

中文題目：局部晚期非小細胞肺癌治療之最新進展

英文題目：Recent advances in the treatment of locally advanced NSCLC

講座：楊志新醫師

服務單位：臺大醫院腫瘤醫學部、臺大醫學院癌症研究中心

## 摘要

非小細胞肺癌的治療有手術治療、放射線治療、化學治療及生物製劑治療。局部侵犯廣泛、手術執行困難的ⅢA期及ⅢB期非小細胞肺癌病人，(通稱為局部晚期，locally-advanced)的治療非常的複雜。近年來的趨勢是使用綜合化學治療、放射線治療及手術治療之多元性治療。第三期局部晚期之非小細胞肺癌病人，需要胸腔科、放射腫瘤科、胸腔外科及腫瘤內科之密切合作，才能使病人之治療達到最理想之境界。

### 一、肺癌的治療

非小細胞肺癌的治療有手術治療、放射線治療、化學治療及生物製劑治療。以目前的科技水準，只有手術切除及放射線治療才能讓非小細胞肺癌病人有痊癒的希望，化學治療及生物製劑治療都只能期待病人的生命延長、症狀減少。因此早期發現的非小細胞肺癌(第I期及第II期)治療以手術切除為主，已轉移之非小細胞肺癌病人(第ⅢB期有侵犯胸水或心包膜積水，或是第IV期)則以全身性的化學治療為主。

局部侵犯廣泛、手術執行困難的ⅢA期及ⅢB期非小細胞肺癌病

人，(通稱為局部晚期，locally-advanced) 的治療就非常的複雜。近年來的趨勢是使用綜合化學治療、放射線治療及手術治療之多元性治療。局部晚期之非小細胞肺癌之診斷並不容易，這類病人主要是腫瘤組織直接侵犯肋膜、橫隔膜、心包膜，或太靠近 carina 造成肺葉萎縮 (T3)，或是腫瘤直接侵犯縱隔腔組織 (T4)，不然就是有同側之縱隔腔淋巴腺轉移 (N2)，或是轉移對側之縱隔腔、肺門，或是同側、對側頸部之淋巴腺(N3)。這些病人的預後也不盡相同，T3N0M0 之病人三年存活率可高於 40%，T3N2M0 之病人只有 30%左右，T4 降到 10% 而 N3 之病人只有 6%。由此可知，局部晚期病人之異質性相當高，很難當作同一個病比較。

另一個研讀文獻時常發生的困擾是分期方式。病理分期(pathological staging) 最為準確，但臨床分期(clinical staging)較實用。使用臨床分期時，電腦斷層上對重要器官之侵犯，淋巴腺大小位置是否為惡性之判讀，往往需要主觀的判斷。因此目前對於臨床分期有懷疑，而會影響到病人治療的狀況，皆建議病人接受如縱隔腔鏡 (mediastinoscope) 或胸腔鏡(thoracoscope)之檢查，以病理切片確實分期，以免影響到病人之治療計劃。

一般而言，文獻上會把局部晚期非小細胞肺癌病人分成兩群，一是可以切除 (resectable)，包括 T3N1、部分 T3N2 之病人及不可切除 (unresectable) 包括 T3N2、T3N3 及 T4N0-3。這其中自然牽涉到一點外科醫師主觀上之判斷。

## 二、可切除局部晚期非小細胞肺癌病人之治療

手術治療一向是這些病人最好之選擇。但單純之切除三年存活率只有

10-30%，因此輔助性治療是必須考慮的。手術前若先施行化學治療稱為引導（induction）或前輔助（neoadjuvant）化學治療，其優點在於可將腫瘤縮小，手術較易切除，可早日消除微組織轉移（micrometastasis），及也許化學治療過後之腫瘤在手術中較不易轉移。其缺點在，若化學治療無效，則可能耽誤手術之時機，另外，做過化學治療之病人，身體狀況較差，手術後副作用之機率可能較大。在九十年代，有幾個小規模的研究，嘗試回答前輔助化學治療，是否對病人有幫助之問題。Pass et al. 將 27 位病人<sup>1</sup>，Roth et al. 將 60 位病人<sup>2</sup>及 Rosell et al. 將 59 位病人<sup>3</sup>隨機分成兩組，分別接受手術或是前輔助化學治療加上手術之治療。結果發現，只有做手術病人之三年存活率分別為 23%、15%及 0%，而有加上化學治療病人之存活率可提昇到 50%、56%及 29%。因為有施行化學治療病人的存活率增加很多，因此這些原本計劃收更多病人的研究，在中期分析時不得已就停止收案了！自從這三個以 cisplatin 為主之前輔助化療試驗結果發表後，若病人的診斷為可開刀之 IIIA 期，病人一般狀態也良好，大部分的醫師都會建議病人先做前輔助治療。但也由於這三個研究之病人人數太少，IIIA 病人之異質性（heterogeneity）又太大，因此仍有學者質疑是否所有 IIIA 病人都需要化療。新一代化學治療藥品問世後，Mattson et al. 針對這些可切除局部晚期非小細胞肺癌病人使用 docetaxel monotherapy 當前輔助化學治療做了一個研究<sup>4</sup>，共治療了 308 位病人，結果發現，一年存活率有前輔助化療的病人為 60%，只有手術的病人為 56%，統計上沒有意義。此臨床試驗似乎間接的說明了 cisplatin 在前輔助化學治療之重要性，及 IIIA 病人有極大的異質性，在使用臨床試驗報告時要非常仔細區

分。

對於手術後才診斷之ⅢA 病人（臨床分期為 I 或 II，手術後病理切片才看到淋巴腺有 N2 轉移）的治療爭議較多。有不少臨床試驗針對非小細胞肺癌病人手術完成後，是否應進行輔助性放射線治療或輔助性化學治療進行研究。但大部分的研究都有第一、二期的病人在內，因此對第三期病人開刀完成後之輔助治療其實文獻並不多。在這些研究發現，病人開完刀後再施行放射線治療對局部疾病之控制有幫助，但對病人之存活期並無影響，甚至有研究顯示會縮短病人生命，因此除非病人是無法切除，或切除後離腫瘤邊緣很近，否則都不會建議病人去做放射線治療。在以往許多研究也發現，術後之化學治療對存活期之貢獻不大。因此目前對於手術完成才發現是ⅢA 期之病人，並未常規性的建議使用化學治療。然而最近幾年化學治療之藥物一直有進步，也許幾年後會有有效的輔助性化療處方產生。

### 三、無法切除之局部晚期非小細胞肺癌病人之治療

這類病人傳統上都是使用放射線治療。使用的劑量是所謂的”治癒性劑量”，一般而言在 60Gy 上下。近年來，因為放射技術之進步，可以針對腫瘤及淋巴腺部分給予較高劑量之放射線，同時減少正常肺部之照射。然而使用放射線治療只能使 5-6 % 病人活五年，因此急需更好的治療方法。在八十年代 CALGB (Cancer and Leukemia Group B) 進行了一個大規模的第三期研究<sup>5</sup>，比較使用 cisplatin 加上 vinblastine 化學治療再加上放射線治療及只做放射線治療之病人的生存期，結果發現，使用前輔助化學治療的病人，7 年存活率有 13%，而只

使用放射線治療的病人，7年存活率只有6%，有明顯的統計上之差異。後來有幾個類似的研究<sup>6</sup>，證實了前輔助治療之療效。因此目前有許多醫學中心都建議這類病人先使用化學治療再做放射線治療。

另外一種方式是採用放射線加上化學治療一起進行，最常被引用的是一個 SWOG (Southwestern Oncology Group) 的研究是使用 cisplatin 加上 VP16 同時使用放射療法，若病人的腫瘤縮小到可開刀，則可進行手術切除<sup>7</sup>。Concurrent chemoradiotherapy 的副作用較大，因此病人必須有良好的身體狀況及肺功能，放射線照野也不能太大。最近有兩個大規模的第三期研究，比較同時進行放射化學療法及前輔助治療加上放射治療之療效，結果發現同時進行放射化學療法之病人存活期較長。近來，paclitaxel、docetaxel 等藥物也可和放射線治療同時進行，效果似乎不錯。有一個第二期研究使用 SWOG 之同時放射化學治療完成後，又加上三個療程之 docetaxel 之化學治療，得到非常高之三年存活率(40%)，這些發展值得我們多加注意。

臺大醫院及台北榮民總醫院曾經合作治療了 52 位局部晚期非小細胞肺癌病人，使用 gemcitabine 加上 cisplatin 三療程作前輔助治療<sup>8</sup>，若病人可手術時直接去手術治療，不能開刀或手術無法完全切除之病人則施予 56Gy 放射線治療加上每日低劑量 cisplatin，若體能允許，再加上三療程 gemcitabine 加上 cisplatin 之輔助化療。在追蹤 26.4 個月後，發現一年存活率為 66%，二年存活率為 34%，治療結果和國際上其他報告類似。

#### 四、結論：

第三期局部晚期之非小細胞肺癌病人，需要胸腔科、放射腫瘤科、胸腔外科及腫瘤內科之密切合作，才能使病人之治療達到最理想之境界。

### 參考文獻

---

- <sup>1</sup> H. I. Pass, H. W. Pogrebniak, S. M. Steinberg, J. Mulshine, and J. Minna. Randomized trial of neoadjuvant therapy for lung cancer: interim analysis. *Annals.of.Thoracic.Surgery* 53 (6):992-998, 1992.
- <sup>2</sup> J. A. Roth, F. Fossella, R. Komaki, M. B. Ryan, J. B. Jr Putnam, J. S. Lee, H. Dhingra, L. De Caro, M. Chasen, and M. McGavran. A randomized trial comparing perioperative chemotherapy and surgery with surgery alone in resectable stage IIIA non-small-cell lung cancer. [see comments]. *Journal.of.the.National.Cancer Institute.* 86 (9):673-680, 1994.
- <sup>3</sup> R. Rosell, J. Gomez-Codina, C. Camps, J. Maestre, J. Padille, A. Canto, J. L. Mate, S. Li, J. Roig, and A. Olazabal. A randomized trial comparing preoperative chemotherapy plus surgery with surgery alone in patients with non-small-cell lung cancer. [see comments]. *New England.Journal.of.Medicine* 330 (3):153-158, 1994.
- <sup>4</sup> K. Mattson. Docetaxel (Taxotere) in the neo-adjuvant setting in non-small-cell lung cancer. *Annals.of.Oncology* 10:Suppl-72, 1999.
- <sup>5</sup> R. O. Dillman, S. L. Seagren, K. J. Propert, J. Guerra, W. L. Eaton, M. C. Perry, R. W. Carey, E. F. 3rd Frei, and M. R. Green. A randomized trial of induction chemotherapy plus high-dose radiation versus radiation alone in stage III non-small-cell lung cancer. [see comments]. *New England.Journal.of.Medicine* 323 (14):940-945, 1990.
- <sup>6</sup> W. T. Sause, C. Scott, S. Taylor, D. Johnson, R. Livingston, R. Komaki, B. Emami, W. J. Curran, R. W. Byhardt, and A. T. Turrisi. Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) 88-08 and Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 4588: preliminary results of a phase III trial in regionally advanced, unresectable non-small-cell lung cancer. *Journal.of.the.National.Cancer Institute.* 87 (3):198-205, 1995.

---

<sup>7</sup> K. S. Albain, V. W. Rusch, J. J. Crowley, T. W. Rice, A. T. Turrisi, J. K. Weick, V. A. Lonchyna, C. A. Presant, R. J. McKenna, and D. R. Gandara. Concurrent cisplatin/etoposide plus chest radiotherapy followed by surgery for stages IIIA (N2) and IIIB non-small-cell lung cancer: mature results of Southwest Oncology Group phase II study 8805. *Journal of Clinical Oncology* 13 (8):1880-1892, 1995.

<sup>8</sup> C.H.Yang , C.M.Tsai, L.S. Wang .Y.C. Lee, C.J. Chang, L.t. Liu, S.H. Yen, C.Hsu, A.OL. Cheng, M.Y.Liu, S.C.Chiang, Y.M.Chen, K.T.Luh, M.H.Huang, P.C.Yang and R.P,.Perng. Gemcitabine and cisplatin in a multimodality treatment for locally advanced non-small cell lung cancer. *British J Cancer*.86,190-195. 2002