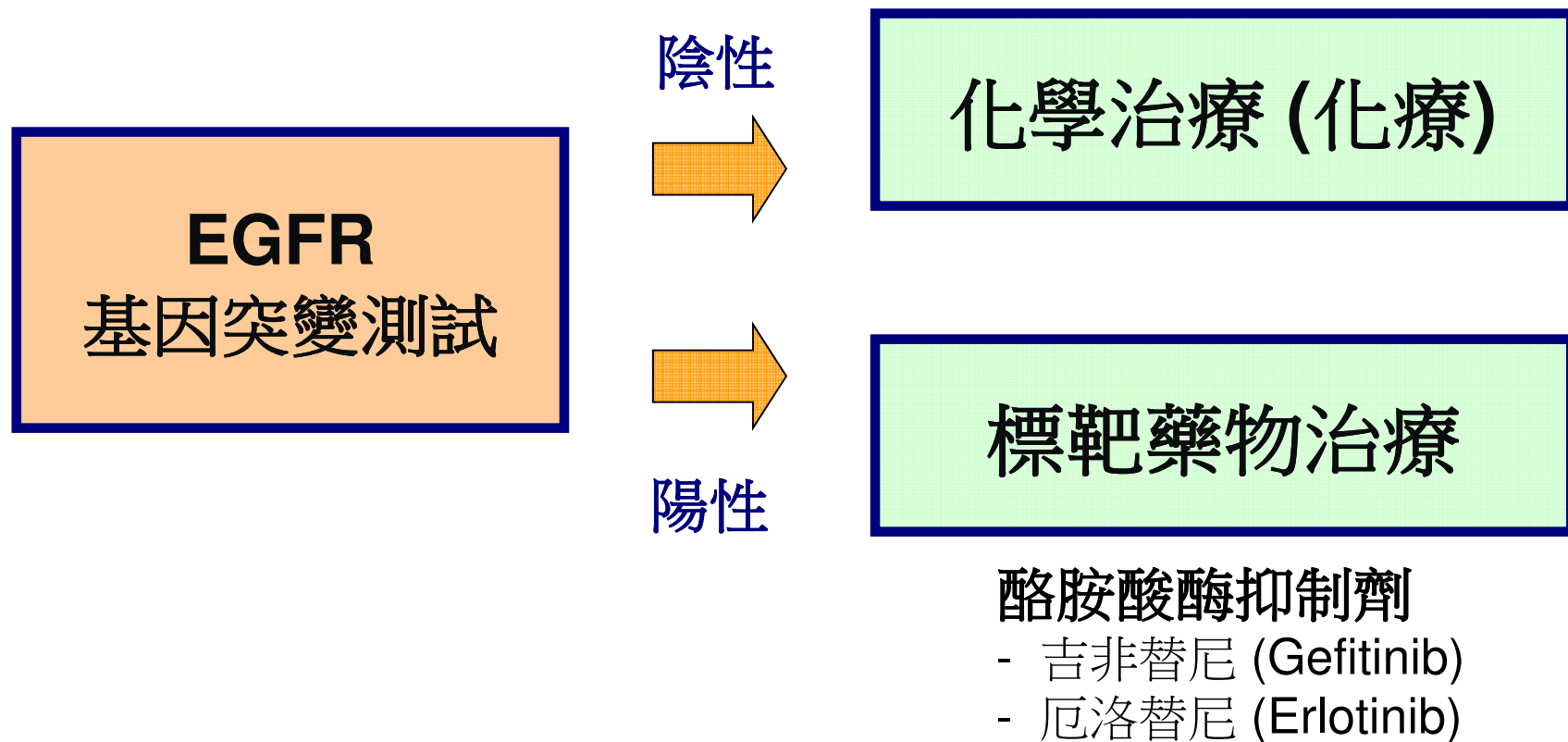
- 白血球下降及細菌 / 真菌 / 病毒感染時
 - 患者身體太虛弱，無法承受化療
 - 需要暫緩化療療程或減少藥物劑量，降低治療成效
- 患者進行化療期間經常進出醫院，並需要使用其他藥物來治理化療藥物副作用
 - 整體而言增加了醫療成本
 - 增加了患者的醫療開支的負擔



化學治療的副作用

- 化療藥物的副作用嚴重**影響患者生活質素**
 - 部份化療藥物的副作用可以藥物預防或舒緩
 - 患者所使用的**藥物數目很多**
 - 化療藥物
 - 治理化療藥物副作用的藥物
 - **需要倚賴家人照料**

腺性肺癌的藥物治療



腺性肺癌的標靶藥物治療

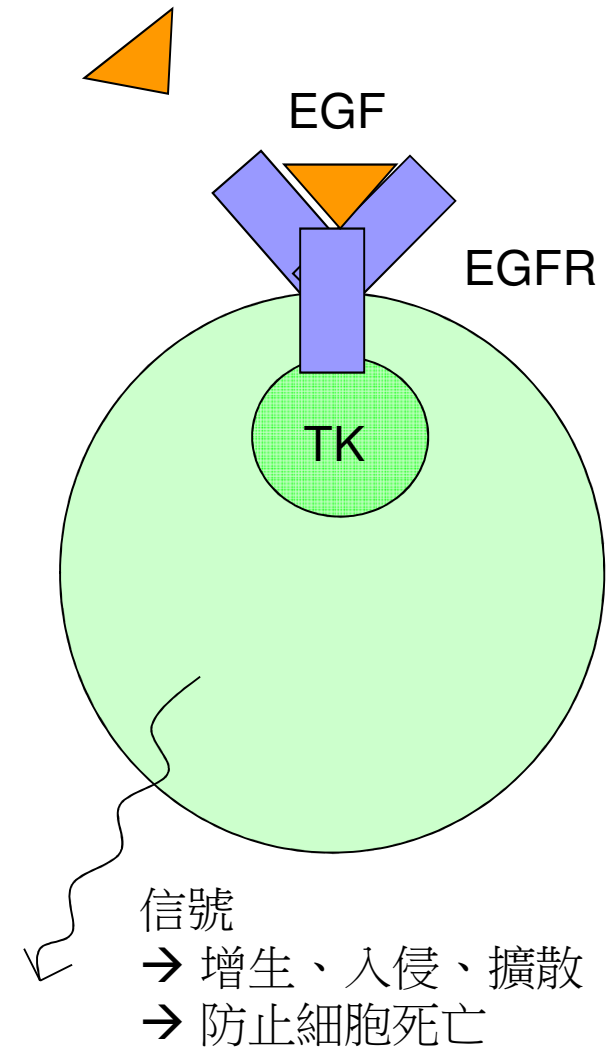
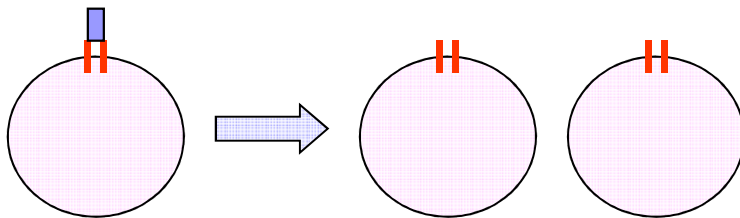
■ 酪胺酸酶抑制劑 (Tyrosine Kinase Inhibitor)

吉非替尼 (Gefitinib) 厄洛替尼 (Erlotinib)



癌細胞的生長

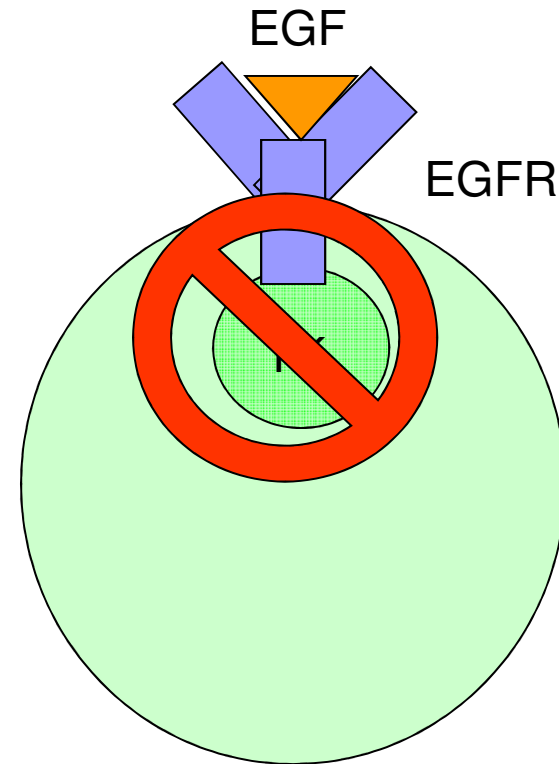
- 表皮生長因子受體（Epidermal growth factor receptor, EGFR）是一種存在於細胞表面的蛋白質受體
- 當表皮生長因子（Epidermal growth factor, EGF）附在受體上，便會刺激酪胺酸激酶（Tyrosine kinase, TK）的活性，從而啟動一連串信號，指示細胞分裂及生長



腺性肺癌的標靶藥物治療

■ 酪胺酸酶抑制劑 (Tyrosine Kinase Inhibitor)

- 針對性地抑制表皮生長因子受體 EGFR-TK
- 阻斷促使癌細胞生長的訊息，減少或延緩癌細胞增生





腺性肺癌的標靶藥物治療

- **EGFR 基因突變**能導致癌細胞內的 EGFR-TK 受體結合區域出現變異
 - 令**酪胺酸激酶抑制劑**和 EGFR-TK 受體更能穩固地結合
 - 延長抑制劑激活 EGFR-TK 的時間
- 提升藥效

腺性肺癌的標靶藥物治療

■ IPASS 研究

- 由中文大學領導多個國家進行
- 追蹤了逾 1200 名肺癌患者
- 旨在了解他們服用標靶藥物「吉非替尼」和化療藥物後的無惡化存活率及整體存活率

■ 結果顯示，對有 EGFR 基因突變的病人，服用標靶藥物作一線治療的成效較為顯著：

- ✓ 7 成病人有反應
- ✓ 無疾病存活期中位數

化學治療 (化療)

6.3 個月

吉非替尼

9.5 個月

腺性肺癌的標靶藥物治療

■ IPASS 研究 2011

- 出現基因突變的病人
- 整體生存中位數

化學治療 (化療)

11 個月

吉非替尼

22 個月

- 增長1倍



腺性肺癌的標靶藥物治療

- 延長無惡化存活率和整體存活率
 - 讓病人善用自己的時間
 - 病人生活得以繼續如常，生活質素得以改善
- 適合 PS 0-4
 - 可用於身體太虛弱，無法承受化療的患者



腺性肺癌的標靶藥物治療

歐盟兩年前已採納 IPASS 的研究結果
把「吉非替尼」作為 EGFR 基因突變
的晚期肺癌患者的第一線治療

美國亦把「厄洛替尼」
作為 EGFR 基因突變
的肺癌患者的第一線治療



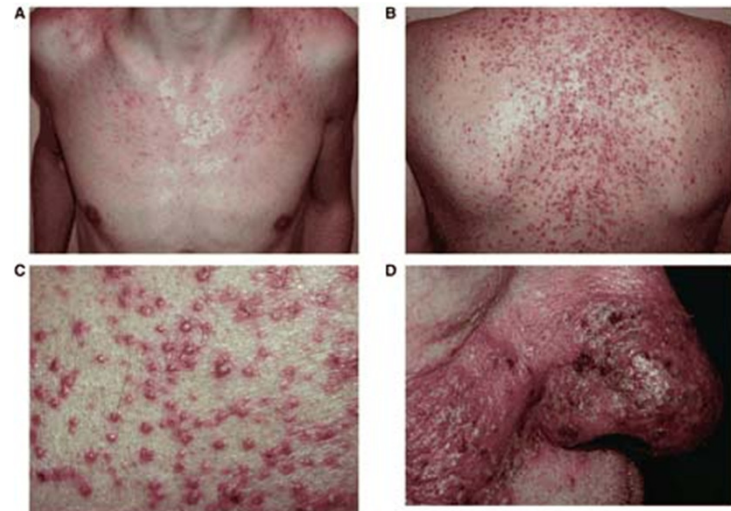
標靶藥物治療的副作用

- 常見的副作用（ $\geq 10\%$ 患者受影響）：
 - 皮膚出現紅疹、乾燥和痕癢
 - 輕微腹瀉、噁心、嘔吐
 - 口腔炎、食慾不振、虛弱
- 嚴重但罕見的副作用：
 - 眼睛發炎、間質性肺病
 - 如患者在服藥期間出現眼睛痕癢、流眼水，突發的呼吸困難、咳嗽和高熱，應盡快告知醫護人員

標靶藥物治療的副作用

■ 皮膚反應

- 大約 **50%** 患者會出現一級或二級皮膚反應（例如紅疹、痕癢及乾燥，主要集中在面部、上身胸前及背部）
- 少於 **10%** 患者會出現三級或四級較嚴重的皮膚反應（例如水泡及脫皮）





標靶藥物治療的副作用

■ 皮膚反應

- 皮膚反應一般會在服藥後一至兩星期內出現
- 在服藥後一至兩個月後逐漸緩和減輕
- 塗抹潤膚膏、外用類固醇藥膏、外用類抗生素藥膏，或口服抗生素藥物可減輕及改善皮膚反應

標靶藥物治療的副作用

- 輕微**腹瀉** (50%)

- 患者可口服止瀉藥物控制情況





腺性肺癌的標靶藥物治療

■ 針對性

- 減少對正常細胞的影響
- 相對於化療藥物，標靶治療的副作用較輕微

■ 口服藥物

- 患者可以在家中服藥治療
- 減少進出醫院的次數

■ 使用標靶治療使患者更易掌握自己的癌症治療方案，增加患者治病的積極性

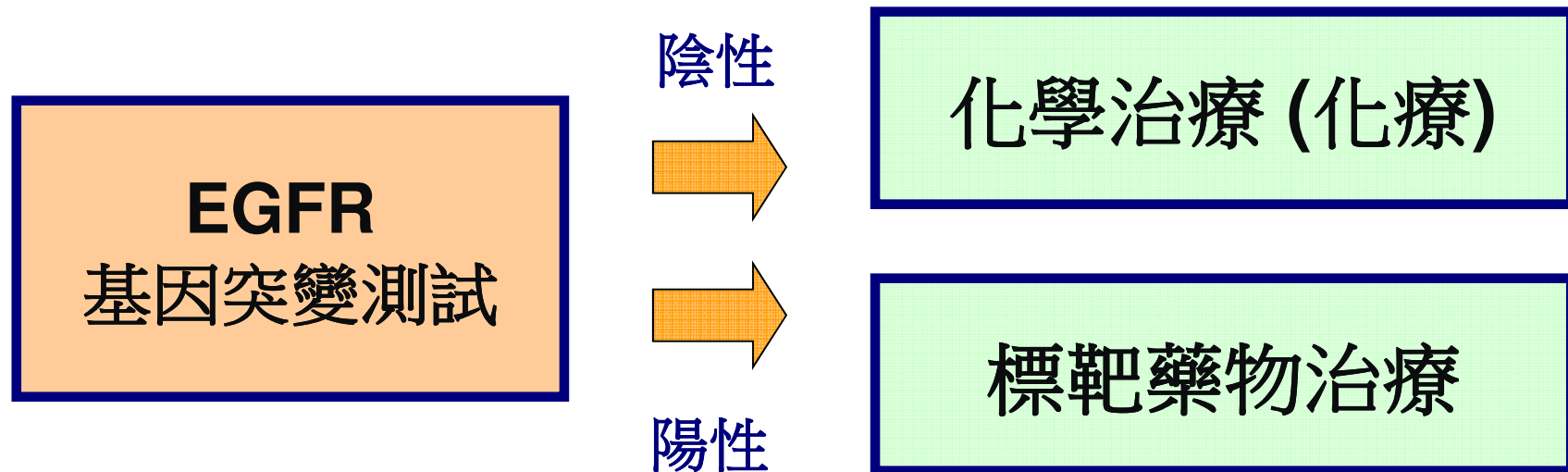
	標靶治療	化學治療 (化療)
作用	<ul style="list-style-type: none"> • 針對性地抑制表皮生長因子受體 EGFR-TK，阻斷促使癌細胞生長的訊息，減少或延緩癌細胞增生 • 減少對正常細胞的影響 	利用藥物去殺死或停止癌細胞的生長，但 同時會傷害正常細胞 。
副作用	腹瀉 、噁心、嘔吐、口腔炎、食慾不振、虛弱、 皮膚反應	脫髮 、噁心、 嘔吐 、腹瀉、食慾不振、疲倦、口腔潰瘍、 抵抗力下降 、 白血球減少 及 容易受感染 等
影響	由於副作用較輕微，對病人相對較少影響	<ul style="list-style-type: none"> • 副作用多及嚴重，影響生活質素 • 患者經常進出醫院，並需要使用其他藥物來治理化療藥物副作用
處理方法	<ul style="list-style-type: none"> • 塗抹潤膚膏、類固醇藥膏、抗生素藥膏或口服抗生素藥物可減輕及改善皮膚反應 • 服用止瀉藥可控制腹瀉情況 	噁心、嘔吐 <ul style="list-style-type: none"> - 需使用止嘔藥物預防及治療 口腔潰瘍 <ul style="list-style-type: none"> - 使用藥性漱口水舒緩情況

標靶治療 v.s. 化學治療



EGFR 基因突變測試的重要性

- 1/4 肺癌病人接受化療後，在病情惡化後，因身體虛弱而無法接受其他治療，錯過了治療良機
→ 選擇最適當的治療方法





肺癌的預防方法

- 戒煙
 - 減少接觸二手煙
- 因職業需要而接觸石棉或致癌物質，應配備保護措施
- 定期身體檢查
- 若有肺癌症狀，應及時求醫

為讓病人更明白肺癌最新治療資訊

- 香港醫院藥劑師學會特別製作了「標靶藥物－肺癌篇」短片

- 在藥物教育資源中心網頁

- (<http://www.youtv.com/partner/derc/watch?v=0323hZB93W>
[SnTuf](http://www.youtv.com/partner/derc/watch?v=0323hZB93W))

- 肺癌資訊小冊子免費派發給病人

肺癌在港的情況
肺癌在香港的發病率，無論在發病率抑或死亡率，都排名第一。每年，約有逾4000人患上肺癌，死亡人數亦達3000多人。肺癌既男女比例為2比1。

EGFR基因突變與肺癌的關係
EGFR基因出現突變的肺癌個案在亞洲病人較常見。亞洲人士患上腺性肺癌，同時出現EGFR基因突變個案發率佔整體肺癌個案多達五成，遠比歐美為高。

了解肺癌與基因突變的關係，便先要了解表皮生長因子受體（簡稱EGFR）。當表皮生長因子附在受體上，便會激活其活動，啟動一條訊息鏈，指示細胞分裂及生長。一旦EGFR出現基因突變，細胞會變得得不正常，自行過度生長，形成腫瘤。

肺癌與標靶藥物治療
過往，醫學界尚未發現EGFR基因突變，醫生未能將肺癌區分細分。往往要經過多次嘗試，才找到較合適的治療方案，卻可

能會浪費了不少時間和金錢，錯過了治療的黃金時間。

歐羅巴早採納了由香港中文大學醫學院臨床腫瘤學系領導的一項亞洲區研究結果(IPASS研究)，把標靶治療作為EGFR基因突變的晚期肺癌患者的第一線治療。

對有EGFR基因突變的病人，標靶藥物的成效較為顯著，就以目前第一線藥物「吉非替尼」為例，7成病人對標靶有反應，無疾病存活中位數為6.5個月，比只接受化療的對照組只有6.3個月長。

同時，出現EGFR基因突變的病人整體的生存中位數為22個月，比沒有出現突變的病人的對照組只有11個月長一倍。

因此醫學界近年積極推廣基因突變測試，鼓勵病人一旦確診患上肺癌，應同時進行基因測試，為病人及早選擇合適的治療方案。

Mashimo, Fukushima, et al. J Clin Oncol 2011;29:2969-74

標靶治療
(如吉非替尼和厄洛替尼)的副作用
常見的副作用 (>10% 患者受影響)：皮膚出現紅疹、乾燥和瘙癢、輕微腹痛、噁心、嘔吐、口腔炎、食慾不振、虛弱。

適應方法
• 皮膚反應一般會在服藥後一至兩星期內出現，在服藥後一至兩個月後逐漸緩和減輕。
• 塗抹潤膚膏、外用類固醇藥膏、外用抗生素藥膏，或口服抗生素藥物可減輕及改善皮膚反應。
• 大約 50% 患者會出現輕微腹瀉，患者可服止瀉藥物控制情況。

嚴重副作用
嚴重副作用的副作用：眼睛發炎、間質性肺炎、患者可在服藥期間出現嘔吐、腹瀉、流口水、突發的呼吸困難、喉嚨和高熱，應盡快告知醫護人員。

藥物力
• 脫
• 噁心
• 嘔吐
• 腹瀉
• 疲勞

EGFR基因突變測試
EGFR基因突變測試用作確定肺癌患者是否適合服用標靶藥物。檢查期間，醫生會利用穿針技術由患者體內抽取組織組織，然後從中抽取DNA進行分析。分析結果會顯示EGFR基因的序列及分佈情況，從而得知基因是否出現突變。

如果病人的EGFR基因突變結果證實為陽性，治療首選標靶藥物，無EGFR突變的病人就首選化療。

醫管局資助病人購買肺癌標靶藥物
以往這類藥物都是病人自費藥物。最近，醫管局首次資助有經濟困難的公立醫院肺癌病人買藥。凡確認為肺癌基因突變測試結果呈陽性的患者，經醫生決定認為適合服用肺癌標靶藥物，可轉介社工作評估。

這次資助令更多病人受惠，也令病人活得更有尊嚴。如果有任何疑問，可向你的主治醫生查詢。

香港醫院藥劑師學會藥物教育資源中心
地址：香港北角醫院14樓藥劑師中心13號
網址：<http://www.derc.hk.org>

表皮生長因子受體基因突變檢查

讓肺癌患者獲得個人化的治療選擇