

2020

肺癌 防治手冊



LUNG
CANCER

專業版 Professional
version



衛生福利部國民健康署
Health Promotion Administration, Ministry of Health and Welfare

目錄

第一章	流行病學	趙恆勝、羅永鴻	P02
第二章	危險因子之防治與篩檢	高尚志	P09
第三章	肺癌低劑量電腦斷層篩檢之醫病共享決策	林慶雄	P15
第四章	致病機轉與疾病發展	林彥廷、施金元	P23
第五章	影像學評估與疾病分期	郭志熙、吳振德、何恭之、李適鴻	P41
第六章	病理學診斷	林脩涪、葉奕成、周德盈	P61
第七章	非小細胞肺癌之治療與追蹤		
	第一節 手術治療	洪榮志、許文虎	P74
	第二節 化學治療	鄭文建、夏德椿	P82
	第三節 標靶治療	廖斌志、楊志新	P93
	第四節 免疫治療	江起陸、陳育民	P100
	第五節 放射線治療	吳元宏	P108
第八章	小細胞肺癌之治療與追蹤	林孟志、賴建豪	P119
第九章	心理腫瘤學照護	方俊凱、邱玉菁	P136

編輯委員會委員名單：

高尚志，施金元，楊政達，周德盈，許文虎，夏德椿，楊志新，陳育民，顏上惠，余忠仁，林孟志，張基晟，熊昭，吳美翰，黃昭誠，趙恆勝，賴建豪，羅永鴻，流病及公衛專家。

署長序



在台灣肺癌位居國人癌症死因首位，而整體標準化發生率排名第3，其中肺腺癌比例占有所有肺癌約6-7成；肺癌標準化死亡率每年下降，我國近十年(99-108年)標準化死亡率自每十萬人口25.8人逐年降至22.8人，降幅達11.6%。肺癌發生長期趨勢若以性別分，男性呈下降，女性則呈上升，在全球高社會人口學指數國家(如日本、英國等)亦是如此，非吸菸者罹患肺癌的情形常見於亞洲女性，研究指出可能與二手菸暴露、PM2.5暴露、遺傳因素、廚房油煙有關，尚需後續研究探討。

為減少肺癌威脅，維護國民健康，政府近年來積極透過多元管道傳播肺癌防治資訊，強化民眾對肺癌危險因子(吸菸、二手菸、空氣污染等)的預防措施及注意肺癌警訊，提升防治識能。肺癌篩檢也是外界關心的議題，但低劑量電腦斷層掃描(LDCT)肺癌篩檢必須評估適用何種高危險族群，以及是否有效，並不是每個人都適合，衛生福利部自103年起補助執行對吸菸以外危險因子之肺癌篩檢研究，作為未來研擬篩檢政策之參考；而LDCT檢查有它的好處，但也伴隨風險出現，以美國為例，將LDCT篩檢作業分為兩階段，除第一階段民眾須符合篩檢條件外，還需經過第二階段醫師或受過合格認定的醫師助理、專科護理師或臨床護理專家的諮詢和完成醫病共享決策，民眾必須先與醫師共同討論，評估利弊以及是否屬於肺癌高風險族群，再做決定。在肺癌診治上，肺癌治療方式複雜且日新月異，且不同的分期與其治療上差異大，如何做正確診斷、分期與治療，是肺癌防治重要的關鍵。

爰此，本署特別與台灣肺癌學會合作編撰此份手冊，包括流行病學、危險因子防治及肺癌篩檢、影像學、病理學、治療與追蹤、心理支持照護等，感謝各專業人員參與，本署希望這些最新肺癌知識能提供臨床專業醫師實務工作的參考，並精進第一線專業人員理論與實證基礎。

衛生福利部國民健康署 署長

王英偉 謹識

中華民國一〇九年十一月

理事長序



肺癌居全世界癌症死亡率首位，台灣也不例外，肺癌連續十年蟬聯國人第一大癌症殺手，且有超過半數患者在確診時已為晚期，其中，非小細胞肺癌占90%。肺癌罹患年齡下降，男性十年來從 72 歲下降至 68 歲，女性則由67歲下降到 65 歲。肺癌除了是國人癌症第一位，也是癌症發生率第二位，如何減少肺癌發生率及死亡率，已經變成我國癌症防治最重要的課題。

其實，肺癌的預防效果勝於治療，主因是吸菸和二手菸，其他原因還包括油煙、空氣污染、職業暴露、輻射線、肺部慢性疾病、遺傳等，如何預防肺癌以減少暴露前述危險因子為主要防治作為。一般而言，肺癌很難早期發現，為達到能早期發現以減少死亡率，目前以低劑量電腦斷層(LDCT)檢查做為肺癌篩檢工具，實證對55歲到74歲重度吸菸民眾接受LDCT篩檢是有效的；至於對其他高危險群，如較長時間暴露於空氣污染、家族史或不抽菸女性等等，目前尚未有大型研究證實可以降低肺癌死亡率。肺癌學會自103年起承接衛福部研究計畫「以低劑量電腦斷層掃描台灣不吸菸肺癌高危險群之研究」，評估不吸菸國人罹患肺癌之風險模型，並建立台灣LDCT篩檢規範，提供政府未來推動肺癌篩檢參考；本會也與台灣胸腔暨重症加護醫學會、中華民國放射線醫學會聯合發表「台灣低劑量電腦斷層肺癌篩檢共識宣言」，近期也加入台灣胸腔外科醫學會，共同就目前研究結果發布最新篩檢共識。

肺癌的高發生率、高復發率，及高死亡率均造成醫師及民眾極大的困擾。這本手冊便是在國健署的指導與贊助下，由肺癌學會邀請國內知名的專家所共同合作完成，期望有助於肺癌防治。近幾年，針對肺癌診治的進展進步快速，幾乎每季都有新的發現。所以編者在此強調：在參考本指引的時候，讀者如果尚有其他疑問，可參考後面的問答或是聯絡學會相關專家，以獲得更新的醫學資訊。

理事長

陳育民 謹識

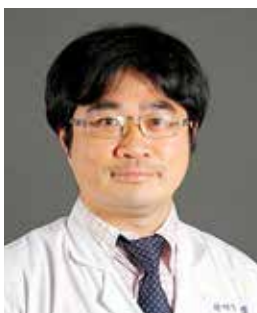
中華民國一〇九年十一月

肺癌簡介

肺癌居全世界癌症死亡率首位，台灣也不例外，肺癌占國人癌症發生率第三位，但是致死率是第一位。引起肺癌的主因是吸菸和二手菸，其他原因包括油煙、空氣汙染、職業曝露、肺部慢性疾病，輻射線、遺傳基因缺陷等等。目前全球公認預防肺癌最好的辦法是不抽菸及盡早戒菸。肺癌很難早期發現，如果要早期發現以減少死亡率，在各項檢查中目前只有針對老菸槍年齡介於55歲到74歲又願意戒菸的民眾固定接受LDCT檢查才有幫忙。至於對其他高危險群，如較長時間空氣汙染、家族史或華人不抽菸女性等等，目前尚未有大型LDCT臨床試驗證實可以降低肺癌死亡率。

肺癌的高發生率、高復發率，及高死亡率均造成醫師及民眾極大的困擾。針對肺癌診治的進展在這幾年進步神速，幾乎每季都有新的發現。所以編者在此強調，這一版的醫師及民眾肺癌指引，所建議及討論的資料及事項，均是2018年6月底之前由國內外學者所發現的資訊整合，在參考本指引的時候，如果讀者尚有其他疑問，可參考後面的問答或是聯絡學會相關專家以獲得更新的資訊。

第一章 流行病學



作者：趙恆勝

服務機構：臺北榮民總醫院



作者：羅永鴻

服務機構：臺北榮民總醫院

第一節 全球之肺癌流行病學特徵

“肺癌”是指源自於肺部呼吸道或肺實質的惡性腫瘤。在20世紀初，肺癌被認為是一種罕見疾病。然而，隨著越來越多的臨床醫生開始為肺癌患者提供治療，並且常規統計相關數據，這就開始記錄了死亡率的上升，以及肺癌在二十世紀頭十年中，不斷上升的發生率。雖然菸草在全球已經被廣泛地使用了數個世紀，但肺癌大流行，是因為開始使用具有成癮特性的加工菸草，從而導致了肺部持續暴露於吸入性致癌物的風險之中[1]。

如今，肺癌是世界上最常見的癌症之一，且為全球男性和女性癌症死亡的主要原因，是一個極重要的公共衛生問題。接觸香菸煙霧是最主要的危險因素，大約85%的肺癌病例發生在現在或以前的吸菸者身上。在發展中國家，其他危險因素，如環境煙霧和空氣污染，也可能相當重要。2012年全球約有180萬患者發生肺癌，估計導致160萬人死亡[2]。在美國，估計每年約有234,000人被診斷出肺癌，導致超過154,000例死亡[3]。在2012年的歐盟，大約有310,000例肺癌新病例與265,000例死亡[4]。

於2008年，肺癌佔所有癌症病例總數的13%（約160萬）和2008年癌症死亡人數的18%（約140萬），因為肺癌的存活率低，所以肺癌死亡率通常與發病率相似。依據各樣的風險與診斷因素評估，已開發國家的肺癌發病率比開發中國家，高出2至5倍。肺癌是全球男性最常被診斷的癌症，也是癌症死亡的主要原因，在女性則發生率較男性低，在所有的癌症中，排行第四常見診斷的癌症，及癌症死亡的第二大原因。男性發生率較高的地區包括東歐、南歐、北美及東亞，發生率每十萬人在男性可以超過45人。女性發生率通常較男性低，北美、北歐、東亞、及紐澳是較高發生率地區，發生率每十萬人在女性可以超過19人。吸菸約能解釋全球男性80%，女性50%的肺癌發生。全球從來不吸菸者的肺癌，估計佔男性病例的15%至20%，佔女性病例的50%以上[2, 5]。就地理位置而言，吸菸盛行率存在相當大之差異，在亞洲，60%至80%的女性患者從不吸菸[6]。

相較於歐洲國家，東方國家之成年女性有較低的吸菸盛行率(小於4%)，但卻有較高

的肺癌發生率(每十萬人在女性約有21.3人)，這反映了燃煤爐灶與烹飪油煙造成的室內空氣污染也可能是華人女性肺癌的危險因素。其他已知的肺癌危險因素包括接觸多種職業和環境致癌物質，如石棉、砷、氡、與多環芳香烴等等[7]。暴露於菸草煙霧，包括吸入菸草製品及二手菸，也是導致肺癌的主要病因。近年來，美國男性和女性的肺癌發病率與死亡率開始下降，反映了吸菸率下降的影響[8]。

依據國際癌症研究機構公布全球癌症負擔最新預測(GLOBOCAN, 2018)，如以相同標準化人口基準計算，台灣與經濟合作暨發展組織(OECD)等國家以相同標準化人口基準計算比較，肺癌標準化死亡率則排名第24，標準化發生率排名第9，低於美國、法國、丹麥等國家(圖1) [9]。

2000年至2014年間的全球肺癌生存率趨勢約略呈現持平狀態，但有21個國家的肺癌生存率增加了5-10%，包括加拿大、美國、以色列、日本、台灣、及15個歐洲國家(丹麥、愛沙尼亞、冰島、愛爾蘭、拉脫維亞、挪威、瑞典、英國、葡萄牙、斯洛維尼亞、奧地利、法國、德國、荷蘭和瑞士)、及澳大利亞。中國與韓國的生存率增加了10%以上[10]。

所有肺癌中，大約80%被歸類為非小細胞肺癌，其餘大多為小細胞肺癌。這種分類是正確分期，治療和預後評估所必需的。近二十年來，全球非小細胞肺癌中的肺腺癌之相對發病率顯著地上升，其他類型的非小細胞肺癌和小細胞肺癌的發病率則逐漸下降。有報導指出，肺腺癌的發病率增加是由於20世紀60年代開始使用低焦油過濾嘴香菸，但此一因果關係尚未得到證實。肺腺癌在不吸菸者，輕度吸菸者和曾經吸菸者中較為常見，而肺鱗狀細胞癌和小細胞肺癌在重度吸菸者中發病率較高[6, 11]。

第二節 台灣之肺癌流行病學特徵

惡性腫瘤為國人十大死因之首，而肺癌則佔所有癌症死亡人口的近20%，為台灣男性及女性惡性腫瘤的主要死因[12]，五年存活率僅約29.8%。原因在於早期肺癌大多無症狀，因症狀而診斷肺癌的病患有約七成已發生局部轉移或是遠處轉移。肺癌死亡人數從民國87年的5,749人，二十年來逐年增加。民國106年，肺、支氣管及氣管惡性腫瘤發生個案數佔全部惡性腫瘤發生個案數的12.8%，當年因此惡性腫瘤死亡人數佔全部惡性腫瘤死亡人數的19.2%。發生率的排名於男性惡性腫瘤為第3位、女性亦為第3位；死亡率的排名於男性惡性腫瘤為第2位、女性為第1位。民國106年初次診斷為肺、支氣管

及氣管惡性腫瘤者共計14,282人，約七成的肺癌患者被診斷為晚期個案(III-IV期)。107年死因為肺、支氣管及氣管惡性腫瘤者共計9,235人。此結果說明了肺癌對國人健康的嚴重危害及對公共衛生的重大衝擊[13]。

自1986年到2017年間[13, 14]，台灣肺癌的整體年齡標準化發生率在男性由每十萬人為22.1人增加至43.5人；女性則由每十萬人為9.3人增加至31.6人。年齡標準化死亡率則分別為每十萬人在男性由28人增加至31.6人，及女性由13.5人增加至15.9人(圖2)。就長期趨勢而言，肺癌的發生率並未隨著時代的遷移而逐漸下降，顯示了台灣目前肺癌的防治工作尚有許多進步的空間。死亡率的增加，則說明了肺癌對於國人健康的嚴重危害，並顯示肺癌目前仍然沒有長期有效的治療方式。此一問題，也可以透過台灣肺癌患者的存活率來了解。肺癌目前為台灣十大癌症中，五年整體存活率最低的癌症，民國102-106年，肺癌第I-IV期之五年存活率分別為88.7%、52.8%、26.4%與9.1%，男性的五年存活率為22.4%，女性則為40.1%[15]，意即台灣肺癌患者於罹癌後，只有相對少數(約10%-30%)的病患能獲得有效的治療而病情緩解，大約有70%至90%的病患在五年內會因此疾病而死亡。若能透過有效的肺癌篩檢，讓晚期個案能早期發現、透過手術治療提升存活率、降低死亡，將有助於大幅改善肺癌整體存活率。

依據病理學特徵[13]，可將肺癌分為兩大類，包括非小細胞肺癌及小細胞肺癌。非小細胞肺癌包括鱗狀細胞癌、腺癌、及大細胞癌等等。民國106年，台灣男、女性肺癌患者的組織型態分佈，皆以腺癌最多(男性55.7%，女性86.3%)，排名第二的組織型態為鱗狀細胞癌(男性20.4%，女性3.6%)，其他類型的非小細胞癌在男性為12.9%，女性為8.4%。小細胞肺癌在男性為11.0%、女性為1.7%。大細胞癌較為少見，在男性為1.4%、女性為1.0% (圖3, 4)。肺腺癌目前為台灣男女性最好發的肺癌組織形態。以近十年的趨勢來看，男性以及女性的肺腺癌比率皆呈現逐年增加的現象，與民國97年比較，男性的肺腺癌比率增加了27.7%，但鱗狀細胞癌減少了20%，女性的肺腺癌也增加了63.1%，同時鱗狀細胞癌減少了35.3%。男性肺腺癌比率在1998年超越鱗狀細胞癌，成為男性最好發的肺癌組織型態。女性肺腺癌佔所有女性肺癌的比例，三十多年來始終高居第一[16]。目前在台灣，肺腺癌是國人最常見的肺癌形態，在男女性都呈現逐年增長的趨勢。所以，肺腺癌的防治也是台灣肺癌防治最重要的公共衛生議題之一。

根據國際癌症研究機構之報告[17]，於2003至2007年間，除土耳其外，全球男性肺癌發病率最高的地區是美國和東歐，而女性的發病率最高的地區是北美和北歐。台灣男

性肺癌發生率與其他區域比較起來，傾向為中發生率的地區，並且較沒有種族間的差異性。就女性而言，台灣也傾向於中發生率地區。分析台灣肺癌年齡標準化死亡率的性別比率(男性/女性)資料顯示[14]，台灣肺癌死亡率的男女性比率於近30年來平均為2.1，約為全球最低的比率，且長期維持穩定的狀態，和香港的平均比率2.39較為相近，但低於美國、日本、及新加坡等國家(性別比率約為3-4)，遠較比利時、芬蘭、及荷蘭等國家(性別比約為10-12)來的低。然而，台灣肺癌患者的吸菸比率，在男女性之間有相當大的差異。台灣男性肺癌病患之吸菸率達到55.1%，比起亞洲及歐美其他國家的比率高很多，但是，台灣女性肺癌病患的吸菸率卻是低達3.3%，與新加坡(3.1%)及香港(2.9%)的比率相近，而遠低於歐美各國家的19~33%。台灣男性病患的吸菸率為女性的16.7倍，高於香港的9.3倍，以及新加坡的8.7倍[13]。因此，台灣男女性肺癌的死亡率雖然是全球最接近的國家之一，但是男女性肺癌患者的吸菸率卻有相當大的差異，顯示男女性肺癌的發生可能是導因於不同的致病因素。除了暴露於菸草煙霧為肺癌的重要危險因子，在台灣，男女性肺癌的發生，可能還有其他重要的致病因子有待發現。

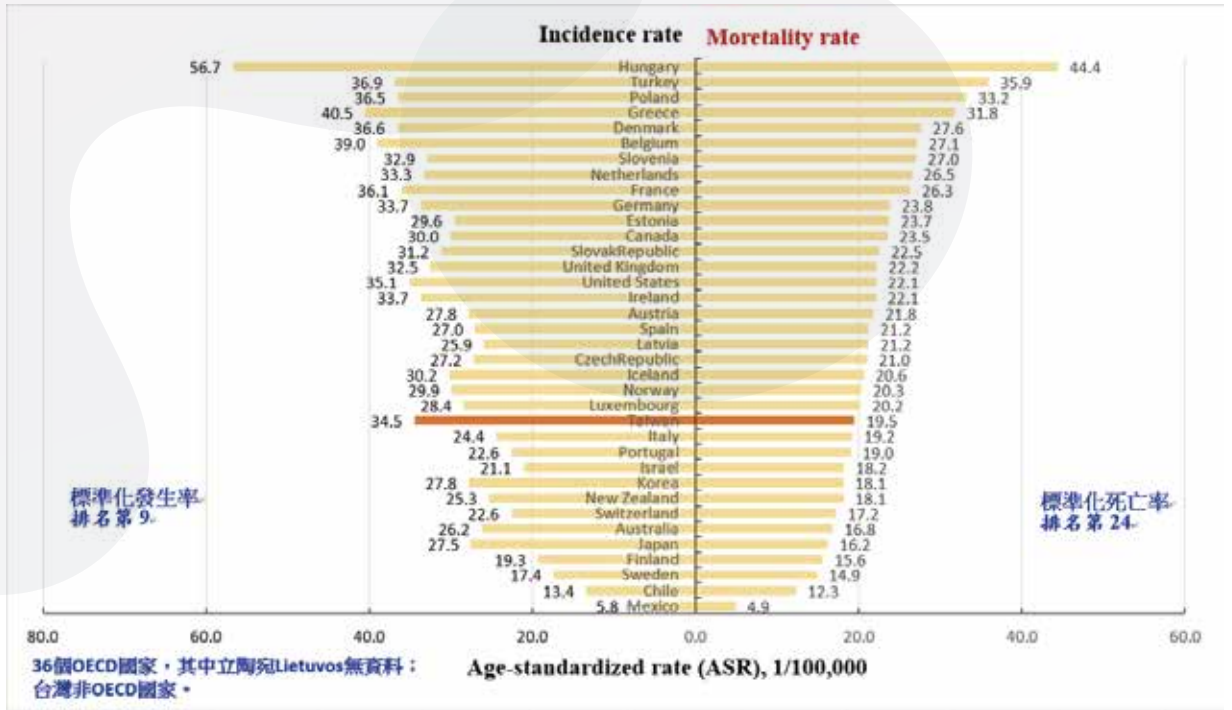
台灣之菸害防制法自1997年開始實施及2009年菸害防制法新規定以來，結合禁菸措施之推動，成年人吸菸率從2008年之21.9%降至2018年的13.0%，已經大幅減少4成(40.6%)，惟目前仍尚有近300萬癮君子籠罩於菸害中[18]。男性吸菸率有明顯下降之趨勢，女性則持平。依據2017年的統計資料推估，台灣吸菸者的肺癌年齡標準化發生率於男性每十萬人為76.93人，女性每十萬人為211.99人，未吸菸者，於男性每十萬人為35.13人，女性每十萬人為41.48人。吸菸者的肺鱗狀細胞癌年齡標準化發生率於男性每十萬人為18.49人，女性每十萬人為25.34人，未吸菸者，於男性每十萬人為3.51人，女性每十萬人為1.21人。吸菸者的肺腺癌年齡標準化發生率於男性每十萬人為39.55人，女性每十萬人為131.27人，未吸菸者，於男性每十萬人為27.38人，女性每十萬人為37.53人。無論男女，吸菸者得到肺癌的危險性都比未吸菸者高，女性的危險性又較男性高。吸菸引起肺部鱗狀細胞癌的危險性高達5-21倍，肺腺癌達1.4-3.5倍[19, 20]。因此，降低吸菸率及二手菸暴露率是未來仍需持續努力的工作。

肺癌為發生率相當高之惡性腫瘤，且致死率高，暴露於菸草煙霧，包括吸入菸草製品及二手菸，是主要危險因子，所以防治的策略首重禁菸與戒菸，並藉著早期診斷與治療，以降低肺癌對國人健康的重大危害。

參考文獻

- 1.U.S. Department of Health and Human Services (USDHHS): Reducing the Health Consequences of Smoking. 25 Years of Progress. A Report of the Surgeon General, Washington, DC, 1989, U.S. Government Printing Office.
- 2.Torre LA, Siegel RL, Ward EM, et al. Global Cancer Incidence and Mortality Rates and Trends--An Update. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2016; 25:16-27.
- 3.Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018. *CA Cancer J Clin* 2018; 68:7.
- 4.Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer* 2013; 49:1374
- 5.Parkin DM, Bray F, Ferlay J, et al. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2005; 55:74.
- 6.Sun S, Schiller JH, Gazdar AF. Lung cancer in never smokers--a different disease. *Nat Rev Cancer* 2007; 7:778.
- 7.Jemal A, Bray F, Center MM, et al. Global Cancer Statistics. *CA Cancer J Clin* 2011; 61:69–90.
- 8.Alberg AJ, Samet JM. Epidemiology of lung cancer. *Chest* 2003; 123:21S
- 9.Cancer Today - Global Cancer Observatory, the International Agency for Research on Cancer (IARC), GLOBOCAN 2018
- 10.Allemani C, Matsuda T, Di Carlo V, et al. Global surveillance of trends in cancer survival 2000-14 (CONCORD-3): analysis of individual records for 37,513,025 patients diagnosed with one of 18 cancers from 322 population-based registries in 71 countries. *Lancet.* 2018; 391(10125):1023-1075.
- 11.Subramanian J, Govindan R. Lung cancer in never smokers: a review. *J Clin Oncol.* 2007; 25:561.
- 12.民國107年國人死因統計結果，衛生福利部，2019。
- 13.民國106年癌症登記報告，衛生福利部國民健康署，2019。
- 14.陳建仁，陳光耀，李曜任，臺灣癌病流行病學特性與預防對策，陶聲洋防癌基金會，2011。
- 15.民國102-106年癌症五年相對存活率(僅含侵襲癌)，台灣癌症登記中心，2020。
- 16.廖國盟，陳淑媛，陳建仁，肺癌之流行病學:世界和地區特徵，台灣內科醫學會會員大會學術演講論文，2002。
- 17.Cancer Incidence in Five Continents Volume X, International Agency for Research on Cancer and the International Association of Cancer Registries. 2014.
- 18.民國107年國人吸菸行為調查，衛生福利部國民健康署，2018。
- 19.民國106年癌症登記報告，衛生福利部國民健康署，2020。
- 20.民國106年國人吸菸行為調查，衛生福利部國民健康署，2017。

圖1、台灣與OECD國家肺癌標準化發生率、死亡率比較

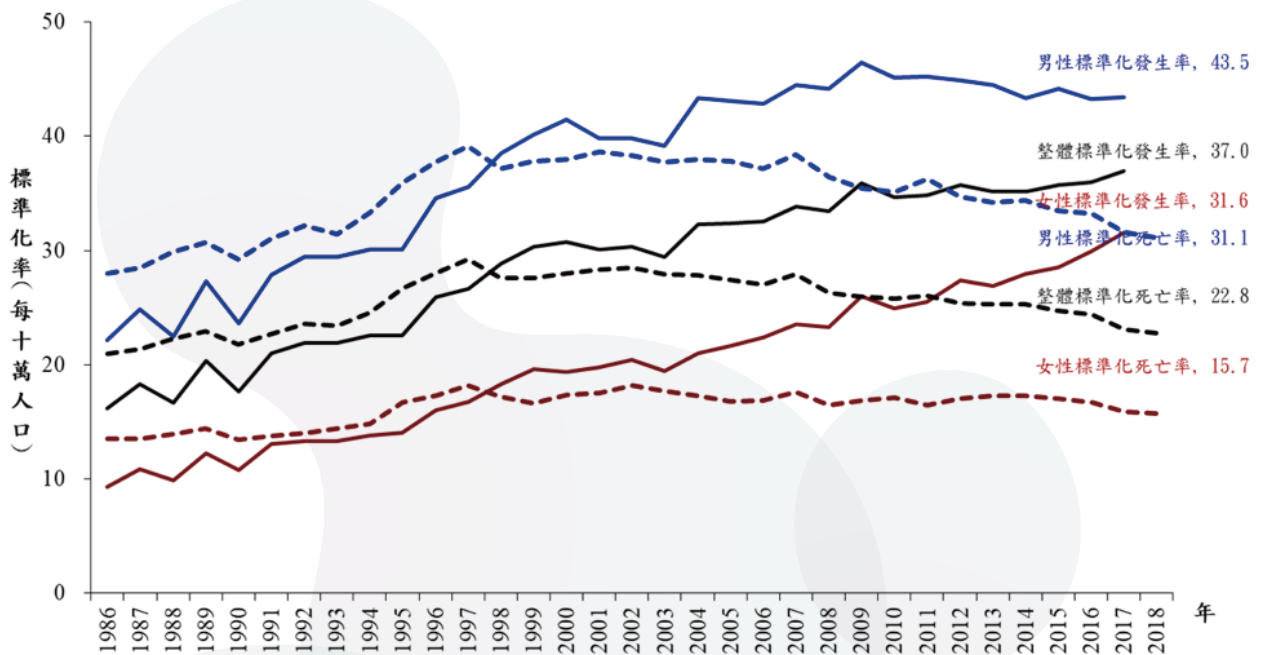


註：資料來源：(1) GLOBOCAN 2018,

(2) 2018年台灣癌症登記資料不含原位癌(以WHO 1976標準人口標準化)

(3) 2018年衛福部統計處死因資料(以WHO 1976標準人口標準化)

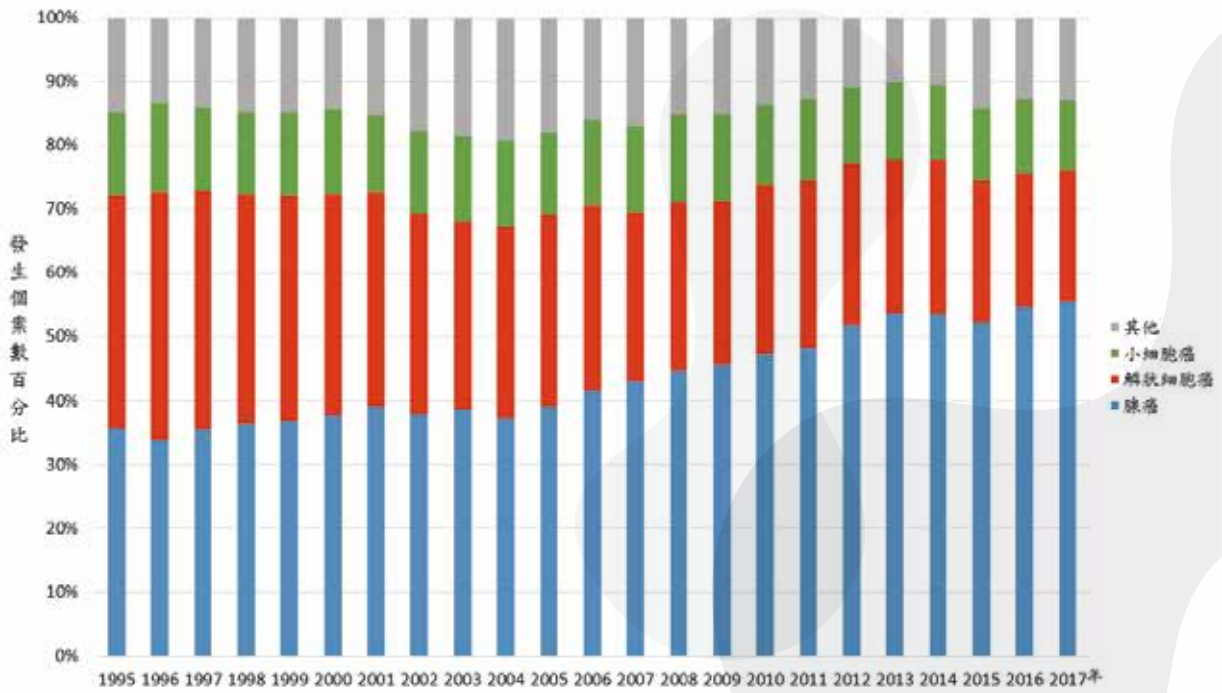
圖2、台灣肺癌年齡標準化發生率與死亡率之趨勢，1986-2018



註：年齡標準化率係使用2000年世界標準人口為標準人口。

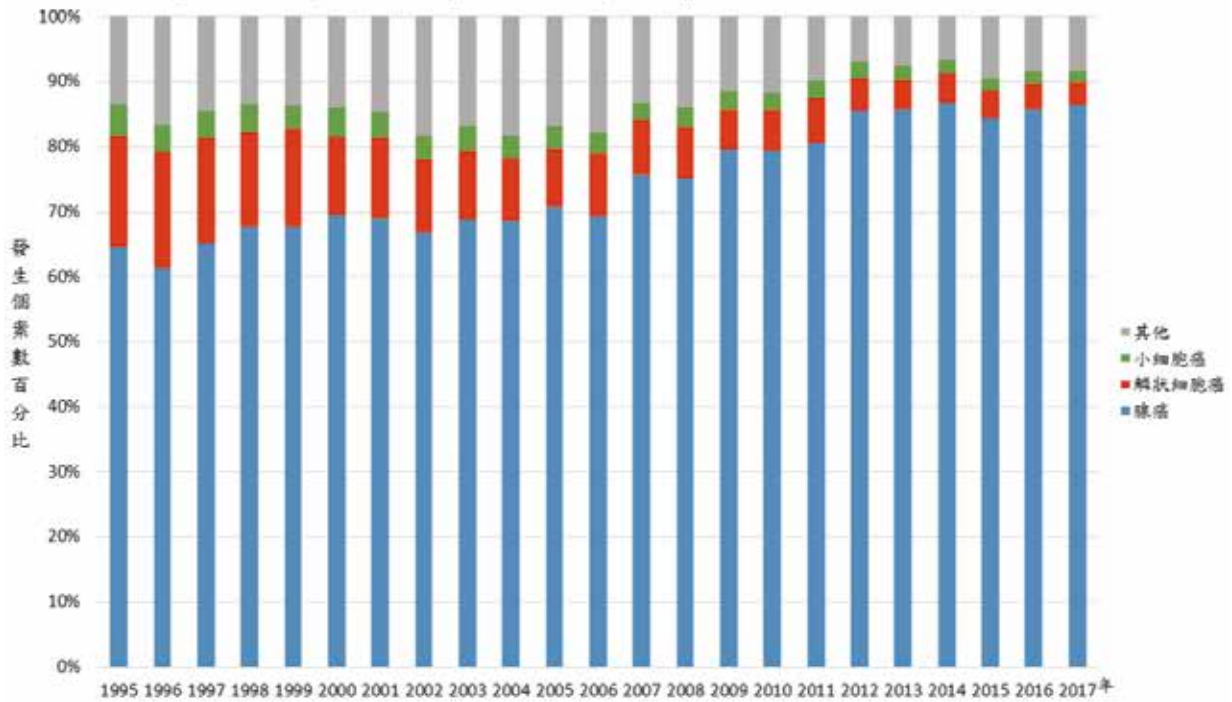
資料來源：台灣癌症登記報告、衛生福利部死因檔

圖3、台灣男性肺癌組織形態比例分布，1995-2017



註：資料來源：台灣癌症登記報告

圖4、台灣女性肺癌組織形態比例分布，1995-2017



註：資料來源：台灣癌症登記報告

第二章 危險因子之防治與篩檢



作者：高尚志

服務機構：新光醫療財團法人新光吳火獅紀念醫院

第一節 肺癌危險因子

根據衛生福利部統計，自71年起，癌症已經連續35年高居國人死因首位，近年來，其中又以肺癌居冠，死亡人數更是逐年攀升，甚至在105年首度超越「台灣國病」肝癌死亡人數，成為新一代國人癌症的頭號殺手[1]。

有鑑於此，肺癌的防治刻不容緩，遠離危險因子，才能降低罹患肺癌的風險。

肺癌發病率逐年上升、死亡率居高不下，背後之原由與人們生活環境與習慣有密切相關，以下為肺癌主要的危險因子：

一、菸害

迄今，吸菸還是被認為最主要的肺癌危險因子，一般而言，吸菸的量越多，菸齡越長，會因為暴露於這些致癌物的量與時間增加，罹患肺癌的機率就越高。根據菸害防制資訊網指出[2]，吸菸害己，二手菸害人，三手菸則是潛在的毒害。以往，吸菸及二手菸環境已被公認為肺癌的危險因子，近年來更發現三手菸對於人體的傷害也不容忽視[3]。

所謂「三手菸」(third-hand smoke)，是指菸熄滅後在環境中殘留的污染物，研究證實，吸菸者即使不在孩子面前抽，但殘留在衣服、車子、房子內的三手菸一樣會危害身體健康。

根據英國突變學期刊(Mutagenesis)發表三手菸致癌研究指出，尼古丁有很強的表面粘附力，會與空氣中的亞硝酸、臭氧等化合物發生化學反應，產生更強的新毒物，如亞硝胺等致癌物，黏在衣服、家具、窗簾或地毯上。

二、空氣污染

近年來，台灣的空氣品質愈來愈差，讓我們平常呼吸的空氣，也隱藏著致命的殺手。所謂空氣污染包括「室外環境」和「室內環境」之汙染。室外環境中，城市的交通

運輸及工業相關營運所引起的空氣汙染物都會危害身體健康，例如工業廢氣、汽車廢氣、空氣中的二氧化硫、一氧化氮，而這些空氣汙染物也會隨著自然通風或機械通風進入室內，除此之外，室內環境中還有像是廚房中的油煙及室內芳香劑等有害物質對人體健康也是一大威脅。

現今空氣品質惡化，人人擔憂的PM2.5細懸浮微粒就像「隱形的殺手」，世界衛生組織(WHO)之國際癌症研究機構(International Agency for Research on Cancer, IARC)指出，長期暴露在室外空汙，將增加罹患肺癌的風險。並將室外空氣汙染列為人類致癌因子1級，即研究證據充分確定為致癌因子，而懸浮微粒(particulate matter, PM)為室外空氣汙染的重要成分及指標。PM2.5細懸浮微粒係指懸浮在空氣中氣動粒徑(Mass Median Aerodynamic Diameter)小於2.5微米(μm)以下的粒子，自然界產生的來源包含火山爆發、地殼岩石等，人為則以燃燒為主，如石化燃料及工業排放、移動源廢氣等。

三、石綿

在台灣，很多人不抽菸卻罹患肺癌，其中一個原因很可能就是常見的工業材料「石綿」。石綿是具有隔熱、隔音及防火等功用，被廣泛地運用在建材及零件，但人體若長期暴露在石綿纖維汙染的環境中，除了會引發肺癌之外，還會造成惡性間皮瘤，而石綿粉塵被吸入後，則會引發肺部發炎、過敏及肺部纖維化，增加罹患肺癌的機率。

四、基因遺傳

多個流行病學研究發現，肺癌的發生率似乎與家族遺傳有潛在的關係。簡而言之，肺癌患者的一級親屬(即父母、子女、兄弟姐妹)罹病機率顯著增加，大約為一般人的2~3倍，而這種遺傳性在非吸菸者、女性以及鱗狀細胞癌患者中更為明顯。科學家認為，發生這種現象的原因應歸咎於肺癌的家族「遺傳易感性」。遺傳易感性是由於人體內特定基因的存在或突變而導致對外界環境中的某些致癌因子更加敏感，也就是說，攜帶有這些基因的人群在相同環境中罹患肺癌的機率要大於一般人群。

然而，肺癌的遺傳性只是一種潛在的可能性，不是必然性。

五、肺部相關疾病病史

肺部的慢性疾病，如結核病、塵肺症(矽肺)以及老年慢性支氣管炎等，常合併肺癌

的發生。可能與長期的慢性炎性刺激導致支氣管上皮細胞產生癌性病變有關。

第二節 肺癌防治與篩檢

許多患者經常聽到醫師告知罹患癌症時，就彷彿被宣判死刑一般，在此呼籲民眾『早期發現、早期治療』是預防疾病的不二法門，治療痊癒的機會也會相對提高，再者，目前各方面檢測技術不斷提升，能幫助臨床上的醫師更精準為病人量身訂做治療方案，提高癌症的治療效果。

以下提供10招遠離肺癌的威脅：

一、戒菸

還在將抽菸行為合理化，真的以為「飯後一根菸，快樂似神仙」嗎？不能再自欺欺人了，根據諸多醫學研究顯示，香菸中四千多種有害物質，一個人每天抽十支菸，罹患肺癌機率是非吸菸人士的十倍，同時損傷全身所有器官，包括腦部、喉部、味覺、心臟、血管、胃部、肝臟、眼睛、骨骼，研究指出，吸菸會引致關節炎，每天吸食一包菸，將提高患病率達50%。戒菸有助身體健康及壽命，戒菸20分鐘後，血壓、心跳及脈搏恢復至吸最後一支煙的水平，戒煙一年後，罹患冠心病的機率比吸菸者低50%，戒煙五年後，肺癌死亡率比普通吸煙者少50%，而且愈早戒煙，可挽回愈多壽命，三十歲戒煙，平均可挽回十年，四十歲戒煙，可挽回九年，五十歲可挽回六年，到了六十歲則為三年。

二、避開二手、三手菸

二手菸是香煙燃燒時飄出來的煙霧，也有可能是吸菸者抽菸時，從嘴巴呼出的一種混合菸霧，即使抽菸者停止吸煙，煙霧中的懸浮粒子仍會在空氣中停留數小時，若被其他非吸菸人士吸進體內，二手菸因為燃燒不完全，其中的有害物質和致癌物質是一手菸的20倍，會對人體健康造成更大的傷害。日本東京國家癌症研究中心曾經做了一項研究，共追蹤了37萬多名的女性，達13年之久，有28萬多名女性從來沒有吸過菸，卻有109名罹患了肺腺癌，分析後發現，49%女性的先生是吸菸者，她們經常吸二手菸，比起先生沒有吸菸的女性相比，她們罹患肺癌的機率增加了1.34倍。美國洛杉磯生醫研究所曾發表一篇研究，發現吸菸後殘留在屋內表面的有害物質，俗稱三手菸，常會殘留屋內家具、窗簾或衣物表面，超細微粒的有害物質可能引發氣喘，會對胎兒肺部發展造成影響。

三、少接觸炒菜油煙

從民國87年起，肺癌上升到癌症死亡的第一位，而且自民國75年開始，肺癌就位居女性罹癌死亡原因之首位，直到現在仍居高不下。

根據臨床資料顯示，國內女性肺癌患者與高溫烹調有關，研究發現患者中10%有抽煙習慣，50%以上是烹調油煙所引起，20%則為空氣污染或不明原因所引發。

許多婦女炒菜時，很習慣將油鍋中的油加熱到冒煙後，再放入大蒜、青蔥爆香，作用為提香，正因油脂加熱超過發煙點之後，會出現氧化、劣化的變質，若油脂又重覆回鍋油炸，會產生大量自由基及聚合物質，提高致癌疑慮。所謂發煙點，是油脂加熱後達到「起煙霧」的溫度，每一種油脂都有發煙點，是油脂精製度及新鮮度的指標，通常動物性油脂的發煙點比植物性為高，適合高溫油炸，但為飽和脂肪酸，吃多了，不利身體健康。不論是動、植物油脂，一經高溫油炸，都會釋放多環芳香烴致癌物，容易引發肺癌。要避免接觸炒菜油煙，一定要改變烹調習慣，使用低溫烹調或水油混合烹調，會降低油煙，而且要使用排油煙機，避免油煙四處亂竄。

四、少接觸拜拜用香的煙

國人居家客廳，常會安置祭神拜祖的佛桌，並擺放香爐，每天早晚點兩柱香，祈求庇佑後代子孫。採用芳香植物或動物分泌物提煉出來的天然香料，作為薰燒、敬神之用，不過禮敬諸神的同時，我們也會吸入薰香物質。香的品質良莠不齊，優良的香是用中藥、檀香、沉香製造，味道很沉，不會太香或刺鼻，劣質的香，是由工業原料混合製造，多含人工香精、滑石粉多含化學香料、化學膠粘劑，點燃之後，會影響呼吸道的順暢，出現頭暈、噁心、過敏的不舒服。

國人愛點檀香，認為可以安定心神、紓解身心壓力，但檀香真偽難辨，偽品更多於真品，若又在通風不佳的地方進行薰香，罹癌風險仍然很大，前長庚毒物科主任林杰樑醫師表示，檀香的煙與拜拜點燃的香一樣會產生致癌物，心誠則靈，用心靈與天地溝通，或者改用短香，避免在睡前使用，同時注意通風問題，才能降低吸入薰香物質風險。

五、不要太愛點薰香與驅蚊蟲的蚊香

對很多人來說，薰香與蚊香截然不同，前者是花精氛香，有放鬆作用，後者為驅蚊用品，趕走惱人的蚊子，兩者都是罹患肺癌的危險因子，有研究指出，每周點

蚊香三次，一年當中使用五個月，罹患肺腺癌的風險是沒有使用蚊香者的3.8倍，若為抽煙族群，會提高13倍，加熱過後的精油一樣會出現致癌物危害呼吸系統。

若沒有必要，能不點蚊香，就不要點，要避免蚊子進入家中，可以加裝防蚊帳，具有隔離蚊子效果。若非要使用蚊香，次數一定要減少，還必須正確使用。大多數人點蚊香是整晚點，這種方法容易傷害呼吸系統。正確作法是將房間門窗緊閉，點燃之後，立刻離開，30分鐘後再進入，熄滅或關掉蚊香，而不是整晚都點，要將門窗打開，讓空氣對流。

六、謹慎選用大理石及石棉的裝潢

許多豪宅會以大理石、花崗石做裝潢，這類石材中有少部份具輻射及氡氣放射氣體，是傷害性的有毒氣體，會提高罹患肺癌機率。石棉在2010年時，已被列為禁用品，但國內還是有許多老舊石棉瓦仍在使用的，由於會產生石棉纖維，一旦吸入肺中，常會引發肺癌，若發現隔壁鄰居使用的是石棉瓦，最好搬遷，避免成為肺癌受害者。

有許多室外場所或遊樂園，為了親近大自然，常使用天然木材，為防腐、防蛀，會注入砷及鉻兩種致癌物質，所以帶孩子郊遊時，不要讓孩子觸摸戶外的木材，更不能讓食物碰到木頭。雖然2007年已經禁用這類有毒物質作為防腐劑，但是有毒物質的木材早已遍地開花，危機依然存在。

七、勿在空氣不流通的地方使用影印機、列表機

影印機、列表機已是工作場所很普遍的辦公設備，當一張張的紙張從列表機及影印機送出時，同時也送出了對人體有害的碳粉、臭氧、聚苯乙烯懸浮粒子，吸多了對身體有害，甚至會提高肺癌的風險。

但使用事務機器已不能偏廢，但也不用特別擔心，只要擺放在通風良好的走道，列印時距離30到50公分，聞不到味道，相對會安心許多。

八、不要吃來路不明的中藥

中藥與提高肺癌發生率之間有什麼關聯？依專家的研究顯示與中藥所含的砷、鎘、鉛、汞重金屬有關，尤其是砷含量過量時，易引起肺癌。中國大陸的貴州是肺癌發生率最高的區域之一，當地抽煙人口不多，又沒有工廠聚駐形成空氣污染，

2000年初，中共所發表的研究指出，由於天氣寒冷，居民又在通風不良的環境下使用煤碳煮食及取暖，所使用的煤碳含有高量的砷，是大氣中的10倍，是造成居民罹癌的主因，在此呼籲，來路不明的中藥可能同樣含有砷或其他危害人體的重金屬，長期服用恐會增加罹癌機率，不得不慎！

九、哪些職業者要提防肺病？

凡是暴露在有粉末、棉絮、化學物質場所工作的人，譬如開礦工人、製棉工人、石化工人等，不可避免吸進微小粒子及有害成分，暴露時間太長，容易罹患肺病。廚師因長期在油煙環境中工作，一樣屬於罹患肺癌高危險群。

十、定期接受健康檢查，特別是肺部低劑量電腦斷層掃描。

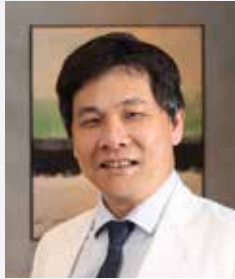
依2011年6月新英格蘭期刊發表指出，美國國家肺癌研究團隊收集33家醫學中心高危險群共5萬3千多人的分析統計，一組接受普通胸部X光，一組接受低劑量肺部電腦斷層檢查，比較追蹤三年之結果表現，接受低劑量肺部電腦斷層檢查組可減少20%的死亡率。

因此肺部低劑量電腦斷層掃描已成為肺癌高危險群所不可或缺的重要檢查。

參考文獻

- 1.105年國人死因統計結果<https://www.mohw.gov.tw/cp-16-33598-1.html>
- 2.菸害防制資訊網<http://tobacco.hpa.gov.tw/Show.aspx?MenuId=766>
- 3.Winickoff JP, et al. Beliefs about the health effects of “thirdhand” smoke and home smoking bans. *Pediatrics* 2009; 123:e74-e79.

第三章 肺癌低劑量電腦斷層篩檢之醫病共享決策



作者：林慶雄

服務機構：彰化基督教醫院醫療財團法人彰化基督教醫院

第一節 肺癌篩檢醫病共享決策之重要性

肺癌為全球癌症死亡率第一位。依據衛生福利部108年統計資料，肺癌亦為台灣癌症死因首位。主要原因之一為肺癌早期多無症狀，發現時大部分多已為晚期，錯失早期治療時機。低劑量電腦斷層掃描為新發展的肺癌篩檢工具，與一般X光篩檢相比，可降低20%肺癌的死亡率[1]。但低劑量電腦斷層掃描肺癌篩檢的過程，可能衍生肺癌篩檢偽陽性、過度診斷及長期追蹤的輻射暴露的風險[2-4]。因此在進行肺癌篩檢前，提供民眾足夠的篩檢資訊，增進民眾對潛在利弊的了解至關重要。而醫病共享決策之目標為醫療人員和病人在進行醫療決策前，能夠共同享有現有的實證醫療結果，結合病人自身的偏好跟價值，提供病人所有可考量的選擇，並由臨床人員和病人共同參與醫療照護，達成醫療決策共識，並支持病人做出符合其偏好的醫療決策。鑒於低劑量電腦斷層掃描肺癌篩檢的潛在風險，將醫病共享決策納入肺癌篩檢流程已成為趨勢。

低劑量電腦斷層肺癌篩檢存在偽陽性、過度診斷及輻射暴露量等風險，因此在進行低劑量電腦斷層肺癌篩檢前讓民眾了解篩檢的好處及風險以及釐清民眾偏好，並根據其價值觀引導民眾進行醫療決策有其重要性[5, 6]。醫病共享決策過程為民眾及臨床醫師或醫療人員提出實證資料，病人則提出個人的喜好與價值觀，彼此交換資訊討論，共同達成最佳可行之醫療選項。其過程旨在民眾和醫療人員共同努力，了解民眾偏好並確定如何最好地解決醫療問題。在面對做出可能對民眾造成重大不利影響的治療決策時或在科學證據不足以做出決定的情況下，醫病共享決策尤其重要，必須仔細權衡利弊[7]。

美國預防醫學工作小組USPSTF (The U.S. Prevention Services Task Force) 等專家團體，建議將醫病共享決策納入低劑量電腦斷層掃描肺癌篩檢流程。在2015年聯邦醫療保險和補助中心 (Centers for Medicare and Medicaid Services, CMS)，正式將醫病共享決策設計為肺癌篩檢排程的一環，也是醫療保險核銷程序必要項目[8]。2016年美國胸腔

醫學雜誌的一項研究針對民眾對肺癌篩檢觀點進行調查，結果指出醫病共享決策有助於降低民眾對於肺癌篩檢不確定性及憂慮[9]。另一項2020年發表於美國醫學會雜誌的隨機試驗結果顯示，近半數接受肺癌篩檢醫病共享決策的受試者相較於只接受標準教育資料的受試者，較為了解肺癌低劑量電腦斷層篩檢的好處及風險，並有助於增進受試者進行決策準備和降低決策衝突[10]。綜合以上研究結果，醫病共享決策的施行有助於低劑量電腦斷層掃描篩檢的利弊平衡評估。

第二節 如何有效施行肺癌篩檢之醫病共享決策

美國醫學會雜誌一項針對肺癌篩檢醫病共享決策過程的調查研究發現，在14場醫病共享決策門診中，普遍執行的品質不佳，包含討論時間過短、未有壞處討論且未使用醫病共享決策輔助工具[11]。另一項研究發現，醫師與病人對於醫病共享決策的看法分歧：(1) 醫師對肺癌篩檢抱有矛盾心理，因為利弊共存並擔心其潛在危害；(2) 醫師認為醫病共享決策中的溝通存在阻礙；(3) 民眾對於篩檢風險的考量較少，而比較在意肺癌本身的風險；(4) 在診間病人並不覺得醫師有充分做到醫病共享，和醫師認知不同[12]。因此如何有效施行肺癌篩檢醫病共享決策的臨床實踐為重要議題。

在美國給付肺癌篩檢的條件就是給付前必須要做的醫病共享決策的診視，在這個診視中有二個要項必須做到，也就是(1) 必須使用決策輔助工具 (decision aids)；(2) 必須有肺癌篩檢好處與壞處的討論。由於在文獻中可知上述二個要項的實施困難不小，也就難以達到醫病共享決策的理想目標。所以如何施行高品質的肺癌篩檢醫病共享決策的關鍵在於以正確的決策輔助工具、正確的臨床資料呈現、正確的流程設定，由正確的醫師或助理人員跟適當患者一起來完成。

其中又以正確的流程設定最容易被忽略，肺癌篩檢醫病共享決策最終還是希望能達成健康照護品質的六大目標，也就是安全、有效、及時、公平、有效率及以病人為中心。

理想且高品質的醫病共享決策過程以下表詳述[7]：

過程 (Right Place & Time)	參加人員 (Right partner)	理想狀況 (Right Process)
轉介有肺癌風險的民眾進行醫病共享決策	<ul style="list-style-type: none"> • 民眾 • 醫師 • 民眾導航員 (選擇性) 	<ul style="list-style-type: none"> • 醫生及民眾對肺癌風險有共識 • 醫生強調戒菸是最有效降低肺癌風險方法 • 民眾對肺癌篩檢有意願，且合乎肺癌篩檢資格可以轉介至肺癌篩檢醫病共享決策門診

肺癌篩檢醫病共享決策門診	<ul style="list-style-type: none"> • 民眾 • 醫師 • 民眾導航員(選擇性) 	<ul style="list-style-type: none"> • 低風險民眾解釋不需做篩檢 • 醫生與民眾一起進行醫病共享決策 • 需有決策輔助工具 • 給予戒菸諮詢及轉介戒菸門診
肺癌篩檢結果的討論	<ul style="list-style-type: none"> • 民眾 • 民眾導航員(選擇性) • 胸腔專科醫師 	<ul style="list-style-type: none"> • 專家解釋電腦斷層掃描篩檢結果及給出建議 • 如果結果懷疑惡性，胸腔專科醫師就病人身體狀況、喜好、價值觀給予後續處置建議

第三節 肺癌篩檢醫病共享決策輔助工具

肺癌篩檢醫病共享決策輔助工具可協助肺癌篩檢起始的流程，增加民眾知識及對風險的認知，減少決策衝突，改善民眾及醫療人員間的交流，以及讓民眾的價值觀與他們做出的選擇之間有更好的一致性，最終提高決策品質[8, 13]。肺癌篩檢醫病共享決策的重要步驟及元素如下表：

一、肺癌篩檢醫病共享決策輔助工具元素

步驟	元素	內容
選擇對談 Choice Talk	使民眾了解肺癌篩檢決策的需求	<ul style="list-style-type: none"> • 描述肺癌篩檢的選擇 • 強調患者的偏好是重要的 • 確認民眾對於肺癌篩檢的決策準備
選項對談 Option Talk	提供民眾肺癌篩檢的細節	<ul style="list-style-type: none"> • 檢查民眾對肺癌篩檢的了解，包括好處及風險 • 清楚說明是否進行年度篩檢 • 提供有關利弊程度的訊息。使用決策輔助工具 • 以回覆示教了解病人了解程度
決策對談 Decision Talk	釐清病人偏好及共同決策	<ul style="list-style-type: none"> • 探索患者決策時重要的思考點 • 詢問患者是否做好進行篩檢決策的準備 • 如果患者還沒準備好決定，提供更多訊息或更多時間 • 決策不一定要在這次馬上做決定

二、國外肺癌篩檢醫病共享決策輔助工具

目前國外所發展的肺癌篩檢醫病共享決策輔助工具，依據其載具或介面、內容元素及成效以下表逐一詳述[8]：踐為重要議題。

工具名稱	載具或介面	內容元素	成效
Lung Cancer Screening Decision Aid (LuCaS DA)	互動式網頁介面	<ul style="list-style-type: none"> • 知識：潛在的好處與風險以及個人化風險評估 • 賦能：鼓勵民眾與醫師進行溝通 • 價值觀釐清 	<ul style="list-style-type: none"> • 增加肺癌篩檢識能 • 降低決策衝突 • 增加肺癌篩檢決策比率
shouldiscreen.com	互動式網頁介面	<ul style="list-style-type: none"> • 肺癌及低劑量電腦斷層掃描資訊 • 篩檢的好處及費用 • 與其他肺癌篩檢方式進行比較 • 個人化肺癌風險、篩檢好處及篩檢風險評估 	<ul style="list-style-type: none"> • 增加肺癌篩檢識能 • 82%參與者認為獲得足夠訊息以幫助做出篩檢決策 • 降低決策衝突 • 參與者對篩檢的偏好與USPSTF對肺癌篩檢的建議一致性得到改善
“Lung Cancer Screening: Is it right for me?”	DVD或網路影片	<ul style="list-style-type: none"> • 篩檢資格標準 • 篩檢風險 • 價值觀釐清 • 篩檢選項 • 戒菸資訊 	<ul style="list-style-type: none"> • 成效待評估
CHOICE: Should I start having yearly screening for lung cancer	互動式網頁介面	<ul style="list-style-type: none"> • 肺癌及低劑量電腦斷層掃描資訊 	<ul style="list-style-type: none"> • 降低有意進行肺癌篩檢意願自66%降至54%
Is Lung Cancer Screening Right for Me? A Decision Aid for People Considering Lung Cancer Screening with Low Dose Computed Tomography	互動式網頁介面	<ul style="list-style-type: none"> • 篩檢資格標準 • 肺癌資訊及可能症狀 • 低劑量電腦斷層掃描的好處及風險 • 戒菸資訊 • 價值觀釐清 	<ul style="list-style-type: none"> • 成效待評估
Yearly Lung Cancer Screening: Is It Right for Me?	宣傳手冊	<ul style="list-style-type: none"> • 低劑量電腦斷層掃描與無篩檢的實證資訊 • 篩選資格 • 篩選選項的利弊 • 肺癌的症狀 • 戒菸訊息 • 肺癌風險評估 	<ul style="list-style-type: none"> • 成效待評估
Health Decision Chest CT for Lung Cancer- Lung Cancer Screening Decision Support Tool	互動式網頁介面	<ul style="list-style-type: none"> • 個人化肺癌風險評估 • 肺癌風險及篩檢資格標準 • 比較低劑量電腦斷層掃描選項及戒菸 • 指導民眾和臨床醫生做出適當的決定 	<ul style="list-style-type: none"> • 成效待評估

工具名稱	載具或介面	內容元素	成效
Decision Aid for Lung Cancer Screening with Computerized Tomography (CT)	宣傳手冊	<ul style="list-style-type: none"> • 肺癌及肺癌篩檢資訊 • 戒菸訊息 	<ul style="list-style-type: none"> • 成效待評估
Printable Shared Decision Making Aids	網頁	<ul style="list-style-type: none"> • 預測已戒菸及抽菸者罹患肺癌風險 • 低劑量電腦斷層掃描的好處及風險 	<ul style="list-style-type: none"> • 成效待評估

三、國內肺癌篩檢醫病共享決策輔助工具

有鑑於低劑量電腦斷層篩檢肺癌推廣之爭議性，並使民眾對於低劑量電腦斷層篩檢的做法與優缺點有清楚認識，2018年衛生福利部國民健康署首次發展低劑量電腦斷層篩檢醫病共享決策輔助工具。參考美國醫療照護研究及品質機構(AHRQ)與美國胸腔醫學會(ATS)的低劑量電腦斷層篩檢肺癌決策輔助工具，台灣肺癌學會有關低劑量電腦斷層篩檢的共識，以及採用視覺化儀表板技術進行開發。以「我需要做低劑量電腦斷層篩檢肺癌嗎？」為題，分為說明篇及個人篇之設計，兩篇章內容及元素以下表逐一詳述：

說明篇		個人篇	
前言說明	低劑量電腦斷層掃描介紹	篩檢對象	篩檢資格標準
篩檢對象	篩檢資格標準	關心程度	民眾對肺癌篩檢的好處及壞處的關心程度之評估
篩檢好處	與胸部 X 光進行比較，接受低劑量低劑量電腦斷層掃描篩檢好處	認知程度	民眾對低劑量電腦斷層掃描篩檢的認知評估
篩檢壞處	與胸部 X 光進行比較，接受低劑量低劑量電腦斷層掃描篩檢壞處	最後決定	對於篩檢的決策

於2020年，衛生福利部國民健康署推動「建立低劑量電腦斷層肺癌篩檢醫病共享決策作業流程及修訂」。參考2018年「我需要做低劑量電腦斷層篩檢肺癌嗎？」，進行肺篩篩檢醫病共享決策工具修訂，本計畫旨於發展本土化易溝通之低劑量電腦斷層肺癌篩檢醫病共享決策(Shared Decision Making, SDM)，並建立SDM機制及醫療人員使用的臨床流程，達成醫病共識選擇可行方式。決策輔助工具大綱及設計以下表逐一詳述：

「我需要做低劑量電腦斷層篩檢肺癌嗎？」決策輔助工具設計

項目	工具功能	工具內容
立懂卡：淺顯易懂貼近民眾的解說工具	透過簡易扼要的詞句，定義及說明肺癌篩檢相關醫學名詞或研究實證結果	<ul style="list-style-type: none"> ● 肺癌解密 ● 肺結節 ● 需要做低劑量電腦斷層篩檢的高風險族群 ● 低劑量電腦斷層篩檢 ● 低劑量電腦斷層掃描篩檢好處 ● 低劑量電腦斷層掃描篩檢好處與胸部X光比較 ● 低劑量電腦斷層掃描篩檢壞處 ● 低劑量電腦斷層掃描篩檢壞處與胸部X光比較 ● 輻射量比較 ● 低劑量電腦斷層掃描篩檢後追蹤
決策分流卡：不同決策選項階段式分流引導	採用分層及階段式設計，在醫病共享決策過程中逐層引導民眾依據自身的價值觀及偏好進行選擇，同時協助醫療人員了解並確認民眾需求。	<ul style="list-style-type: none"> ● 第一層：高風險族群確認 ● 第二層：是否進行肺癌篩檢 ● 第三層：選擇篩檢方式或健康管理方式 ● 第四層：篩檢結果及健康管理方式說明 ● 第五層：後續追蹤方式說明
互動評估單：民眾為中心的決策輔助評估單。	發展貼近民眾且容易閱讀內容為導向的決策輔助工具	<ul style="list-style-type: none"> ● 什麼是低劑量電腦斷層掃描 (LDCT) ● 誰需要做低劑量電腦斷層掃描 (LDCT)？不是每個人都需要 ● 比較每個選項的優點：接受低劑量電腦斷層掃描(篩檢肺癌)，好處有哪些？與胸部X光比較 ● 接受低劑量電腦斷層掃描(篩檢肺癌)，壞處有哪些？與胸部 X光比較 ● 比較每個選項的輻射量比較 ● 我對於好處與壞處的關心程度？我對於下列問題的在乎程度？ ● 在決定前，我對低劑量電腦斷層掃描 (LDCT)篩檢有清楚地認識嗎？ ● 現在決定好了嗎？

綜合上述，在理想的肺癌篩檢醫病共享決策與現實施行狀況存在著巨大的落差和障礙，適當的決策輔助工具、共享決策團隊的建立、最佳的施行模式及時機，民眾們的關心焦點在在都需要大家一起攜手努力去研究克服。

參考文獻

1. National Lung Screening Trial Research Team, Aberle DR, Adams AM, Berg CD, Black WC, Clapp JD, Fagerstrom RM, Gareen IF, Gatsonis C, Marcus PM, Sicks JD. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *N Engl J Med*. 2011 Aug 4;365(5):395-409.
2. Weinstock T, Kidambi P, Channick CL, Michaud GC, Broaddus C, Makani SS, Wiener RS, Wilson KC, Thomson CC. Implementation of Lung Cancer Screening Programs with Low-Dose Computed Tomography in Clinical Practice. *Ann Am Thorac Soc*. 2016 Mar;13(3):425-7.
3. Harris RP, Sheridan SL, Lewis CL, Barclay C, Vu MB, Kistler CE, Golin CE, DeFrank JT, Brewer NT. The harms of screening: a proposed taxonomy and application to lung cancer screening. *JAMA Intern Med*. 2014 Feb 1;174(2):281-5.
4. Bach PB, Mirkin JN, Oliver TK, Azzoli CG, Berry DA, Brawley OW, Byers T, Colditz GA, Gould MK, Jett JR, Sabichi AL, Smith-Bindman R, Wood DE, Qaseem A, Detterbeck FC. Benefits and harms of CT screening for lung cancer: a systematic review. *JAMA*. 2012 Jun 13;307(22):2418-29.
5. Shieh Y, Bohnenkamp M. Low-Dose CT Scan for Lung Cancer Screening: Clinical and Coding Considerations. *Chest*. 2017 Jul;152(1):204-209.
6. Tanner NT, Silvestri GA. Shared Decision-making and Lung Cancer Screening: Let's Get the Conversation Started. *Chest*. 2019 Jan;155(1):21-24.
7. Dobler CC, Midthun DE, Montori VM. Quality of Shared Decision Making in Lung Cancer Screening: The Right Process, With the Right Partners, at the Right Time and Place. *Mayo Clin Proc*. 2017 Nov;92(11):1612-1616.
8. Lowenstein LM, Deyter GMR, Nishi S, Wang T, Volk RJ. Shared decision-making conversations and smoking cessation interventions: critical components of low-dose CT lung cancer screening programs. *Transl Lung Cancer Res*. 2018 Jun;7(3):254-271.
9. Crothers K, Kross EK, Reisch LM, Shahrir S, Slatore C, Zeliadt SB, Triplett M, Meza R, Elmore JG. Patients' Attitudes Regarding Lung Cancer Screening and Decision Aids. A Survey and Focus Group Study. *Ann Am Thorac Soc*. 2016 Nov;13(11):1992-2001.
10. Volk RJ, Lowenstein LM, Leal VB, Escoto KH, Cantor SB, Munden RF, Rabius VA, Bailey L, Cinciripini PM, Lin H, Houston AJ, Lockett PG, Esparza A, Godoy MC, Bevers TB. Effect of a Patient Decision Aid on Lung Cancer Screening Decision-Making by Persons Who Smoke: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open*. 2020 Jan 3;3(1):e1920362.
11. Brenner AT, Malo TL, Margolis M, Elston Lafata J, James S, Vu MB, Reuland DS. Evaluating Shared Decision Making for Lung Cancer Screening. *JAMA Intern Med*. 2018 Oct 1;178(10):1311-1316.

12. Lowenstein M, Vijayaraghavan M, Burke NJ, Karliner L, Wang S, Peters M, Lozano A, Kaplan CP. Real-world lung cancer screening decision-making: Barriers and facilitators. *Lung Cancer*. 2019 Jul;133:32-37.
13. Melzer AC, Golden SE, Ono SS, Datta S, Crothers K, Slatore CG. What Exactly Is Shared Decision-Making? A Qualitative Study of Shared Decision-Making in Lung Cancer Screening. *J Gen Intern Med*. 2020 Feb;35(2):546-553.

第四章 致病機轉與疾病發展



作者：林彥廷



作者：施金元

服務機構：國立臺灣大學醫學院附設醫院內科部

第一節 前言

根據世界衛生組織於2015年對肺腫瘤的分類[1]，肺腫瘤分為上皮性(epithelial)、間質性(mesenchymal)、淋巴組織球性(lymphohistiocytic)、異源性(etopic)及轉移性(metastatic)肺腫瘤。一般通稱之「肺癌」，主要指惡性之上皮性肺腫瘤(malignant epithelial lung tumor)(此類腫瘤於本章節後續以「肺癌」稱之)。肺癌依據細胞學型態可分為肺腺癌(adenocarcinoma)、肺鱗狀上皮癌(squamous cell carcinoma)、及神經內分泌癌(neuroendocrine carcinoma)。神經內分泌癌中包含了小細胞肺癌(small cell carcinoma)、大細胞神經內分泌肺癌(large cell neuroendocrine carcinoma)、類癌(carcinoid)。其他還有較少見的大細胞肺癌(large cell carcinoma)、唾液腺型(salivary gland-type)的腺樣囊狀癌(adenoid cystic carcinoma)、mucoepidermoid carcinom及肺部淋巴上皮瘤樣癌(lymphoepithelioma-like carcinoma, LELC)等等。本章節主要討論這些較常見肺癌的致病機轉與疾病發展。淋巴組織球性(lymphohistiocytic)、異源性(etopic)及轉移性(metastatic)肺腫瘤不在本章節討論的範圍。

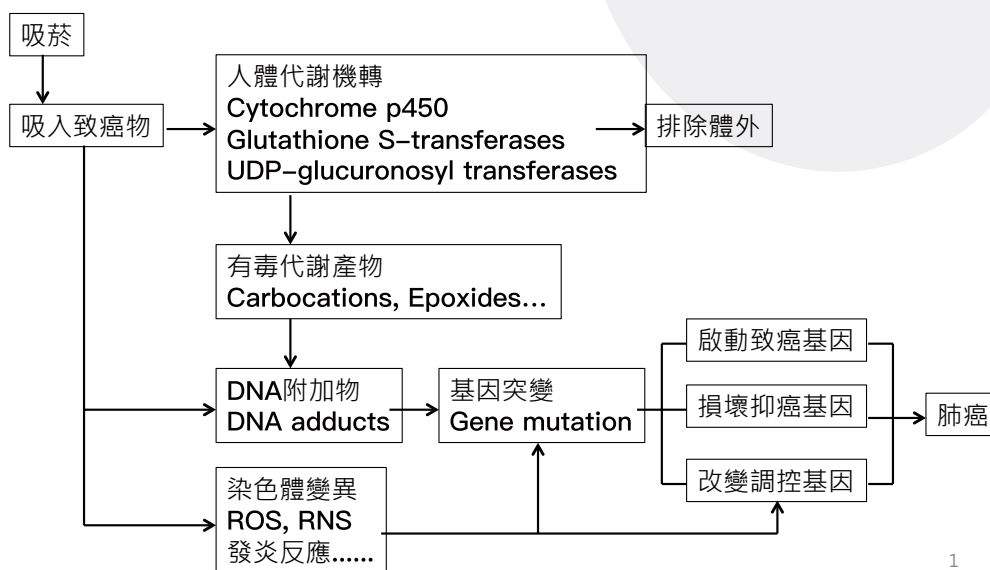
第二節 肺癌的傾向(Predisposition to Lung Cancer)

一、吸菸

在菸品內有超過5000種化學物質，其中至少有72種為國際癌症研究機構(International Agency for Research on Cancer, IARC)所認定的致癌物[2]。大部分的致癌物會經由cytochrome p450、glutathione S-transferases和UDP-glucuronosyl transferases轉變為親水性的化合物而代謝掉。然而在代謝的過程中會產生許多carbocations和epoxides，造成DNA附加物(DNA adducts)。一般健康成人有修復DNA的能力，但是有時不一定能夠100%修復。如果DNA受損的部位剛好是致癌基因如K-Ras，或是抑癌基因如

p53，則就可能造成控制細胞生長的機制喪失，導致癌症的發生[3]。目前用次世代定序(next generation sequencing, NGS)的方式，已在吸菸者的肺中找到數千種基因突變，大部分就在K-Ras和p53上[4, 5]。近來的研究也發現尼古丁和其他抽菸相關的nitro-samines也會直接啟動細胞內AKT、PKA等等的訊息傳導路徑，造成細胞型態改變(transformation)，血管新生增加，細胞凋亡(apoptosis)減少，進而造成癌症[6]。除此之外，煙霧中的化學物質，也會造成肺上皮組織局部發炎，誘導肺上皮組織增生，對細胞產生氧化壓力(oxidative stress)，造成基因啟動子的甲基化(gene promoter methylation)，這些都是已被證實的致癌機轉[3]。我們把吸菸導致肺癌的機轉簡單總結如附圖。以下詳述吸菸與肺癌的詳細機轉。

圖 吸菸導致肺癌的機轉



1. 尼古丁(Nicotine)

尼古丁本身非致癌物[3]，然而尼古丁有很強的成癮性(nicotine addiction)，造成吸菸者不斷的想再次吸菸。在動物實驗中，給予一種因為基因缺陷而很容易產生肺癌的實驗老鼠(A/J mice)長期含尼古丁的水並不會增加老鼠產生肺癌的機會[7]。這個實驗在另外一種老鼠(C57BL/6) [8]和細胞株的實驗中也得到反覆驗證。尼古丁本身沒有致癌性，可能是由於尼古丁的代謝物並不會和DNA產生交互作用[3]。

然而，每個人對尼古丁成癮的反應不同，這可能是由於每個人的尼古丁接受器(nicotine receptor)的種類有所不同。擁有某一些特別的尼古丁接受器的人，更容易吸菸上癮也更容易得到肺癌[9]。這些人由於更容易上癮，所以吸了更多的菸，也得

到了更多香菸上的致癌物，因而得到肺癌的機會也增加了。

2. 菸內的致癌物(Carinogens in Cigarette Smoke)

香菸內含有多種致癌物，已知的有多環芳香烴(PAH, Polycyclic Aromatic Hydrocarbons)、4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone (NNK)、1,3-butadiene、Ethylene oxide、鎘(Cadmium)和釷(Polonium)-210 [10]。目前關於多環芳香烴及NNK的研究最多也最詳盡。多環芳香烴的代謝物會直接損壞肺部細胞的DNA，破壞p53。NNK的代謝物會特別和DNA鍵結，造成K-Ras突變。NNK在各種的動物實驗上，即使是小劑量，都會誘發肺部腫瘤[11]。關於多環芳香烴的致癌性，於第二節後段有詳細描述。

3. 吸菸與DNA附加物(DNA adducts)

DNA附加物(DNA adducts)，是吸菸要成肺癌最重要的原因之一。致癌物無論直接，或間接在正常的DNA上附加了不正常的化學物質，會直接造成DNA複製的錯誤。如果發生在和癌症相關的DNA上，無論是致癌基因，或是抑癌基因，都可能直接造成癌症的發生。目前在抽菸者已知的DNA附加物約有20種。有些是直接由DNA甲基化或乙基化產生，有些和亞硝酸類(nitrosamine)作用後再和DNA鍵結[3]。這些DNA附加物會造成基因轉錄的錯誤，亦即基因的突變(mutation)。如果發生在癌症相關的基因造成致癌基因不斷活化，抑癌基因損壞，就會產生癌症。

在人體的基因圖譜已完全解碼的時代，許多研究比對肺癌的基因和正常人類的基因的不同。肺癌的基因突變率約為每一百萬鹼基對有4.21個，這和其他癌症相比，是非常高的[12]。另一個研究肺腺癌檢體的基因突變，發現在p53和K-Ras發生的基因突變是最多的[4]。抽菸者的肺癌發生較多的G→T突變[13]，而在K-Ras基因，最常見的突變就是codon 12 G→T突變[14]。在p53基因突變的研究顯示，PAH誘發的基因突變，幾乎都正好發生在肺癌p53基因突變的「熱點」上[15,16]。這些證據證實了吸菸造成了p53和K-Ras等是否產生癌症的關鍵基因的突變，造成肺癌。

二、家族史

大型研究顯示，如果家中一等親有肺癌，得到肺癌的機會會上升約兩倍[17]。在大型同卵雙胞胎的研究發現，其中一人如果有肺癌，那另外一位得肺癌的機會可能上升7.7倍[18]。然而雖然發生肺癌的機會上升，但是卻不一定是基因所造成。同一個研究顯示異卵雙胞胎得肺癌的機會也上升了6.6倍，經過估算，得到肺癌的原因中，可歸因於遺傳的因素約只有26%，其他的因素包括生活在同一個環境，有類似的

生活習慣，以及暴露在相同的致癌物等這些環境因素，也是造成肺癌家族史的原因。目前並沒有一個明確常見的基因突變可以解釋肺癌的家族遺傳性[19]。另外如果考慮肺癌最重要的致病原因吸菸的話，吸菸的同卵雙胞胎只比吸菸異卵雙胞胎增加了18%的機會得到肺癌[20]。因此遺傳因素和環境因素都是造成肺癌有家族群聚性的原因。

三、致癌物

1.石綿(Asbestos)

石綿纖維柔軟，具有絕緣、隔音、耐高溫、耐酸鹼和耐腐蝕等特性，故以往廣泛用在工業用途。然而在流行病學的研究已證實石綿和肺癌有關。石綿有兩種纖維：角閃石石綿(Amphibole asbestos)和溫石綿(Chrysotile asbestos) [21]。角閃石石綿致癌性高出溫石綿百倍[22]。然而溫石綿本身亦具致癌性，這可能和溫石綿本身較易分解而經由呼吸排出，而角閃石石綿幾乎全部會沈積在肺中有關。石綿吸入肺中後，會吸引巨嗜細胞包圍，形成石綿體(asbestos body)。然而巨嗜細胞包圍後，並無法清除石綿，反而釋放出多量的ROS (reactive oxygen species)和RNS(reactive nitrogen species)，造成DNA的損傷[23]。石綿本身也會影響粒腺體的功能、干擾細胞週期的進行[23]，並會活化多條傳導路徑，如TNF α / NF - κ B pathway [24]。多量的ROS也可能造成p53和Myc的突變[25]。另外石綿暴露也會升高IL-1、IL-6和IL-10，促進發炎反應。局部的發炎反應更有利癌症生成[21]。此外，在細胞實驗中也發現，低劑量石綿暴露會使細胞對細胞凋亡產生阻抗，Bcl-2相關的細胞凋亡基因都會受到影響[21]。石綿暴露產生的氧化壓力，會促進表皮生長因子(epidermal growth factor)路徑被活化。表皮生長因子及其接受體(epidermal growth factor receptor, EGFR)結合後，會活化下游的MAPK/ERK路徑，促進細胞增生[26]。最近的研究也指出，石綿會造成染色體不正常的缺失、套數減少或增加[27, 28]，這會造成嚴重的DNA異常，很難被自我修復機制修補。如果石綿暴露的人又同時吸菸，那致癌的機率會加乘[29]。吸菸者肺部石綿的排除比非吸菸者更差[30]，引發的發炎反應、ROS反應都更為嚴重。已被吸菸誘發的突變細胞，透過石綿誘發的細胞生長，更容易產生癌症[31]。

2.多環芳香烴(Polycyclic Aromatic Hydrocarbons, PAH)

多環芳香烴來自於石化物質不完全燃燒。是石油化學工業是最常見的職業暴露之一。但是吸菸、二手菸、屋內燒烤、使用燃煤做熱源也是常見多環芳香烴的產生途徑[21]。多環芳香烴進入細胞代謝後，會轉化為致癌物質。在肺上皮細胞，多環芳香烴會接到aryl hydrocarbon (dioxin) 接受器 (AHR)上，進入細胞核，透過打開AHR基因

上的啟動子，開啟AHR基因，啟動cytochrome p450酵素，將多環芳香烴轉化為致癌的PAH diol epoxides [21]。PAH diol epoxides會增加細胞的氧化壓力(oxidative stress)，並形成DNA附加物(DNA adducts) [32]。如前所述，DNA附加物會造成DNA複製和轉錄轉譯的錯誤，也會破壞正常的抑癌基因p53而造成癌症。

3. 砷(Arsenic)、鎘(Cadmium)、鉻(Chromium)、鎳(Nickel)

砷(Arsenic)被國際癌症研究機構(IARC)認定為一級致癌物[33]。砷的來源主要為飲水和被污染的空氣。無機砷會被代謝為有機砷，而有機砷會直接和細胞內的蛋白質和DNA作用，釋放出許多氧化物和自由基[34]，也會直接造成DNA附加物的產生。另外砷也會造成多種染色體的變化，包括染色體重複、缺失斷裂等等[35]。在肺癌，砷主要會引起肺鱗狀細胞癌而非肺腺癌[36]。和多環芳香烴一樣，砷的暴露和吸菸有加成性的致癌效果[37]。

鎘(Cadmium)是工業上很常被使用的金屬。在很多顏料和電池上都有鎘的蹤跡。另外在地表上也普遍存在有鎘。然而鎘會被吸附在植物上而進入人體，如台灣以前曾發生的鎘米事件。然而鎘也容易吸附在菸草上，經由菸品被吸入人體。鎘在人體的排除非常緩慢，在肺組織的半衰期(排除一半所需要的時間)長達15至20年之久[21]。含砷類似，鎘進入細胞後，也會產生自由基，造成DNA的損壞和染色體異常[38]。另外研究也發現鎘會替代細胞內正常的鐵和銅，造成細胞中游離的鐵和銅不正常增加，造成氧化壓力和自由基使細胞受損[34]。鎘還會抑制正常細胞DNA的修復機制[38]，並抑制不正常的受損細胞自然凋亡[39]，而更容易產生癌症。

鉻(Chromium)也在工業上廣泛被使用。六價鉻很容易經過陰陽離子交換孔道進入細胞。鉻可以直接和DNA結合造成鉻的DNA附加物，也會造成過量自由基產生，進一步造成DNA受損[40]。鉻還會抑制DNA的修復機制，讓受損的DNA更不容易被修復。

鎳(Nickel)是地表很普遍的化學元素。然而所有的鎳化合物都是致癌物[41]。工業上鎳常用於不銹鋼產業、電池產業和奈米製造業。燃燒石化燃料、發電廠、丟棄的含鎳物質是常見的鎳污染的原因。土壤和植物中也還有鎳，食物、飲水和吸菸都可能將鎳帶入人體。鎳會造成DNA斷裂、DNA刪除或點突變[42]。在老鼠實驗發現鎳的暴露可以造成K-Ras突變[43]。然而和其他化合物不同的是，鎳主要經由epigenetic致癌[44]。鎳會抑制histone acetylation，並會造成de novo DNA methylation，將基因關閉[45]。如果將抑癌基因關閉，就會造成癌症。動物實驗已發現抑癌基因p16和p53會被含鎳的化合物關閉[46]。另外鎳也會誘發細胞的缺氧路徑訊息傳導

(hypoxic signaling) [47]，造成細胞易於生長、轉移及血管新生，這些都有助於癌症的產生。

4. 游離輻射(Ionizing radiation)

游離輻射主要由放射性鈾(Uranium)及放射性氡(Radon)產生[48]。游離輻射製造reactive oxygen and nitrogen，造成氧化壓力及發炎反應。游離輻射中的 α 粒子會造成大片的DNA刪除及染色體缺失[49, 50]。大部分的游離輻射造成的細胞損傷會被抑癌基因p53和p16調控，造成細胞凋亡。然而由游離輻射本身也會直接損壞p53及p16 [51, 52]。如果這些抑癌基因也受損，癌症發生的機率就會增加。

第三節 肺癌分子生物學的起因(Molecular Origin of Lung Cancer)

某些特定基因突變(germline mutation)的患者，特別容易得到肺癌。如p53及retinoblastoma gene [53]。另外某些單核苷酸多型性single-nucleotide polymorphism (SNP)如nicotinic acetylcholine receptor subunit [53]及excision repair cross-complementation group 1 (ERCC1) [54]等，也較容易得到肺癌。在吸菸者的肺組織中，可發現雖然還沒有生成肺癌，但是已有許多DNA調控及修復的基因已經發生變化。這暗示著在疾病發生前，基因已有變化。在非小細胞肺癌初期的基因變化，常位於染色體3p21.3 (RASSF1A和 FUS1的區域)、3p14.2 (FHIT, a fragile histidine triad gene)、9p21 (p16)及17p13 (p53) [55]。這些都是抑癌基因的區域。EGFR基因的突變於不吸菸患者肺腺癌發展的初期即可發現[56]，而K-Ras突變在吸菸患者肺腺癌發展的初期也可發現[57]。在手術切除的肺癌組織周邊的正常組織中，也往往已有一些早期基因變異。而在早期鱗狀上皮癌中基因的變化主要是p16 [58]和FHIT [53]。不同種類的肺癌有不同的基因變異。以下介紹常見且重要的基因突變。

一、表皮生長因子接受體(Epidermal growth factor receptor, EGFR)家族、K-Ras及PIK3CA

EGFR家族是正常人體肺部組織原本就有的一群重要的接受體。和表皮生長因子(epidermal growth factor, EGF)結合後，調控細胞增殖、凋亡和血管新生等。然而EGFR在非小細胞肺癌中常常發生突變(mutation)、放大(ampilification)或過度表現(overexpression)。EGFR抑制劑gefitinib [59]、erlotinib [60]、afatinib [61]及osimertinib [62]已被證實能有效控制具有EGFR基因突變的肺癌。在東方人，肺腺癌中有EGFR基因突變的比例可高達40-60%，在台灣自己的報告可達55% [63]，比起西方人的10%高出許多[64]。因此在國人

的肺癌具有相當的重要性。被報導的EGFR突變有數百種，然而80%的肺癌患者為exon 19的刪除(deletion)或是在exon 21的點突變(L858R)。EGFR突變一般視為在肺癌發展的初期就發生了。在表現exon 19 deletion或L858R的老鼠身上，肺癌前期的病灶atypical adenomatous hyperplasia，會轉變為bronchioalveolar carcinoma甚至invasive adenocarcinoma [65]。如果移除突變，病灶會消失，這暗示還要有其他突變才能維持腫瘤的生長。HER-2是另外一個EGFR家族的基因。在肺腺癌中有5%機會有HER-2突變。HER-2的突變和EGFR突變類似，都是經由訊息傳導造成細胞增殖[53]。

EGFR路徑的下游主要有Ras–Raf–Mek途徑和PI3K–Akt–mTOR途徑。EGFR突變會造成傳導路徑不需要EGF也持續活化，造成細胞增殖與腫瘤。另外有一群病患在Ras本身發生突變，而造成下游持續不正常的活化產生癌症。K-Ras突變大部分發生在exon 12，發生一個G→T的突變。這個突變和吸菸相關 [66](見第二節 一、吸菸)。K-Ras突變和EGFR突變相同，在肺癌的癌前病灶(atypical adenomatous hyperplasia和bronchioalveolar carcinoma)中即可發現[57]，會造成化學治療藥物的抗藥性。在PI3K–Akt–mTOR途徑，活化PI3K或Akt都會造成細胞的增殖。而mTOR的抑制劑在動物實驗中有抑制肺癌腫瘤的效果[67]。在鱗狀上皮癌的病患中，有部分是PIK3CA發生了突變，導致PI3K、Akt及mTOR過度活化而導致[68]。

二、異生性淋巴癌激酶(Anaplastic lymphoma kinase, ALK)融合基因

於2007年ALK融合基因被發現會導致肺癌[69]。在染色體2p上發生了倒位(inversion)，以致於echinoderm microtubule-associated proteinlike 4 (EML4)和ALK基因連在一起。依據斷點和連結點的不同，有許多不同的ALK融合基因型，甚至除了EML4以外，也有其他基因可以和ALK基因融合導致肺癌[70]。融合基因產生後，三條細胞內訊息傳導路徑：Ras–Raf–Mek途徑、PI3K–Akt–mTOR途徑和JAK–STAT3途徑都會被活化。和EGFR突變一樣，這些路徑被活化後，便造成細胞的增殖，也是細胞不易凋亡[71]。目前ALK抑制劑crizotinib [72]、alectinib [73]及ceritinib [74]已被證實能有效控制具有ALK基因融合的肺癌。

三、神經內分泌因子(Neuroendocrine factor)

神經內分泌因子包括gastrin-releasing peptide/bombesin-like peptides (GRP/BN)和他們的接受體的過度表現，在非小細胞肺癌和小細胞肺癌中都被報導過[75]。GRP/BN原本的功能是維持神經系統正常的分泌、生長和調節。然而在小細胞肺癌中，有半數會表現GRP/BN [76]。使用GRP的抗體在細胞實驗中會抑制小細胞肺

癌的生長[77]，暗示著小細胞肺癌和這些神經內分泌因子的表現有關。

四、p53

p53基因是人體非常重要的抑癌基因。由p53轉錄轉譯的p53蛋白是很重要的DNA修復、DNA調控和細胞凋亡(apoptosis)的工具[78]。在50%的非小細胞肺癌[79]和70%的小細胞肺癌[80]中都可找到p53的突變，而這些突變都造成p53失去原本抑制腫瘤生成功能。如第二節所述，許多致癌物，造成DNA附加物，進而造成基因突變。如果不幸造成p53基因失去功能，產生腫瘤的機會就大大提高。

五、DNA甲基化(methylation)

DNA甲基化(methylation)會使正常基因的功能喪失，如第二節所述，許多致癌物都會造成DNA甲基化，造成正常應該表現的抑癌基因不表現，而無法發揮原本應該有的抑制癌症的功能而使發生癌症的機會增加。在吸菸者中，p16抑癌基因的甲基化在產生肺癌的前幾年就可能在痰液中檢驗出來[81]。另外在肺癌患者的血液中，也能檢驗出一些重要基因的甲基化。在早期手術切除的肺癌檢體中，若DAP-kinase基因有甲基化則病患的預後不佳，更容易復發和轉移[82]。

第四節 特殊肺癌的致病機轉

一、肺部淋巴上皮瘤樣癌(Primary lung lymphoepithelioma-like carcinoma, LELC)

淋巴上皮瘤樣癌是一群在口咽、唾液腺、胃、肝、胸腺等部位發生的癌症，和鼻咽病毒Epstein-Barr virus (EBV)感染有關。然而在肺有時也會發生[83]。一般而言肺部淋巴上皮瘤樣癌生長較慢，預後較佳[84]。肺部淋巴上皮瘤樣癌臨床上的表現和其他肺癌沒有兩樣，主要需要病理報告確認診斷。在肺部淋巴上皮瘤樣癌的癌細胞上，可以檢驗到鼻咽病毒的Epstein-Barr virus-encoded RNA (EBER) [84]。

二、腺樣囊狀癌(Adenoid cystic carcinoma)

腺樣囊狀癌是唾液腺常見的癌症[85]，然而在肺有時也會發生。近年的研究發現第6對和第9對染色體轉位造成myeloblastosis oncogene (MYB)和nuclear factor I/B (NFIB)融合在一起，使得MYB基因不正常的持續表現，而造成腺樣囊狀癌[86, 87]。MYB是一個致癌基因，在一些血癌、黑色素瘤上都有發現。他的功能是影響細胞分化，並會調控其他致癌基因如c-kit、Bcl-2等等[88]。

第五節 結語

肺癌的成因大致分為先天的基因遺傳因素，後天的環境因素，和不明原因的基因突變。先天遺傳因素和不明原因的基因突變屬於無法改變的「體質」，只能靠早期篩檢，早期發現疾病並及早治療。然而環境因素是可以盡量避免的。環境因素中最重要的就是吸菸，其次是致癌物的暴露。在菸草還不普及的20世紀初期，肺癌其實是很罕見的疾病。但隨著肺癌發生率的快速增加，在1950年後吸菸即被發現和肺癌有關[89]。我們應該盡一切努力防制菸害和工業及環境致癌物的暴露，以期減少肺癌的發生率。

參考文獻

1. Travis WD, Brambilla E, Nicholson AG, Yatabe Y, Austin JHM, Beasley MB, et al. The 2015 World Health Organization Classification of Lung Tumors: Impact of Genetic, Clinical and Radiologic Advances Since the 2004 Classification. *J Thorac Oncol*. 2015; 10 (9): 1243-60.
2. Hecht SS. Research opportunities related to establishing standards for tobacco products under the Family Smoking Prevention and Tobacco Control Act. *Nicotine Tob Res*. 2012; 14 (1): 18-28.
3. Hecht SS. Lung carcinogenesis by tobacco smoke. *Int J Cancer*. 2012; 131 (12): 2724-32.
4. Ding L, Getz G, Wheeler DA, Mardis ER, McLellan MD, Cibulskis K, et al. Somatic mutations affect key pathways in lung adenocarcinoma. *Nature*. 2008; 455 (7216): 1069-75.
5. Pleasance ED, Stephens PJ, O'Meara S, McBride DJ, Meynert A, Jones D, et al. A small-cell lung cancer genome with complex signatures of tobacco exposure. *Nature*. 2010; 463 (7278): 184-90.
6. Chen RJ, Chang LW, Lin P, Wang YJ. Epigenetic effects and molecular mechanisms of tumorigenesis induced by cigarette smoke: an overview. *J Oncol*. 2011; 2011: 654931.
7. Murphy SE, von Weymarn LB, Schutten MM, Kassie F, Modiano JF. Chronic nicotine consumption does not influence 4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone-induced lung tumorigenesis. *Cancer Prev Res (Phila)*. 2011; 4 (11): 1752-60.
8. Maier CR, Hollander MC, Hobbs EA, Dogan I, Linnoila RI, Dennis PA. Nicotine does not enhance tumorigenesis in mutant K-ras-driven mouse models of lung cancer. *Cancer Prev Res (Phila)*. 2011; 4 (11): 1743-51.
9. Thorgeirsson TE, Geller F, Sulem P, Rafnar T, Wiste A, Magnusson KP, et al. A variant associated with nicotine dependence, lung cancer and peripheral arterial disease. *Nature*. 2008; 452 (7187): 638-42.
10. Hecht SS, Szabo E. Fifty years of tobacco carcinogenesis research: from mechanisms to early detection and prevention of lung cancer. *Cancer Prev Res (Phila)*. 2014; 7 (1): 1-8.

11. Hecht SS. Biochemistry, biology, and carcinogenicity of tobacco-specific N-nitrosamines. *Chem Res Toxicol*. 1998; 11 (6): 559-603.
12. Greenman C, Stephens P, Smith R, Dalgliesh GL, Hunter C, Bignell G, et al. Patterns of somatic mutation in human cancer genomes. *Nature*. 2007; 446 (7132): 153-8.
13. Lee W, Jiang Z, Liu J, Haverty PM, Guan Y, Stinson J, et al. The mutation spectrum revealed by paired genome sequences from a lung cancer patient. *Nature*. 2010; 465 (7297): 473-7.
14. Hecht SS. Tobacco smoke carcinogens and lung cancer. *J Natl Cancer Inst*. 1999; 91 (14): 1194-210.
15. Smith LE, Denissenko MF, Bennett WP, Li H, Amin S, Tang M, et al. Targeting of lung cancer mutational hotspots by polycyclic aromatic hydrocarbons. *J Natl Cancer Inst*. 2000; 92 (10): 803-11.
16. Denissenko MF, Pao A, Tang M, Pfeifer GP. Preferential formation of benzo[a]pyrene adducts at lung cancer mutational hotspots in P53. *Science*. 1996; 274 (5286): 430-2.
17. Nitadori J, Inoue M, Iwasaki M, Otani T, Sasazuki S, Nagai K, et al. Association between lung cancer incidence and family history of lung cancer: data from a large-scale population-based cohort study, the JPHC study. *Chest*. 2006; 130 (4): 968-75.
18. Lichtenstein P, Holm NV, Verkasalo PK, Iliadou A, Kaprio J, Koskenvuo M, et al. Environmental and heritable factors in the causation of cancer--analyses of cohorts of twins from Sweden, Denmark, and Finland. *N Engl J Med*. 2000; 343 (2): 78-85.
19. Kanwal M, Ding XJ, Cao Y. Familial risk for lung cancer. *Oncol Lett*. 2017; 13 (2): 535-42.
20. Carmelli D, Swan GE, Robinette D, Fabsitz R. Genetic influence on smoking--a study of male twins. *N Engl J Med*. 1992; 327 (12): 829-33.
21. Anttila S, P.E.H N. Lung Cancer: Mechanisms of Carcinogenesis. Anttila S, P B, editors. London: Springer; 2014.
22. Kamp DW. Asbestos-induced lung diseases: an update. *Transl Res*. 2009; 153 (4): 143-52.
23. Mossman BT, Churg A. Mechanisms in the pathogenesis of asbestosis and silicosis.

- Am J Respir Crit Care Med. 1998; 157 (5 Pt 1): 1666-80.
- 24.Cheng N, Shi X, Ye J, Castranova V, Chen F, Leonard SS, et al. Role of transcription factor NF-kappaB in asbestos-induced TNFalpha response from macrophages. *Exp Mol Pathol.* 1999; 66 (3): 201-10.
- 25.Fan JG, Wang QE, Liu SJ. Chrysotile-induced cell transformation and transcriptional changes of c-myc oncogene in human embryo lung cells. *Biomed Environ Sci.* 2000; 13 (3): 163-9.
- 26.Zanella CL, Posada J, Tritton TR, Mossman BT. Asbestos causes stimulation of the extracellular signal-regulated kinase 1 mitogen-activated protein kinase cascade after phosphorylation of the epidermal growth factor receptor. *Cancer Res.* 1996; 56 (23): 5334-8.
- 27.Fatma N, Jain AK, Rahman Q. Frequency of sister chromatid exchange and chromosomal aberrations in asbestos cement workers. *Br J Ind Med.* 1991; 48 (2): 103-5.
- 28.Jensen CG, Jensen LC, Rieder CL, Cole RW, Ault JG. Long crocidolite asbestos fibers cause polyploidy by sterically blocking cytokinesis. *Carcinogenesis.* 1996; 17 (9): 2013-21.
- 29.Nelson HH, Kelsey KT. The molecular epidemiology of asbestos and tobacco in lung cancer. *Oncogene.* 2002; 21 (48): 7284-8.
- 30.Henderson DW, Rodelsperger K, Woitowitz HJ, Leigh J. After Helsinki: a multidisciplinary review of the relationship between asbestos exposure and lung cancer, with emphasis on studies published during 1997-2004. *Pathology.* 2004; 36 (6): 517-50.
- 31.Haugen A, Harris C. Asbestos carcinogenesis: asbestos interactions and epithelial lesions in cultured human tracheobronchial tissues and cells. *Recent Results Cancer Res.* 1982; 82: 32-42.
- 32.Shimada T. Xenobiotic-metabolizing enzymes involved in activation and detoxification of carcinogenic polycyclic aromatic hydrocarbons. *Drug Metab Pharmacokinet.* 2006; 21 (4): 257-76.
33. IARC. Some Industrial Chemicals. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Lyon (FR)2018.

34. Valko M, Rhodes CJ, Moncol J, Izakovic M, Mazur M. Free radicals, metals and antioxidants in oxidative stress-induced cancer. *Chem Biol Interact.* 2006; 160 (1): 1-40.
35. Nakamuro K, Sayato Y. Comparative studies of chromosomal aberration induced by trivalent and pentavalent arsenic. *Mutat Res.* 1981; 88 (1): 73-80.
36. Taeger D, Johnen G, Wiethege T, Tapio S, Mohner M, Wesch H, et al. Major histopathological patterns of lung cancer related to arsenic exposure in German uranium miners. *Int Arch Occup Environ Health.* 2009; 82 (7): 867-75.
37. Chen CL, Hsu LI, Chiou HY, Hsueh YM, Chen SY, Wu MM, et al. Ingested arsenic, cigarette smoking, and lung cancer risk: a follow-up study in arseniasis-endemic areas in Taiwan. *JAMA.* 2004; 292 (24): 2984-90.
38. Joseph P. Mechanisms of cadmium carcinogenesis. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2009; 238 (3): 272-9.
39. Achanzar WE, Webber MM, Waalkes MP. Altered apoptotic gene expression and acquired apoptotic resistance in cadmium-transformed human prostate epithelial cells. *Prostate.* 2002; 52 (3): 236-44.
40. Nickens KP, Patierno SR, Ceryak S. Chromium genotoxicity: A double-edged sword. *Chem Biol Interact.* 2010; 188 (2): 276-88.
41. Chromium, nickel and welding. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum.* 1990; 49: 1-648.
42. Costa M. Molecular mechanisms of nickel carcinogenesis. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 1991; 31: 321-37.
43. Higinbotham KG, Rice JM, Diwan BA, Kasprzak KS, Reed CD, Perantoni AO. GGT to GTT transversions in codon 12 of the K-ras oncogene in rat renal sarcomas induced with nickel subsulfide or nickel subsulfide/iron are consistent with oxidative damage to DNA. *Cancer Res.* 1992; 52 (17): 4747-51.
44. Arita A, Costa M. Epigenetics in metal carcinogenesis: nickel, arsenic, chromium and cadmium. *Metallomics.* 2009; 1 (3): 222-8.
45. Cameron KS, Buchner V, Tchounwou PB. Exploring the molecular mechanisms of nickel-induced genotoxicity and carcinogenicity: a literature review. *Rev Environ Health.* 2011; 26 (2): 81-92.

46. Govindarajan B, Klafter R, Miller MS, Mansur C, Mizesko M, Bai X, et al. Reactive oxygen-induced carcinogenesis causes hypermethylation of p16(Ink4a) and activation of MAP kinase. *Mol Med.* 2002; 8 (1): 1-8.
47. Salnikow K, Davidson T, Zhang Q, Chen LC, Su W, Costa M. The involvement of hypoxia-inducible transcription factor-1-dependent pathway in nickel carcinogenesis. *Cancer Res.* 2003; 63 (13): 3524-30.
48. Brugge D, de Lemos JL, Oldmixon B. Exposure pathways and health effects associated with chemical and radiological toxicity of natural uranium: a review. *Rev Environ Health.* 2005; 20 (3): 177-93.
49. Jostes RF. Genetic, cytogenetic, and carcinogenic effects of radon: a review. *Mutat Res.* 1996; 340 (2-3): 125-39.
50. Ward JF. DNA damage produced by ionizing radiation in mammalian cells: identities, mechanisms of formation, and reparability. *Prog Nucleic Acid Res Mol Biol.* 1988; 35: 95-125.
51. Taylor JA, Watson MA, Devereux TR, Michels RY, Saccomanno G, Anderson M. p53 mutation hotspot in radon-associated lung cancer. *Lancet.* 1994; 343 (8889): 86-7.
52. Su S, Jin Y, Zhang W, Yang L, Shen Y, Cao Y, et al. Aberrant promoter methylation of p16(INK4a) and O(6)-methylguanine-DNA methyltransferase genes in workers at a Chinese uranium mine. *J Occup Health.* 2006; 48 (4): 261-6.
53. Herbst RS, Heymach JV, Lippman SM. Lung cancer. *N Engl J Med.* 2008; 359 (13): 1367-80.
54. Yu D, Zhang X, Liu J, Yuan P, Tan W, Guo Y, et al. Characterization of functional excision repair cross-complementation group 1 variants and their association with lung cancer risk and prognosis. *Clin Cancer Res.* 2008; 14 (9): 2878-86.
55. Wistuba, II, Mao L, Gazdar AF. Smoking molecular damage in bronchial epithelium. *Oncogene.* 2002; 21 (48): 7298-306.
56. Tang X, Shigematsu H, Bekele BN, Roth JA, Minna JD, Hong WK, et al. EGFR tyrosine kinase domain mutations are detected in histologically normal respiratory epithelium in lung cancer patients. *Cancer Res.* 2005; 65 (17): 7568-72.
57. Westra WH. Early glandular neoplasia of the lung. *Respir Res.* 2000; 1 (3): 163-9.
58. Bhutani M, Pathak AK, Fan YH, Liu DD, Lee JJ, Tang H, et al. Oral epithelium as a

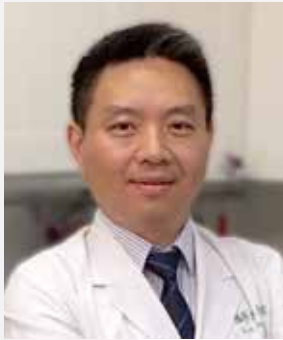
- surrogate tissue for assessing smoking-induced molecular alterations in the lungs. *Cancer Prev Res (Phila)*. 2008; 1 (1): 39-44.
- 59.Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, Yang CH, Chu DT, Saijo N, et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med*. 2009; 361 (10): 947-57.
- 60.Zhou C, Wu YL, Chen G, Feng J, Liu XQ, Wang C, et al. Erlotinib versus chemotherapy as first-line treatment for patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (OPTIMAL, CTONG-0802): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2011; 12 (8): 735-42.
- 61.Yang JC, Wu YL, Schuler M, Sebastian M, Popat S, Yamamoto N, et al. Afatinib versus cisplatin-based chemotherapy for EGFR mutation-positive lung adenocarcinoma (LUX-Lung 3 and LUX-Lung 6): analysis of overall survival data from two randomised, phase 3 trials. *Lancet Oncol*. 2015.
- 62.Mok TS, Wu YL, Ahn MJ, Garassino MC, Kim HR, Ramalingam SS, et al. Osimertinib or Platinum-Pemetrexed in EGFR T790M-Positive Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2017; 376 (7): 629-40.
- 63.Hsu KH, Ho CC, Hsia TC, Tseng JS, Su KY, Wu MF, et al. Identification of five driver gene mutations in patients with treatment-naive lung adenocarcinoma in Taiwan. *PLoS One*. 2015; 10 (3): e0120852.
- 64.Kohno T, Nakaoku T, Tsuta K, Tsuchihara K, Matsumoto S, Yoh K, et al. Beyond ALK-RET, ROS1 and other oncogene fusions in lung cancer. *Transl Lung Cancer Res*. 2015; 4 (2): 156-64.
- 65.Ji H, Li D, Chen L, Shimamura T, Kobayashi S, McNamara K, et al. The impact of human EGFR kinase domain mutations on lung tumorigenesis and in vivo sensitivity to EGFR-targeted therapies. *Cancer Cell*. 2006; 9 (6): 485-95.
- 66.Sun S, Schiller JH, Gazdar AF. Lung cancer in never smokers--a different disease. *Nat Rev Cancer*. 2007; 7 (10): 778-90.
- 67.Wislez M, Spencer ML, Izzo JG, Juroske DM, Balhara K, Cody DD, et al. Inhibition of mammalian target of rapamycin reverses alveolar epithelial neoplasia induced by oncogenic K-ras. *Cancer Res*. 2005; 65 (8): 3226-35.
- 68.Yamamoto H, Shigematsu H, Nomura M, Lockwood WW, Sato M, Okumura N, et

- al. PIK3CA mutations and copy number gains in human lung cancers. *Cancer Res.* 2008; 68 (17): 6913-21.
- 69.Soda M, Choi YL, Enomoto M, Takada S, Yamashita Y, Ishikawa S, et al. Identification of the transforming EML4-ALK fusion gene in non-small-cell lung cancer. *Nature.* 2007; 448 (7153): 561-6.
- 70.Heuckmann JM, Balke-Want H, Malchers F, Peifer M, Sos ML, Koker M, et al. Differential protein stability and ALK inhibitor sensitivity of EML4-ALK fusion variants. *Clin Cancer Res.* 2012; 18 (17): 4682-90.
- 71.Ou SH, Bartlett CH, Mino-Kenudson M, Cui J, Iafrate AJ. Crizotinib for the treatment of ALK-rearranged non-small cell lung cancer: a success story to usher in the second decade of molecular targeted therapy in oncology. *Oncologist.* 2012; 17 (11): 1351-75.
- 72.Solomon BJ, Mok T, Kim DW, Wu YL, Nakagawa K, Mekhail T, et al. First-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med.* 2014; 371 (23): 2167-77.
- 73.Peters S, Camidge DR, Shaw AT, Gadgeel S, Ahn JS, Kim DW, et al. Alectinib versus Crizotinib in Untreated ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2017; 377 (9): 829-38.
- 74.Soria JC, Tan DSW, Chiari R, Wu YL, Paz-Ares L, Wolf J, et al. First-line ceritinib versus platinum-based chemotherapy in advanced ALK-rearranged non-small-cell lung cancer (ASCEND-4): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet.* 2017; 389 (10072): 917-29.
- 75.Mao L. Molecular abnormalities in lung carcinogenesis and their potential clinical implications. *Lung Cancer.* 2001; 34 Suppl 2: S27-34.
- 76.Richardson GE, Johnson BE. The biology of lung cancer. *Semin Oncol.* 1993; 20 (2): 105-27.
- 77.Weber S, Zuckerman JE, Bostwick DG, Bensch KG, Sikic BI, Raffin TA. Gastrin releasing peptide is a selective mitogen for small cell lung carcinoma in vitro. *J Clin Invest.* 1985; 75 (1): 306-9
- 78.Notterman D, Young S, Wainger B, Levine AJ. Prevention of mammalian DNA reduplication, following the release from the mitotic spindle checkpoint, requires

- p53 protein, but not p53-mediated transcriptional activity. *Oncogene*. 1998; 17 (21): 2743-51.
79. Nishio M, Koshikawa T, Kuroishi T, Suyama M, Uchida K, Takagi Y, et al. Prognostic significance of abnormal p53 accumulation in primary, resected non-small-cell lung cancers. *J Clin Oncol*. 1996; 14 (2): 497-502.
80. D'Amico D, Carbone D, Mitsudomi T, Nau M, Fedorko J, Russell E, et al. High frequency of somatically acquired p53 mutations in small-cell lung cancer cell lines and tumors. *Oncogene*. 1992; 7 (2): 339-46.
81. Palmisano WA, Divine KK, Saccomanno G, Gilliland FD, Baylin SB, Herman JG, et al. Predicting lung cancer by detecting aberrant promoter methylation in sputum. *Cancer Res*. 2000; 60 (21): 5954-8.
82. Tang X, Khuri FR, Lee JJ, Kemp BL, Liu D, Hong WK, et al. Hypermethylation of the death-associated protein (DAP) kinase promoter and aggressiveness in stage I non-small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2000; 92 (18): 1511-6.
83. Chang YL, Yang CY, Lin MW, Wu CT, Yang PC. PD-L1 is highly expressed in lung lymphoepithelioma-like carcinoma: A potential rationale for immunotherapy. *Lung Cancer*. 2015; 88 (3): 254-9.
84. Lin L, Lin T, Zeng B. Primary lymphoepithelioma-like carcinoma of the lung: An unusual cancer and clinical outcomes of 14 patients. *Oncol Lett*. 2017; 14 (3): 3110-6.
85. Chae YK, Chung SY, Davis AA, Carneiro BA, Chandra S, Kaplan J, et al. Adenoid cystic carcinoma: current therapy and potential therapeutic advances based on genomic profiling. *Oncotarget*. 2015; 6 (35): 37117-34.
86. Persson M, Andren Y, Mark J, Horlings HM, Persson F, Stenman G. Recurrent fusion of MYB and NFIB transcription factor genes in carcinomas of the breast and head and neck. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009; 106 (44): 18740-4.
87. Roden AC, Greipp PT, Knutson DL, Kloft-Nelson SM, Jenkins SM, Marks RS, et al. Histopathologic and Cytogenetic Features of Pulmonary Adenoid Cystic Carcinoma. *J Thorac Oncol*. 2015; 10 (11): 1570-5.

88. Bell D, Roberts D, Karpowicz M, Hanna EY, Weber RS, El-Naggar AK. Clinical significance of Myb protein and downstream target genes in salivary adenoid cystic carcinoma. *Cancer Biol Ther.* 2011; 12 (7): 569-73.
89. White C. Research on smoking and lung cancer: a landmark in the history of chronic disease epidemiology. *Yale J Biol Med.* 1990; 63 (1): 29-46.

第五章 影像學評估與疾病分期



作者：郭志熙

服務機構：林口長庚紀念醫院

第一節 肺癌分期及相關之影像檢查

肺癌是依照 TNM 系統(tumor-node-metastasis)分期，T代表腫瘤本體的大小或是腫瘤本體於胸廓內部侵犯範圍，N代表胸廓內外之淋巴結侵犯程度，M代表遠處器官轉移。臨床上，醫師應依據影像檢查、病理報告等資訊決定TNM各自的分數(例如：T3N2M1)。根據TNM分數的不同，可以將肺癌歸類至四個分期，而視侵犯程度，分期下又可細分為a、b與c。目前全世界採用美國聯合癌症委員會(American Joint Committee on Cancer, AJCC)第八版所制定的分級方式[1]。非小細胞肺癌(NSCLC)和小細胞肺癌(SCLC)皆可使用該分期系統。

一、非小細胞肺癌的分期：

1.分類

T

T0 - 無原發腫瘤。

Tis- 原位癌。

T1 - 腫瘤小於三公分，且腫瘤未侵犯至其他週邊組織。

T1a(mi)：微侵犯的腺癌

T1ass：位於中心氣道表面的腫瘤。大小不限，只要三公分以下都歸於此類，但腫瘤僅限於氣管及支氣管壁。

T1a：腫瘤不大於1公分(≤ 1 cm)

T1b：腫瘤大於1公分(> 1 cm)，但不大於2公分(≤ 2 cm)

T1c：腫瘤大於2公分(> 2 cm)，但不大於3公分(≤ 3 cm)

T2 - 符合下列其中一項標準，且未達T3或T4的任一標準：

腫瘤大於3公分(> 3 cm)，但不大於5公分(≤ 5 cm)

T2 ViscPl：腫瘤侵犯臟層胸膜(visceral pleura)。但若 > 3 且 ≤ 4 cm，歸於T2a；若

>4且≤5 cm 歸於T2b

T2Centr：因腫瘤引起肺塌陷(atelectasis)或阻塞性肺炎(obstructive pneumonitis)，影像上延伸至肺門(hilum)。

T2a：腫瘤大於3公分(>3 cm)，但不大於4公分(≤4 cm)

T2b：腫瘤大於4公分(>4 cm)，但不大於5公分(≤5 cm)

T3 - 腫瘤大於5公分(>5 cm)，但不大於7公分(≤7 cm)，或符合下面任一條件，但未及T4:

T3 Inv：腫瘤侵犯胸壁、心包膜、膈神經

T3Satell：單一肺葉有超過一顆獨立結節

T4 - 腫瘤大於7公分(>7 cm)，或符合下面任一條件

T4 Inv：腫瘤侵犯至縱隔腔、橫膈、心臟、大血管、喉返神經、氣管隆凸(Carina)、氣管、食道、脊椎骨

T4Ipsi Nod：腫瘤細胞同時出現於同側不同肺葉

N

Nx - 淋巴結侵犯、轉移無法評估。

N0 - 無周邊淋巴結侵犯、轉移。

N1 - 腫瘤侵犯或轉移至原發腫瘤同側之支氣管周圍淋巴結(peribronchial lymph nodes)、肺內淋巴結(intrapulmonary lymph nodes)或肺門淋巴結(hilar lymph nodes)。

N2 - 腫瘤侵犯或轉移至原發腫瘤同側之縱隔腔淋巴結(mediastinal lymph nodes)或氣管隆凸下淋巴結(subcarinal lymph nodes)。

N3 - 腫瘤侵犯或轉移至原發腫瘤對側之縱隔腔或肺門淋巴結，或有同側或對側的鎖骨上淋巴結轉移(supraclavicle lymph nodes)。

M

M0 - 無遠端轉移。

M1 - 有遠端轉移。

M1a：對側肺轉移或有惡性腫瘤引致的肋膜積液、心包積液。抑或肋膜或心包上有結節生成。

M1b：胸外轉移且局限於單一器官、單一病灶

M1c：胸外轉移且單一器官多重病灶，或是多重器官之轉移胸外轉移

2.期別

根據以上TNM之分類，可將肺癌區分為第一期至第四期(圖 1)。不同期別代表著不同的存活預後[2](圖 2)。

3.分期定義：

臨床分期Clinical stage (cStage): 主要由電腦斷層等所有影像檢查後之分期。

病理分期 Pathological stage (pStage): 手術後由病理判讀後之分期。

治療後分期Post-treatment or post-neoadjuvant staging (ycStage or ypStage): 經過治療後或是前輔助性治療後之重分期。

復發分期 Recurrence staging (rStage): 癌症復發後之重新分期。

二、小細胞肺癌分期:

小細胞肺癌亦可使用TNM系統作為分期，但小細胞肺癌以此系統分期與預後的關聯不如非小細胞肺癌來的密切。因此臨床上更普遍只分侷限期(limited stage)和廣泛期(extensive stage)。

侷限期：

病灶侷限於半側胸腔和區域淋巴結 (包括橫膈、對側肺門、同側鎖骨上淋巴結)

(1)病灶侷限於半側胸腔和區域淋巴結 (包括橫膈、對側肺門、同側鎖骨上淋巴結)

另一種分法

(2)肺癌只局限在一葉肺以及和胸部同一側的淋巴結。也就是單側胸廓內的病灶，可被涵蓋入單一放射線治療照野。

廣泛期：

指病灶範圍超過了上述的這些界線，而無法被涵蓋入單一放射線治療照野。

三、分期之影像檢查工具：

而正確的分期有賴於數種影像學檢查的綜合判斷，分別為：

(1)胸部電腦斷層(CT)掃描：電腦斷層經由注射顯影劑產生的對比，可看出腫瘤的大小、淋巴結侵犯的程度、與是否有他處轉移。是分期工作的初步檢查，然而電腦斷層對於較小的病灶以及腦部影像的解析度仍有其侷限性，需仰賴其他的檢查來綜合判斷。

(2)正子掃描(PET Scan)：利用癌細胞會增加攝取及代謝氟化去氧葡萄糖(flucose-18-fluorodeoxyglucose)的現象做癌症診斷的工具。此現象固然最常出現於惡性腫瘤組織，但細胞增加葡萄糖代謝的現象也受其他發炎性疾病的干擾，尤其台灣仍屬肺結核盛行區域，結核病相關的縱膈淋巴腫大需與肺癌作鑑別診斷。因此正

子掃描雖可應用於肺癌之診斷、分期、追蹤，但仍需配合其他種類的檢查綜合判斷。許多研究亦顯示，正子掃描對於單一「結節」是否為惡性的敏感度有70~80%，而對於肺癌之淋巴腺是否轉移之診斷分期之敏感度約80~90%，雖高於電腦斷層掃描的70%，但仍有一定比例的偽陰性及偽陽性[3]。

(3)磁振造影(MRI)：磁振造影與傳統 X光影像儀器(如電腦斷層)不同，MRI 具有非常優異的軟組織對比能力，主要由於氫原子在不同組織中釋放無線電波的速率有差異故產生的磁振造影訊號不同。對於腦部的組織的解析度優於斷層掃描因此診斷肺癌腦部轉移具有優勢。此外，生長在肺尖的惡性腫瘤(Pancoast tumor)容易侵犯血管神經等周圍組織。磁振造影在評估Pancoast tumor的侵犯程度及治療，亦有重要的角色。

(4)支氣管鏡超音波：支氣管鏡超音波檢查可以經由特殊設計的氣管鏡前端附有的超音波探頭，偵測肺癌侵犯縱隔腔和支氣管壁的範圍，評估肺門周圍腫瘤侵犯情形，且無上述檢查放射線暴露以及顯影劑使用的缺點，並減少了患者原先必須藉助縱膈腔鏡來診斷及分期的機會。美國胸腔醫學會建議對於疑似已發生癌細胞轉移的縱膈淋巴結進行檢查分期時，支氣管鏡超音波亦是一項首選工具[4]。

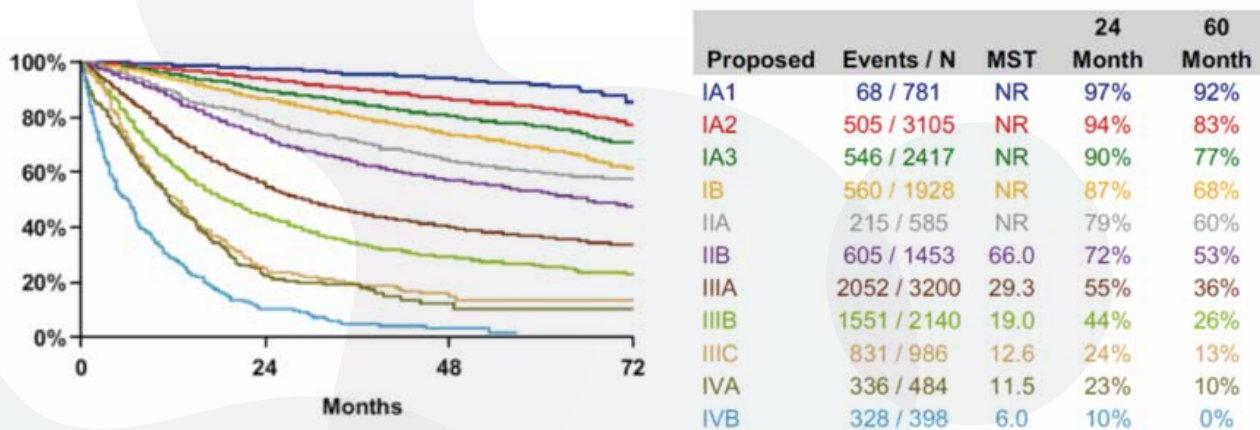
參考文獻:

- 1.Detterbeck FC, Boffa DJ, Kim AW, Tanoue LT. The Eighth Edition Lung Cancer Stage Classification. Chest. 2017-01-01, 151 (1): 193–203.
- 2.Goldstraw P, Chansky K, Crowley J, Rami-Porta R, Asamura H, Eberhardt WE, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for Revision of the TNM Stage Groupings in the Forthcoming (Eighth) Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. J Thorac Oncol. 2016 Jan;11(1):39-51.
- 3.Birim Ö, Kappetein AP, Stijnen T, Bogers AJ. Meta-Analysis of Positron Emission Tomographic and Computed Tomographic imaging in Detecting Mediastinal Lymph Node Metastases in Non-small Cell Lung Cancer. Ann Thorac Surg 2005;79:375– 81
- 4.Detterbeck FC, Jantz MA, Wallace M, Vansteenkiste J, Silvestri GA. Invasive mediastinal staging of lung cancer: ACCP evidence-based clinical practice guidelines, ed 2. Chest 2007;132:202S–220S

圖1 肺癌TNM分期系統

T/M		N0	N1	N2	N3	M1a any N	M1b any N	M1c any N
T1	T1mi	IA1	-	-	-	IVA	IVA	IVB
	T1a	IA1	IIB	IIIA	IIIB	IVA	IVA	IVB
	T1b	IA2	IIB	IIIA	IIIB	IVA	IVA	IVB
	T1c	IA3	IIB	IIIA	IIIB	IVA	IVA	IVB
T2	T2a	IB	IIB	IIIA	IIIB	IVA	IVA	IVB
	T2b	IIA	IIB	IIIA	IIIB	IVA	IVA	IVB
T3		IIB	IIIA	IIIB	IIIC	IVA	IVA	IVB
T4		IIIA	IIIA	IIIB	IIIC	IVA	IVA	IVB

圖2 各期肺癌存活曲線。MST：中位存活期





作者：吳振德

服務機構：林口長庚紀念醫院

第二節 肺癌篩檢之影像學評估

西元2011年美國醫學會雜誌 (The Journal of the American Medical Association; JAMA)報導一項重要的大型試驗結果：年度胸部X光篩檢無法降低肺癌的死亡率[1]。電腦斷層偵測肺部腫瘤的敏感度高，隨著多排偵檢器(multidetector computed tomography, MDCT)、等向性影像(isotropic imaging)、快速掃描(可在閉氣8~15秒內完成全肺細切掃描)等技術進步，從2000年起歐美與日本逐漸開始大規模的人體試驗，測試使用電腦斷層進行肺癌篩檢的可行性[2]。

使用電腦斷層進行肺癌篩檢，在技術層面的挑戰有下列幾項：(A)如何降低輻射劑量又能顧及影像畫質，(B)如何兼顧篩檢工具的敏感性與特異性，建立診斷標準以降低診斷肺腫瘤的高偽陽性。2011年新英格蘭醫學雜誌(The New England Journal of Medicine, NEJM)報導了美國大型人體試驗結果(National Lung Cancer Screening Trial, NLST)：與胸部X光相比，針對高危險族群使用低劑量電腦斷層(low dose computed tomography, LDCT)進行肺癌篩檢可以降低20%的肺癌死亡率[3]。同時期裡，歐洲三項較小型的人體試驗結果卻顯示LDCT篩檢沒有顯著的益處[4-6]！相關的風險還包括輻射暴露、過度診斷(overdiagnosis)、與高偽陽性的影像診斷。經過這些重重爭議，到了2013年美國預防醫學工作小組(U.S. Preventive Services Task Force, USPSTF)才有條件的推薦高危險族群使用低劑量電腦斷層進行肺癌篩檢[7]，同年美國放射學會(American College of Radiology, ACR)借鏡乳房攝影篩檢Breast Imaging Reporting and Data System (BI-RADS)報告系統並整合National Comprehensive Cancer Network (NCCN)臨床指引後，公告LDCT掃描的建議參數、肺部影像報告與數據系統(Lung Imaging Reporting and Data System; Lung-RADS)與建議處置原則[8]，並於2019年增修為1.1版本(詳見表一)。高危險族群需滿足下列條件：年齡介於55-74歲，有抽菸史至少30包年，目前仍有抽菸或戒菸不滿15年；或是年齡大於50歲，有抽菸史至少20包-年，目前無論抽菸或戒菸但有額外一項肺癌危險因子(家族史...等)。

低劑量電腦斷層肺癌篩檢的成效仰賴許多條件[9]，首先就是根據ALARA (as low a radiation dose as can reasonably be achieved)原則，依身高體重調整，確定使用適合的掃描參數(切面厚度至少在2.5 mm或以下)；應使用合乎標準的影像工作站(Picture archiving and communication system [PACS] workstation)判讀數位化影像；可以使用最大亮度投影技術利於肺腫瘤的視覺辨識；肺腫瘤分成3公分以上的腫塊(mass)或是小於3公分的肺結節(nodule)；所有的肺結節必須根據連續性的細切影像來判斷是屬於實質性(solid)、部分實質性(part-solid)、非實質性(ground glass)或鈣化性(calcified) (詳見表二與圖片)。若已有之前的LDCT檢查，必須進行比較，觀察肺結節是否有變化。肺結節應該使用肺野條件(lung window)在軸線平面(axial plane)上進行測量，取其最長軸與最短軸的平均值(四捨五入)。如果有強大的工作站，鼓勵使用電腦輔助軟體來偵測腫瘤與測量其體積來決定其區間生長速度[10]。除了肺部腫瘤，其他重大肺部疾病如COPD也應記錄與納入戒菸建議。

在胸腔內科、胸腔外科醫師與影像科醫師之間，清晰與明確的溝通篩檢結果非常重要；建議採用結構式報告，以利於醫病之間、醫師之間的溝通；報告裡也應該使用NCCN的臨床指引或ACR的Lung-RADS並給予推薦處置[9, 11]。影像學評估部分應該要敘述腫瘤的位置(lobe, segment)、尺寸大小(肺野條件，最長軸與最短軸的平均值)、形狀(shape)、結節濃度深淺(attenuation)、是否有鈣化 (calcification)或脂肪、邊緣(margin)是否平滑(smooth) [或是小葉狀(lobulated)、針刺狀(spiculated)] (詳見圖一~圖四)、生長速度(interval growth rate)。根據文獻[12-14]，< 5 mm、5~10 mm、> 20 mm的肺結節，惡性腫瘤的機率分別是0-1%、6-28%、64-82%；肺結節越大，惡性的機率就越高。實質性肺結節有7~11%機率為惡性，部分實質性肺結節有48~63%機率為惡性，非實質性肺結節有18~59%機率為惡性。根據NLST， \geq 4 mm的肺結節被視為陽性，因此LDCT偵測到許多小的肺結節，第一次LDCT篩檢出7191人(27.3%)發現有肺結節，但追蹤到最後只有292人(1.1%)被診斷出肺癌，篩檢的肺癌偽陽性高達96%。因此，根據文獻[11]、表格二和表格三，綜合考量肺結節的形狀、邊緣與位置，可以提昇判斷肺結節良惡性的正確率。

除了低劑量電腦斷層肺癌篩檢，病人因為其他原因而接受CT檢查，卻意外檢出肺部偶發性結節；為減少不必要的後續檢查，Fleischner學會於2017年公布其臨床指引，取代2005年(實質性肺結節)與2013年(亞實質性肺結節)的建議(詳見表四)，判讀標準的要求包含 \leq 1.5 mm的細切影像(典型是1 mm)，並建議加做冠狀與矢狀切面的重組，以利

肺結節的精準分類與測量。如此一來，一位病人的電腦斷層影像將至少是400~600張影像，造成判讀醫師的嚴重負擔！肺癌篩檢引進人工智慧與電腦視覺技術，進行腫瘤的辨識(identification)、邊緣界定(segmentation)、與分類(classification)已是各醫療廠商競爭的熱門主題，但是後續的技術驗證、經濟效應與法規問題仍待各界的努力。

表一：Lung-RADSTM version 1.1 評估分類表

分類	分類敘述	類別	影像表徵	建議處置	惡性機率	預估盛行率
評估不完整		0	之前的肺部CT影像無法取得做比較	追加肺部CT篩檢或比較前次CT影像	無法取得	1%
			不完整的檢查結果，肺部沒有完整掃描			
陰性	沒有肺結節或明確為良性的肺結節	1	沒有發現肺結節			
			肺結節有特異性的鈣化：整顆鈣化、中央鈣化、似爆米花、同心圓狀鈣化、含有脂肪的結節			
良性	發展成侵襲性癌症的結節的可能性非常低（根據結節大小及生長速度判斷）	2	裂旁肺結節 (perifissural)：小於10 mm (524 mm ³)	年度篩檢，12個月後再使用LDCT追蹤	<1%	90%
			實質性肺結節： ●小於6 mm (< 113 mm ³) ●新的結節小於4 mm (< 34 mm ³)			
			部分實質性肺結節 初次篩檢，整顆直徑小於6 mm (< 113 mm ³)			
			非實質性結節(ground-glass density nodule; GGN): 小於30 mm (< 14137 mm ³) ●或 ≥30 mm (≥ 14137 mm ³)沒有變化或成長緩慢			
			類別3 或 4 的肺結節超過3個月沒有變化			
疑似良性	可能為良性的影像表徵，建議短期追蹤；包括低可能性發展成侵襲性癌症的結節	3	實質性肺結節	6個月後再次使用LDCT追蹤	1-2%	5%
			初次篩檢 ≥6 mm 但小於8 mm (≥ 113 mm ³ to < 268 mm ³) 或 ●新的結節≥4 mm但小於6 mm (34 to < 113 mm ³) 部分實質性肺結節 ●整顆直徑 ≥ 6 mm (≥ 113 mm ³)而實質性部分 < 6 mm (< 113 mm ³) 或			

			<ul style="list-style-type: none"> ●新的結節整顆直徑 < 6 mm (< 113 mm³) 非實質性結節 			
			<ul style="list-style-type: none"> ●初次篩檢或新的 ≥ 30 mm (≥ 14137 mm³) 			
疑似惡性	影像發現需要進一步檢驗診斷或建議切片取樣	4A	實質性肺結節 <ul style="list-style-type: none"> ●初次篩檢 ≥ 8 mm 但小於 15 mm (≥ 268 to < 1767 mm³) 或 ●成長中的結節小於 8 mm (< 268 mm³) 或 ●新結節 ≥ 6 mm 但小於 8 mm (113 to < 268 mm³) 	3個月後再次LDCT追蹤；對於實質部分 >8mm(≥ 268 mm ³) 可使用 PET-CT 評估	5-15%	2%
			部分實質性肺結節: <ul style="list-style-type: none"> ●整顆直徑 ≥ 6 mm (≥ 113 mm³) 而實質性部分 ≥ 6 mm to < 8 mm (≥ 113 mm³ to < 268 mm³) 或 ●新結節或成長中的結節實質性部分 < 4 mm (< 34 mm³) 			
			氣管內結節			
		4B	實質性肺結節 <ul style="list-style-type: none"> ● ≥ 15 mm (≥ 1767 mm³) 或 ●新結節或成長中的結節實質性部分 ≥ 8 mm (≥ 268 mm³) 	視病人的惡性機率或是否有合併症，可選擇 chest CT(可加顯影劑)、PET-CT、或切片取樣；對於實質部分 ≥ 8mm (≥ 268 mm ³) 可使用 PET-CT 評估	> 15%	2%
		部分實質性肺結節: <ul style="list-style-type: none"> ●實質性部分 ≥ 8 mm (≥ 268 mm³) 或 ●新結節或成長中的實質性部分 ≥ 4 mm (≥ 34 mm³) 				
		4X	類別 3 或 4 肺結節有其他更加懷疑是惡性腫瘤的特徵或影像發現			
其它	非肺癌但(可能)有臨床上重要的問題	S	附加代號，可加在類別 0~4 的尾部	根據個別情況處理	無法取得	10%
曾經罹患肺癌		C	附加代號，可加在類別 0~4 的尾部			

出處 <https://www.acr.org/Clinical-Resources/Reporting-and-Data-Systems/Lung-Rads>

表格二：

肺結節的濃度深淺(attenuation)與特性			
	實質性solid	部分實質性 part-solid	非實質性 ground glass
外表	局部濃度增加完全遮住肺間質	局部實質與局部非實質性的混和	局部濃度增加而通過的血管與氣管仍然可見
惡性結節的可能性 (%)	7-11	48-63	18-59
惡性結節的體積倍增時間(天)	149	457	813

出處<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3939698/>

表格三：

良性肺結節的特色	
結節濃度深淺(attenuation)	鈣化位於結節中央、分層(lamellar)、實質性(solid) 或爆米花狀(popcorn)
形狀	多角形 (polygonal), 凹型(concavity)
邊緣	非常平滑, 邊緣交界清楚
位置	靠近肋膜, 或貼著肺部血管
長寬比	長軸:短軸的比例 > 1.78
生長速度	至少兩年沒有變化 (只針對實質性結節)

出處<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3939698/>

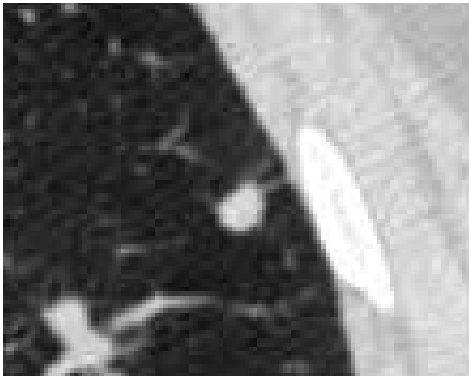
表格四:針對意外檢出肺部偶發性結節的處理，2017年Fleischner學會公布的臨床指引

實質性肺結節 (Solid nodule)			
直徑大小	數量	風險	後續追蹤
< 6 mm (<100 mm ³)	單顆	低	不需常規追蹤
		高	12個月後可選擇用CT追蹤
	多顆	低	不需常規追蹤
		高	12個月後可選擇用CT追蹤
6-8 mm (100-250 mm ³)	單顆	低	6-12個月後使用CT追蹤，第18-24個月後可考慮CT追蹤
		高	6-12個月後使用CT追蹤，第18-24個月後使用CT追蹤
	多顆	低	3-6個月後使用CT追蹤，第18-24個月後可考慮CT追蹤
		高	3-6個月後使用CT追蹤，第18-24個月後使用CT追蹤
> 8 mm (>250 mm ³)	單顆	一律	3個月後可考慮CT追蹤、PET-CT、或切片
	多顆	低	3-6個月後使用CT追蹤，第18-24個月後可考慮CT追蹤
		高	3-6個月後使用CT追蹤，第18-24個月後使用CT追蹤
亞實質性肺結節 (Subsolid)			
單顆	直徑大小	後續追蹤	
非實質性 ground glass	< 6 mm (<100 mm ³)	不需常規追蹤	
	≥ 6 mm (≥100 mm ³)	6-12個月後使用CT再次確認，每兩年用CT追蹤一次直到第五年	
部分實質性 part-solid	< 6 mm (<100 mm ³)	不需常規追蹤	
	≥ 6 mm (≥100 mm ³)	3-6個月後使用CT再次確認，如果沒有改變而且結節實質性部分 < 6 mm，應每年用CT追蹤，長達5年	
多顆 Multiple	< 6 mm (<100 mm ³)	3-6個月後使用CT追蹤；如果穩定，第2年和第4年後使用CT追蹤	
	≥ 6 mm (≥100 mm ³)	3-6個月後使用CT追蹤，後續處理根據最可疑的肺結節(們)	

適用於≥35歲病人，不適用於免疫缺失或已有惡性腫瘤的病人

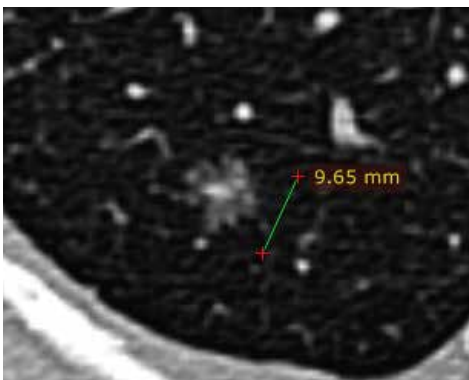
風險因子包含：重度抽菸習慣，曾暴露於環境高風險物質(石棉、氡氣、鈾..等)，肺癌家族史，高齡，性別(女性風險較高)，針刺狀的結節外觀，結節位於肺上葉位置，多顆肺結節(<5)，肺氣腫與肺纖維化病變等病史

出處<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28240562/>



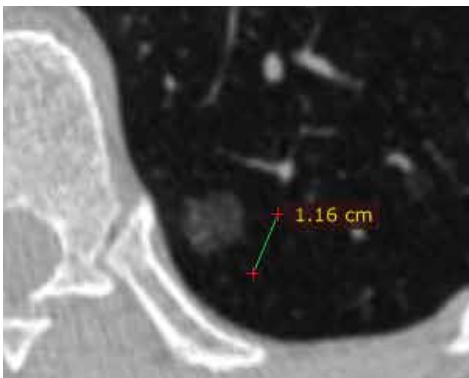
圖片1

一顆多角形的實質性肺結節，直徑約1公分，位於左肺，靠近肋膜，邊緣交界清楚並有數條線狀延伸，經開刀證實為良性的肺內淋巴結(intrapulmonary lymph node)



圖片2

右上肺發現一顆約一公分大小的部分實質性肺結節，邊緣交界模糊且不規則，經開刀證實為well-differentiated adenocarcinoma



圖片3

一顆橢圓形但邊緣不規則的非實質性毛玻璃樣結節，直徑1.2 cm，位於左下肺，靠近肋膜，通過內部的血管仍然可見，經開刀證實為惡性的原位肺腺癌(adenocarcinoma in situ)



圖片4

右上肺發現一顆直徑約1.1 cm的實質性肺結節，邊緣交界清楚但不平整，有輕微的多邊小葉狀(microlobulated contour)與針刺狀(spiculated margin)的邊緣，經開刀證實為惡性的肺腺癌(acinar predominant adenocarcinoma)

參考文獻

1. Oken MM, Hocking WG, Kvale PA, Andriole GL, Buys SS, Church TR, et al. Screening by chest radiograph and lung cancer mortality: the Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian (PLCO) randomized trial. *JAMA*. 2011;306(17):1865-73.
2. Gopal M, Abdullah SE, Grady JJ, Goodwin JS. Screening for lung cancer with low-dose computed tomography: a systematic review and meta-analysis of the baseline findings of randomized controlled trials. *J Thorac Oncol*. 2010;5(8):1233-9.
3. National Lung Screening Trial Research T, Aberle DR, Adams AM, Berg CD, Black WC, Clapp JD, et al. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *N Engl J Med*. 2011;365(5):395-409.
4. Humphrey LL, Deffebach M, Pappas M, Baumann C, Artis K, Mitchell JP, et al. Screening for lung cancer with low-dose computed tomography: a systematic review to update the US Preventive services task force recommendation. *Ann Intern Med*. 2013;159(6):411-20.
5. McKee BJ, McKee AB, Flacke S, Lamb CR, Hesketh PJ, Wald C. Initial experience with a free, high-volume, low-dose CT lung cancer screening program. *J Am Coll Radiol*. 2013;10(8):586-92.
6. Fintelmann FJ, Bernheim A, Digumarthy SR, Lennes IT, Kalra MK, Gilman MD, et al. The 10 Pillars of Lung Cancer Screening: Rationale and Logistics of a Lung Cancer Screening Program. *Radiographics*. 2015;35(7):1893-908.
7. Henschke CI, Yankelevitz DF, Mirtcheva R, McGuinness G, McCauley D, Miettinen OS, et al. CT screening for lung cancer: frequency and significance of part-solid and nonsolid nodules. *AJR Am J Roentgenol*. 2002;178(5):1053-7.
8. Li F, Sone S, Abe H, Macmahon H, Doi K. Malignant versus benign nodules at CT screening for lung cancer: comparison of thin-section CT findings. *Radiology*. 2004;233(3):793-8.
9. Wahidi MM, Govert JA, Goudar RK, Gould MK, McCrory DC, American College of Chest P. Evidence for the treatment of patients with pulmonary nodules: when is it lung cancer?: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest*. 2007;132(3 Suppl):94S-107S.

10. Liu Y, Wang H, Li Q, McGettigan MJ, Balagurunathan Y, Garcia AL, et al. Radiologic Features of Small Pulmonary Nodules and Lung Cancer Risk in the National Lung Screening Trial: A Nested Case-Control Study. *Radiology*. 2018;286(1):298-306.
11. Chiles C. Lung cancer screening with low-dose computed tomography. *Radiol Clin North Am*. 2014;52(1):27-46.



作者：何恭之

服務機構：基隆長庚醫院

第三節 核子醫學在肺癌診療的應用[1][2]

一、正子電腦斷層掃描

(18-fluorodeoxyglucose [FDG]-positron emission tomography/computed tomographic [PET/CT] scanning[FDG-PET/CT])在肺結節之評估 [3]

1.正子掃描影像中，氟化去氧葡萄糖(18-fluorodeoxyglucose [FDG])的吸收強度，可用於惡性度的風險評估。

- 當胸部電腦斷層顯示有實質性結節(solid nodule)：

若大於8公釐，可考慮施行正子電腦斷層掃描(PET/CT)，或三個月後追蹤胸部電腦斷層，或直接進行切片檢查 [4]。

- 當胸部電腦斷層顯示有單一部分實質性結節(solitary part-solid nodule)：

若實質部分持續存在且大於等於6公釐，可考慮施行正子電腦斷層掃描(PET/CT)，或直接進行切片檢查。

2.若肺結節的氟化葡萄糖吸收強度高於縱膈腔血池的背景標準攝取值，則考慮有惡性腫瘤可能性，其他可能的原因包括發炎、感染等，所以需要切片等組織病理學上的證實。

3.偽陰性正子掃描的可能原因有結節小於6公釐、腫瘤細胞密度低(非實質性結節或毛玻璃樣病變)、腫瘤為低度葡萄糖代謝(如：肺原位腺癌或類癌腫瘤) [5]。

二、非小細胞肺癌

1.肺癌診斷上的應用

- 對於臨床上高度懷疑為侵襲性晚期腫瘤時，在切片前可先進行正子電腦斷層掃描(PET/CT)來進行整體評估，如有疑似的縱膈腔淋巴結或遠端器官轉移，可考慮取樣決定較高期別的病灶，以決定癌症的期別。
- 進行組織切片時，可參考正子影像(PET)上的腫瘤活性度，來決定取樣位置 [6,7]。

2.治療前的評估

- 對於顯影劑電腦斷層(CT with contrast)顯示為第一期至第四期(stage IA/IB, IIA/IIB, IIIA/IIIB/IIIC, IVA)的肺癌，治療前的評估包含正子電腦斷層掃描(FDG-PET/CT)，造影範圍可由顱底至膝蓋或是全身。由於正子掃描對於腦部轉移的敏感性較低，所以臨床第1B期(stage IB)以上的肺癌，建議做腦部磁振造影掃描(brain MRI)來診斷有無腦部轉移。
- 正子掃描對於偵測縱膈腔淋巴結轉移與遠端轉移的靈敏度高於電腦斷層 [8]，因此結合顯影劑電腦斷層檢查和正子電腦斷層掃描，可得到更完整的癌症分期。當正子掃描顯示縱膈腔淋巴結為陽性時，建議要取得病理組織證實。
- 對正子掃描顯示的遠端轉移病灶，需要有病理組織證實或者是其它影像的支持確認(如：骨骼磁振造影)。
- 若需要手術時，需在使用電腦斷層以及正子掃描分期後的60天內進行[9]。

3.完成治療後的追蹤

- 正子電腦斷層掃描不建議作為常規性的追蹤[10]。
- 對於某些良性的病變(如: 廢塌陷、肺實質化、放射治療後纖維化)，在標準電腦斷層上很難和腫瘤區分。在這種情況下，正子掃描可用來分辨是否有腫瘤存在[11]。然而，若正子掃描用於放射治療後的評估，對懷疑復發的病灶，必須要有組織病理學的證實(因為放射治療過後的區域，可能會有持續葡萄糖攝取達兩年)。

4.復發疾病的評估

- 對於局部區域性復發，正子電腦斷層掃描可用來偵測是否存在散佈性疾病。
- 對於誘導治療(induction therapy)後的再分期，時常難以判讀。但是正子掃描可用來排除疾病進展(disease progression)或期中發生的轉移疾病[12]。

5.放射治療上的應用

- 正子電腦斷層掃描可顯著改善靶區規劃(target delineation)的準確性，尤其對於有肺塌陷存在、或對顯影劑電腦斷層掃描有禁忌症的狀況下[13]。

三、小細胞肺癌

1.分期評估

- 當原發或轉移處的病理組織或細胞學顯示為小細胞、或合併小細胞與非小細胞肺癌時，若電腦斷層掃描懷疑是局限期 (limited stage)，可施行正子電腦斷層掃描(PET/CT)來偵測擴散期(extensive stage)是否存在，文獻上大約20%的病人會因正子掃描由局限期改變成擴散期[14]。若電腦斷層已診斷為擴散期，進一步的正子掃

描則為選擇性的。

- 當正子掃描發現的病灶會改變分期時，需取得病理組織的證實。
- 若無法得到正子掃描檢查，骨掃描(bone scan)可被用來偵測骨頭轉移。在沒有骨疼痛或沒有鹼性磷酸酶異常數值的情形下，文獻上30%的病人會有陽性骨掃描結果[15]。
- 當正子掃描結果為不確定時，可以安排進一步的骨頭影像(X光片或磁振造影)相互對照。若骨頭影像結果仍為不確定，則考慮骨切片檢查。

2.局限期的放射治療

- 在放射治療規劃時，建議利用正子電腦斷層掃描來幫助靶區範圍的界定[16,17]。
- 必須回顧化學治療前施做的正子掃描，以確保最初始淋巴結侵犯之區域有被包含在放射治療的範圍內。

參考文獻

- 1.National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Non-Small Cell Lung Cancer (Version 4.2018).
- 2.National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Small Cell Lung Cancer (Version 2.2018).
- 3.National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Lung Cancer Screening (Version I.2019).
- 4.MacMahon H, Naidich DP, Goo JM, et al. Guidelines for Management of Incidental Pulmonary Nodules Detected on CT Images: From the Fleischner Society 2017. Radiology. 2017 Jul;284(1):228-243.
- 5.Allen TL, Kendi AT, Mitiek MO, Maddaus MA. Combined contrast-enhanced computed tomography and 18-fluoro-2-deoxy-D-glucose-positron emission tomography in the diagnosis and staging of non-small cell lung cancer. Semin Thorac Cardiovasc Surg. 2011 Spring;23(1):43-50.
- 6.van Tinteren H, Hoekstra OS, Smit EF, et al. Effectiveness of positron emission tomography in the preoperative assessment of patients with suspected non-small-cell lung cancer: the PLUS multicentre randomised trial. Lancet. 2002 Apr 20;359(9315):1388-93.

7. de Margerie-Mellon C, de Bazelaire C, de Kerviler E. Image-guided biopsy in primary lung cancer: Why, when and how. *Diagn Interv Imaging*. 2016 Oct;97(10):965-972.
8. Tournoy KG, Keller SM, Annema JT. Mediastinal staging of lung cancer: novel concepts. *Lancet Oncol*. 2012 May;13(5):e221-9.
9. Maiga AW, Deppen SA, Pinkerman R, et al. Timeliness of Care and Lung Cancer Tumor-Stage Progression: How Long Can We Wait? *Ann Thorac Surg*. 2017 Dec;104(6):1791-1797.
10. Mansueti JR, Maillie S. A Review of Non-Small Cell Lung Cancer Post-Treatment Follow-up Imaging Procedures with PET/CT Scans Versus CT Scans and the Effect on Patient Survival. *Intern J Radiat Oncol Biol Phys*. 2017 May, 98(1):231.
11. Ulaner GA, Lyall A. Identifying and distinguishing treatment effects and complications from malignancy at FDG PET/CT. *Radiographics*. 2013 Oct;33(6):1817-34.
12. Sheikhabaei S, Mena E, Yanamadala A, et al. The Value of FDG PET/CT in Treatment Response Assessment, Follow-Up, and Surveillance of Lung Cancer. *AJR Am J Roentgenol*. 2017 Feb;208(2):420-433.
13. MacManus M, Nestle U, Rosenzweig KE, et al. Use of PET and PET/CT for radiation therapy planning: IAEA expert report 2006-2007. *Radiother Oncol*. 2009 Apr;91(1):85-94.
14. Kalemkerian GP. Staging and imaging of small cell lung cancer. *Cancer Imaging*. 2012 Jan 12;11:253-8.
15. Levenson RM Jr, Sauerbrunn BJ, Ihde DC, Bunn PA Jr, Cohen MH, Minna JD. Small cell lung cancer: radionuclide bone scans for assessment of tumor extent and response. *AJR Am J Roentgenol*. 1981 Jul;137(1):31-5.
16. van Loon J, De Ruyscher D, Wanders R, et al. Selective nodal irradiation on basis of (18)FDG-PET scans in limited-disease small-cell lung cancer: a prospective study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 8 2010;77:329-336.
17. Shirvani SM, Komaki R, Heymach JV, et al. Positron emission tomography/computed tomography-guided intensity-modulated radiotherapy for limited-stage small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;82:e91-97.



作者：李適鴻

服務機構：林口長庚紀念醫院

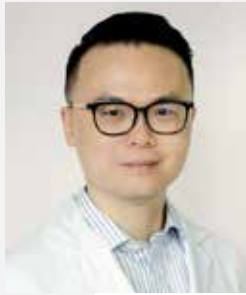
第四節 超音波在肺癌診療的應用

超音波(Ultrasonography)是一種非侵入性、即時性(real-time)的檢查，且有臨床容易執行且不會產生幅射的優點。肺癌常伴隨有肋膜轉移與肋膜積液(pleural effusion)產生，根據美國聯合癌症委員會(American Joint Committee on Cancer, AJCC)第八版的分期，肺癌的肋膜轉移屬於M1a，因此惡性肋膜積液的檢體取得與病理診斷(pathological diagnosis)就更顯得重要，透過超音波即時性導引下，能提供肋膜積液抽吸[1-3]，用來提供細胞學檢驗(cytology and cell block cytology)[4]或超音波定位肋膜切片(pleural biopsy)[5]。位於肺部週邊(peripheral)的腫瘤，亦可利用超音波導引的方式，提供細針抽吸細胞診斷(fine needle aspiration cytology, FNAC)或者粗針穿刺切片(core needle biopsy)[6]，對於頸部淋巴結，包括鎖骨上(supraclavicular)與斜角肌(scalene)的N3淋巴結的切片與細針抽吸，可提供正確的淋巴診斷與分期(Node stage)，而超音波都卜勒功能(Color Doppler mode)能避開重要的血管，並且測量安全的切片深度，對於頸部淋巴結轉移的診斷提供臨床應用價值。但是，因為超音波是高頻音波的特性，對於離體表較為深處的組織與病灶，音波的穿透性不佳，仍需借助其他影像工具的幫忙。

參考文獻

1. Cavanna L, Mordenti P, Berte R, Palladino MA, Biasini C, Anselmi E, et al. Ultrasound guidance reduces pneumothorax rate and improves safety of thoracentesis in malignant pleural effusion: report on 445 consecutive patients with advanced cancer. *World J Surg Oncol*. 2014;12:139.
2. Mercaldi CJ, Lanes SF. Ultrasound guidance decreases complications and improves the cost of care among patients undergoing thoracentesis and paracentesis. *Chest*. 2013;143(2):532-8.
3. Kohan JM, Poe RH, Israel RH, Kennedy JD, Benazzi RB, Kallay MC, et al. Value of chest ultrasonography versus decubitus roentgenography for thoracentesis. *Am Rev Respir Dis*. 1986;133(6):1124-6.
4. Yeo CD, Kim JW, Kim KH, Ha JH, Rhee CK, Kim SJ, et al. Detection and comparison of EGFR mutations in matched tumor tissues, cell blocks, pleural effusions, and sera from patients with NSCLC with malignant pleural effusion, by PNA clamping and direct sequencing. *Lung Cancer*. 2013;81(2):207-12.
5. Koegelenberg CF, Diacon AH. Image-guided pleural biopsy. *Curr Opin Pulm Med*. 2013;19(4):368-73.
6. Sheth S, Hamper UM, Stanley DB, Wheeler JH, Smith PA. US guidance for thoracic biopsy: a valuable alternative to CT. *Radiology*. 1999;210(3):721-6.

第六章 病理學診斷



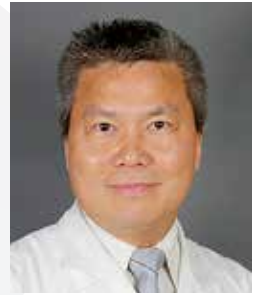
作者：林脩涪

服務機構：衛生福利部雙和醫院



作者：葉奕成

服務機構：臺北榮民總醫院



作者：周德盈

服務機構：臺北榮民總醫院

第一節 前言

近年來歐美國家肺癌病人有顯著的增加，在臺灣也是如此，全球死亡人數每年超過110萬人。根據衛生署最新的統計資料顯示，每年因肺癌死亡人數已連續幾年位居第一。肺癌依其生物特性和臨床表現，可分為小細胞肺癌(small cell carcinoma)和非小細胞肺癌(non-small cell carcinoma)兩大類。而非小細胞肺癌則可再依其組織學型態再做分類，主要包括肺腺癌(adenocarcinoma)、鱗狀細胞癌(squamous cell carcinoma)與大細胞癌(large cell carcinoma)三種類型。肺腺癌目前是肺癌之中最常見的一種組織學型態，約佔所有肺癌的百分之三十至四十，與鱗狀細胞癌不同的是，肺腺癌較好發於女性及不抽煙者，在肺部的位置常較週邊。除此之外，肺腺癌對新一線的標靶治療(targeted therapy)藥品如gefitinib(商品名Irresa)的反應也較其他種類肺癌為佳。

隨著肺癌基因、分子病理及強調個人化治療研究的進展，2011年國際肺癌研究學會(International Association for the Study of Lung Cancer, IASLC)、美國胸腔學會(American Thoracic Society, ATS)和歐洲呼吸醫學會(European Respiratory Society, ERS)等國際肺癌研究機構主要對其中肺腺癌分類進行了較為詳細的修訂以適應目前臨床診治的需求[1]。以下即根據2015年國際衛生組織(World Health Organization, WHO)出版的肺臟腫瘤分類[2]及國際多學科肺癌組織病理新分類中的更新及診斷要件，結合後續臨床治療、腫瘤預後及相關研究進行說明。

第二節 癌前病變(Preinvasive lesions)

肺癌癌前病變主要有三大類：鱗狀上皮不典型增生(squamous dysplasia)與原位癌(carcinoma in situ)、非典型性腺瘤樣增生(atypical adenomatous hyperplasia, AAH)和原位癌、瀰漫性特發性肺神經內分泌細胞增生(diffuse idiopathic pulmo-

nary neuroendocrine cell hyperplasia, DIPNECH)[3]。

一、鱗狀上皮不典型增生與原位癌

鱗狀上皮癌前病變包括鱗狀上皮非典型增生以及原位癌。原位癌是高度上皮化生不良(high grade epithelial dysplasia)細胞尚未侵犯超過上皮基底膜，因此並未發展到浸潤侵犯與轉移的程度，定義上並不屬於惡性癌症[4]。鱗狀上皮化生不良(dysplasia)可以根據病理型態學上觀察上皮厚度、細胞大小、分化成熟度和排列狀態及細胞核型態等變化區分為輕度(mild)、中度(moderate)、重度(severe)不典型增生以及原位癌等癌前病變。

二、非典型性腺瘤樣增生和原位癌

1. 非典型性腺瘤樣增生 (atypical adenomatous hyperplasia, AAH)

文獻報告外科切除標本中非典型性腺瘤樣增生的發生率在不同報告中介於5.7%-21.4%之間(5-7)。病灶在胸部胸部電腦斷層影像學檢查常呈現直徑小於0.5 cm界線不清楚的毛玻璃樣(ground-glass)結節。顯微鏡下組織學特徵為一個局部輕微非典型變化的立方或矮柱狀細胞增生在完好的肺泡結構上，細胞缺乏核仁或是核仁不清楚，而肺泡壁可能會有輕微的增厚。

2. 原位腺癌 (adenocarcinoma in situ, AIS)

2011年多學科肺腺癌組織學分類對肺腺癌癌前病變做了明確的分類及解釋，文中建議捨棄使用舊稱細支氣管肺泡癌(bronchioloalveolar carcinoma; BAC)的名稱，而將病灶最大徑小於3cm，腫瘤細胞以附壁式(lepidic pattern)生長於正常肺泡結構上，並且缺乏肺壁間質、脈管或是胸膜侵犯的病變定義為原位腺癌(1)。原位腺癌就是1999年和2004年版WHO(4) 分類中病灶小於3cm的細支氣管肺泡癌，可以依腫瘤細胞型態區分為粘液型和非粘液型。原位腺癌以非粘液型較為常見，非黏液型的腫瘤細胞是由第II型肺泡上皮和/或Clara細胞組成。粘液型原位腺癌比較少見，幾乎均由高柱狀且胞漿富含粘液的細胞組成，細胞核大多位於細胞基底處，型態上類似於杯狀細胞(goblet cell)。原位腺癌的腫瘤細胞核異型性並不明顯，常見肺泡間隔增寬但無明顯纖維化。

三、瀰漫性特發性肺神經內分泌細胞增生

瀰漫性特發性肺神經內分泌細胞增生是一種是罕見的病灶，主要是在周邊支氣管周圍有瀰漫性的神經內分泌細胞增生或最大徑<0.5 cm的微瘤(tumorlet)，腫瘤

細胞大小一致、核深染且染色質細膩、核仁不明顯，極少見核分裂且無壞死。腫瘤增生區域 $\geq 0.5\text{cm}$ 時即可診斷為類癌(carcinoid)，由於類癌經常伴隨發現有瀰漫性特發性肺神經內分泌細胞增生，因此一般認為瀰漫性特發性肺神經內分泌細胞增生是類癌的癌前病變(8)。

第三節 腺癌(Adenocarcinoma)

腺癌約佔美國所有肺癌類型的38%[9]，而在台灣及亞洲地區的比例更高，可達四至五成[10]。2011年發表的IASLC/ATS/ERS肺腺癌分類(表一)建議許多定義上的改變簡述如下[1]。第一，建議不再使用細支氣管肺泡癌這個診斷名稱，因為這種類型的腫瘤現在可以被歸類於五種不同類型的肺腺癌當中。第二，使用原位腺癌以及微小浸潤性腺癌這兩個新診斷概念。第三，建議不再使用混合型(mixed subtype)這個用語，而是使用比較清楚的組織學分型並以最少5%為單位開始計算腫瘤分型的比例來決定最終的主型(predominant)診斷。第四，以前所使用最大徑不大於三公分的非黏液型細支氣管肺泡癌，這個診斷現在應該更改分類為附壁為主型腺癌。第五，微乳頭(micropapillary)為主型腺癌被確認為一新的預後較差的類型。第六，浸潤性粘液腺癌(invasive mucinous adenocarcinoma)建議用於取代以往的黏液性細支氣管肺泡癌。第七，建議在小穿刺標本或是細胞學檢查時使用特別的診斷術語，如此在末期腺癌病患才得以在策略上能夠獲得EGFR基因突變檢驗及後續治療。

2011年IASLC/ATS/ERS肺腺癌分類
腺癌癌前病變
非典型性腺瘤樣增生
原位腺癌(以前的 ≤ 3 cm的細支氣管肺泡癌) 非粘液性 粘液性 混合粘液與非粘液性
微小浸潤性腺癌： ≤ 3 cm的細支氣管肺泡癌且浸潤範圍 ≤ 5 mm 非粘液性 粘液性 混合粘液與非粘液性
浸潤性腺癌： 附壁為主型(lepidic predominant)(以前的非粘液性細支氣管肺泡癌，浸潤範圍 > 5 mm) 腺泡為主型(acinar predominant) 乳頭為主型(papillary predominant) 微乳頭為主型(micropapillary predominant) 實體伴粘液分泌型(solid predominant with mucin)
浸潤性腺癌的變異型
浸潤性粘液腺癌(以前的粘液性細支氣管肺泡癌)
膠樣癌(colloid)
胎兒性腺癌(fetal)
腸型腺癌(enteric)

一、微小浸潤性腺癌(minimally invasive adenocarcinoma, MIA)

微小浸潤性腺癌定義為 ≤ 3 cm以附壁式生長為主的單一腺癌，其中包括浸潤性成分最大徑 ≤ 5 mm，腫瘤細胞大多數是非粘液型，但也可見粘液型。附壁成分常出現在浸潤病灶的外圍區域。其浸潤成分的類型是除了附壁式生長之外的組織學亞型，如腺泡型、乳頭型、微乳頭型和實性型，並有間質組織浸潤纖維母細胞增生。若腫瘤有侵犯血管、淋巴管、胸膜或有通氣空間擴散(spread through air spaces, STAS)的情況，都不能診斷為微小浸潤性腺癌。

二、浸潤性腺癌(invasive adenocarcinoma)

肺腺癌是一種異質性相當高的肺癌亞型，絕大多數的肺腺癌都是混合型，2011年IASLC/ATS/ERS提出的多學科肺腺癌新分類取消2004年版WHO分類中混合型腺癌亞型，改為使用半定量方式以5%為單位幅度增加計算不同的分類成分且紀錄各類型含量的百分比，最後以含量最多的成分來命名。而各種亞型分類分別為附壁型、腺泡型、乳頭型、微乳頭型及實體性腺癌五種亞型，其中附壁型及微乳頭型是新增加的類型。

三、浸潤性腺癌變異型(variation of invasive adenocarcinoma)

浸潤性腺癌變異型可以再細分為四個變異型，包括浸潤性粘液腺癌、膠樣癌、胎兒型腺癌、腸型腺癌。浸潤性粘液腺癌原分類稱之為粘液性細支氣管肺泡癌，其定義為腫瘤最大徑>3 cm的粘液性肺腺癌；而腸型腺癌是這是新分類中新增加的一種亞型，指病理形態上類似腸道腺癌，是以高柱狀管狀或篩狀排列組成的腫瘤細胞，且會表現CDX-2蛋白，與大腸直腸轉移癌難以鑒別，可以使用TTF-1或napsin A染色來輔助鑑別診斷[1]。

第四節 鱗狀細胞癌(squamous cell carcinom)

肺鱗癌也是非小細胞肺癌主要病理組織分類之一，在美國約佔所有肺癌案例的20%[9]。早期研究發現約有三分之二的鱗狀細胞癌臨床上會以靠近肺中央區域來表現，而其他三分之一則表現在周圍區域[11]。近期研究則發現周邊表現的鱗狀細胞癌比例上有增多的趨勢[12]。2015年WHO分類將鱗狀細胞癌細分為角化性(keratinizing)、非角化性以及基質樣(basaloid)三類。病理觀察腫瘤細胞是否有明確的角質產生，若無則須使用免疫化學染色(例如p40或p63)輔助診斷。

第五節 大細胞癌(large cell carcinom)

大細胞癌約佔全美國肺癌的2.1%[13]，其比例與早期資料(約佔9%)比較有逐漸下滑的趨勢[9]。臨床上大多數的大細胞癌都是發生在肺臟周圍區域，僅有少數在肺臟中央區域。組織學上發現為分化差成片或成團的多角型的大細胞，細胞具有泡狀核(vesicular nuclei)以及明顯的核仁。肺臟大細胞癌的診斷必須在手術切除檢體上才可以使用，因為在穿刺的小標本及細胞學檢體中無法排除是否存在明顯腫瘤分化的成分。2015年版WHO亦強調在診斷穿刺檢查的小標本應適時使用免疫組織化學染色方法(包括TTF-1、napsin A、p63、p40及mucicarmine)協助分類，當組織形態或免疫組織化學染色結果無法明確分類時，才可使用非小細胞肺癌-無法再細分類(NSCLC-NOS)的診斷[1, 2]。

第六節 小細胞癌(small cell carcinoma)

小細胞癌約佔所有肺癌的14%，而且在美國每年有超過30,000個新的案件被診斷[9, 13]。2015年WHO的肺癌分類分別是小細胞肺癌(單純組織學上只有小細胞癌)和混合型小細胞癌(小細胞癌與任何非小細胞癌混合的類型)[4, 14, 15]。

小細胞癌具有獨特的組織學表現，腫瘤細胞小而具有圓至梭形的細胞型態、胞漿少、細緻顆粒狀核染色質，並且不存在或不明顯的核仁。核鑲嵌樣(nuclear molding)和核染色質的塗抹樣(smearing)等壓碎造成的現象有時也會出現。通常有大量的腫瘤細胞壞死和明顯大量的有絲分裂，平均每10個高倍視野中可以高達80個細胞分裂[4]。腫瘤細胞生長排列的形式主要以彌漫性整片增長的模式表現，但是也可以觀察到花環狀、外圍柵欄、器官樣成團、水流樣、彩帶樣及小管樣等形式。

第七節 其他分類

一、腺鱗癌(adenosquamous carcinoma)

根據文獻告腺鱗癌只佔所有肺癌的0.6%-2.3%[16-20]，是非常少見肺癌類型。腺鱗癌的定義是在顯微鏡下觀察時，腫瘤同時含有腺癌和鱗狀細胞癌成分，而且每種成分至少各佔10%以上的比例才可以診斷。腺鱗癌也是需要在手術切除的大標本下充分觀察比例後才能確定診斷，在穿刺小標本或是細胞學檢體上並不適合直接診斷腺鱗癌，而建議使用非小細胞肺癌-未明示形態-可能是腺鱗癌(NSCLC-NOS-possible adenosquamous carcinoma)的診斷[21]。

二、肉瘤樣癌(sarcomatoid carcinoma)

肉瘤樣癌約佔所有肺癌的0.3%[9]，為屬於分化差的非小細胞癌，包括多型癌(pleomorphic carcinoma)、梭形細胞癌(spindle cell carcinoma)、巨細胞癌(giant cell carcinoma)、癌肉瘤(carcinosarcoma)及肺母細胞瘤(pulmonary blastoma)等亞型。因為這一大類的腫瘤含括許多組織形態學上異質性(heterogeneity)的成分，所以在標本切取處理時非常重要，必須充分採樣才能確定觀察評估各種成分之後確診。多型癌的定義是至少包含10%的梭形細胞癌或是巨細胞癌，以及任何一種非小細胞癌類型，如腺癌、鱗癌或大細胞癌[22]。

三、神經內分泌瘤(neuroendocrine tumor)

神經內分泌瘤的分類根據分化程度可以分為低、中、高度分化並對應於腫瘤類型為典型類癌(typical carcinoid)、不典型類癌(atypical carcinoid)、小細胞(small cell)及大細胞(large cell)神經內分泌癌，各種類型的神經內分泌瘤都有清楚的病理診斷描

述與條件要求[2, 4]。

1. 典型和不典型類癌

類癌約佔所有肺癌的1-2%[9]。典型類癌通常發生在肺臟中央區域，時常會以支氣管內息肉樣的病灶表現。典型與非典型類癌在組織學上的特徵皆具有類器官樣(organoid)的排列。典型類癌為低度惡性而不典型類癌的惡性度稍高。兩者之間有類似較為單純的細胞學特徵，包括有大量嗜伊紅性的細胞質以及具有細緻顆粒染色質的細胞核，通常核仁並不明顯。有許多組織型態可以在類癌中發現，包括器官樣(organoid)、小梁狀(trabecular)、梭狀細胞(spindle cell)、柵欄狀(palisading)、花環樣(rosette-like)、腺體(glandular)及濾泡(follicular)等型態。典型類癌在顯微鏡下觀察每10個高倍視野(high power fields)中不超過2個細胞分裂(mitoses)，而且沒有任何腫瘤壞死病灶(necrosis)。非典型類癌則定義為每10個高倍視野中有2個至10個細胞分裂，或者有發現腫瘤壞死病灶。

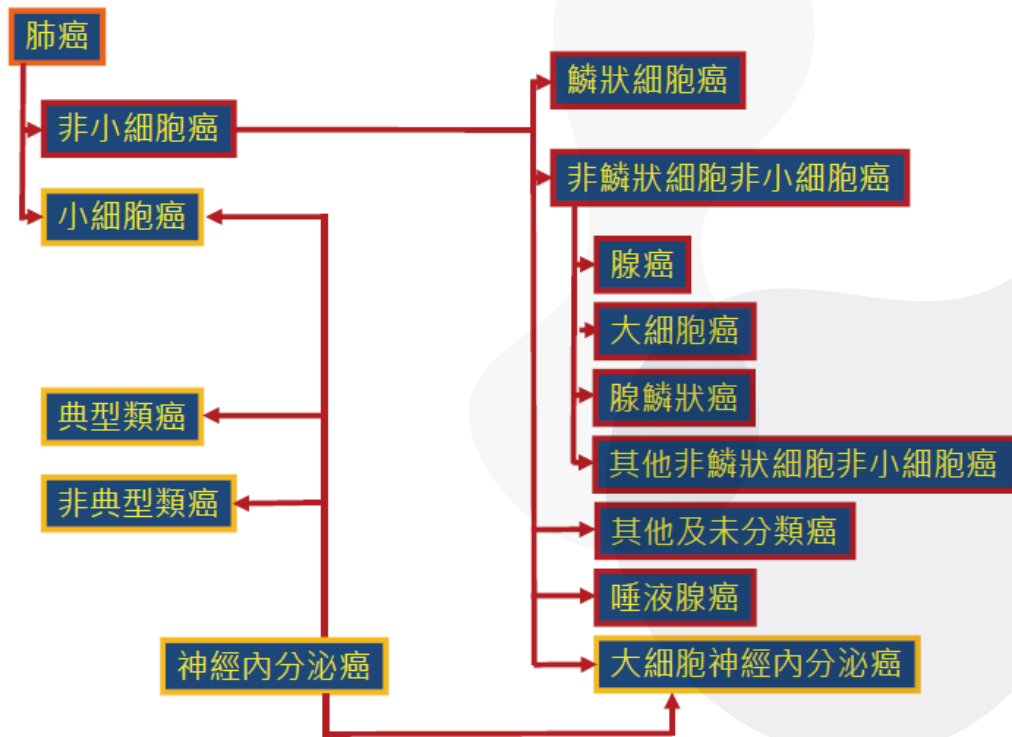
2. 大細胞神經內分泌癌

大細胞神經內分泌癌約佔所有肺癌切除標本中約3%。大細胞神經內分泌癌是一種高度惡性的非小細胞肺癌，病理組織型態上除了具備大細胞癌的特徵外，還必須使用免疫組織化學染色證實有表現神經內分泌標誌。

四、唾液腺源性癌(carcinoma of the salivary glands)

這一種類型的肺癌來源於支氣管粘膜腺體，與發生在唾液腺內的癌症種類一致，主要類型包括有粘液表皮樣癌(mucoepidermoid carcinoma)、腺樣囊性癌(adenoid cystic carcinoma)、上皮-肌上皮癌(epithelial-myoeplithelial carcinoma)等。

圖一 肺癌診斷分類 世界衛生組織2015



第八節 分子病理檢測

肺癌的病理分類通常必須在很小的標本上進行許多檢測，這些檢測包括以免疫組織化學染色(IHC)、直接定序或是即時定量聚合酶鏈鎖反應(Real-time PCR)等方式偵測EGFR突變，若EGFR沒有突變，接著以螢光原位雜交法、免疫組織化學染色、或是反轉錄聚合酶鏈鎖反應等方式檢測ALK，若ALK沒有突變則需檢測KARS基因、ROS1及MET，再根據整體的檢測結果提供不同的個別治療建議。這樣循序漸進的檢測雖然節省成本但相當耗時並損耗組織檢體，目前已有利用次世代定序(Next Generation Sequencing, NGS)同時進行廣泛的分子診斷檢測，因應肺癌個人化治療進行分子檢測的趨勢。

第九節 免疫治療

近年來由於針對免疫檢查點抑制(Immune check point blockade)的研究突破，陸續有針對細胞毒殺性 T 淋巴球抗原 4 (Cytotoxic T lymphocyte antigen-4,CTLA-4)、計

畫性細胞死亡蛋白1 (Programmed Cell Death Protein 1, PD-1)/計畫性細胞死亡蛋白配體1(Programmed Cell Death Protein Ligand 1, PD-L1)的單株抗體藥物陸續推出，並於大型臨床試驗中證實對於晚期非小細胞肺癌的治療有效果[34-38]。目前可以使用PD-L1抗體進行免疫組織化學染色，評估癌細胞及 / 或浸潤腫瘤細胞中的免疫細胞表現的比例，或腫瘤突變負擔(Tumor Mutation Load)等評估給藥。

第十節 結語

目前肺癌治療的趨勢正朝著更個人化的方向發展，依據腫瘤細胞不同的病理與分子基因特性，配合疾病的嚴重度，選擇最適切的療法，以其能在對病人傷害最小的情況下，達到最大的治療效果。肺癌病理的研究一日千里，這些研究的成果讓我們對這個疾病有越來越多的了解，也替未來更進一步的分類系統及治療方式奠定了良好的基礎。

參考資料：

- 1.Travis WD, Brambilla E, Noguchi M, Nicholson AG, Geisinger KR, Yatabe Y, et al. International association for the study of lung cancer/american thoracic society/european respiratory society international multidisciplinary classification of lung adenocarcinoma. J Thorac Oncol. 2011;6(2):244-85.
- 2.William D. Travis EB, Allen P. Burke, Alexander Marx, Andrew G. Nicholson (Eds.). WHO Classification of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart (4th Edition). 4 ed: IARC: Lyon; 2015.
- 3.Dacic S. Pulmonary preneoplasia. Archives of pathology & laboratory medicine. 2008;132(7):1073-8.
- 4.Travis WD BE, Muller-Hermelink HK, et al. Pathology and Genetics. Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart. Lyon: IARC Press; 2004.
- 5.Miller RR. Bronchioloalveolar cell adenomas. The American journal of surgical pathology. 1990;14(10):904-12.
- 6.Weng SY, Tsuchiya E, Kasuga T, Sugano H. Incidence of atypical bronchioloalveo-

- lar cell hyperplasia of the lung: relation to histological subtypes of lung cancer. *Virchows Archiv A, Pathological anatomy and histopathology*. 1992;420(6):463-71.
7. Nakanishi K. Alveolar epithelial hyperplasia and adenocarcinoma of the lung. *Archives of pathology & laboratory medicine*. 1990;114(4):363-8.
8. Davies SJ, Gosney JR, Hansell DM, Wells AU, du Bois RM, Burke MM, et al. Diffuse idiopathic pulmonary neuroendocrine cell hyperplasia: an under-recognised spectrum of disease. *Thorax*. 2007;62(3):248-52.
9. Travis WD, Travis LB, Devesa SS. Lung cancer. *Cancer*. 1995;75(1 Suppl):191-202.
10. Shi Y, Au JS, Thongprasert S, Srinivasan S, Tsai CM, Khoa MT, et al. A prospective, molecular epidemiology study of EGFR mutations in Asian patients with advanced non-small-cell lung cancer of adenocarcinoma histology (PIONEER). *Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer*. 2014;9(2):154-62.
11. Tomaszewski JF, Jr., Connors AF, Jr., Rosenthal ES, Hsiue IL. Peripheral vs central squamous cell carcinoma of the lung. A comparison of clinical features, histopathology, and survival. *Archives of pathology & laboratory medicine*. 1990;114(5):468-74.
12. Funai K, Yokose T, Ishii G, Araki K, Yoshida J, Nishimura M, et al. Clinicopathologic characteristics of peripheral squamous cell carcinoma of the lung. *The American journal of surgical pathology*. 2003;27(7):978-84.
13. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2012, National Cancer Institute. Bethesda, MD, http://seer.cancer.gov/csr/1975_2012/, based on November 2014 SEER data submission, posted to the SEER web site, April 2015. [Internet]. National Cancer Institute. . Available from: http://seer.cancer.gov/csr/1975_2012/.
14. Fraire AE, Johnson EH, Yesner R, Zhang XB, Spjut HJ, Greenberg SD. Prognostic significance of histopathologic subtype and stage in small cell lung cancer. *Hum Pathol*. 1992;23(5):520-8.

15. Mangum MD, Greco FA, Hainsworth JD, Hande KR, Johnson DH. Combined small-cell and non-small-cell lung cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1989;7(5):607-12.
16. Fitzgibbons PL, Kern WH. Adenosquamous carcinoma of the lung: a clinical and pathologic study of seven cases. *Hum Pathol*. 1985;16(5):463-6.
17. Ishida T, Kaneko S, Yokoyama H, Inoue T, Sugio K, Sugimachi K. Adenosquamous carcinoma of the lung. Clinicopathologic and immunohistochemical features. *Am J Clin Pathol*. 1992;97(5):678-85.
18. Naunheim KS, Taylor JR, Skosey C, Hoffman PC, Ferguson MK, Golomb HM, et al. Adenosquamous lung carcinoma: clinical characteristics, treatment, and prognosis. *The Annals of thoracic surgery*. 1987;44(5):462-6.
19. Sridhar KS, Raub WA, Jr., Duncan RC, Hilsenbeck S. The increasing recognition of adenosquamous lung carcinoma (1977-1986). *Am J Clin Oncol*. 1992;15(4):356-62.
20. Takamori S, Noguchi M, Morinaga S, Goya T, Tsugane S, Kakegawa T, et al. Clinicopathologic characteristics of adenosquamous carcinoma of the lung. *Cancer*. 1991;67(3):649-54.
21. Travis WD, Brambilla E, Noguchi M, Nicholson AG, Geisinger K, Yatabe Y, et al. Diagnosis of lung cancer in small biopsies and cytology: implications of the 2011 International Association for the Study of Lung Cancer/American Thoracic Society/European Respiratory Society classification. *Archives of pathology & laboratory medicine*. 2013;137(5):668-84.
22. Travis WD. Sarcomatoid neoplasms of the lung and pleura. *Archives of pathology & laboratory medicine*. 2010;134(11):1645-58.
23. Potiron VA, Roche J, Drabkin HA. Semaphorins and their receptors in lung cancer. *Cancer Lett*. 2009;273(1):1-14.
24. Chiba I, Takahashi T, Nau MM, D'Amico D, Curiel DT, Mitsudomi T, et al. Mutations in the p53 gene are frequent in primary, resected non-small cell lung cancer. Lung Cancer Study Group. *Oncogene*. 1990;5(10):1603-10.

25. Weiss J, Sos ML, Seidel D, Peifer M, Zander T, Heuckmann JM, et al. Frequent and focal FGFR1 amplification associates with therapeutically tractable FGFR1 dependency in squamous cell lung cancer. *Sci Transl Med*. 2010;2(62):62ra93.
26. Harbour JW, Lai SL, Whang-Peng J, Gazdar AF, Minna JD, Kaye FJ. Abnormalities in structure and expression of the human retinoblastoma gene in SCLC. *Science (New York, NY)*. 1988;241(4863):353-7.
27. Yokota J, Mori N, Akiyama T, Shimosato Y, Sugimura T, Terada M. Multiple genetic alterations in small-cell lung carcinoma. *Princess Takamatsu symposia*. 1989;20:43-8.
28. Hirsch FR, Varella-Garcia M, Bunn PA, Jr., Di Maria MV, Veve R, Bremmes RM, et al. Epidermal growth factor receptor in non-small-cell lung carcinomas: correlation between gene copy number and protein expression and impact on prognosis. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2003;21(20):3798-807.
29. Solomon B, Varella-Garcia M, Camidge DR. ALK gene rearrangements: a new therapeutic target in a molecularly defined subset of non-small cell lung cancer. *Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer*. 2009;4(12):1450-4.
30. Bergethon K, Shaw AT, Ou SH, Katayama R, Lovly CM, McDonald NT, et al. ROS1 rearrangements define a unique molecular class of lung cancers. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2012;30(8):863-70.
31. Beau-Faller M, Ruppert AM, Voegeli AC, Neuville A, Meyer N, Guerin E, et al. MET gene copy number in non-small cell lung cancer: molecular analysis in a targeted tyrosine kinase inhibitor naive cohort. *Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer*. 2008;3(4):331-9.
32. Plaza-Menacho I, Mologni L, McDonald NQ. Mechanisms of RET signaling in cancer: current and future implications for targeted therapy. *Cellular signalling*. 2014;26(8):1743-52.

- 33.Rodenhuis S, van de Wetering ML, Mooi WJ, Evers SG, van Zandwijk N, Bos JL. Mutational activation of the K-ras oncogene. A possible pathogenetic factor in adenocarcinoma of the lung. *The New England journal of medicine*. 1987;317(15):929-35.
- 34.Herbst RS, Baas P, Kim DW, Felip E, Perez-Gracia JL, Han JY, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *Lancet (London, England)*. 2016;387(10027):1540-50.
- 35.Horn L, Spigel DR, Vokes EE, Holgado E, Ready N, Steins M, et al. Nivolumab Versus Docetaxel in Previously Treated Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: Two-Year Outcomes From Two Randomized, Open-Label, Phase III Trials (CheckMate 017 and CheckMate 057). *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2017;35(35):3924-33.
- 36.Rittmeyer A, Barlesi F, Waterkamp D, Park K, Ciardiello F, von Pawel J, et al. Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial. *Lancet (London, England)*. 2017;389(10066):255-65.
- 37.Calabro L, Morra A, Fonsatti E, Cutaia O, Amato G, Giannarelli D, et al. Tremelimumab for patients with chemotherapy-resistant advanced malignant mesothelioma: an open-label, single-arm, phase 2 trial. *The Lancet Oncology*. 2013;14(11):1104-11.
- 38.Maio M, Scherpereel A, Calabro L, Aerts J, Cedres Perez S, Bearz A, et al. Tremelimumab as second-line or third-line treatment in relapsed malignant mesothelioma (DETERMINE): a multicentre, international, randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2b trial. *The Lancet Oncology*. 2017;18(9):1261-73.

第七章 非小細胞肺癌之治療與追蹤



作者：洪榮志

服務機構：台北榮總胸腔外科



作者：許文虎

服務機構：台北榮總胸腔外科

第一節 肺癌手術治療

前言

肺癌是引起與癌症相關死亡最主要的癌症。肺癌患者的5年存活率約 6至18 %。存活率差的原因，主要是因為大部分肺癌患者在確診時疾病已經較為晚期，或是治療過程對化學藥物產生抗藥性。最近幾年因為胸部斷層掃描篩檢的興起，越來越多肺部毛玻璃樣結節被發現，而這些病灶有些後來證實是早期肺癌。手術切除是針對早期非小細胞肺癌(NSCLC)的最佳治療方式。但是，術後仍有約三成的病患發生腫瘤復發，是導致治療失敗的最主要原因。本文將著重於討論包括肺部毛玻璃結節在內之非小細胞肺癌手術治療適應症，肺癌手術相關技術進展，及肺癌術後病患總體存活率變化的趨勢。

斷層掃描肺癌篩檢及肺部毛玻璃樣病灶 (ground glass opacity)

若干研究顯示隨著斷層掃描肺癌篩檢計畫的進行，早期肺癌被發現比例增加，從而使可以治癒的肺癌比例提高。然而，先前的研究顯示肺癌的死亡風險並沒有顯著減少。直到2011年，美國National Lung Screening Trial Research Team發表隨機臨床試驗的結果顯示，在高危險病患，使用低劑量斷層掃描進行肺癌篩檢，可以減少肺癌之死亡率[1]。與此同時，隨著斷層掃描肺癌篩檢計畫的進行，越來越多肺部毛玻璃樣病灶(ground glass opacity)被發現。這些肺部毛玻璃樣病灶可能是早期肺腺癌，且大多數是以伏壁型(lepidic)的組織學亞型為主。在肺癌的病理學分類方面，大多是原位癌(adenocarcinoma in situ)，微侵襲性肺腺癌(minimally invasive adenocarcinoma)，或伏壁型為主肺腺癌(lepidic predominant adenocarcinoma)[2]。

肺部毛玻璃結節(ground-glass nodule)之追蹤與治療

近來因為體檢盛行，國人接受胸部電腦斷層篩檢增加，發現了許多肺部小結節。這些結節大小不一，有些是毛玻璃樣病灶，有些是實心結節，對病患造成很大的困擾。根據NCCN建議[3]，若初次發現時是次實心(subsolid)結節，其中6mm以上之純毛玻璃樣結節，建議6-12個月後追蹤胸部電腦斷層掃描。若是單一部分實心(part-solid)結節，且大小在6mm以上，建議3-6個月後追蹤胸部電腦斷層掃描。若實心部分大於6mm，則建議正子掃描/電腦斷層掃描檢查(PET/CT)或切片診斷。若發現時是實心(solid)結節，則根據病患抽煙，肺癌家族史，石棉等暴露史等區分為低危險性或高危險性。低危險性且腫瘤大小介於6-8mm，建議6-12個月後追蹤胸部電腦斷層掃描。低危險性且腫瘤大於8mm，建議3個月後追蹤胸部電腦斷層掃描，接受PET/CT檢查或切片診斷。高危險性且腫瘤大小介於6-8mm，建議6-12個月後追蹤胸部電腦斷層掃描。高危險性且腫瘤大於8mm，建議3個月後追蹤胸部電腦斷層掃描，接受PET/CT檢查或切片診斷。

肺癌手術之適應症

手術切除是早期肺癌病患之首選治療方式[3, 4]。一般所謂早期肺癌，指第I期及第II期之非小細胞肺癌。對於第IIIA期且非N2淋巴結轉移之肺癌病患，可以考慮手術切除。至於第IIIA期且懷疑有N2淋巴結轉移之肺癌病患，可以進行PET/CT或縱膈腔淋巴結切片檢查(縱膈腔鏡或支氣管超音波)，進一步確認N2淋巴結是否轉移。若為切片結果陰性，則建議進行手術切除。若切片結果為陽性，則建議接受化學及放射治療，或先進行前導性化學治療(neoadjuvant chemotherapy)，再視治療效果決定是否接受手術切除。

術前定位

肺部小結節，尤其是毛玻璃結節，手術切除時所面臨之最大挑戰，在於病灶不易找到。術前定位不僅有利於在疾病早期階段切除病灶，也可以減少不必要的肺實質損失。用於結節定位的新技術，大致屬於以下四類之一：(1)術中成像輔助，如胸腔鏡超音波；(2)身體標記，如鉤線，微線圈和圖像引導之影像輔助胸腔鏡手術(image-guided video-assisted thoracoscopic surgery, iVATS)；(3)與近紅外線(NIR)一起使用之成像實質染料和“tattoos”；(4)分子標靶與合成fluorophores。其

中影像引導放置標記，如微線圈，鉤線和基準點已經取得了相當大的進展。而稱為 iVATS 的一種新型手術技術，則是利用混合手術室同時進行電腦斷層引導的基準點放置及手術切除[5-11]。

近三十年肺癌手術病患存活率之變化

根據IASLC於2016年所發表之研究[4]，第IA及IB期肺癌之五年整體存活率分別為82%及66%；第IIA及IIB期肺癌之五年整體存活率分別為52%及47%；第IIIA及IIIB期肺癌之五年整體存活率分別為36%及19%。雖然肺癌病患的總體存活率在過去三十年來改善有限，然而最近有一些報導顯示肺癌患者之存活率持續在改善中。有數篇文獻指出，在過去三十年中接受手術治療的非小細胞肺癌患者，其存活率隨時間推進而在持續改善中。在 Koike et al. [26]的報告中，日本的肺癌病患術後5年存活率在1989、1994、1999年分別是 47.8%、52.3%、及62.0%，呈持續改善趨勢。在台北榮總過去三十年手術治療肺癌病患的經驗中[27]，亦發現第一期非小細胞肺癌患者術後的總體存活率隨時間推進有顯著的改善。在1980-1990年，1991-2000年和2001-2006年這三個時間區間，5年總體存活率分別為 53.7%、59.9%、和69.3%，有持續而顯著的改善。復發後2年存活率分別是10.6%、25.4%、和43.2%，亦有顯著改善。復發後存活率的改善是整體存活率改善的一個主要原因。

次肺葉切除(sublobar resection)

對於第I期非小細胞肺癌之手術切除方式，目前有越來越多文獻報告使用次肺葉切除方式，而非標準的肺葉切除手術。一般而言，次肺葉切除術最為大家詬病處，第一是手術安全邊界(margin)問題，其次是術中摘取之淋巴結數目，大多小於接受肺葉切除之病患。CALGB 140503是一個目前進行之隨機臨床試驗，將比較第一期病患接受肺葉切除術及次肺葉切除術之差異[16, 17]。在日本目前也有隨機臨床試驗正在進行[18-20]，將比較肺葉切除術，肺段切除術，及次肺葉切除術，在小於2公分毛玻璃結節之治療結果差異。第I期非小細胞肺癌之次肺葉手術切除是否適當，仍有待上述這些隨機臨床試驗來證實。目前臨床實務上，針對小於兩公分，位在肺部周邊，且以毛玻璃樣病灶為主的結節，可以考慮進行次肺葉切除。

術後輔助治療

第II-III A期非小細胞肺癌病患手術切除後，進行四個週期以順鉑為基礎(cispla-

tin-based)的化學治療是標準的輔助治療，提供約5%總存活率之改善[21, 22]。第I期患者若腫瘤大於4公分，也可能從輔助化療中獲益[23, 24]。卡鉑(carboplatin)是病患對順鉑耐受性不佳時的替代藥品。對於具有表皮生長因子受體(EGFR)突變之病患，輔助表皮生長因子受體抑制劑治療，對病患存活率似有幫助。ADJUVANT第三期臨床試驗顯示[25]，第II至IIIA期病患手術切除後，輔助gefitinib治療兩年與四個週期的化學治療(順鉑加vinorelbine)相比，有顯著之無病存活率的獲益。目前仍有相當多的臨床試驗正在進行中。

九、近三十年肺癌手術病患存活率之變化

根據IASLC於2016年所發表之研究[4]，第IA及IB期肺癌之五年整體存活率分別為82%及66%；第IIA及IIB期肺癌之五年整體存活率分別為52%及47%；第IIIA及IIIB期肺癌之五年整體存活率分別為36%及19%。雖然肺癌病患的總體存活率在過去三十年來改善有限，然而最近有一些報導顯示肺癌患者之存活率持續在改善中。有數篇文獻指出，在過去三十年中接受手術治療的非小細胞肺癌患者，其存活率隨時間推進而在持續改善中。在 Koike et al. [26]的報告中，日本的肺癌病患術後5年存活率在1989、1994、1999年分別是47.8%、52.3%、及62.0%，呈持續改善趨勢。在台北榮總過去三十年手術治療肺癌病患的經驗中[27]，亦發現第一期非小細胞肺癌患者術後的總體存活率隨時間推進有顯著的改善。在1980-1990年，1991-2000年和2001-2006年這三個時間區間，5年總體存活率分別為53.7%、59.9%、和69.3%，有持續而顯著的改善。復發後2年存活率分別是10.6%、25.4%、和43.2%，亦有顯著改善。復發後存活率的改善是整體存活率改善的一個主要原因。

肺癌手術治療之未來展望

非小細胞肺癌患者術後的總體存活率在過去三十年有顯著的改善。在過去十年，由於肺部毛玻璃樣病灶顯著的增加，可以預期肺癌術後病患之整體存活率將持續改善。手術技術方面，隨著影像輔助胸腔鏡手術及機器手臂輔助胸腔鏡手術的成熟發展，對肺癌病患術後恢復及生活品質改善皆有很大的幫助。肺癌分子生物標記的進展，更使肺癌的治療進入個人化及精確醫療的新境界。在輔以其他肺癌診斷，術前定位，與藥物治療同時進步的情況下，未來肺癌手術將能以更小的代價達到治癒病患的最終目標。

References :

- 1.NLST National Lung Screening Trial Research Team, Aberle DR, Adams AM, Berg CD, Black WC, Clapp JD, Fagerstrom RM, et al. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *N Engl J Med.* 2011;365:395-409.
- 2.Travis WD, Brambilla E, Burke AP, Marx A, Nicholson AG, eds. WHO Classification of Tumors of the Lung, Pleura, Thymus, and Heart. 4th ed. Lyon, France: IARC Press; 2015.
- 3.Natl Compr Canc Netw Guidelines. Non-small cell lung cancer, version 1.2019.
- 4.Goldstraw P, Chansky K, Crowley J, Rami-Porta R, Asamura H, Eberhardt WE, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (eighth) edition of the TNM classification for lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2016;11:39–51.
- 5.Ujiie H, Kato T, Hu HP, Hasan S, Patel P, Wada H, et al. Evaluation of a new ultrasound thoracoscope for localization of lung nodules in ex vivo human lungs. *Ann Thorac Surg.* 2017;103:926–934.
- 6.Qi H, Wan C, Zhang L, Wang J, Song Z, Zhang R, et al. Early effective treatment of small pulmonary nodules with video-assisted thoracoscopic surgery combined with CT-guided dual-barbed hookwire localization. *Oncotarget.* 2017;8:38793–38801.
- 7.Fu YF, Zhang M, Wu WB, Want T. Coil localization-guided video-assisted thoracoscopic surgery for lung nodules. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A.* 2018;28:292–297.
- 8.Gill RR, Zheng Y, Barlow JS, Jayender J, Girard EE, Hartigan PM, et al. Image-guided video assisted thoracoscopic surgery (iVATS) — phase I-II clinical trial. *J Surg Oncol.* 2015;112:18–25.
- 9.Hachey KJ, Digesu CS, Armstrong KW, Gilmore DM, Khullar OV, Whang B, et al. A novel technique for tumor localization and targeted lymphatic mapping in ear-

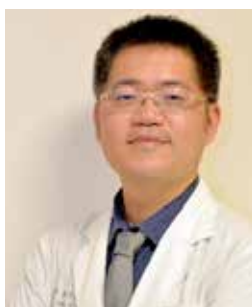
- ly-stage lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2017;154:1110–1118.
10. Predina JD, Okusanya O, Newton AD, Low P, Singhal S. Standardization and optimization of intraoperative molecular imaging for identifying primary pulmonary adenocarcinomas. *Mol Imaging Biol.* 2017;20:131–138.
 11. Prince AC, Jani A, Korb M, Tipirneni KE, Kasten BB, Rosenthal EL, et al. Characterizing the detection threshold for optical imaging in surgical oncology. *J Surg Oncol.* 2017;116:898–906.
 12. Yang HX, Woo KM, Sima CS, Bains MS, Adusumilli PS, Huang J, et al. Long-term survival based on the surgical approach to lobectomy for clinical stage I nonsmall cell lung cancer: comparison of robotic, video-assisted thoracic surgery, and thoracotomy lobectomy. *Ann Surg.* 2017;265:431–437.
 13. Cerfolio RJ, Ghanim AF, Dylewski M, Veronesi G, Spaggiari L, Park BJ. The long-term survival of robotic lobectomy for non-small cell lung cancer: a multiinstitutional study. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2018;155:778–786.
 14. Ismail M, Swierzy M, Nachira D, Ruckert JC, Gonzalez-Rivas D. Uniportal video-assisted thoracic surgery for major lung resections: pitfalls, tips and tricks. *J Thorac Dis.* 2017;9:885–897.
 15. Dunning J, Elsaegh M, Nardini M, Gillaspie EA, Petersen RH, Hansen HJ, et al. Microlobectomy: a novel form of endoscopic lobectomy. *Innovations (Phila).* 2017;12:247–253.
 16. Ginsberg RJ, Rubinstein LV. Randomized trial of lobectomy versus limited resection for T1 N0 non-small cell lung cancer. Lung Cancer Study Group. *Ann Thorac Surg.* 1995;60:615–622; discussion 622–623.
 17. Kohman LJ, Gu L, Altorki N, Scalzetti E, Veit LJ, Wallen JM, et al. Biopsy first: lessons learned from Cancer and Leukemia Group B (CALGB) 140503. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2017;153:1592–1597.
 18. Suzuki K, Koike T, Asakawa T, Kusumoto M, Asamura H, Nagai K, et al. A prospective radiological study of thin-section computed tomography to predict patho-

- logical noninvasiveness in peripheral clinical IA lung cancer (Japan Clinical Oncology Group 0201). *J Thorac Oncol*. 2011;6:751–756.
19. Suzuki K, Saji H, Watanabe S, Okada M, Mizusawa J, Nakajima R, et al. Comparison of Morbidity of Pulmonary Segmentectomy and Lobectomy: Initial Results of Phase III Randomised Trial of Lobectomy Versus Segmentectomy for Small (2 cm or less) Peripheral Non-small Cell Lung cancer (JCOG0802/WJOG4607L). Presented at the American Association for Thoracic Surgery Annual Meeting. 2017. Boston, MA.
20. Suzuki K, Watanabe S, Wakabayashi M, Moriya Y, Yoshino I, Tsuboi M, et al. A non-randomized confirmatory phase III study of sublobar surgical resection for peripheral ground glass opacity dominant lung cancer defined with thoracic thin-section computed tomography (JCOG0804/WJOG4507L). *J Clin Oncol*. 2017;35(suppl 15), 8561–8561.
21. Rampinelli C, De Marco P, Origgi D, Maisonneuve P, Casiraghi M, Veronesi G, et al. Exposure to low dose computed tomography for lung cancer screening and risk of cancer: secondary analysis of trial data and risk-benefit analysis. *BMJ*. 2017;356:j347.
22. Pignon JP, Tribodet H, Scagliotti GV, Douillard JY, Shepherd FA, Stephens RJ, et al. Lung adjuvant cisplatin evaluation: a pooled analysis by the LACE Collaborative Group. *J Clin Oncol*. 2008;26:3552–3559.
23. Winton T, Livingston R, Johnson D, Rigas J, Johnston M, Butts C, et al. Vinorelbine plus cisplatin vs. observation in resected non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2005;352:2589–2597.
24. Strauss GM, Herndon JE 2nd, Maddaus MA, Johnstone DW, Johnson EA, Harpole DH, et al. Adjuvant paclitaxel plus carboplatin compared with observation in stage IB non-small-cell lung cancer: CALGB 9633 with the Cancer and Leukemia Group B, Radiation Therapy Oncology Group, and North Central Cancer Treatment Group Study Groups. *J Clin Oncol*. 2008;26:5043–5051.
25. Zhong WZ, Wang Q, Mao WM, Xu ST, Wu L, Shen Y, et al. Gefitinib versus vinorel-

bine plus cisplatin as adjuvant treatment for stage II-III A (N1-N2) EGFR-mutant NSCLC (ADJUVANT/CTONG1104): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2018;19:139–148.

26.Koike T, Yamato Y, Asamura H, Tsuchiya R, Sohara Y, Eguchi K, et al. Improvements in surgical results for lung cancer from 1989 to 1999 in Japan. *J Thorac Oncol.* 2009 Nov;4:1364-1369.

27.Hung JJ, Jeng WJ, Hsu WH, Huang BS, Wu YC. Time Trends of Overall Survival and Survival after Recurrence in Completely Resected Stage I Non-small Cell Lung Cancer. *J Thorac Oncol* 2012;7:397-405.



作者：鄭文建

服務機構：中國醫藥大學附設醫院



作者：夏德椿

服務機構：中國醫藥大學附設醫院

第二節 化學治療

一、化學治療發展史

化學治療一詞，係1908年諾貝爾獎得主Paul Ehrlich所創，嘗試使用化學合成物來治療癌症，這化學合成物後來證實是alkylating agent，是目前最常用的化療藥物之一。近代化學治療先河，始於第二次世界大戰，1943年12月2日德軍轟炸盟軍，在美國商船上，秘密裝載2000枚芥子氣炸彈，後來美國化學武器顧問亞歷山大，在死亡的士兵身上，發現有嚴重骨髓造血抑制及淋巴萎縮的現象。隨後耶魯大學，Goodman用氮芥(nitrogen mustard)治療淋巴瘤，揭開現代化學治療的序幕[1]。接下來的五十年，化學治療成為癌症治療的主流，主要攻擊分裂增殖快速的癌細胞，也包含正常細胞。

二、化學治療的機轉

癌細胞分裂是依循中心法則(central dogma)：DNA製造RNA，而RNA製造蛋白質；細胞週期可分為間期(G1, S, G2)和分裂期(M)兩個階段，化學治療的藥物作用在不同的細胞週期，來破壞細胞的合成(圖一)。

主要分成四類藥物：

1. 第一類為烷基化藥物(Alkylating agents)，在DNA上加一個障礙物烷基，使DNA無法進行複製，屬於細胞週期非特異性藥物，但對抑制癌細胞之G1及S期效果最好。
2. 第二類為抗代謝藥物，其結構與藥物前驅物、嘌呤與嘧啶相似的複合物，能干擾嘌呤或嘧啶合成，透過DNA與這些複合物的錯誤結合，影響核酸的代謝過程，使得DNA合成受到阻礙，此類藥物主要作用在，細胞週期專一性的S期。

- 3.第三類的藥物是當DNA要複製的時候，必須把雙股打開來，此藥物就是讓DNA的雙股無法打開來，以致於無法複製，使癌細胞停頓於G2期。
- 4.第四類的藥物可抑制細胞分裂，終止在M期。

三、非小細胞肺癌化學治療常用藥物

- 1.Cisplatin：Cisplatin為化療界的基石，1844年由義大利人發現鉑這個物質，直到1960年，Rosenberg等人研究電場對細菌生長的影響，發現用鉑電極電解時，產生的溶液對大腸桿菌的分裂，具有抑制作用，後來實驗證明是生成鉑化合物的緣故[2]。1978年美國食品藥品監督管理局批准了Cisplatin的臨床應用。作用機轉大致與烷基化藥物(alkylating agents)相似，唯一被使用於抗腫瘤藥物的重金屬物質，可阻斷DNA的合成。可分佈全身，但無法通過腦血管障壁，經由肝臟代謝，腎臟排泄，副作用包含腎毒性，神經毒性，耳毒性，禿頭，電解質紊亂，及噁心嘔吐，是最強催吐化學藥劑。
- 2.Carboplatin：1980年，Clear等人發現，1989年美國食品藥品監督管理局批准了卡鉑上市。生化性質與順鉑相似，使DNA之雙索產生不正常的結合，而影響其合成以抑制癌細胞之繁殖，一樣屬於細胞週期非特異性藥物，但腎毒性，耳毒性，神經毒性，尤其腸道反應皆明顯低於cisplatin。腎功能不佳的患者可使用卡鉑。
- 3.Gemcitabine-HCL：1998年獲美國食品藥品監督管理局批准用於治療非小細胞肺癌，為第二代抗代謝抗癌藥物，阻止去氧核糖核酸鏈(DNA chain)的延長。選擇性抑制細胞週期的特定階段，主要是殺死正在合成DNA的細胞(S期)，阻斷細胞進入G1/S分界期，一般毒性較低，有輕度的骨髓抑制，噁心，腹瀉，皮疹，發燒，禿頭及周邊水腫。
- 4.Pemetrexed：2008年，美國食品藥品監督管理局批准將其與cisplatin治療非鱗狀細胞癌患者的局部晚期和轉移性非小細胞肺癌。化學上類似於葉酸，屬於抗代謝化療藥物，通過抑制嘧啶和嘌呤合成中使用的三種酶：胸苷酸合成酶(TS)，二氫葉酸還原酶(DHFR)和三官能的嘌呤生物合成蛋白腺苷-3(GARFT)起作用，防止正常細胞和癌細胞生長和存活所需的DNA和RNA的形成。副作用包含骨髓抑制、厭食、肝炎、疲勞噁心、皮膚刺激或色素沈著。另外施打Pemetrexed前，需服用葉酸及維他命B群來預防嚴重副作用。
- 5.Vinorelbine：於1994年被批准在美國用於醫療，有針劑及口服劑型，其來源為長春

花生物鹼，作用於細胞週期中的G2/M期，藉抑制微小管(microtubule)的聚合作用(polymerization)，使得紡錘體(spindle)無法形成，造成細胞有絲分裂(mitosis)停止，細胞死亡。副作用有嗜中性白血球低下症，噁心，嘔吐，腹瀉。

6.太平洋紫杉醇(Paclitaxel)：紫杉醇於1971年首次從太平洋紅豆杉分離出來，並於1993年批准用於醫療用途。屬有絲分裂中的微小管抑制劑，紫杉醇具有聚合和穩定細胞內微管的作用，致使快速分裂的腫瘤細胞，在有絲分裂階段被牢牢固定，使微小管不再分開，使癌細胞複製受阻斷而死亡，作用於細胞週期中的G2/M期。副作用包含周邊神經毒性，噁心嘔吐、腹瀉、肝功能指數上升，皮膚過敏，骨髓抑制，禿髮，心律不整，肌肉跟關節痛，體內水分滯留。

7.歐洲紫杉醇(Docetaxel)：是從紅豆杉枝葉萃取出來的半合成藥物，其作用機轉與Paclitaxel類似，停止細胞內微小管的活動，進而使癌細胞停止分裂進而死亡。Paclitaxel主要作用在細胞週期的G2-M期。而Docetaxel主要作用在細胞週期的S期，大都由肝臟代謝。副作用包含周邊神經毒性，皮膚過敏，骨髓抑制，禿髮，周邊肢體水腫，肌肉跟關節痛，體內水分滯留，也有導致淚腺分泌旺盛。化療前必須要注射類固醇(Dexamethasone)來預防紫杉醇純化過程的溶解劑，所導致的過敏反應。

8.Etoposide：由植物的萃取物Podophyllotoxin合成，直接與第二型拓撲異構酶(Topoisomerase II)和DNA結合成可逆的三價複合物，引起單股DNA的斷裂和其他形式的DNA損害，至少有兩個DNA損害的機轉，這種藥物能使腫瘤細胞在G2期生長停滯。副作用包含骨髓抑制，滅必治是種起疱性的化學製劑，須小心的處理以防發生外滲局部過敏反應，噁心和嘔吐、食慾不振、腹瀉，高劑量治療時可能出現肝毒性。

9.Uracil-Tegafur：此藥首先在日本製造及進行臨床試驗，Tegafur是5-FU的前驅物質，可以口服吸收後在體內轉換為5-FU。Uracil的作用在抑制將5-FU代謝的Dihydropyrimidine dehydrogenase，如此可使5-FU不會被快速代謝掉，延長5-FU在體內作用的時間。Tegafur與Uracil以1:4的濃度組合，如此一來可以使腫瘤細胞的濃度比正常細胞濃度高。副作用包含噁心和嘔吐、食慾不振、腹瀉、骨髓抑制、肝毒性、色素沈著。可運用於stage Ib術後肺腺癌，輔助性治療[3]。

面對這些化療藥物，必須了解藥物給予後，每個時段所需要注意的副作用：給予的前1~2天，要注意有沒化療藥物的滲漏及過敏反應，第七天則是噁心嘔吐的高峰期，約第14天會有骨髓抑制的情形，面對這些副作用我們應提高警覺，給予適當的處置及照護。

四、化學藥物治療的選擇

治療非小細胞肺癌前，先建立病人期別，stage I/II/IIIa皆有機會接受手術，手術切除腫瘤，是根治癌症最優先考慮的選項；在stage III某些病患，術前可以做一個前導性化學治療(neoadjuvant chemotherapy)以降低期別，讓病人可以接受手術，stage Ib/II/IIIa的非小細胞肺癌病人，術後的復發率隨著期別也隨之上升(40% ~70%)，也因為復發而導致死亡率增加，接受術後的輔助性化學治療(adjuvant chemotherapy)，可以延長病人存活率。治療後復發的化學治療稱之為救援性化療(salvage chemotherapy)。目前化學治療藥物建議皆以cisplatin為基礎，再合併其他藥物。如果是非鱗狀細胞非小細胞肺癌，建議合併Pemetrexed；反之如果是鱗狀細胞非小細胞肺癌，建議合併Vinorelbine，Gemcitabine-HCL，Docetaxel。但是如果病人不能忍受鉑類化療藥物，Gemcitabine-HCL合併 Docetaxel或Gemcitabine-HCL合併Vinorelbine是一組有效的替代方案。

根據期別治療

- 1.Stage Ib/IIa術後輔助性化學治療的爭議性大，根據NCCN治療指引，對於沒有復發風險的病人可以觀察，有危險因子或者術後邊緣殘留癌細胞，建議給予術後輔助性化療(adjuvant chemotherapy)。危險因子包含：分化不良腫瘤(poorly differentiated tumors)，血管侵犯(vascular invasion)，接受楔型切除(wedge resection)，腫瘤大於4公分(tumors >4 cm)，臟層肋膜侵犯(visceral pleural involvement)，及淋巴侵犯未明(unknown lymph node status)。
- 2.Stage IIb/IIIa 術後輔助性化學治療是強烈建議。根據一LACE統合分析，納入五個大型臨床試驗[4-8]。平均追蹤5.2年，比起沒有接受術後化療，輔助性化學治療可以降低 5.4% 的死亡率(HR 0.89, 95% CI 0.82-0.96)。
- 3.Stage III 又稱局部晚期非小細胞肺癌，是一個異質性非常大的期別，且有縱隔腔淋巴侵犯，是一個複雜的疾病，最理想治療必須經多團隊討論，包含外科，放射腫瘤科，及胸腔腫瘤科醫師。如果是N2 淋巴侵犯，同步化放療，以cisplatin為基礎再合併其他藥物且加上足量的電療劑量。同步化放療後可以接受手術治療或者手術後接受同步化放療效果差不多。如果是N3 淋巴侵犯，一般是不建議手術治療，選擇同步化放療加上足量的電療劑量。在化療藥物選擇上，Gemcitabine-HCL不建議用在同步化放療，比起其他藥物，會增加肺部的放療毒性。最常使用的兩種藥物組

合，Carboplatin加上Paclitaxel以及Cisplatin加上Etoposide。一個小型研究納入191位stage III非小細胞肺癌接受同步化放療，比較這兩種處方，研究指出經過73個月追蹤，Cisplatin加上Etoposide可以改善三年存活率，並且在總存活率比起Carboplatin加上Paclitaxel有更好的趨勢[9]。近來另一個處方用在同步化放療治療非鱗狀非小細胞肺癌，Cisplatin加上Pemetrexed，研究指出，此一處方比起Cisplatin加上Etoposide並沒有改善預後，兩種處方差不多，但有比較低的副作用[10]。

4. 晚期非小細胞肺癌包含第四期(Stage IV)及經治療後復發，系統性治療是建議的治療方式。

系統性治療前評估

治療前必須先評估腫瘤本身：(1)轉移的位置和數目，(2)腫瘤的組織學型態，(3)有無驅動突變(driver mutations)尤其在肺腺癌的組織，必須檢驗是否有表皮生長因子接受器(epidermal growth factor receptor, EGFR)，回變性淋巴瘤激酶(anaplastic lymphoma kinase, ALK)，及ROS1基因...等，(4)及胞程式死亡受體-1 (PD-L1)的表現多寡。

另外評估病患本身：(1)年紀，(2)日常體能狀態(performance status, PS)，如果是PS 0~1建議用順鉑為基礎的兩種合併藥物；若PS > 2 則建議用單一化療藥物，(3)共病症，例如：病人是B型肝炎帶原者，必須要接受抗病毒藥物，預防化療導致猛爆性肝炎。腎臟功能不好的病人，可以優先選擇紫杉醇跟長春花生物鹼，因為大部分經由肝臟代謝。

如果胞程式死亡受體-1 (PD-L1)的表現大於50%，可以考慮使用免疫治療pembrolizumab。如果沒有無驅動突變基因，且胞程式死亡受體-1 (PD-L1)的表現小於50%，則以順鉑為基礎合併其他藥物的系統性化學治療為最主要的治療。一大型統合分析，來自65個臨床試驗指出，兩種藥物合併治療確實比一種藥物治療，可以使腫瘤治療反應率及存活率增加[11]。

一般化療藥物處方

以cisplatin為基礎合併其他藥的化療可以達25~35%的腫瘤反應率，4~6個月腫瘤惡化時間(time to tumor progression)，8~10個月的平均存活時間，30~40%的一年

存活率，10~15%的兩年存活率。與最佳支持性療法(best supportive care)相較，可以改善晚期癌症所導致的症狀，和病人的生活品質，且在第一年比其他藥物組合有較高的存活率[12]。以carboplatin為基礎合併其他藥物的治療比以cisplatin為基礎合併其他藥物的治療反應略差(24% vs 30%，OR 1.37 95% CI 1.16-1.61)，且有未達統計意義較低的存活率(平均8.4 vs 9.1個月，HR 1.07, 95% CI 0.99-1.15)[13]，但是非血液方面副作用，cisplatin比較大，往往導致病患望之卻步。

化學治療的間隔及次數

一般治療的間隔可以三個禮拜一次或者是降低劑量每個禮拜給予化療，研究指出每個禮拜給予化療Cisplatin加上Paclitaxel比起每三個禮拜給予，可以降低腎毒性(4.4% vs 9.1%)，但是第三級以上的腹瀉反而比較多(4.2% vs 1.1%)，其他臨床上，如：治療反應，疾病惡化，跟存活天數兩者相當[14]。一般建議化療藥物施打次數4~6次，經過2次的化學治療，會根據固體腫瘤反應評估標準(RECIST criteria)評估腫瘤的治療反應，之後每2~4次的化療，再以電腦斷層來評估。一統合分析納入五個臨床研究指出，施打6次比起4次對於存活率(overall survival, OS)沒有幫忙(9.5 vs 8.7月)，但是施打6次比起4次對於無惡化存活時間(Progression Free Survival, PFS)有意義延長(6.1 vs 5.3月) [15]。

腫瘤組織型態

組織型態也會影響化療藥物的選擇，有研究指出，Cisplatin加上Pemetrexed與Cisplatin加上Gemcitabine-HCL相比，在肺腺癌或大細胞癌的病人身上，Cisplatin加上Pemetrexed的化療處方優於Cisplatin加上Gemcitabine-HCL (平均12.6個月與10.9個月)；相反的在鱗狀上皮肺癌的病人身上Cisplatin加上Gemcitabine-HCL的化療處方優於Cisplatin加上Pemetrexed (平均10.8個月與9.4個月) [16, 17]。如果含有神經內分泌腫瘤(neuroendocrine)成份，Cisplatin加上Etoposide是優先選擇。在年紀輕及日常體能狀態佳的病患，除了兩種含鉑金合併化療處方，對於晚期非鱗狀上皮肺癌加上bevacizumab為建議處方，近來免疫治療藥物pembrolizumab合併Carboplatin加上Pemetrexed也被建議放在第一線治療晚期非鱗狀細胞肺癌，不用根據胞程式死亡受體-1 (PD-L1)的表現。

化療藥物維持治療

經過起始的4~6次化療，使用單一化療藥物維持治療: Pemetrexed, Gemcitabine-HCL, Docetaxel維持治療比起觀察，可以延長無惡化存活時間(PFS)甚至存活率。如何選擇單一化療藥物維持治療必須考慮：(1)原本的化療藥物組合，如：bevacizumab及Pemetrexed，(2)是否存有驅動基因(driver mutations)，(3)病人的合併症。在PARAMOUNT trial，此非鱗狀細胞肺癌病人起初接受Pemetrexed與Cisplatin，經過4~6次的治療，單一Pemetrexed維持治療，有意義增加無惡化存活時間(PFS) (平均4.1 vs 2.8月)[18]，及有意義增加存活率(OS) (平均13.9 vs 11.0月)[19]。另外一個第三期臨床試驗，此晚期非小細胞肺癌病人起初接受Gemcitabine-HCL與Carboplatin，經過4次的治療，單一 Docetaxel維持治療，有意義增加無惡化存活時間(PFS) (平均5.7 vs 2.7月)，無意義增加存活率的趨勢(OS) (平均12.3 vs 9.7月)[20]在一個法國多中心研究，此晚期非小細胞肺癌病人起初接受Gemcitabine-HCL與Cisplatin，單一Gemcitabine-HCL維持治療，有意義增加無惡化存活時間(PFS)(平均3.8 vs 1.9月)，無意義增加存活率的趨勢(OS) (平均12.1 vs 10.7月) [21]。

五、結論

化學治療一直是肺癌治療無可取代的，藥物的選擇及如何避免副作用，需要醫師，護理師，個管師，營養師與病人一起共同討論，以提供適當的治療。

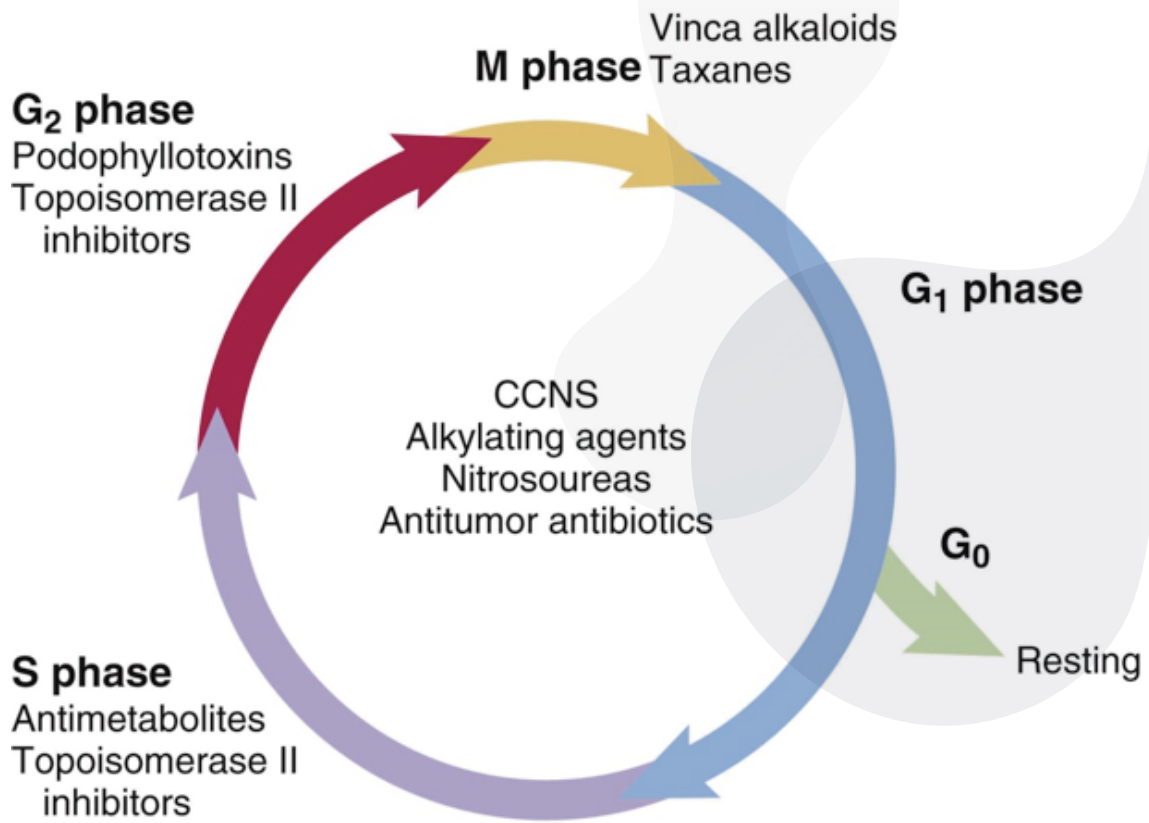
參考文獻

1. Goodman LS, Wintrobe MM, Dameshek W, Goodman MJ, Gilman A, McLennan MT. Nitrogen mustard therapy: use of methyl-bis(beta-chloroethyl) amine hydrochloride and tris (beta-chloroethyl) amine hydrochloride for Hodgkin's disease, lymphosarcoma, leukemia, and certain allied and miscellaneous disorders. *JAMA* 1946;105:475-476.
2. Rosenberg B.; Van Camp L.; Krigas T. Inhibition of cell division in *Escherichia coli* by electrolysis products from a platinum electrode. *Nature*. 1965, 205 (4972): 698-699.
3. Kato H, Ichinose Y, Ohta M, Hata E, Tsubota N, Tada H, et al. A randomized trial of adjuvant chemotherapy with uracil-tegafur for adenocarcinoma of the lung. *N. Engl. J. Med.* 2004; 350 (17): 1713-21.
4. Scagliotti GV, Fossati R, Torri V, Crinò L, Giaccone G, Silvano Get al. Randomized study of adjuvant chemotherapy for completely resected stage I, II, or IIIA non-small-cell Lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95:1453.
5. Arriagada R, Dunant A, Pignon JP, Bergman B, Chabowski M, Grunenwald D, et al. Long-term results of the international adjuvant lung cancer trial evaluating adjuvant Cisplatin-based chemotherapy in resected lung cancer. *J ClinOncol* 2010; 28:35.
6. Waller D, Peake MD, Stephens RJ, Gower N, Milroy MD, Parmar MK, et al. The Big Lung Trial: determining the value of cisplatin-based chemotherapy for all patients with non-small cell lung cancer (NSCLC). Preliminary results in the surgical setting (abstract). *Proc Am SocClinOncol* 2003; 22:639.
7. Butts CA, Ding K, Seymour L, Twumasi-Ankrah P, Graham B, Gandara D, et al. Randomized phase III trial of vinorelbine plus cisplatin compared with observation in completely resected stage IB and II non-small-cell lung cancer: updated survival analysis of JBR-10. *J ClinOncol* 2010; 28:29.
8. Douillard JY, Rosell R, De Lena M, Carpagnano F, Ramlau R, González-Larriba JL, et al. Adjuvant vinorelbine plus cisplatin versus observation in patients with

- completely resected stage IB-III A non-small-cell lung cancer (Adjuvant Navelbine International Trialist Association [ANITA]): a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2006; 7:719.
9. Liang J, Bi N, Wu S, Chen M, Lv C, Zhao L et al. Etoposide and cisplatin versus paclitaxel and carboplatin with concurrent thoracic radiotherapy in unresectable stage III non-small cell lung cancer: a multicenter randomized phase III trial. *Ann Oncol* 2017; 28:777.
 10. Senan S, Brade A, Wang LH, Vansteenkiste J, Dakhil S, Biesma B, et al. PROCLAIM: Randomized Phase III Trial of Pemetrexed-Cisplatin or Etoposide-Cisplatin Plus Thoracic Radiation Therapy Followed by Consolidation Chemotherapy in Locally Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* 2016; 34:953.
 11. Delbaldo C, Michiels S, Syz N, Soria JC, Le Chevalier T, Pignon JP. Benefits of adding a drug to a single-agent or a 2-agent chemotherapy regimen in advanced non-small-cell lung cancer: a meta-analysis. *JAMA* 2004; 292:470.
 12. Georgoulas V, Papadakis E, Alexopoulos A, Tsiadaki X, Rapti A, Veslemes M, et al. Platinum-based and non-platinum-based chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer: a randomized multicentre trial. *Lancet* 2001; 357:1478.
 13. Ardizzoni A, Boni L, Tiseo M, Fossella FV, Schiller JH, Paesmans M, et al. Cisplatin-versus carboplatin-based chemotherapy in first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer: an individual patient data meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99:847.
 14. Schuette W, Blankenburg T, Guschall W, Dittrich I, Schroeder M, Schweisfurth H, et al. Multicenter randomized trial for stage IIIB/IV non-small-cell lung cancer using every-3-week versus weekly paclitaxel/carboplatin. *ClinLungCancer* 2006; 7:338.
 15. Rossi A, Chiodini P, Sun JM, O'Brien ME, von Plessen C, Barata F, et al. Six versus fewer planned cycles of first-line platinum-based chemotherapy for non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of individual

- patient data. *Lancet Oncol* 2014; 15:1254.
16. Scagliotti GV, Parikh P, von Pawel J, Biesma B, Vansteenkiste J, Manegold C, et al. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naive patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer. *J ClinOncol* 2008; 26:3543.
17. Syrigos KN, Vansteenkiste J, Parikh P, von Pawel J, Manegold C, Martins RG, et al. Prognostic and predictive factors in a randomized phase III trial comparing cisplatin-pemetrexed versus cisplatin-gemcitabine in advanced non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 2010; 21:556.
18. Paz-Ares L, de Marinis F, Dediu M, Thomas M, Pujol JL, Bidoli P, et al. Maintenance therapy with pemetrexed plus best supportive care versus placebo plus best supportive care after induction therapy with pemetrexed plus cisplatin for advanced non-squamous non-small-cell lung cancer (PARAMOUNT): a double-blind, phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2012; 13:247.
19. Paz-Ares LG, de Marinis F, Dediu M, Thomas M, Pujol JL, Bidoli P, et al. PARAMOUNT: Final overall survival results of the phase III study of maintenance pemetrexed versus placebo immediately after induction treatment with pemetrexed plus cisplatin for advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. *J ClinOncol* 2013; 31:2895.
20. Fidias PM, Dakhil SR, Lyss AP, Loesch DM, Waterhouse DM, Bromund JL, et al. Phase III study of immediate compared with delayed docetaxel after front-line therapy with gemcitabine plus carboplatin in advanced non-small-cell lung cancer. *J ClinOncol* 2009; 27:591.
21. Pérol M, Chouaid C, Pérol D, Barlési F, Gervais R, Westeel V, et al. Randomized, phase III study of gemcitabine or erlotinib maintenance therapy versus observation, with predefined second-line treatment, after cisplatin-gemcitabine induction chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer. *J ClinOncol* 2012; 30:3516.

圖一.不同化學治療藥物的機轉為作用在不同的細胞週期來破壞細胞生長的過程





作者：廖斌志

服務機構：國立台灣大學附設醫院



作者：楊志新

服務機構：國立台灣大學附設醫院

第三節 標靶藥物

一、前言

晚期非小細胞肺癌的治療選擇，除了傳統的化學治療，在2003年以及2006年又分別增加了gefitinib以及erlotinib兩個可逆性的(reversible)表皮生長因子接受器酪胺酸酶抑制劑(epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor, EGFR-TKI)可以使用，開啟了肺癌標靶藥物的時代。近年來由於腫瘤分子生物學的發展，若病人的腫瘤帶有特定的EGFR mutation，對於EGFR-TKI的治療反應特別好，尤其是exon 21 L858R mutation以及deletion in exon 19這兩種常見的突變。目前針對這群病人的標準第一線治療就是EGFR-TKI，此外，第二代的不可逆性(irreversible)的表皮生長因子接受器酪胺酸酶抑制劑afatinib也於2013年取得第一線治療這群病人的適應症。在台灣的肺腺癌病人當中，大約有一半的病人帶有EGFR mutation，但是在接受了第一代或是第二代EGFR-TKI治療一段時間之後，都無可避免的會產生續發性的抗藥性，其中大約有一半的病人是產生了EGFR exon 20 T790M 抗藥性突變。Osimertinib是第三代的EGFR-TKI，專門設計用來對抗EGFR T790M抗藥性突變。

另一個重要的基因變化，ALK轉位(ALK rearrangement)，也是近年來標靶藥物發展的重大突破；這類病人大約占了所有肺腺癌病人當中的百分之五，目前在台灣有許多通過核准可以用來治療ALK陽性肺癌病人的標靶藥物。

二、Gefitinib以及erlotinib在第一線的治療

IPASS study是第一個第三期的臨床試驗，比較gefitinib以及化學治療的療效，該試驗在亞洲(包括台灣)進行，選擇不抽菸或是已戒菸十五年以上的晚期肺腺癌病人來隨機分配接受第一線標準的含鉑金類藥物化學治療(carboplatin加上paclitaxel)

或是單獨使用gefitinib治療。試驗結果顯示接受gefitinib治療的病人的無惡化存活期 (progression free survival, PFS)是優於接受化學治療的病人。在參加IPASS study試驗的病人當中，帶有EGFR突變的病人接受gefitinib以及化學治療後中位無惡化存活期分別是9.5個月以及6.3個月([hazard ratio, HR] 0.48; 95% 信賴區間 [confidence interval] CI 0.36-0.64; $p < 0.001$)。整體存活期在兩組病人看起來是相似的(median OS 18.8 vs. 17.4 months; HR 0.90; 95 % CI 0.79-1.02; $p = 0.109$)。NEJ002 study及WJTOG3405 study是在日本進行的臨床試驗，該臨床試驗挑選了帶有EGFR突變的晚期非小細胞肺癌病人(NEJ002不限於exon 21 L858R mutation以及deletion in exon 19，WJTOG限exon21、L858R及delete insertion 19)來接受gefitinib以及含鉑金類藥物化學治療(platinum加上taxane)。結果顯示接受gefitinib治療的病人的中位無惡化存活期分別均比化療有意義的延長，但是兩組病人整體存活期也是沒有差別。

Erlotinib方面，有兩個第三期的臨床試驗分別在中國以及歐洲比較了第一線erlotinib與含鉑金類藥物化學治療的療效。這兩個臨床試驗都是選擇帶有EGFR突變的晚期非小細胞肺癌病人來進行臨床試驗。在中國所進行的OPTIMAL study。結果顯示接受erlotinib以及化學治療的病人的中位無惡化存活期分別是13.1個月以及4.6個月(HR 0.16; 95 % CI 0.10-0.26; $p < 0.0001$)，此整體存活期兩組病人是不相上下。另外在歐洲所進行的EURTAC study，試驗結果與OPTIMAL study類似，接受erlotinib當做第一線治療的病人在無惡化存活期方面是優於化學治療。

以上兩個規模的第三期臨床試驗告訴我們，EGFR突變是選擇病人是否適合在第一線使用EGFR-TKI治療最好的生物標記。此外，根據一個在日本所進行的第二期臨床試驗，bevacizumab與erlotinib併用的處方也已經在台灣獲准用來當作第一線治療上述EGFR突變的肺癌病人。

三、Afatinib在第一線的治療

Afatinib是第二代的EGFR-TKI，相較於第一代的EGFR-TKI，該藥物與表皮生長因子接受器酪胺酸酶的結合是屬於不可逆性的。LUX-Lung 3 study是全球性第三期臨床試驗，比較afatinib或是化學治療針對晚期肺腺癌具EGFR突變(不限於exon 21 L858R mutation以及deletion in exon 19)肺腺癌病人來隨機分配接受治療，化學治療是cisplatin加pemetrexed。結果顯示，第一線使用afatinib以及化

學治療的病人其中位無惡化存活期分別是11.1個月以及6.9個月(HR 0.58; 95 % CI 0.43-0.78; $p = 0.001$)。另外一個類似的Lux-Lung 6 study則是在中國、泰國、南韓所進行的臨床試驗，一樣比較afatinib或是化學治療(Cisplatin 加gemcitabine)的療效，試驗結果也有類似發現。此外，由於上述二個臨床試驗都有納入帶有不常見的EGFR突變病人，因此也在美國取得了治療這類帶有不常見的EGFR 突變病人的第一線治療適應症。

四、第一代以及第二代表皮生長因子接受器酪胺酸酶抑制劑之副作用

病人接受gefitinib、erlotinib或是afatinib治療之後，最常發生的副作用包括了皮疹以及腹瀉。嚴重腹瀉發生比例最高的是在接受afatinib治療的Lux-Lung 3 study，有高達14.4%的病人發生嚴重的腹瀉(\geq grade 3)。另外發生嚴重肝功能異常比例最高的是在使用gefitinib治療的NEJ002 study，有26.3%的病人發生嚴重肝功能異常的現象。其他常見的副作用還包括了虛弱、噁心、口腔炎、甲溝炎等等。另外關於藥物所引發的間質性肺炎(interstitial lung disease, ILD)部分，在使用gefitinib治療的臨床試驗當中，報告比例最高的是NEJ002 study(5.3%)，而在使用erlotinib治療的臨床試驗當中，報告比例最高的是在EURTAC study (1%)。另外使用afatinib治療的Lux-Lung 3以及Lux-Lung 6分別有三位(1%)以及一位(0.4%)病人發生ILD，建議使用標靶藥物之前醫護人員及患者均應詳細閱讀相關副作用照護手冊。

五、第三代表皮生長因子接受器酪胺酸酶抑制劑osimertinib

所有接受EGFR-TKI治療之後的病人，就算一開始治療有明顯的療效或是腫瘤在治療後沒有惡化的跡象，隨著時間過去，都會產生抗藥性；其中有五成至六成左右都是肇因於腫瘤產生EGFR exon 20 T790M 抗藥性基因突變。Osimertinib最大的特點就是抑制EGFR T790M較強而抑制野生型 EGFR能力較低，因此一些相關的副作用例如皮疹以及腹瀉會比第一代或是第二代EGFR-TKI少。兩個重要的臨床試驗讓osimertinib得以上市用來治療腫瘤帶有EGFR T790M 抗藥性基因突變的病人。參與試驗的病人當初都接受了腫瘤切片確認帶有EGFR T790M，在AURA phase II extension component中，病人接受了osimertinib治療之後，腫瘤反應率為62%，其中位無惡化存活期是12.3個月；而在AURA2研究中，腫瘤反應率為70%，其中位無惡化存活期是9.9個月。副作用方面，大約四成左右的病人會發生皮疹以及腹瀉的副作用，但

只有小於百分之一的病人發生嚴重(\geq grade 3)的腹瀉或是皮疹。極少數的病人有發生ILD以及心電圖QTc延長的現象。後續大第三期臨床試驗也證實了針對帶有抗藥性EGFR T790M的病人，osimertinib的療效確實是優於從前的標準治療(platinum加上pemetrexed)，其中位無惡化存活期分別是10.1個月以及4.4個月(HR 0.30; 95 % CI 0.23-0.41; $p < 0.001$)。

六、ALK抑制劑

ALK陽性的病人大約占了所有晚期肺腺癌當中的百分之五，最早拿到適應症的第一代ALK抑制劑是crizotinib。在PROFILE 1014第三期臨床試驗中，ALK陽性的病人接受了第一線crizotinib或是標準的platinum加上pemetrexed化學治療，結果顯示中位無惡化存活期分別是10.9個月以及7.0個月(HR 0.45; 95 % CI 0.35-0.60; $p < 0.001$)，而腫瘤反應率為74%以及45%。目前在台灣針對ALK陽性的病人，crizotinib是標準的第一線治療選擇之一，副作用包括了視覺異常、腹瀉、水腫、嘔吐以及肝功能異常等等。第二代的ALK抑制劑針對了諸多對於crizotinib治療有抗藥性的續發性突變機轉，以及中樞神經的療效做了改善，其中ceritinib便是在crizotinib治療失敗之後的第二線治療選項，常見的副作用包括了腹瀉、噁心嘔吐以及肝功能異常等等。另一個第二代的ALK抑制劑alectinib也適用於上述病人族群的二線治療，alectinib更在第三期臨床試驗ALEX study中，比較了ALK陽性病人接受第一線alectinib或是crizotinib治療的差異，結果顯示12個月的無事件存活比率(event-free survival rate)分別是68.4%以及48.7%(HR 0.47; 95 % CI 0.34-0.65; $p < 0.001$)。根據上述研究，alectinib也順利成為目前治療ALK陽性病人的第一線治療選項之一，副作用包括了噁心、腹瀉以及肝功能異常等等。

七、結論

根據以上臨床試驗的結果，晚期肺腺癌的病人，若腫瘤經過分析是帶有EGFR突變，目前可以用來做為第一線治療的藥物有gefitinib、erlotinib、afatinib，臨床醫師可以根據藥物毒性以及其他專業判斷來選擇要使用哪一個藥物。若不幸產生抗藥性，針對抗藥性EGFR T790M所設計的osimertinib是目前的標準治療。對於ALK陽性的病人，目前的第一線治療選項有crizotinib、ceritinib以及alectinib。若在crizotinib治療失敗以後，還有ceritinib以及alectinib可供選擇。

References :

1. Pao W, Miller V, Zakowski M, Doherty J, Politi K, Sarkaria I, et al. EGF receptor gene mutations are common in lung cancers from “never smokers” and are associated with sensitivity of tumors to gefitinib and erlotinib. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2004;101(36):13306-11.
2. Lynch TJ, Bell DW, Sordella R, Gurubhagavatula S, Okimoto RA, Brannigan BW, et al. Activating Mutations in the Epidermal Growth Factor Receptor Underlying Responsiveness of Non–Small-Cell Lung Cancer to Gefitinib. *New England Journal of Medicine*. 2004;350(21):2129-39.
3. Yang C-H, Yu C-J, Shih J-Y, Chang Y-C, Hu F-C, Tsai M-C, et al. Specific EGFR Mutations Predict Treatment Outcome of Stage IIIB/IV Patients With Chemotherapy-Naive Non–Small-Cell Lung Cancer Receiving First-Line Gefitinib Monotherapy. *Journal of Clinical Oncology*. 2008;26(16):2745-53.
4. Mok TS, Wu Y-L, Thongprasert S, Yang C-H, Chu D-T, Saijo N, et al. Gefitinib or Carboplatin–Paclitaxel in Pulmonary Adenocarcinoma. *New England Journal of Medicine*. 2009;361(10):947-57.
5. Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K, Sugawara S, Oizumi S, Isobe H, et al. Gefitinib or Chemotherapy for Non–Small-Cell Lung Cancer with Mutated EGFR. *New England Journal of Medicine*. 2010;362(25):2380-8.
6. Mitsudomi T, Morita S, Yatabe Y, Negoro S, Okamoto I, Seto T, et al. Updated overall survival results of WJTOG 3405, a randomized phase III trial comparing gefitinib (G) with cisplatin plus docetaxel (CD) as the first-line treatment for patients with non-small cell lung cancer harboring mutations of the epidermal growth factor receptor (EGFR). *ASCO Meeting Abstracts*. 2012;30(15_suppl):7521.
7. Zhou C, Wu Y-L, Chen G, Feng J, Liu X-Q, Wang C, et al. Erlotinib versus chemotherapy as first-line treatment for patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (OPTIMAL, CTONG-0802): a multicentre,

- open-label, randomised, phase 3 study. *The Lancet Oncology*. 2011;12(8):735-42.
8. Rosell R, Carcereny E, Gervais R, Vergnenegre A, Massuti B, Felip E, et al. Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): a multi-centre, open-label, randomised phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2012;13(3):239-46.
9. Seto T, Kato T, Nishio M, Goto K, Atagi S, Hosomi Y, et al. Erlotinib alone or with bevacizumab as first-line therapy in patients with advanced non-squamous non-small-cell lung cancer harbouring EGFR mutations (JO25567): an open-label, randomised, multicentre, phase 2 study. *The Lancet Oncology*. 2014;15(11):1236-44.
10. Sequist LV, Yang JC-H, Yamamoto N, O'Byrne K, Hirsh V, Mok T, et al. Phase III Study of Afatinib or Cisplatin Plus Pemetrexed in Patients With Metastatic Lung Adenocarcinoma With EGFR Mutations. *Journal of Clinical Oncology*. 2013;31(27):3327-34.
11. Wu Y-L, Zhou C, Hu C-P, Feng J, Lu S, Huang Y, et al. Afatinib versus cisplatin plus gemcitabine for first-line treatment of Asian patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring EGFR mutations (LUX-Lung 6): an open-label, randomised phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2014;15(2):213-22.
12. Yang JCH, Sequist LV, Geater SL, Tsai C-M, Mok TSK, Schuler M, et al. Clinical activity of afatinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring uncommon EGFR mutations: a combined post-hoc analysis of LUX-Lung 2, LUX-Lung 3, and LUX-Lung 6. *The Lancet Oncology*. 2015;16(7):830-8.
13. Yu HA, Arcila ME, Rekhtman N, Sima CS, Zakowski MF, Pao W, et al. Analysis of Tumor Specimens at the Time of Acquired Resistance to EGFR-TKI Therapy in 155 Patients with EGFR-Mutant Lung Cancers. *Clinical Cancer Research*. 2013;19(8):2240-7.

14. Yang JC-H, Ahn M-J, Kim D-W, Ramalingam SS, Sequist LV, Su W-C, et al. Osimertinib in Pretreated T790M-Positive Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: AURA Study Phase II Extension Component. *Journal of Clinical Oncology*. 2017;35(12):1288-96.
15. Goss G, Tsai C-M, Shepherd FA, Bazhenova L, Lee JS, Chang G-C, et al. Osimertinib for pretreated EGFR Thr790Met-positive advanced non-small-cell lung cancer (AURA2): a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 study. *The Lancet Oncology*. 2016;17(12):1643-52.
16. Mok TS, Wu Y-L, Ahn M-J, Garassino MC, Kim HR, Ramalingam SS, et al. Osimertinib or Platinum-Pemetrexed in EGFR T790M-Positive Lung Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2017;376(7):629-40.
17. Solomon BJ, Mok T, Kim D-W, Wu Y-L, Nakagawa K, Mekhail T, et al. First-Line Crizotinib versus Chemotherapy in ALK-Positive Lung Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2014;371(23):2167-77.
18. Shaw AT, Kim D-W, Mehra R, Tan DSW, Felip E, Chow LQM, et al. Ceritinib in ALK-Rearranged Non-Small-Cell Lung Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2014;370(13):1189-97.
19. Peters S, Camidge DR, Shaw AT, Gadgeel S, Ahn JS, Kim D-W, et al. Alectinib versus Crizotinib in Untreated ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2017;377(9):829-38.



作者：江起陸



作者：陳育民

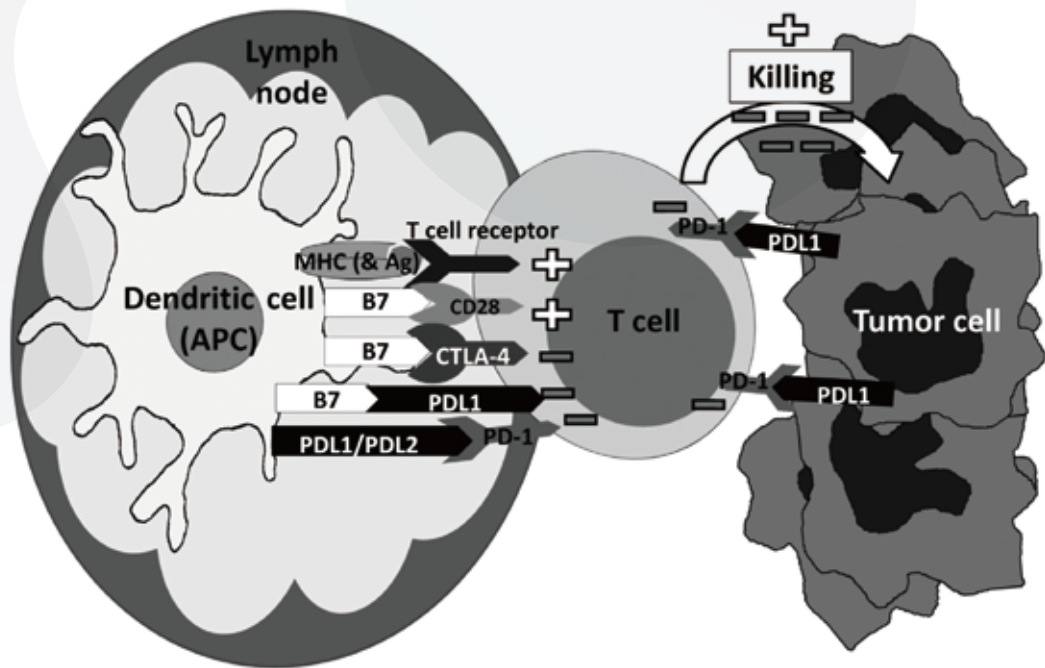
服務機構：臺北榮民總醫院胸腔部暨國立陽明大學醫學院內科學系

第四節 免疫治療

一、前言

免疫系統在幫助人體抵禦癌症及對抗感染性疾病方面，扮演關鍵性的角色。免疫系統所具有的辨識和消滅癌細胞的能力，構成了免疫腫瘤學的基礎。所謂癌症免疫循環(cancer immunity cycle)，指免疫細胞要成功消滅腫瘤細胞，需要經過七個步驟，包括癌細胞抗原釋放、抗原呈現、免疫細胞於淋巴結活化、免疫細胞經由循環系統至腫瘤部位、免疫細胞浸潤至腫瘤內部、免疫細胞辨識腫瘤細胞及T細胞消滅腫瘤細胞。這七步驟有任一步驟受到影響，即影響到免疫系統對抗腫瘤細胞的能力。在肺癌方面，目前進展最快及成效最顯著的是免疫檢查點抑制劑 (immune checkpoint inhibitors)。PD-1 (programmed cell death protein-1, 計畫細胞死亡蛋白-1) 是一種細胞表面共同抑制或檢查點受體，PD-1 訊息傳導可引起免疫反應期間的自體免疫耐受性與限制(圖一)。PD-1 的二種已知受器為表現於免疫細胞與其他組織 (包括腫瘤細胞)的PD-L1與PD-L2。PD-L1 為一種表現於 T 細胞、巨噬細胞、髓系樹突細胞、B細胞、上皮細胞與血管內皮細胞的跨膜蛋白。PD-L2也是一種跨膜蛋白，但表現遠較PD-L1有限。PD-1 可表現於多種淋巴球，包括B細胞、NK細胞及活化 T 細胞，而 PD-1可在此引起 T 細胞增生減少、細胞激素製造減少、CD8+ T 細胞之細胞溶解功能減少與 T 細胞存活率降低等。使用抗 PD-1 或抗 PD-L1 單株抗體阻斷此一結合，可強化 T 細胞反應。

圖一. T細胞與PD-1 檢查點路徑



二、免疫檢查點抑制劑 (immune checkpoint inhibitors)簡介

免疫檢查點抑制劑，是透過抑制PD1或PD-L1，改善對抗腫瘤之免疫反應。Nivolumab和pembrolizumab 抑制PD-1的訊號，而atezolizumab和durvalumab則是抑制PD-L1的受器。Pembrolizumab、nivolumab及atezolizumab可以使用在轉移非小細胞肺癌患者選擇使用。而durvalumab用在第三期非小細胞肺癌患者接受過同步化學藥品放射治療後無惡化之患者使用。

和傳統化療相比，免疫檢查點抑制劑有其特別之免疫相關副作用(如內分泌系統副作用)，因此臨床醫師需了解評估並能處理免疫治療相關副作用。此類藥品使用後若發生嚴重之間質性肺炎，需要停藥。假性惡化 (pseudoprogression)有被報告過，但比率不高。根據臨床試驗的分析結果，不管腫瘤PD-L1的表現量多寡，免疫檢查點抑制劑在有基因突變的患者(例如EGFR突變、ALK轉位)，使用效果較差。

1.Nivolumab

根據兩個三期臨床試驗(Checkmate 017及Checkmate 057)的結果，於鱗狀上皮或非鱗狀上皮之非小細胞肺癌，於第一線化學藥物治療惡化後，建議nivolumab 單方使用。建議免疫檢查點抑制劑為優先選擇的處方，因為和化學治療相比，免疫檢查

點抑制劑有較高的存活率，較長的反應時間及較少的副作用。

對轉移之非鱗狀上皮之非小細胞肺癌，根據Checkmate 057這個試驗的結果，和標準化學治療(歐洲紫杉醇)相比，有較長的平均存活期 (12.2 個月比9.4 個月; 風險比值0.73; 95% 信賴區間 0.59 – 0.89)。和化療相比，nivolumab 相關的嚴重副作用比例也較低 (grade 3-5 副作用, 10% 比54%)。若腫瘤PD-L1 表現量在1-10%以上，使用nivolumab單方效果較化學治療更顯著(總存活期17-19個月對8-9個月)。但若腫瘤無PD-L1表現，使用nivolumab和化療相比總存活期沒有差異，但有較長的反應時間及較少副作用。有抽菸史的病患使用免疫檢查點抑制劑可能有較高的反應率。

對於鱗狀上皮之非小細胞肺癌，在第一線化學藥物治療失敗之後使用nivolumab或是化療(歐洲紫杉醇)的第三期臨床試驗(checkmate 017)，結果發現使用nivolumab這組的總存活期中位數為9.2個月，相較於化學治療6.0個月。和化療相比，nivolumab也有較好的反應率 (20% 比7%)及較低的第三級以上副作用(7%比55%)。對鱗狀上皮之非小細胞肺癌，腫瘤PD-L1 的表現量和nivolumab療效並無明顯相關。

根據2018年發表在新英格蘭醫學雜誌的臨床試驗結果，在晚期非小細胞肺癌病患，若腫瘤為高腫瘤突變負荷量 (high tumor mutation burden，定義為每百萬鹼基大於等於10個突變)，併用兩種免疫檢查點抑制劑nivolumab及ipilimumab和標準化學治療相比有顯著療效，第一年的腫瘤無惡化存活率為42.6%比13.2%。在嚴重副作用方面，併用免疫治療的發生率為31.2%比上化療組的36.1%。至於總存活期方面，目前仍等待數據成熟。

學治療相比有顯著療效，第一年的腫瘤無惡化存活率為42.6%比13.2%。在嚴重副作用方面，併用免疫治療的發生率為31.2%比上化療組的36.1%。至於總存活期方面，目前仍等待數據成熟。

2.Pembrolizumab

第一線治療

目前多數準則建議如果晚期非小細胞肺癌患者沒有EGFR, ALK, ROS-1, BRAF基因突變，於第一線治療時，應用免疫染色方法檢測腫瘤PD-L1的表現量。PD-L1若高表現量(大於等於50%)，可考慮使用單方pembrolizumab。此建議是根據Keynote 024

的臨床試驗的結果，在PD-L1 高表現量的非小細胞肺癌病患，使用pembrolizumab單方和標準鉑類化學藥物治療相比，6個月的存活期為80%比72.4%（風險比值0.6，95%信賴區間0.41-0.89， $P=0.005$ ），反應率為44.8%比27.8%。和標準化學治療相比使用pembrolizumab也有比較低的嚴重副作用比率(26.6%比53.3%)。

美國NCCN治療指引也建議沒有基因突變的轉移性的非小細胞肺癌病患患者(肺腺癌，大細胞癌等)，第一線可選擇pembrolizumab及pemetrexed及鉑類處方(carboplatin或cisplatin)併用，此建議是根據一第三期(keynote189)及一第二期臨床試驗(keynote 021G)的結果。根據keynote189，和標準化學治療(pemetrexed + platinum)相比，併用pembrolizumab可改善一年的總存活率(69.2%比49.4%，HR0.49，95%信賴區間0.38-0.64)。不管腫瘤PDL1為何，併用pembrolizumab都可以改善總存活率。在併用pembrolizumab這一組，無惡化存活期為8.8個月，而標準化療是4.9個月。發生嚴重副作用的比率兩組相當(67.2%比65.8%)。在Keynote 021G試驗中，併用pembrolizumab與標準化學治療(pemetrexed + carboplatin)和標準化療相比，反應率明顯增加(55%比29%)。

二線或後線治療

在轉移性非小細胞肺癌若第一線化學藥物治療失敗，若腫瘤PD-L1表現量大於等於1%，可單獨使用pembrolizumab。根據一個第二/三期的臨床試驗(keynote 010)，把治療過的非小細胞肺癌患者分成三組，一組接受pembrolizumab 2毫克/公斤，一組接受pembrolizumab 10毫克/公斤，另一組每三周接受docetaxel化學藥物治療。總存活期在pembrolizumab低劑量這組為10.4個月，高劑量這組為12.7個月，化學治療這組為8.5個月。和化療相比，不論低或高劑量的pembrolizumab都有存活期的延長。在腫瘤PD-L1高表現量的族群，使用低或高劑量的Pembrolizumab和紫杉醇相比都有顯著的存活期延長。和化學治療相比，單用pembrolizumab的副作用也較低。(2mg組：13%；10 mg：16%；化療組：35%)。

3.Atezolizumab

於轉移性的非小細胞肺癌病患，一線治療失敗後可考慮使用atezolizumab，使用前不一定要檢測腫瘤PD-L1表現量。根據第三期的臨床試驗(OAK study)，在一線治療失敗的非小細胞肺癌患者，比較單用atezolizumab與docetaxel的差異。結果顯

示和化學治療相比，atezolizumab單方使用可明顯改變總存活期（15.6個月比11.2個月，風險比值0.73）。在鱗狀上皮細胞癌的患者，使用atezolizumab和化療相比總存活期只有些微差異（8.9個月對7.7個月，風險比值0.73）。在OAK試驗中，鱗狀上皮癌的病患相對較少（222位比628位）。和化學治療相比，單用atezolizumab產生嚴重副作用的機會較少（15%對43%）。

根據近期發表IMpower 150的初步結果顯示，atezolizumab合併抗VEGF療法bevacizumab和化療藥物作為晚期非小細胞肺癌的第一線治療，和只合併bevacizumab和化療相比，可明顯延長無惡化存活期（8.3個月比6.8個月，風險比值0.62）。而從次分析的結果亦可發現不論PD-L1表現量高低或

EGFR/ALK突變與否，並用atezolizumab的無惡化存活期皆較長，也特別在有肝臟轉移的病人觀察到更好的療效。至於總存活期方面，目前仍等待數據成熟。值得注意的是IMpower150是首見有納入EGFR/ALK突變病人的三期臨床試驗，在標靶治療失敗後，接受atezolizumab + bevacizuman + chemotherapy合併治療可獲得與沒有突變患者同樣顯著的療效（無惡化存活期，9.7個月比6.1個月，風險比值0.59）。

4. Durvalumab

Durvalumab為一抗PD-L1之單株抗體，在早期臨床試驗可見對晚期非小細胞肺癌也有療效。根據2017年發表在新英格蘭雜誌的研究結果，在無法手術切除的第三期非小細胞肺癌患者，接受同步化學放射治療疾病穩定後，接受兩周一次durvalumab的維持療法一年，和安慰劑相比，可以顯著延長疾病無惡化存活期超過一年（16.8個月比5.6個月，危險比值0.52，95%信賴區間0.42-0.65）。發生嚴重副作用的比率為29.9%比26.1%，而最常見嚴重副作用為肺炎（4.4%比3.8%）。

三、免疫治療療效預測

雖然腫瘤PDL1表現量不一定為一理想之生物標記，但此為目前可用的生物標記中最好的。PD-L1在腫瘤的表現是動態且會改變的，要規定單一基準比較困難。而且不同的免疫檢查點抑制劑相對應的PD-L1免疫染色檢測試劑不同，陽性與否要看使用何種PD-L1檢測決定，目前沒有統一標準。若在二線使用，nivolumab及atezolizumab則不需檢測PD-L1。

四、免疫治療相關副作用 (immune-related adverse events, irAE)

免疫治療尤其是免疫檢查點抑制劑帶給肺癌病患治療上的新選擇，但和化學治療標靶治療不同的是，免疫治療有其特別的副作用(irAE)。一般來說使用抗CTLA-4 發生irAE的機會較抗PD1/PDL1製劑的機會高，包括全身系統都可能受到影響，抗CTLA-4製劑較易發生腸炎及腦下垂體炎，而抗PD1製劑較易發生甲狀腺功能低下的問題。一般來說irAE較常發生在使用免疫檢查點抑制劑的3個月內，皮膚和肝功能異常較早出現，而腸胃道及內分泌系統的副作用通常在使用幾周後發生。併用抗CTLA-4及抗PD1/PDL1製劑發生irAE的機會較單用更高，且發生時間可能會提早。常見非小細胞肺癌患者使用抗PD1/PDL1製劑發生之副作用及其比率如表一，疲倦是最常見之副作用，而甲狀腺功能低下為最常見之irAE。一般irAE處理原則如表二。

使用nivolumab, pembrolizumab, atezolizumab, 或是durvalumab均可能發生免疫治療相關副作用，如肺炎。根據副作用的嚴重程度，靜脈注射高劑量的類固醇可能需要考慮。若發生嚴重或危及生命的肺炎，nivolumab應停止使用；若發生其他嚴重之免疫治療相關副作用，可能要考慮暫停或永久停用。

表一、常見非小細胞肺癌患者使用抗PD1/PDL1製劑發生之副作用及其比率

毒性	發生機率 (%)	嚴重副作用 (3-4級,%)
疲倦fatigue	16-20	1
食慾不振 decreased appetite	10-14	1
噁心 nausea	12	1
紅疹rash	9-13	1
腹瀉Diarrhea	8	1
甲狀腺功能低下hypothyroidism	8	1
肺炎 pneumonitis	2-5	2

表二、一般處理免疫檢查點抑制劑相關之副作用(irAE)之處理原則

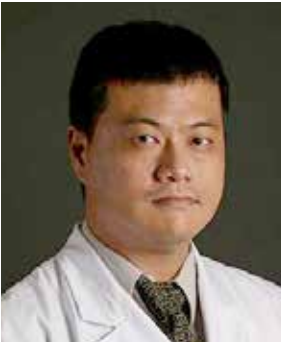
嚴重度	處理
1 (輕微)	症狀治療。藥物可繼續使用。不須使用免疫抑制劑(類固醇)
2 (輕微至中度)	症狀治療。停藥至症狀緩解。使用免疫抑制劑。必要時會診相關專科醫師
3或4 (嚴重)	停藥，使用免疫抑制劑(類固醇)，會診相關專科，等症狀緩解後，慢慢調降免疫抑制劑的劑量

五、結語

於轉移性非小細胞肺癌在使用一線治療失敗後，使用免疫檢查點抑制劑(nivolumab, pembrolizumab, atezolizumab)，為標準的二線治療。而在PD-L1高表現量的族群，第一線治療單用pembrolizumab也是合理選擇。為達更好的效果，免疫檢查點抑制劑併用其他免疫治療、放射治療、或化學治療是未來趨勢。甚至在早期的肺癌術後輔助治療，免疫治療可能也有角色，這些都待更多臨床試驗來證實。

參考文獻

1. Immuno-oncology Premium Collection Volum 2 Recent advances in cancer immunotherapy and safety management December 2016
2. Chen DS, Mellman I. Oncology meets immunology: the cancer-immunity cycle. *Immunity* 2013; 39: 1–10.
3. Chen Y-M, Immune checkpoint inhibitors for nonsmall cell lung cancer treatment, *Journal of the Chinese Medical Association* (2016), <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcma.2016.08.005>
4. NCCN NSCLC 2018 Ver. 4
5. Hellmann MD, Ciuleanu TE, Pluzanski A, et al. Nivolumab plus Ipilimumab in Lung Cancer with a High Tumor Mutational Burden. *N Engl J Med*. 2018 Apr 16. doi: 10.1056/NEJMoa1801946.
6. Reck M. et al. Primary PFS and safety analyses of a randomized phase III study of carboplatin + paclitaxel +/- bevacizumab, with or without atezolizumab in 1L non-squamous metastatic NSCLC (IMPOWER 150). *Ann Oncol* 2017;28(suppl_11):abstract LBA1_PR.
7. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D et al. Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2017 Nov 16;377(20):1919-1929. doi: 10.1056/NEJMoa1709937. Epub 2017 Sep 8.
8. Brahmer JR, Lacchetti C, Schneider BJ et al. Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol*. 2018 Feb 14;JCO2017776385. doi: 10.1200/JCO.2017.77.6385.
9. Stefan Zimmermann, MD et al. Immune Checkpoint Inhibitors in the Management of Lung Cancer 2018 ASCO educational book



作者：吳元宏

服務機構：臺北榮民總醫院

第五節 放射線治療

一、放射線治療基本原理

1. 輻射生物學

放射線治療，是使用高能量的放射線對準癌細胞，造成癌細胞的DNA雙股螺旋同時斷裂。因癌細胞修補的效率較正常細胞差，藉此提高對癌細胞的傷害，以達到使腫瘤縮小或不再生長的療效。因此放療通常是一種局部治療，療效與副作用的產生，雖有例外，仍以治療範圍與附近為主。放療的劑量，以Gy(Gray的縮寫)為單位。1 Gy的意義是被照射的每公斤物質得到1 joule(焦耳)的能量。放射治療的進行方式，多數是每日照射一次，每周照射五天，周六日休息。照射次數以「分次」(fraction)表示。比如放射線治療處方劑量，若寫成60 Gy in 30 fractions，也就是將60 Gy的能量，分成30次投射，那麼每次治療就是2 Gy的劑量，可以期待治療的期間，就是 $30/5=6$ 周。

2. 放射線治療的準備過程

放射治療前須先經過放射腫瘤專科醫師評估，安排電腦斷層模擬定位(CT simulation)，病人此時常需製作固定的模具，並在身上做記號畫線。接著醫師將會在電腦的治療計劃系統上，整合各種能取得的影像資訊，包括contrasted CT、PET、MRI等等，圈畫出預治療的靶區以及需要閃避的正常組織，並且指定靶區的處方劑量以及正常組織的劑量上限。經過電腦計算後，得到治療計畫。第一次治療前，需先拍攝驗證片，確認治療擺位正確後，再由治療機器執行放射治療。

二、放射線治療在非小細胞肺癌的應用

1. 正子攝影對放射治療的重要性

放射治療要達到最大效果，必須針對腫瘤正確給予足夠的劑量、同時儘量閃避正常組織。先決條件在於知道腫瘤在哪裡。已有許多研究驗證，正子攝影對於淋巴轉移能夠達到比電腦斷層更好的判斷。[1]針對第三期非小細胞肺癌，也已經有隨機分派臨床試驗，驗證放療前透過正子斷層，能夠顯著減少不必要的放射治療、減少復發率、並有趨勢顯示能改善整體存活。[2]

2.局部早期肺癌—立體定位消融放射治療(SABR)的引入

放射治療過去的觀念，是透過單次低劑量，連續數周治療累積足夠的局部總劑量，這段時間因正常細胞修復能力較腫瘤細胞為佳，來達到對腫瘤較大的傷害。然而這些年來，因為放療設備的進步，對腫瘤的治療越描越準，因此發現即使每次治療劑量逐漸提高，治療次數與總劑量降低，仍然能夠達到很好的腫瘤控制效果。這類透過高精準度立體定位技術，單次治療高劑量，總治療次數少的放射治療方式，通稱為立體定位消融放射治療(Stereotactic Ablative Radiotherapy, SABR)。另一個常見名稱是立體定位身體放射治療(Stereotactic Body Radiation Therapy, SBRT)。SBRT因為受到美國保險公司給付規定，總次數必須5次以下，是比較狹義的名詞。SABR通常包含SBRT，也因此台灣放射腫瘤學會目前傾向推廣SABR來涵蓋此類治療。台灣健保的SABR給付條件，允許總次數在1-6次之間。何為SABR最佳的治療劑量處方，目前尚未有結論，有待幾個進行當中的臨床試驗回答。對於尚未有淋巴或遠端轉移的非小細胞肺癌，在許多第二期的臨床試驗當中，SABR已經展現絕佳的腫瘤局部控制率與存活率。然而若考慮大規模的第三期隨機分派臨床試驗，比較66 Gy in 3 fractions的SABR與70 Gy in 35 fractions的傳統放療，發現疾病控制率與存活率，都沒有顯著差異。SABR的優點在於較短的治療時間與較少的副作用。[3]雖然SABR最早的適應症，是因為年齡或各種併發症而不合適手術切除的早期肺癌，然而因為其絕佳的療效，已有不少臨床試驗試圖研究假如對於可以手術的病人，直接進行SABR，是否可以達到類似甚至更好的療效。但是，到目前為止，對於可以手術的早期肺癌病患，治療指引仍建議優先考慮手術。健保現對早期肺癌可以申請事前審核的方式予以給付。條件如下：

原發性早期肺部惡性腫瘤(依據 2009AJCC分期定義為N0之 \leq stage II)患者，病灶最大徑 \leq 5公分，ECOG status \leq 2(或Karnofsky Performance Scale/KPS \geq 70)，且須符合以下(high surgical risk)條件之一：

A. poor pulmonary function，不適合接受lobectomy手術者(依外科醫師檢視或會診

紀錄)。

B.年齡 \geq 75歲，致開胸受術可能造成嚴重損傷或危險性大，不適手術者(依外科醫師檢視或會診紀錄)。

C.有嚴重心肺疾病或其它內科疾病，經麻醉科評估不適全身麻醉者。

3.放射治療與手術的搭配

放射治療可以用在手術前，讓腫瘤縮小以利手術進行，標準的手術前放療劑量為45-54 Gy。或是用在手術後，以加強腫瘤控制。標準的手術後放療劑量50-54 Gy。通常較無爭議的手術後放療適應症，包括標本的邊緣組織含有癌細胞(positive margin)或是邊緣不足(close margin)。對於手術後病理發現的縱膈腔淋巴侵犯疾病(pN2)，目前直接針對此狀況的隨機分派臨床試驗，正進行當中，尚未有結論。

4.主程性放射治療

對於第三期cN2-3的病人，根治性(definitive)同步化學放射治療(concurrent chemoradiotherapy, CCRT)是目前建議標準的選項。標準劑量為60 Gy，但超過3成的病患，會在兩年內復發。根據RTOG 0617臨床試驗，74 Gy可能會造成過高的心肺毒性，反而整體存活率較差，因此目前治療指引皆不建議。[7]

5.緩解性放射治療

(1)骨轉移

放療在骨轉移方面，有極好的治療效果與極小的副作用。[8]治療的劑量與療程長短，可依照病患的預後情形進行調整。在生物等效劑量(biological effectiveness dose)類似的條件下，通常越長的療程，可以達到越長久的局部腫瘤控制。高精準度的SABR在最近的研究發現，可在較短的時間內就達到很好的治療效果。

(2)腦轉移

雖然過去全腦放療，是腦轉移的標準治療方式，然而最近許多研究，都使得全腦放療的角色順序逐漸遞延。一是對於EGFR或ALK有突變的肺癌合併腦轉移病患，單標靶藥物即可以有機會達到不錯的治療效果。[9]對於3-4顆以下的腦轉移，單做腦部的立體定位放射手術(Stereotactic radiosurgery, SRS)，也可以達到與SRS加上全腦放療相同或最佳的存活率，與較佳的生活品質。[10, 11]目前健保可用事前申請的方式，對於3

類各3公分以下的腦轉移，在全身其他疾病得到控制的情況下，給付SRS治療。另外，RTOG 0933臨床試驗，在全腦放療時，對海馬迴附近降低放射劑量，顯示可以改善病患的記憶力。[12]

(3)轉移腫瘤脊髓壓迫

此種狀況屬於腫瘤急症，須儘速處理，才有機會改善神經功能。標準治療在懷疑時就應該投與類固醇，若能手術，儘量先手術，再安排術後放療。隨機對照臨床試驗顯示，手術加術後放療組，相對於僅做放療組，有較長的存活，也有較高機會能繼續走路。[13]

(4)上腔靜脈症候群

過往被認為是腫瘤急症的一種。治療選項包括給予類固醇、安排靜脈支架、化療、以及放射治療。然而最近的趨勢顯示，放療的急迫性正逐漸下降。[14]實際上安裝支架才是解除症狀最快的方式。[15]

(5)阻塞性肺炎

肺癌病患有時因為肺部腫瘤、肺門或縱膈腔淋巴結壓迫支氣管，可能造成支氣管塌陷，引起阻塞性肺炎。這也是相對較需要快速處理的狀況。若能及早安排放射治療，有較高的機會解除阻塞，讓支氣管重新暢通。

(6)其餘部位遠端轉移

從頭到腳，包括但不限於肝臟、遠端淋巴、腎上腺、皮膚等等的遠端轉移，只要造成或即將造成不適的症狀，都可以安排緩解性的放射治療。

6.局部積極治療(aggressive local treatment)的角色證據

最近的研究發現，雖然已經出現遠端轉移，但數量不多的所謂「寡轉移」(oligometastasis)病患，預後較佳。若能對這類病患，除了全身性藥物治療，再安排手術或放療的所謂局部積極治療(aggressive local treatment)，有可能達成更佳的疾病控制率。目前已經有至少兩個隨機分派臨床試驗顯示這樣的效果。[16, 17]甚至發現，有接受局部積極治療的病人，在其他部位出現新病灶的時間，可以延長，也就是放療達到類似全身治療的效果。[16]

7.放射線治療與免疫治療的搭配

放療雖然傳統觀念上，被認為屬於局部治療，然而在最近迅速發展的免疫控制點抑制劑(immune checkpoint inhibitor)使用的搭配上，被發現可能會作用到放射治療範圍之外，被稱為遠隔效應(abscopal effect)。在pembrolizumab的事後分析中，就發現曾照過放療再接受免疫治療的病患，有較佳的疾病控制與存活。[18]免疫治療搭配放療的效果也顯示在durvalumab的大規模第三期臨床試驗PACIFIC study當中。[19]第三期的病患在definitive CCRT後，再使用durvalumab一年，可以延長疾病控制率及整體存活率。

三、常見副作用與處理

1.放射性肺炎

放療最常致命的副作用。通常發生在放療後6周至6個月間，CT下可能看到沿著射線經過路徑產生的肺病變。放射性肺炎發生機率與正常肺臟暴露的放射劑量有關。常用來分析的標準，是正常肺臟接受到20 Gy以上劑量的體積比例，以V20表示。根據結合12篇研究的分析顯示，接受CCRT的病患，當V20<20%時，出現第二級放射性肺炎，比例是18.4%。但若V20達到20-30%時，第二級放射性肺炎的比例，就會上升到30.3%，甚至會有1%的死亡率。[20]目前通常建議CCRT的治療計畫，儘量將V20控制在35%以下。放射性肺炎通常在出現咳嗽或喘的症狀時，即先給予低劑量類固醇。假如症狀持續，可能需要同時給予高劑量類固醇的脈衝治療，以及合適的抗生素。

2.放射性食道炎

通常與照射靠近食道的腫瘤或是縱膈腔淋巴結有關。發生時通常先給予止痛的症狀治療，假如造成吞嚥困難，可能需要安裝鼻胃管。症狀通常放療結束後數周即會痊癒。

3.放射性皮膚炎

射線所經過的皮膚，可能會形成類似曬傷的放射性皮膚炎。在尚未破皮前，可以給予局部類固醇軟膏減少癢痛的症狀。若已經破皮，可給予sulfadiazine silver的軟膏，減少感染機會，症狀通常放療結束後數周即會痊癒。

4.肋骨骨折

有可能發生在腫瘤附近的肋骨。處置上以止痛為主。

5.血球降低

通常出現在CCRT的情況，很少出現在僅接受放療的病患。CCRT期間，應固定監測血球，若出現絕對中性球(absolute neutrophil count, ANC)小於1000/cumm的狀況，應考慮暫停放療。

四、放射治療設備技術簡介

1.主流—直線加速器產生的光子治療

目前台灣絕大多數的放射治療設備，都是使用直線加速器加速電子撞擊鎢靶，產生的高能量X光光子，從體外照射治療病人。舊有的鈷60設備，台灣在幾年前就已經全面從臨床治療上淘汰。直線加速器的照射技術，還可以分為3D順形放療(3D-conformal radiotherapy, 3D-CRT)與強度調控放射治療(intensity modulated radiotherapy, IMRT)。前者是透過人腦設計每個角度的照野方向以及形狀，結合數個照野進行。後者則是先指定靶區以及周邊組織的限制劑量，透過電腦計算決定每個照野的方向以及形狀，同時每個照野還可透過多葉片準直器(multileaf collimator, MLC)的動作變化多種形狀。因此IMRT可以達成比3D-CRT更好的劑量順形度。在RTOG 0617的試驗中，分析發現IMRT可以顯著降低第三級放射性肺炎的發生率，以及心臟的劑量。[21]

2.對位與呼吸調控設備

(1)影像導引放射治療(Image-guided radiotherapy, IGRT)

病人每次治療前能正確對位，放射線才能投射到正確的位置。然而從電腦斷層模擬定位，到病人接受治療，往往需要耗費數天的時間。這段時間，病人可能因為各種體重變化、肺炎、肋膜積水、腫瘤變大等等各類因素，造成解剖構造的改變。而且每次治療擺位，若只依靠體表化的記號，也很難確保內部器官真的都擺到與模擬定位時，相同的位置。影像導引的技術就是希望能加強放射治療前對位的準確度。過去的技术只能做到二維的X光影像。但現在的機器，多數都已經可以用CT來做三維的對位動作。甚至新的MRI導引直線加速器，可以達到用每秒10張MRI的影像，進行即時三維對位。

(2)四維電腦斷層(Four-dimensional computed tomography, 4DCT)

胸腹腔的腫瘤，會受到呼吸運動的影響，大幅度運動。變化的幅度甚至可以達到

2-3公分以上。四維電腦斷層，便是在原本x,y,z軸三維空間的CT影像外，再加上時間軸的資訊。將呼吸運動拆成不同的相位(phase)，依照相位不同，例如吸飽氣或是吐氣到底的相位，分別組成CT影像。用這樣的方式，可以觀察到腫瘤隨呼吸的移動，以便放療規劃時能一併考慮。

(3)呼吸閘控技術(Respiratory Gating Techniques)

放射治療的時間，往往需要數分鐘到數十分鐘。病人在這段時間內，難免因呼吸而運動。呼吸閘控技術的目的，在於使放射線，能夠隨著呼吸運動移動或是開關。依照偵測的方式，大致有以下數種。

I.肺部氣體流量調控—ABCTM系統、SDXTM系統

這類透過呼吸流量計的技術，可以感測吸入與呼出的氣體量，以確定病人的呼吸是處在哪個相位。

II.距離偵測—RPMTM系統、SynchronyTM系統、AlignRTTM機器視覺系統

這類技術，都是透過感測病人體表隨呼吸的移動，來決定呼吸的相位。其中RPMTM系統只有監測單點，而SynchronyTM是讓病患穿著裝設許多紅外線標識的背心進行監測，AlignRTTM是直接透過多個攝影機感測病人體表的動作。

III.機械系統—AbchesTM系統，反向呼吸床

AbchesTM的原理是用槓桿分別接觸在病患的胸部與腹部，以量測胸部及腹部隨著呼吸動作的位移。反向呼吸床則運用置於腹部壓迫板內的壓力感測器，得知病人的呼吸週期，直接移動病人躺的治療床，抵消呼吸運動來維持腫瘤被射線照射。

3.近接治療(brachytherapy)

對於已經接受過高量體外放療的病患，若復發腫瘤造成氣道壓迫，緩解性治療的其中一個選項，是將放射性物質，直接送入氣管或支氣管當中。因為點狀射源的輻射劑量強度，與距離的平方成反比，可以達到更集中的放射劑量分布。

4.電腦刀(Cyberknife)

將直線加速器裝設在機械手臂上，搭配裝置許多紅外線感應器的背心，可以偵測病患的呼吸，即時改變機械手臂的位置追蹤照射腫瘤。優點在於照射的角度較多，且對於呼吸調控可以很即時反應。缺點在於治療時間較長，較不容易分次治療。實際應用多在SABR為主。

5.加馬刀(Gamma knife)

加馬刀是採用兩百多個鈷六十的放射射源，置放在如同安全帽的裝置上，聚焦於腦腫瘤的位置上進行治療。在治療肺癌病人腦轉移的SRS上，可針對每顆腫瘤一一治療，可達到最佳的劑量分布。因為通常需安裝頭釘搭頭架治療，治療次數以單次為主。

6.螺旋刀(Tomotherapy)

設計類似電腦斷層的結構，採用較小的直線加速器與較小且反應快速的MLC結構。螺旋刀因為射線較細，可以達成更高的劑量順形度。但缺點在於治療時間較長，無法配合呼吸，對於會隨呼吸移動的治療區域，會照射到較多的正常組織。

7.質子治療(proton therapy)

藉由布拉格峰(Bragg's peak)的原理，質子有機會達到比光子治療更集中在腫瘤的劑量分布，進而更減少正常組織的輻射暴露劑量。然而很可惜在最近針對第三期非小細胞肺癌CCRT的隨機分派臨床試驗中，質子治療比對光子IMRT的結果，並沒有顯示能降低放射性肺炎或是復發的機率。[22]然而單憑這個試驗，並不能夠否定質子治療的優點。在腫瘤復發率的部分，因為兩組所給予的放療劑量是一樣的，復發率本應一樣。而放射性肺炎的部分，因為該試驗的質子組所採用的是舊式的被動散射(passive scattering)技術，在劑量順形度上，無法與光子IMRT相比。但目前新建的質子治療設備，其實都已經改用掃描射束(scanning beam)的技術了。

8.重粒子治療(heavy ion therapy)

重粒子治療目前的主流，是使用加速到高能的碳離子照射。相對於質子，重粒子擁有更強的相對生物效應(relative biological effectiveness)，更不受到腫瘤缺氧的影響。此外在劑量分佈上，重粒子射線比質子，擁有更高的峰對高原比例(peak to plateau ratio)。雖然重粒子射線在Bragg's peak後，會有殘餘劑量，但整體來說，重粒子有機會達到比質子更佳的劑量分布。

參考文獻

1. Vansteenkiste, J.F., et al., Lymph node staging in non-small-cell lung cancer with FDG-PET scan: a prospective study on 690 lymph node stations from 68 patients. *Journal of Clinical Oncology*, 1998. 16(6): p. 2142-2149.
2. Ung, Y., et al., An Ontario Clinical Oncology Group (OCOG) randomized trial (PET START) of FDG PET/CT in patients with stage III non-small cell lung cancer (NSCLC): Predictors of overall survival. *Journal of Clinical Oncology*, 2011. 29(15_suppl): p. 7018-7018.
3. Nyman, J., et al., SPACE—a randomized study of SBRT vs conventional fractionated radiotherapy in medically inoperable stage I NSCLC. *Radiotherapy and Oncology*, 2016. 121(1): p. 1-8.
4. Chang, J.Y., et al., Stereotactic ablative radiotherapy versus lobectomy for operable stage I non-small-cell lung cancer: a pooled analysis of two randomised trials. *The Lancet Oncology*, 2015. 16(6): p. 630-637.
5. Douillard, J.-Y., et al., Impact of postoperative radiation therapy on survival in patients with complete resection and stage I, II, or IIIA non-small-cell lung cancer treated with adjuvant chemotherapy: The Adjuvant Navelbine International Trialist Association (ANITA) Randomized Trial. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 2008. 72(3): p. 695-701.
6. Robinson, C.G., et al., Postoperative radiotherapy for pathologic N2 non-small-cell lung cancer treated with adjuvant chemotherapy: A review of the National Cancer Data Base. *Journal of Clinical Oncology*, 2015. 33(8): p. 870.
7. Bradley, J.D., et al., Standard-dose versus high-dose conformal radiotherapy with concurrent and consolidation carboplatin plus paclitaxel with or without cetuximab for patients with stage IIIA or IIIB non-small-cell lung cancer (RTOG 0617): a randomised, two-by-two factorial phase 3 study. *The Lancet Oncology*, 2015. 16(2): p. 187-199.
8. Lutz, S., et al., Palliative radiation therapy for bone metastases: Update of an ASTRO Evidence-Based Guideline. *Practical radiation oncology*, 2017. 7(1): p. 4-12.

9. Martínez, P., R.H. Mak, and G.R. Oxnard, Targeted Therapy as an Alternative to Whole-brain Radiotherapy in egfr-mutant or alk-positive Non-small-cell Lung Cancer With Brain Metastases. *JAMA oncology*, 2017. 3(9): p. 1274-1275.
10. Aoyama, H., et al., Stereotactic radiosurgery plus whole-brain radiation therapy vs stereotactic radiosurgery alone for treatment of brain metastases: a randomized controlled trial. *Jama*, 2006. 295(21): p. 2483-2491.
11. Chang, E.L., et al., Neurocognition in patients with brain metastases treated with radiosurgery or radiosurgery plus whole-brain irradiation: a randomised controlled trial. *The lancet oncology*, 2009. 10(11): p. 1037-1044.
12. Gondi, V., et al., Preservation of memory with conformal avoidance of the hippocampal neural stem-cell compartment during whole-brain radiotherapy for brain metastases (RTOG 0933): a phase II multi-institutional trial. *Journal of Clinical Oncology*, 2014. 32(34): p. 3810.
13. Patchell, R.A., et al., Direct decompressive surgical resection in the treatment of spinal cord compression caused by metastatic cancer: a randomised trial. *The Lancet*, 2005. 366(9486): p. 643-648.
14. Talapatra, K., et al., Superior vena cava syndrome: A radiation oncologist's perspective. *Journal of cancer research and therapeutics*, 2016. 12(2): p. 515.
15. Rowell, N.P. and F.V. Gleeson, Steroids, radiotherapy, chemotherapy and stents for superior vena caval obstruction in carcinoma of the bronchus. *The Cochrane database of systematic reviews*, 2001(4): p. CD001316-CD001316.
16. Gomez, D.R., et al., Local consolidative therapy versus maintenance therapy or observation for patients with oligometastatic non-small-cell lung cancer without progression after first-line systemic therapy: a multicentre, randomised, controlled, phase 2 study. *The Lancet Oncology*, 2016. 17(12): p. 1672-1682.
17. Iyengar, P., et al., Consolidative radiotherapy for limited metastatic non-small-cell lung cancer: A phase 2 randomized clinical trial. *JAMA oncology*, 2018. 4(1): p. e173501-e173501.

18. Shaverdian, N., et al., Previous radiotherapy and the clinical activity and toxicity of pembrolizumab in the treatment of non-small-cell lung cancer: a secondary analysis of the KEYNOTE-001 phase 1 trial. *The Lancet Oncology*, 2017. 18(7): p. 895-903.
19. Antonia, S.J., et al., Durvalumab after chemoradiotherapy in stage III non-small-cell lung cancer. *New England Journal of Medicine*, 2017. 377(20): p. 1919-1929.
20. Palma, D.A., et al., Predicting radiation pneumonitis after chemoradiation therapy for lung cancer: an international individual patient data meta-analysis. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 2013. 85(2): p. 444-450.
21. Chun, S.G., et al., Impact of intensity-modulated radiation therapy technique for locally advanced non-small-cell lung cancer: a secondary analysis of the NRG Oncology RTOG 0617 randomized clinical trial. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 2017. 35(1): p. 56-62.
22. Liao, Z., et al., Bayesian adaptive randomization trial of passive scattering proton therapy and intensity-modulated photon radiotherapy for locally advanced non-small-cell lung cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 2018.

第八章 小細胞肺癌之治療與追蹤



作者：林孟志

服務機構：高雄長庚紀念醫院



作者：賴建豪

服務機構：高雄長庚紀念醫院

第一節 小細胞肺癌的簡介和流行病學

小細胞肺癌(Small cell lung cancer, SCLC)和非小細胞肺癌因為在癌細胞的生長速度，高的細胞核分裂比率，以及早期容易多發性轉移而有所區別。絕大多數的患者都和抽菸有所關聯，而且通常煙癮越大越容易罹患[1]。雖然小細胞肺癌的患者剛開始對化學治療或是放射線治療反應都很好，但是大多數的病人很快在幾個月或是一年內復發且發展成抗藥性腫瘤。以美國的統計資料，小細胞肺癌的發生率大致呈現緩慢下降的趨勢。但是當中女性患者的比率卻逐漸增加(2012年約佔小細胞肺癌患者的50%)，推估跟男性吸菸人口的下降和香菸濾嘴的引進有相關聯[1, 2]。反觀台灣的資料，根據國民健康署的104年癌症登記報告，小細胞肺癌患者約只佔所有肺癌患者的7.3%，但是男女比率依舊懸殊(861:100)[3]

第二節 小細胞肺癌的病理學

診斷小細胞肺癌主要依靠光學顯微鏡。在組織切片(Hematoxylin & eosin, H&E)或是細胞學抹片上，小細胞肺癌主要的特徵是小的藍染癌細胞，大小約為兩倍左右的淋巴球，通常細胞質很少，細胞核內染色質細緻且呈現散在性，沒有明顯的核仁。癌細胞可能呈現圓形、橢圓形或是梭狀細胞，細胞核相互擠壓 (Nuclear molding) 是小細胞肺癌病理學的重要特徵。在2015年世界衛生組織(WHO) 的分類系統中，仔細計算有絲分裂計數(mitotic count)是必須的，小細胞肺癌比起典型或是非典型類癌瘤(Typical or atypical carcinoid)有很高的有絲分裂計數。小細胞肺癌的組織切片在2mm² 的範圍內(約10個高倍光學放大視野中)要有大於10個有絲分裂計數[4-7]。在混和型小細胞肺癌的次分類中，癌細胞可以跟鱗狀上皮細胞癌(Squamous cell carcinoma)、腺癌(Adenocarcinoma)、大細胞肺癌(Large cell carcinoma) 或是罕見的梭狀細胞癌 (Spindle cell carcinoma)共同存在。

第三節 小細胞肺癌的腫瘤標記

對於小細胞肺癌而言，腫瘤染色標記是非常有用的，尤其是在檢體很小的情況下，可以協助建立診斷。但是不像非小細胞肺癌的生物標記，例如EGFR mutations對標靶藥物的治療選擇或是 PD-L1對免疫療法的影響，小細胞肺癌目前仍然沒有臨床上合適的腫瘤標記可以用來提供醫師做選擇治療方式的參考。

- 85%-90%的小細胞肺癌呈現陽性的甲狀腺轉錄因子-1 (Thyroid transcription factor-1, TTF-1)，這項特徵可以用來區別其他器官起源的小細胞癌症[8, 9]。
- 約有75%的小細胞肺癌會表現一種或多種的神經內分泌細胞抗原。常用用來反應或是診斷神經分化或是神經內分泌的標記有下列幾種：CD56 (Neural cell adhesion molecule, NCAM), Neuron-specific enolase (NSE), Synaptophysin, Chromogranin A, Dopa decarboxylase, Calcitonin, Gastric releasing peptide (GRP), Insulin-like growth factor-1 (IGF-1)
- 小細胞肺癌的Ki-67增生指數 (proliferative index)大約是50-100% [10-12]。
- 小細胞肺癌還會製造多種多肽賀爾蒙 (Polypeptide hormones) 例如促腎上腺皮質素 (Adrenocorticotrophic hormone, ACTH)和抗利尿激素(Vasopressin，也稱為antidiuretic hormone，ADH)。

第四節 小細胞肺癌的特殊表徵

- 腫瘤相關症候群(Paraneoplastic Syndrome)

小細胞肺癌經常因為大的縱膈腔或是肺門淋巴結腫塊造成咳嗽或是喘息的症狀。也常常因為轉移性病灶而造成體重減輕、失能、骨頭疼痛、神經壓迫症狀等表現。除此之外，小細胞肺癌還和很多神經學或是內分泌腫瘤相關症候群有所關聯。

- 朗伯伊頓肌無力症候群(Lambert-Eatonmyasthenic syndrome)表現為下肢近端的肢體無力。這是肇因於產生了直接攻擊電位閘控鈣離子通道的抗體(Voltage-gated calcium channels)[13, 14]。
- 腫瘤相關腦脊髓炎和感覺神經病變(Paraneoplastic encephalomyelitis and sensory neuropathy) 是因為 anti-Hu抗體的產生。
- 抗利尿激素不適當分泌症候群(Syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic

hormone, SIADH)。小細胞肺癌會分泌抗利尿激素而造成水份滯留及稀釋性低血鈉。初期可能產生虛弱、無力，嚴重時則會影響中樞神經系統，造成意識喪失、昏迷、抽搐等[15]。在小細胞肺癌患者，此一症候群比起庫欣氏症候群較為常見。不過癌症治療本身，例如化學治療或是使用鴉片類止痛劑，惡病質等都有可能造成低血鈉。治療SIADH最主要方式就是限制水分的攝取，但是對大多數的癌症患者而言很困難的，因為病人會一直感覺口渴。

- 庫欣氏症候群 (Cushing Syndrome)：因小細胞肺癌會分泌促腎上腺皮質素(ACTH)而造成。

第五節 小細胞肺癌的分期概念

小細胞肺癌的分期除了採用美國癌症聯合委員會 AJCC 的 TNM分期系統之外(請參閱本指引第四章)，過去40年另外採用常見2期分類法，因為跟治療方式的選擇有很大的關係。(Veterans Administration Lung Study Group (VALSG) 2-stage classification scheme [16, 17])近20年發表的小細胞肺癌治療相關研究也都是2期分類法以居多。

- 局限期(Limited stage)：病灶侷限在同側的半邊胸廓內。
 - a.以TNM分期通常定義為第一至第三期 (T any, N any, M0) 可以被涵蓋入單一放射線治療(放療)照野內。排除多發性肺部腫瘤的T3或是T4，因為這樣治療計畫的照野太大，病人不一定能夠忍受。
 - b.對側縱膈腔淋巴結及同側鎖骨上淋巴結病灶通常分類為局限期，對側肺門淋巴結和對側鎖骨上淋巴結病灶則存在爭議。請經由團隊會議或是徵詢放射治療科醫師討論治療計畫的可行性來決定分期[16, 18, 19]。
- 擴散期(Extensive stage)：病灶擴散超過同側的半邊胸廓，包括有惡性肋膜積液，惡性心包膜積液、遠處血行性轉移等。
 - a.以TNM分期通常定義為第四期(T any, N any, M1a/b) 或是多發性肺部腫瘤的T3或是T4病灶。
 - b.大約有66%的病人在診斷的當下已經有多處血行性轉移，通常影響到對側肺葉、腎上腺轉移、腦部轉移、骨轉移、骨髓轉移等。

第六節 小細胞肺癌的早期手術治療 (圖7-1)

第一期的小細胞肺癌患者只占總數不到5%，而且病灶大於或超過T1-2N0，接受手術就沒有任何的益處[20]。病人必須先完成胸部及上腹部電腦斷層檢查，腦部影像學檢查 (推薦腦部核磁共振檢查) 和全身正子攝影檢查再評估是否適合手術治療。在手術之前，所有病人都應該接受縱膈腔鏡檢查或是手術來排除潛在性的淋巴結病變。內視鏡超音波導引淋巴結切片(Endobronchial ultrasound– transbronchial biopsy, EBUS-TBNA)也是可以接受的方式。

對於可以接受手術治療的小細胞肺癌患者，肺葉切除(Lobectomy)是優先的考慮，即使沒有淋巴結的病變。而且所有的手術治療患者“都”必須要接受術後追加全身性化學治療[21]，請參考圖7-1。腦部預防性放射治療(Prophylactic Cranial Irradiation, PCI)對於接受全身性治療的小細胞肺癌患者且達到完全或是部分緩解(Complete or Partial response, CR or PR)，可以延長病人的無疾病存活期(Disease-free survival, DFS)和整體存活期(Overall survival, OS)。因此對於已經完全手術切除，且也完成術後追加化學治療的病人，建議也要接受PCI [22]。

第七節 化學治療

一、小細胞肺癌的全身性化學治療-(首次治療/第一線治療) (圖7-1局限期;圖7-2擴散期)

對於所有的小細胞肺癌的患者，化學治療是所有治療的必要成分，大致治療流程可以參考圖7-1局限期；圖7-2擴散期。如同上一節所言，即使是接受過手術切除的所有病人也都需要追加全身性化學治療。局限期的病人，超過T1-2,N0且有好的日常體能狀態(PS 0-2分) 建議的治療方式是同步化學放射治療(Concurrent chemoradiotherapy, CCRT)(證據等級1) [23-25]。對於擴散期的病人，通常建議單獨的化學治療，不過在某些狀況下，為了緩解病人症狀，局部放射治療也是被推薦的。擴散期的病人合併有腦部轉移，要先做全腦放射治療 (Whole-brain radiotherapy, WBRT) 還是先進行化學治療取決於病人的神經學症狀。假使先做化學治療，全腦放射治療應該在完成化學治療之後再開始進行[26, 27]。

許多單一藥物或是混和配方被認為對小細胞肺癌的治療是有效果的，目前常用的配方和劑量請詳見表7-1[28]。目前不論是局限期或是擴散期的小細胞肺癌的治療，最常用

的第一線/首次混和性化療配方是Cisplatin (順鉑)加上Etoposide (依托泊苷/ 滅必治)。這個配方，臨床上簡稱EP。EP比起早期的Cyclophosphamide/doxorubicin/vincristine (CAV)三合一配方更為優異[29-31]。EP比起CAV 反應率大約是 77% vs. 51% ，不過兩者的整體存活期是相近的(11.7 vs. 12.4個月)[32]。但是因為EP有較低的骨髓毒性，而且病人較容易忍受合併放射線治療的不適，和較低黏膜和肺部的毒性，自此之後一直都是小細胞肺癌的標準治療配方。EP加上同步胸部放射線治療是超過T1-2,N0的局限期病人(PS 0-2分)首選的化學治療配方(證據等級1)[28]，目前認為平均反應率約為70-90%。而擴散期的病人單獨使用EP的反應率約為60-70%。不過非常可惜是，局限期病人存活期中位數是14-20個月，擴散期病人存活期中位數是9-11個月。2年存活率在局限期病人是40%，而擴散期病人也只有區區5%[33]。

另外，對於小細胞肺癌的治療而言，臨床上常常使用Carboplatin (卡鉑)代替Cisplatin (順鉑)，用以減輕嘔吐的症狀，神經學症狀和腎臟病變。根據一篇2012年的分析統計總共收集663個病人資料，比較這兩者的治療效果是相似的[34]，因此使用卡鉑代替順鉑是合適的。

在擴散期的小細胞肺癌的治療上，許多混和配方都被評估過，但目前並沒有新的證據看出比EP效果更加優異的組合。高劑量化學治療合併骨髓造血幹細胞移植或是周邊造血幹細胞移植已經被證明是沒有幫助的[42]。

肺癌的發生率是隨著年紀增加而增高，但對於大於70歲的病人，很多臨床試驗常常忽略或是排除。但對於小細胞肺癌的全身性化學治療，日常體能狀態(PS)的得分，對決定治療遠比年紀重要。局限期老年病人，接受同步化學放射治療比起只接受化學治療，有較佳的整體存活期(15.6 vs.9.3個月)[43]。老年病人有較佳的日常體能狀態(PS 0-2)，如果只使用單一藥物(例如Etoposide)，預後會比合併配方為差[28, 44, 45]。

二、小細胞肺癌的全身性化學治療 (第二線治療/接續治療)

大部分的小細胞肺癌的病人對第一線化學治療反應都相當好，但很多病患隨即復發且通常演變成抗藥性。這些病人即使繼續接受化學治療，平均存活期大約也只有4-5個月。第二線治療的反應率和首次治療到復發的時間有高度的相關。假使這段期間小於3個月，通常第二線治療的反應率非常差(小於10%)。如果大於3個月，預估反應率大約為25% [46]。假設復發發生在第一線治療之後6個月之後，那建議使用第一線的化療配方[18, 46, 47]。

目前最常用於第二線治療的藥物是單獨使用 Topotecan (商品名Hycamtin；癌康定) 或是 Iriontecan (商品名CAMPTO；抗癌妥)。目前的研究評估，認為口服和注射劑型的Topotecan效果是相當的。Topotecan的主要毒性是血液學方面，很多病人會有很嚴重的中性球低下、貧血和血小板低下[49, 50]。Iriontecan，對骨髓抑制的副作用較低[51]。其他目前評估可能有效果的藥物包括 Paclitaxel (Taxol,太平洋紫杉醇)、Vinorelbine (Navelbine, 溫諾平)、Gemcitabine (Gemzar, 健擇)、Temozolomide (Temodal, 帝盟多)。Paclitaxel是目前最常被用來取代Topotecan/ Iriontecan 的藥物。

目前對第二線小細胞肺癌的治療而言，對於治療的時間長短並沒有一個定論。不過大多數的專家建議是持續治療或是出現了病人無法接受的副作用或是毒性。對於開始有變差體能狀態的病人 (PS=2)，要考慮治療的必要性或是降低治療劑量。如果病人在歷經兩線治療之後，仍然有意願繼續第三線治療，且日常體能狀態也適合 (PS 0-2)，表7-1未曾使用的配方或藥物都可以選擇，如果有合適的臨床試驗也可以推薦病人參加。

三、免疫療法在治療小細胞肺癌的角色

最早上市的兩種抗PD-1單株抗體，Nivolumab (Opdivo, 保疾伏)和Pembrolizumab (Keytruda, 吉舒達) 在初始的第I/II期研究中對小細胞肺癌治療是有反應的。Pembrolizumab 在腫瘤免疫染色PD-1表現大於1%且病人經過包含鉑金類藥物的混和配方治療後，大約有33%的反應率[53]。

Nivolumab 單獨治療或是加上 Ipilimumab (Yervoy, 益伏，為抗CTLA-4的單株抗體)被專家推薦為經過第一線治療6個月內復發的治療選擇(證據等級 2A) [28]。反應率大約為19-23%，且反應率和腫瘤免疫染色PD-1的表現比率無關[54]。

第八節 放射線治療

一、小細胞肺癌的放射線治療

對於局限期小細胞肺癌的病人，給予胸部放射線治療可以增加病人存活率。早期(1992年)的統計分析收集了超過2000個案例，局限期的病人給予胸部放射線治療可以降低局部失敗率25-30%，2年存活率比起單獨化學治療增加5-7%。 [24, 25]對於局限期小細胞肺癌的病人，推薦盡早給予同步化學放射治療 (CCRT)。在日本進行的第III期臨床研究，發現同步治療 (OS 27.2個月)比起接續 (Sequential) 放射線治療 (OS 19.7個月;P=0.097)有較長的存活期 [55]。

推薦的總照射劑量為60-70Gy，每天1次，每次2.0Gy。

使用在局限期小細胞肺癌胸部放射線治療最少需要三度空間順形放射治療(CT-planned 3-D conformal radiotherapy, 3D-CRT)。不過，強度調控放射治療(Intensity Modulation Radiation Therapy, IMRT)使用在同步化學放射治療上的毒性較低。其他新式放射線治療技術，都可以列入考量(例如 4D-CT)。開始放射線治療之前必須重新評估正子攝影或電腦斷層影像，除了決定治療靶區體積，也要決定淋巴結的覆蓋問題。

討論到擴散期的放射線治療問題。目前的看法，對於第一線化學治療反應相當好接近完全反應(Complete Response, CR)時，病人的遠處轉移也受到控制，且病人有好的日常體能狀態，可以考慮追加胸部放射線治療作為鞏固療法。

放射線治療也可以適用在擴散期或復發病人緩和療護的症狀減緩上。例如疼痛性骨轉移，脊椎壓迫症狀，肺部阻塞性塌陷等等，也包括全腦放射線治療(WBRT)。骨轉移的病人通常有很高的風險伴隨病理性骨折，但是手術治療或固定常因為病人預期壽命不長或是風險太大而不被考慮。這類病人通常局部放射線治療能夠改善或緩解病人的症狀[56, 57]。病人如果有腦轉移，WBRT治療可能是比較好的選擇，因為病人很容易又有多處復發的問題。接受WBRT的病人會有很明顯的認知功能退化，但是對於小細胞肺癌的病人而言卻不是問題，因為病人很少有長期的存活。目前建議的方式為總照射劑量30Gy，分10次給予，每天一次(傳統分次)[58]。如果病人先前已經接受腦部預防性放射治療(PCI)，又發生腦轉移，推薦考慮進行顱內立體定位放射手術(Stereotactic Radio-surgery, SRS)或是再進行WBRT[59, 60]。

二、腦部預防性放射治療(PCI)

小細胞肺癌的病人約有50%會發生腦部轉移。過去的隨機性研究表明腦部預防性放射治療(PCI)可以有效降低腦部轉移的機會。1999年的統計分析了7個隨機性研究，有治療的分組大概3年可以降低25%的腦部轉移發生率(58.6% vs 33.3%)，而且也可以增加大約5%的3年存活率(20.7% vs 15.3%)[22]。對擴散期小細胞肺癌的病人要不要接受PCI，目前還存在爭端。[61, 62]。對於擴散期的病人而且第一線治療反應良好，如果病人沒有意願或是體能狀況不允許接受PCI，那積極的腦部核磁共振追蹤檢查是必須的。

PCI會產生晚期的神經學後遺症，尤其是每次照射分次大於3Gy或者PCI同步化療給予。通常發生在治療之後12-36個月[63, 64]。PCI並不被建議在病人整體日常體能狀態很差的病人(PS 3-4)，或是本來就有認知功能問題的病人。大於60歲的病人就很有可能發

生慢性神經學毒性。目前PCI建議的方式在局限期為總照射劑量25Gy，分10次給予，每天一次[22, 61]，對於擴散期的病人可以考慮採用較短治療期間（20Gy，5分次給予）[28]。PCI不要和化學治療一起給予，總劑量不要大於30Gy，因為這樣非常容易引起神經學毒性。除了慢性後遺症，病人會有虛弱、頭痛、噁心、嘔吐等的急性症狀[65]。

第九節 小細胞肺癌的治療評估

第一線治療完成後，如果病人有達到完全反應（CR）或是接近完全反應，局限期的病人必須接受PCI，擴散期的病人則可以考慮PCI並對胸部殘留腫塊追加胸部局部放療。此時，局限期的病人第1,2年，每3個月追蹤一次；第3年，每6個月追蹤一次，然後每年追蹤一次。擴散期的病人第1年，每2個月追蹤一次；第2,3年，每3,4個月追蹤一次；第4,5年，每6個月追蹤一次，然後每年追蹤一次。如果病人治療之後只是達到穩定狀況（Stable disease），追蹤的時程和有完全反應的病人是相同的，但是這只是理想狀況，大多數病人存活期都不長。每次追蹤時，除了病史和理學檢查，胸部及腹部含顯影劑對比電腦斷層檢查是必須的，新發現的肺部結節都需要詳細評估是否為復發。如果病人沒有接受PCI，那第1,2年，每3-4個月應該安排腦部核磁共振檢查(推薦)或是腦部含顯影劑對比電腦斷層檢查。

第十節 結語

小細胞肺癌的治療不管是流程或是化療配方都和非小細胞肺癌有所區別。即使對第一線化學治療和放射線治療反應良好，但實際上局限期的病人約14-15個月會復發，擴散期的病人約5-6個月就會復發。復發後的治療以改善生活品質和症狀控制為主要目的。因為個案數原本就不多且發生率有逐年下降的趨勢，造成很少有新藥的開發專注於小細胞肺癌的治療，且因為病人的存活期不長很難符合收案條件參與試驗，造成很多小細胞肺癌臨床研究樣本數都不多，很難有明確的統計效力。即使是統計分析數篇臨床隨機研究，也很容易被新的臨床試驗反駁。所以如果有合適的個案，合適的臨床試驗應該推薦病人積極參與。期待經過所有醫護人員的努力，病人的參與貢獻，有更新更多更有效的藥物或治療方式來改善小細胞肺癌的存活率。

圖7-1 簡明局限性小細胞肺癌治療流程圖 (PS: 日常體能狀態)

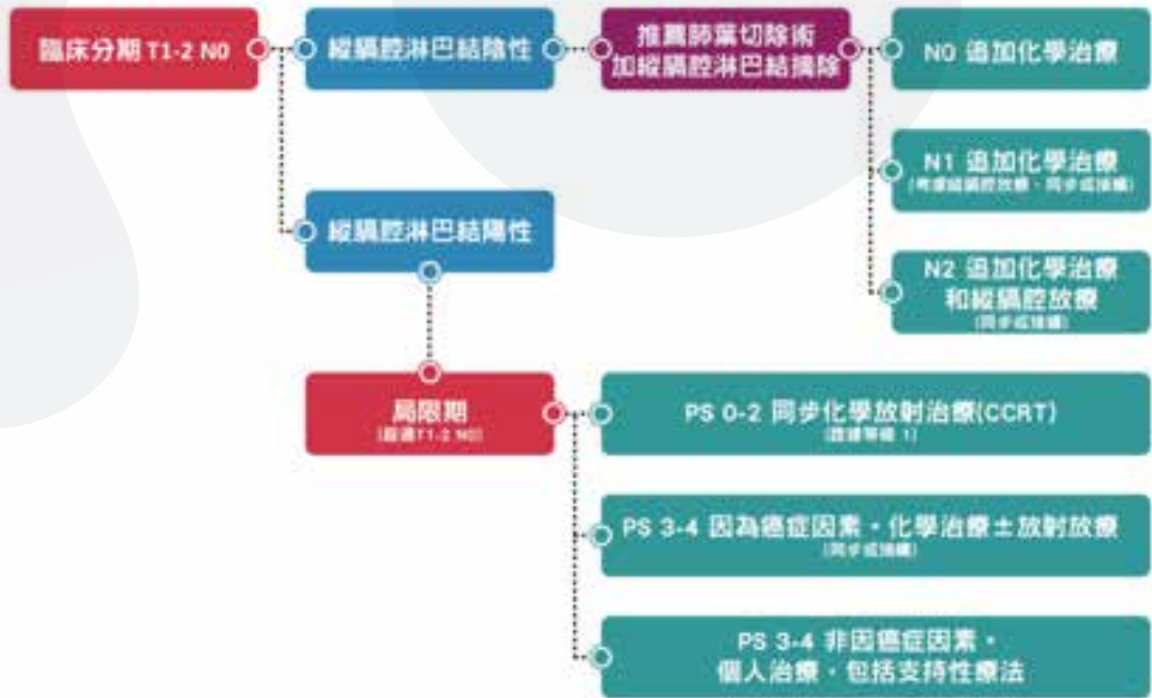


圖7-2 簡明擴散期小細胞肺癌治療流程圖 (PS: 日常體能狀態)



表7-1 可以用來治療小細胞肺癌的化學治療配方 (包含術後追加化學治療)

初次治療	
局限期 (最多4-6週期)	
Cisplatin 60mg/m ² day1 and etoposide 120mg/m ² days 1,2,3	
Cisplatin 80mg/m ² day 1 and etoposide 100mg/m ² days 1,2,3	
Carboplatin AUC 5–6 day 1 and etoposide 100mg/m ² days 1,2,3	
推薦使用 Cisplatin/Etoposide 進行同步化學放射治療(證據等級 1)	
進行同步化學放射治療時，不推薦使用顆粒球巨噬細胞株生長因子 (GM-CSF) (證據等級 1)	
擴散期 (最多4-6週期)	
Carboplatin AUC 5–6day 1 and etoposide 100mg/m ² days 1,2,3	
Cisplatin 75mg/m ² day 1 and etoposide 100mg/m ² days 1,2,3	
Cisplatin 80mg/m ² day 1 and etoposide 80mg/m ² days 1,2,3	
Cisplatin 25mg/m ² day 1,2,3 and etoposide 100mg/m ² days 1,2,3	
Carboplatin AUC 5 day 1 and irinotecan 50mg/m ² days 1,8,15	
Cisplatin 60mg/m ² day 1 and irinotecan 60mg/m ² days 1,8,15	
Cisplatin 30mg/m ² day 1,8 and irinotecan 60mg/m ² days 1,8	
接續治療 (推薦參與臨床試驗)	
六個月之內復發並且有好的日常體能狀態 (PS 0-2分)	
Topotecan (口服或是注射)	Vinorelbine
Irinotecan	Etoposide (口服)
Paclitaxel	Gemcitabine
Docetaxel	Bendamustine
Temozolomide	Cyclophosphamide/doxorubicin/
Nivolumab ± ipilimumab	vincristine (CAV)
治療六個月之後復發可以考慮原先配方	
對於日常體能狀態不佳 (PS 2分)的病人必須考慮降低劑量	

本表參考NCCN 小細胞肺癌治療指引 V2 2018年01月[28]。

參考文獻：

1. Ettinger, D.S. and J. Aisner, Changing face of small-cell lung cancer: real and artifact. *J Clin Oncol*, 2006. 24(28): p. 4526-7.
2. Govindan, R., et al., Changing epidemiology of small-cell lung cancer in the United States over the last 30 years: analysis of the surveillance, epidemiologic, and end results database. *J Clin Oncol*, 2006. 24(28): p. 4539-44.
3. 衛生福利部國民健康署. 中華民國104年癌症登記報告. [DATABASE] 2017 2017/12/28; Available from: <https://www.hpa.gov.tw/Pages/List.aspx?nodeid=119>.
4. Jones, M.H., et al., Two prognostically significant subtypes of high-grade lung neuroendocrine tumours independent of small-cell and large-cell neuroendocrine carcinomas identified by gene expression profiles. *Lancet*, 2004. 363(9411): p. 775-81.
5. Peng, W.X., et al., Array-based comparative genomic hybridization analysis of high-grade neuroendocrine tumors of the lung. *Cancer Sci*, 2005. 96(10): p. 661-7.
6. Travis, W.D., et al., International association for the study of lung cancer/american thoracic society/european respiratory society international multidisciplinary classification of lung adenocarcinoma. *J Thorac Oncol*, 2011. 6(2): p. 244-85.
7. Travis, W.D., et al., The 2015 World Health Organization Classification of Lung Tumors: Impact of Genetic, Clinical and Radiologic Advances Since the 2004 Classification. *J Thorac Oncol*, 2015. 10(9): p. 1243-1260.
8. Ordonez, N.G., Value of thyroid transcription factor-1 immunostaining in distinguishing small cell lung carcinomas from other small cell carcinomas. *Am J Surg Pathol*, 2000. 24(9): p. 1217-23.
9. Kaufmann, O. and M. Dietel, Expression of thyroid transcription factor-1 in pulmonary and extrapulmonary small cell carcinomas and other neuroendocrine carcinomas of various primary sites. *Histopathology*, 2000. 36(5): p. 415-20.
10. Travis, W.D., et al., WHO Classification of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart. Lyon: IARC Press. . 2015.

11. Pelosi, G., et al., Ki-67 antigen in lung neuroendocrine tumors: unraveling a role in clinical practice. *J Thorac Oncol*, 2014. 9(3): p. 273-84.
12. Pelosi, G., et al., Typical and atypical pulmonary carcinoid tumor overdiagnosed as small-cell carcinoma on biopsy specimens: a major pitfall in the management of lung cancer patients. *Am J Surg Pathol*, 2005. 29(2): p. 179-87.
13. Titulaer, M.J., et al., Screening for small-cell lung cancer: a follow-up study of patients with Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *J Clin Oncol*, 2008. 26(26): p. 4276-81.
14. Meriney, S.D., et al., Lambert-Eaton myasthenic syndrome immunoglobulins react with multiple types of calcium channels in small-cell lung carcinoma. *Ann Neurol*, 1996. 40(5): p. 739-49.
15. Cuesta, M. and C.J. Thompson, The syndrome of inappropriate antidiuresis (SIAD). *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2016. 30(2): p. 175-87.
16. Kalemkerian, G.P. and S.M. Gadgeel, Modern staging of small cell lung cancer. *J Natl Compr Canc Netw*, 2013. 11(1): p. 99-104.
17. Zelen, M., Keynote address on biostatistics and data retrieval. *Cancer Chemother Rep* 3, 1973. 4(2): p. 31-42.
18. Jett, J.R., et al., Treatment of small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*, 2013. 143(5 Suppl): p. e400S-e419S.
19. Micke, P., et al., Staging small cell lung cancer: Veterans Administration Lung Study Group versus International Association for the Study of Lung Cancer--what limits limited disease? *Lung Cancer*, 2002. 37(3): p. 271-6.
20. Lad, T., et al., A prospective randomized trial to determine the benefit of surgical resection of residual disease following response of small cell lung cancer to combination chemotherapy. *Chest*, 1994. 106(6 Suppl): p. 320S-323S.
21. Yang, C.F., et al., Role of Adjuvant Therapy in a Population-Based Cohort of Patients With Early-Stage Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol*, 2016. 34(10): p. 1057-64.

22. Auperin, A., et al., Prophylactic cranial irradiation for patients with small-cell lung cancer in complete remission. Prophylactic Cranial Irradiation Overview Collaborative Group. *N Engl J Med*, 1999. 341(7): p. 476-84.
23. Stinchcombe, T.E. and E.M. Gore, Limited-stage small cell lung cancer: current chemoradiotherapy treatment paradigms. *Oncologist*, 2010. 15(2): p. 187-95.
24. Pignon, J.P., et al., A meta-analysis of thoracic radiotherapy for small-cell lung cancer. *N Engl J Med*, 1992. 327(23): p. 1618-24.
25. Warde, P. and D. Payne, Does thoracic irradiation improve survival and local control in limited-stage small-cell carcinoma of the lung? A meta-analysis. *J Clin Oncol*, 1992. 10(6): p. 890-5.
26. Demedts, I.K., K.Y. Vermaelen, and J.P. van Meerbeeck, Treatment of extensive-stage small cell lung carcinoma: current status and future prospects. *Eur Respir J*, 2010. 35(1): p. 202-15.
27. Postmus, P.E., et al., Brain-only metastases of small cell lung cancer; efficacy of whole brain radiotherapy. An EORTC phase II study. *Radiother Oncol*, 1998. 46(1): p. 29-32.
28. Kalemkerian, G.P., et al., NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology- Small Cell Lung Cancer Verssion 2 , 2018. 2018.
29. Pujol, J.L., L. Carestia, and J.P. Daures, Is there a case for cisplatin in the treatment of small-cell lung cancer? A meta-analysis of randomized trials of a cisplatin-containing regimen versus a regimen without this alkylating agent. *Br J Cancer*, 2000. 83(1): p. 8-15.
30. Mascaux, C., et al., A systematic review of the role of etoposide and cisplatin in the chemotherapy of small cell lung cancer with methodology assessment and meta-analysis. *Lung Cancer*, 2000. 30(1): p. 23-36.
31. Sundstrom, S., et al., Cisplatin and etoposide regimen is superior to cyclophosphamide, epirubicin, and vincristine regimen in small-cell lung cancer: results from a randomized phase III trial with 5 years' follow-up. *J Clin Oncol*, 2002. 20(24): p. 4665-72.
32. Fukuoka, M., et al., Randomized trial of cyclophosphamide, doxorubicin, and vincris-

- tine versus cisplatin and etoposide versus alternation of these regimens in small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst*, 1991. 83(12): p. 855-61.
33. Chute, J.P., et al., Twenty years of phase III trials for patients with extensive-stage small-cell lung cancer: perceptible progress. *J Clin Oncol*, 1999. 17(6): p. 1794-801.
34. Rossi, A., et al., Carboplatin- or cisplatin-based chemotherapy in first-line treatment of small-cell lung cancer: the COCIS meta-analysis of individual patient data. *J Clin Oncol*, 2012. 30(14): p. 1692-8.
35. Noda, K., et al., Irinotecan plus cisplatin compared with etoposide plus cisplatin for extensive small-cell lung cancer. *N Engl J Med*, 2002. 346(2): p. 85-91.
36. Hanna, N., et al., Randomized phase III trial comparing irinotecan/cisplatin with etoposide/cisplatin in patients with previously untreated extensive-stage disease small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*, 2006. 24(13): p. 2038-43.
37. Lara, P.N., Jr., et al., Phase III trial of irinotecan/cisplatin compared with etoposide/cisplatin in extensive-stage small-cell lung cancer: clinical and pharmacogenomic results from SWOG S0124. *J Clin Oncol*, 2009. 27(15): p. 2530-5.
38. Levitan, N., et al., Multi-institutional phase I/II trial of paclitaxel, cisplatin, and etoposide with concurrent radiation for limited-stage small-cell lung carcinoma. *J Clin Oncol*, 2000. 18(5): p. 1102-9.
39. Pujol, J.L., et al., Etoposide plus cisplatin with or without the combination of 4'-epidoxorubicin plus cyclophosphamide in treatment of extensive small-cell lung cancer: a French Federation of Cancer Institutes multicenter phase III randomized study. *J Natl Cancer Inst*, 2001. 93(4): p. 300-8.
40. Bozcuk, H., et al., Does maintenance/consolidation chemotherapy have a role in the management of small cell lung cancer (SCLC)? A metaanalysis of the published controlled trials. *Cancer*, 2005. 104(12): p. 2650-7.
41. Baka, S., et al., Phase III study comparing sequential versus alternate administration of cisplatin-etoposide and topotecan as first-line treatment in small cell lung cancer. *Anticancer Res*, 2010. 30(7): p. 3031-8.

42. Lorigan, P., et al., Randomized phase III trial of dose-dense chemotherapy supported by whole-blood hematopoietic progenitors in better-prognosis small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst*, 2005. 97(9): p. 666-74.
43. Corso, C.D., et al., Role of Chemoradiotherapy in Elderly Patients With Limited-Stage Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol*, 2015. 33(36): p. 4240-6.
44. Girling, D.J., Comparison of oral etoposide and standard intravenous multidrug chemotherapy for small-cell lung cancer: a stopped multicentre randomised trial. Medical Research Council Lung Cancer Working Party. *Lancet*, 1996. 348(9027): p. 563-6.
45. Souhami, R.L., et al., Five-day oral etoposide treatment for advanced small-cell lung cancer: randomized comparison with intravenous chemotherapy. *J Natl Cancer Inst*, 1997. 89(8): p. 577-80.
46. Owonikoko, T.K., et al., A systematic analysis of efficacy of second-line chemotherapy in sensitive and refractory small-cell lung cancer. *J Thorac Oncol*, 2012. 7(5): p. 866-72.
47. Postmus, P.E., et al., Retreatment with the induction regimen in small cell lung cancer relapsing after an initial response to short term chemotherapy. *Eur J Cancer Clin Oncol*, 1987. 23(9): p. 1409-11.
48. O'Brien, M.E., et al., Phase III trial comparing supportive care alone with supportive care with oral topotecan in patients with relapsed small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*, 2006. 24(34): p. 5441-7.
49. von Pawel, J., et al., Topotecan versus cyclophosphamide, doxorubicin, and vincristine for the treatment of recurrent small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*, 1999. 17(2): p. 658-67.
50. Garst, J., et al., Topotecan in the treatment of elderly patients with relapsed small-cell lung cancer. *Clin Lung Cancer*, 2005. 7(3): p. 190-6.
51. Kondo, R., et al., A Phase II Study of Irinotecan for Patients with Previously Treated Small-Cell Lung Cancer. *Oncology*, 2018. 94(4): p. 223-232.
52. Smit, E.F., et al., A phase II study of paclitaxel in heavily pretreated patients with small-cell lung cancer. *Br J Cancer*, 1998. 77(2): p. 347-51.

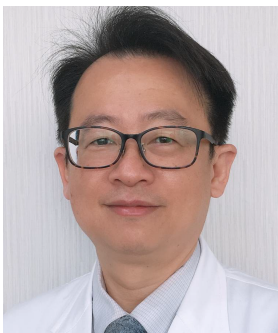
53. Ott, P.A., et al., Pembrolizumab in Patients With Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer: Results From the Phase Ib KEYNOTE-028 Study. *J Clin Oncol*, 2017. 35(34): p. 3823-3829.
54. Antonia, S.J., et al., Nivolumab alone and nivolumab plus ipilimumab in recurrent small-cell lung cancer (CheckMate 032): a multicentre, open-label, phase 1/2 trial. *Lancet Oncol*, 2016. 17(7): p. 883-895.
55. Takada, M., et al., Phase III study of concurrent versus sequential thoracic radiotherapy in combination with cisplatin and etoposide for limited-stage small-cell lung cancer: results of the Japan Clinical Oncology Group Study 9104. *J Clin Oncol*, 2002. 20(14): p. 3054-60.
56. Maranzano, E., et al., 8Gy single-dose radiotherapy is effective in metastatic spinal cord compression: results of a phase III randomized multicentre Italian trial. *Radiother Oncol*, 2009. 93(2): p. 174-9.
57. Ferrell, B., et al., Palliative care in lung cancer. *Surg Clin North Am*, 2011. 91(2): p. 403-17, ix.
58. Tsao, M.N., et al., Whole brain radiotherapy for the treatment of newly diagnosed multiple brain metastases. *Cochrane Database Syst Rev*, 2018. 1: p. CD003869.
59. Bernhardt, D., et al., Outcome in patients with small cell lung cancer re-irradiated for brain metastases after prior prophylactic cranial irradiation. *Lung Cancer*, 2016. 101: p. 76-81.
60. Wegner, R.E., et al., Stereotactic radiosurgery for patients with brain metastases from small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2011. 81(3): p. e21-7.
61. Slotman, B., et al., Prophylactic cranial irradiation in extensive small-cell lung cancer. *N Engl J Med*, 2007. 357(7): p. 664-72.
62. Takahashi, T., et al., Prophylactic cranial irradiation versus observation in patients with extensive-disease small-cell lung cancer: a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2017. 18(5): p. 663-671.
63. Le Pechoux, C., et al., Clinical neurological outcome and quality of life among patients

with limited small-cell cancer treated with two different doses of prophylactic cranial irradiation in the intergroup phase III trial (PCI99-01, EORTC 22003-08004, RTOG 0212 and IFCT 99-01). *Ann Oncol*, 2011. 22(5): p. 1154-63.

64. Slotman, B.J. and S. Senan, Radiotherapy in small-cell lung cancer: lessons learned and future directions. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2011. 79(4): p. 998-1003.

65. Le Pechoux, C., et al., Standard-dose versus higher-dose prophylactic cranial irradiation (PCI) in patients with limited-stage small-cell lung cancer in complete remission after chemotherapy and thoracic radiotherapy (PCI 99-01, EORTC 22003-08004, RTOG 0212, and IFCT 99-01): a randomised clinical trial. *Lancet Oncol*, 2009. 10(5): p. 467-74.

第九章 心理腫瘤學照護



作者：方俊凱

服務機構：馬偕紀念醫院精神醫學部/
安寧療護教育示範中心



作者：邱玉菁

服務機構：馬偕紀念醫院精神醫學部

第一節 心理腫瘤照護之重要性

罹癌不僅使個人被迫面對死亡威脅情境的擔憂，對於接踵而來癌症治療，使得個人的身體、心理、社會層面遭受到莫大的衝擊，引發焦慮、憂鬱、社會疏離或靈性危機等心理困擾(psychological distress)。根據美國綜合癌症網絡(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)對於心理困擾(distress)的定義，指出心理困擾是一種在心理、社會和靈性精神上的不愉快情緒經驗，此經驗將干擾個人對於癌症、身體症狀與治療上的有效因應。其被視為一連續的整體，所界定的範圍可從受傷害、悲傷和害怕等正常情緒到憂鬱、焦慮、恐慌、社會疏離、靈性危機等失功能的情緒困擾都屬之[1]。

此心理困擾不僅對於癌症病人的生活品質[2]、持續接受治療的意願[3]、日常執行功能與疼痛等產生負面的影響[4]，所引發的憂鬱、焦慮、恐慌、社會疏離、靈性危機等失功能的情緒困擾，亦可能促成病人渴求提早結束生命。目前文獻研究已顯示出癌症病人的自殺風險性高於一般人的兩到四倍[5,6]。同時，有將近13到38%的主照顧者家屬也經歷到嚴重情緒困擾[7,8]。相對地，病人亦可能在罹癌經驗的奮力因應中，產生創傷後成長 (posttraumatic growth, PTG)。當病人愈能試著從生病經驗中產生個人意義的理解(sense-making)，或試著發現個人益處的正向改變(benefit-finding)，將有助於疾病適應與減少失志的產生[9]。也因此，癌症病人與家屬的心理社會照顧需求，亟需受到進一步的重視與早期介入，以增進疾病適應與提升生活品質。

台灣近年在政府與民間的努力之下，致力推動心理腫瘤學照護，努力成果也深受「國際心理腫瘤醫學聯盟(International Psycho-Oncology Society Federation, IPOS Federation)」的肯定，並將台灣的心理腫瘤學照護，列為4a級(最佳為4b) [10]。

一、心理腫瘤學定義

心理腫瘤醫學(Psycho-Oncology)又稱心理社會腫瘤醫學(Psychosocial Oncology)涵蓋癌症病人的生物、心理、社會、以及靈性層面。

主要關注以下議題[11]：

1. 癌症如何造成病人、家屬、及醫療人員在癌症各階段的情緒反應與家庭、經濟、社會的衝擊，以及如何因應與照護。
2. 心理、社會、行為等因子如何影響癌症治療、病人的生活品質與預後。

二、心理腫瘤學的特性

1. 跨專業團隊服務(inter-disciplinary)的醫學專科模式(specialty)：包含所有與癌症治療相關的專科。
2. 服務範圍涵蓋癌症各階段：從癌症篩檢，診斷期，治療期，緩解期，乃至轉移、復發，和生命末期。
3. 透過跨專業團隊，提供全人照護。涵蓋癌症病人與家屬身體、心理、社會、靈性等層面的需求，包括病人的情緒篩檢、社會心理層面的介入、協助醫病溝通、建立良好醫病關係、癌症各時期的情緒調適衛教、家屬的哀傷輔導等。
4. 結合政府、醫界與社會的力量，破除社會大眾對於癌症的恐懼與迷思，達到提高民眾對於身心健康識能，促進健康的生活型態，早期預防、早期發現與早期治療的目的。
5. 心理腫瘤學關心癌症病人、家屬以及醫療人員的情緒安適，適時提供心理社會專業協助，以避免身心耗竭(burnout)。

第二節 肺癌病人之心理困擾發生率

臺灣肺癌病人有相當高的比例並未有吸菸史，但過去各種公共衛生宣導都導向吸菸與肺癌的關聯，未吸菸的肺癌病人易受到汙名化的影響，而使心理適應上有更大的困難[12, 13]。從過去研究文獻指出，有將近三分之一的癌症病人承受著高度的心理痛苦[14, 15]。在本土化的研究中亦指出臺灣肺癌病人的心理困擾發生率為44% [16]，與過去國外研究調查皆有類似的發現。在數篇研究調查中指出，肺癌病人的心理困擾發生率為43~62%，佔所有不同癌症別病人群中最高的比例[14, 15, 17]。有將近19%肺癌病人的心理困擾嚴重度，已符合於精神疾病的診斷標準，有14%肺癌病人為適應障礙，有5-15%肺癌病人符合於憂鬱症診斷等[18, 19, 20]，需要進一步精神科藥物的協助。

針對於其他人口學變項和臨床特性進行心理困擾的相關性研究指出，年齡、性別、

日常執行功能與心理困擾有顯著的相關。年紀較輕、女性和日常執行功能較差的癌症病人，傾向有高程度的心理困擾[17,21]。當感到愈多的問題困擾來源，在心理困擾程度上也愈高[22, 23]。影響於肺癌病人心理困擾的身體問題中，以疼痛、疲倦為主要的來源[17, 24]，並以疼痛與疲倦是最能預測心理困擾的危險因子[17]。此外，過去研究指出相較於沒有呼吸困難的病人，有呼吸困難的患者出現恐慌症可能性高達兩倍以上[25]，這些研究發現皆指出，常發生於呼吸困難的肺癌病人將有更高恐慌症狀發作的風險性[25,26]，需要進一步轉介專業心理衛生人員的協助。

在臺灣，男性肺癌與頭頸癌及食道癌都屬於自殺風險較高的癌症病人[27]。即使在篩檢階段，民眾使用低劑量電腦斷層(low dose computed tomography; LDCT)進行肺癌篩檢時，其焦慮等情緒困擾也較一般人口顯著[28]。

第三節 情緒困擾篩檢與轉介

有鑑於癌症病人的心理困擾與全人照護需求，美國國家綜合癌症網絡(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)發展出一項簡短、快速且容易解釋的自陳式工具-困擾溫度計(Distress Thermometer, DT)，作為檢測高度心理困擾病人的篩檢工具[29] (圖一)。第一部分是0~10評分量表，受試者依據過去一週所感受到的心理困擾主觀自評，分數越高代表心理痛苦或困擾程度越高。第二部分是病人困擾來源表(Patient Problem List, PPL)，包含實際問題、家庭問題、情緒問題、靈性宗教問題，與身體問題等五個面向問題。當DT的切截點(cut-off point)大於或等於5分時，已符合臨床上明顯心理困擾的特性，需要進一步依據病人的問題困擾向度，轉介適當的心理社會資源協助[30]。

困擾溫度計

<p>(一) 在最近一星期，您的心理困擾程度有多大？請在下圖中圈選適當數字（從0到10）。</p> <div style="text-align: center;"> </div>	<p>(二) 在最近一星期，您是否有下列的問題，請務必在每個項目勾選「是」或「否」。</p> <table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 50%; border: none;"> <table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <th style="text-align: left; border: none;">是</th> <th style="text-align: left; border: none;">否</th> <th style="text-align: left; border: none;">實際的問題</th> </tr> <tr> <td style="border: none;"><input type="checkbox"/></td> <td style="border: none;"><input type="checkbox"/></td> <td style="border: none;">照顧小孩方面</td> </tr> <tr> <td style="border: none;"><input type="checkbox"/></td> <td style="border: none;"><input type="checkbox"/></td> <td style="border: none;">居住方面</td> </tr> <tr> <td style="border: none;"><input type="checkbox"/></td> <td style="border: none;"><input type="checkbox"/></td> <td style="border: none;">保險/經濟方面</td> </tr> <tr> <td style="border: none;"><input type="checkbox"/></td> <td style="border: none;"><input type="checkbox"/></td> <td style="border: none;">交通方面</td> </tr> <tr> <td style="border: none;"><input type="checkbox"/></td> <td style="border: none;"><input type="checkbox"/></td> <td style="border: none;">工作或就學方面</td> </tr> <tr> <td style="border: none;"><input type="checkbox"/></td> <td style="border: none;"><input type="checkbox"/></td> <td style="border: none;">治療方式的決定</td> </tr> <tr> <th colspan="3" style="text-align: left; border: none;">家庭的問題</th> </tr> <tr> <td style="border: none;"><input type="checkbox"/></td> <td style="border: none;"><input type="checkbox"/></td> <td style="border: none;">和小孩相處方面</td> </tr> <tr> <td style="border: none;"><input type="checkbox"/></td> <td style="border: none;"><input type="checkbox"/></td> <td style="border: none;">和伴侶相處方面</td> </tr> <tr> <td style="border: none;"><input type="checkbox"/></td> <td style="border: none;"><input type="checkbox"/></td> <td style="border: none;">擔心不孕</td> </tr> <tr> <td style="border: none;"><input type="checkbox"/></td> <td style="border: none;"><input type="checkbox"/></td> <td style="border: none;">家人健康的議題</td> </tr> <tr> <th colspan="3" style="text-align: left; border: none;">情緒的問題</th> </tr> <tr> <td style="border: none;"><input type="checkbox"/></td> <td style="border: none;"><input type="checkbox"/></td> <td style="border: none;">憂鬱</td> </tr> <tr> <td style="border: none;"><input type="checkbox"/></td> <td style="border: none;"><input type="checkbox"/></td> <td style="border: none;">害怕</td> </tr> <tr> <td style="border: none;"><input type="checkbox"/></td> <td style="border: none;"><input type="checkbox"/></td> <td style="border: none;">緊張</td> </tr> <tr> <td style="border: none;"><input type="checkbox"/></td> <td style="border: none;"><input type="checkbox"/></td> <td style="border: none;">難過、傷心</td> </tr> <tr> <td style="border: none;"><input type="checkbox"/></td> <td style="border: none;"><input type="checkbox"/></td> <td style="border: none;">擔心</td> </tr> <tr> <td style="border: none;"><input type="checkbox"/></td> <td style="border: none;"><input type="checkbox"/></td> <td style="border: none;">對日常活動失去興趣</td> </tr> <tr> <td style="border: none;"><input type="checkbox"/></td> <td style="border: none;"><input type="checkbox"/></td> <td style="border: none;">靈性或宗教的問題</td> </tr> </table> </td> <td style="width: 50%; border: none;"> <table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <th style="text-align: left; border: none;">是</th> <th style="text-align: left; border: none;">否</th> <th style="text-align: left; border: none;">身體的問題</th> </tr> <tr> <td style="border: none;"><input type="checkbox"/></td> <td style="border: none;"><input type="checkbox"/></td> <td style="border: none;">外觀方面</td> </tr> <tr> <td style="border: none;"><input type="checkbox"/></td> <td style="border: none;"><input type="checkbox"/></td> <td style="border: none;">沐浴或穿衣方面</td> </tr> <tr> <td style="border: none;"><input type="checkbox"/></td> <td style="border: none;"><input type="checkbox"/></td> <td style="border: none;">呼吸方面</td> </tr> <tr> <td style="border: none;"><input type="checkbox"/></td> <td style="border: none;"><input type="checkbox"/></td> <td style="border: none;">小便方面</td> </tr> <tr> <td style="border: none;"><input type="checkbox"/></td> <td style="border: none;"><input type="checkbox"/></td> <td style="border: none;">便秘</td> </tr> <tr> <td style="border: none;"><input type="checkbox"/></td> <td style="border: none;"><input type="checkbox"/></td> <td style="border: none;">腹瀉</td> </tr> <tr> <td style="border: none;"><input type="checkbox"/></td> <td style="border: none;"><input type="checkbox"/></td> <td style="border: none;">進食方面</td> </tr> <tr> <td style="border: none;"><input type="checkbox"/></td> <td style="border: none;"><input type="checkbox"/></td> <td style="border: none;">疲倦</td> </tr> <tr> <td style="border: none;"><input type="checkbox"/></td> <td style="border: none;"><input type="checkbox"/></td> <td style="border: none;">腫脹感</td> </tr> <tr> <td style="border: none;"><input type="checkbox"/></td> <td style="border: none;"><input type="checkbox"/></td> <td style="border: none;">發燒</td> </tr> <tr> <td style="border: none;"><input type="checkbox"/></td> <td style="border: none;"><input type="checkbox"/></td> <td style="border: none;">行動方面</td> </tr> <tr> <td style="border: none;"><input type="checkbox"/></td> <td style="border: none;"><input type="checkbox"/></td> <td style="border: none;">消化不良</td> </tr> <tr> <td style="border: none;"><input type="checkbox"/></td> <td style="border: none;"><input type="checkbox"/></td> <td style="border: none;">記憶力或專注力方面</td> </tr> <tr> <td style="border: none;"><input type="checkbox"/></td> <td style="border: none;"><input type="checkbox"/></td> <td style="border: none;">嘴巴破皮</td> </tr> <tr> <td style="border: none;"><input type="checkbox"/></td> <td style="border: none;"><input type="checkbox"/></td> <td style="border: none;">噁心</td> </tr> <tr> <td style="border: none;"><input type="checkbox"/></td> <td style="border: none;"><input type="checkbox"/></td> <td style="border: none;">鼻子乾或鼻塞</td> </tr> <tr> <td style="border: none;"><input type="checkbox"/></td> <td style="border: none;"><input type="checkbox"/></td> <td style="border: none;">疼痛</td> </tr> <tr> <td style="border: none;"><input type="checkbox"/></td> <td style="border: none;"><input type="checkbox"/></td> <td style="border: none;">性生活方面</td> </tr> <tr> <td style="border: none;"><input type="checkbox"/></td> <td style="border: none;"><input type="checkbox"/></td> <td style="border: none;">皮膚乾或癢</td> </tr> <tr> <td style="border: none;"><input type="checkbox"/></td> <td style="border: none;"><input type="checkbox"/></td> <td style="border: none;">睡眠方面</td> </tr> <tr> <td style="border: none;"><input type="checkbox"/></td> <td style="border: none;"><input type="checkbox"/></td> <td style="border: none;">物質濫用</td> </tr> <tr> <td style="border: none;"><input type="checkbox"/></td> <td style="border: none;"><input type="checkbox"/></td> <td style="border: none;">手或腳有刺痛感</td> </tr> </table> </td> </tr> </table>	<table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <th style="text-align: left; border: none;">是</th> <th style="text-align: left; border: none;">否</th> <th style="text-align: left; border: none;">實際的問題</th> </tr> <tr> <td style="border: none;"><input type="checkbox"/></td> <td style="border: none;"><input type="checkbox"/></td> <td style="border: none;">照顧小孩方面</td> </tr> <tr> <td style="border: none;"><input type="checkbox"/></td> <td style="border: none;"><input type="checkbox"/></td> <td style="border: none;">居住方面</td> </tr> <tr> <td style="border: none;"><input type="checkbox"/></td> <td style="border: none;"><input type="checkbox"/></td> <td style="border: none;">保險/經濟方面</td> </tr> <tr> <td style="border: none;"><input type="checkbox"/></td> <td style="border: none;"><input type="checkbox"/></td> <td style="border: none;">交通方面</td> </tr> <tr> <td style="border: none;"><input type="checkbox"/></td> <td style="border: none;"><input type="checkbox"/></td> <td style="border: none;">工作或就學方面</td> </tr> <tr> <td style="border: none;"><input type="checkbox"/></td> <td style="border: none;"><input type="checkbox"/></td> <td style="border: none;">治療方式的決定</td> </tr> <tr> <th colspan="3" style="text-align: left; border: none;">家庭的問題</th> </tr> <tr> <td style="border: none;"><input type="checkbox"/></td> <td style="border: none;"><input type="checkbox"/></td> <td style="border: none;">和小孩相處方面</td> </tr> <tr> <td style="border: none;"><input type="checkbox"/></td> <td style="border: none;"><input type="checkbox"/></td> <td style="border: none;">和伴侶相處方面</td> </tr> <tr> <td style="border: none;"><input type="checkbox"/></td> <td style="border: none;"><input type="checkbox"/></td> <td style="border: none;">擔心不孕</td> </tr> <tr> <td style="border: none;"><input type="checkbox"/></td> <td style="border: none;"><input type="checkbox"/></td> <td style="border: none;">家人健康的議題</td> </tr> <tr> <th colspan="3" style="text-align: left; border: none;">情緒的問題</th> </tr> <tr> <td style="border: none;"><input type="checkbox"/></td> <td style="border: none;"><input type="checkbox"/></td> <td style="border: none;">憂鬱</td> </tr> <tr> <td style="border: none;"><input type="checkbox"/></td> <td style="border: none;"><input type="checkbox"/></td> <td style="border: none;">害怕</td> </tr> <tr> <td style="border: none;"><input type="checkbox"/></td> <td style="border: none;"><input type="checkbox"/></td> <td style="border: none;">緊張</td> </tr> <tr> <td style="border: none;"><input type="checkbox"/></td> <td style="border: none;"><input type="checkbox"/></td> <td style="border: none;">難過、傷心</td> </tr> <tr> <td style="border: none;"><input type="checkbox"/></td> <td style="border: none;"><input type="checkbox"/></td> <td style="border: none;">擔心</td> </tr> <tr> <td style="border: none;"><input type="checkbox"/></td> <td style="border: none;"><input type="checkbox"/></td> <td style="border: none;">對日常活動失去興趣</td> </tr> <tr> <td style="border: none;"><input type="checkbox"/></td> <td style="border: none;"><input type="checkbox"/></td> <td style="border: none;">靈性或宗教的問題</td> </tr> </table>	是	否	實際的問題	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	照顧小孩方面	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	居住方面	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	保險/經濟方面	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	交通方面	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	工作或就學方面	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	治療方式的決定	家庭的問題			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	和小孩相處方面	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	和伴侶相處方面	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	擔心不孕	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	家人健康的議題	情緒的問題			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	憂鬱	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	害怕	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	緊張	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	難過、傷心	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	擔心	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	對日常活動失去興趣	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	靈性或宗教的問題	<table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <th style="text-align: left; border: none;">是</th> <th style="text-align: left; border: none;">否</th> <th style="text-align: left; border: none;">身體的問題</th> </tr> <tr> <td style="border: none;"><input type="checkbox"/></td> <td style="border: none;"><input type="checkbox"/></td> <td style="border: none;">外觀方面</td> </tr> <tr> <td style="border: none;"><input type="checkbox"/></td> <td style="border: none;"><input type="checkbox"/></td> <td style="border: none;">沐浴或穿衣方面</td> </tr> <tr> <td style="border: none;"><input type="checkbox"/></td> <td style="border: none;"><input type="checkbox"/></td> <td style="border: none;">呼吸方面</td> </tr> <tr> <td style="border: none;"><input type="checkbox"/></td> <td style="border: none;"><input type="checkbox"/></td> <td style="border: none;">小便方面</td> </tr> <tr> <td style="border: none;"><input type="checkbox"/></td> <td style="border: none;"><input type="checkbox"/></td> <td style="border: none;">便秘</td> </tr> <tr> <td style="border: none;"><input type="checkbox"/></td> <td style="border: none;"><input type="checkbox"/></td> <td style="border: none;">腹瀉</td> </tr> <tr> <td style="border: none;"><input type="checkbox"/></td> <td style="border: none;"><input type="checkbox"/></td> <td style="border: none;">進食方面</td> </tr> <tr> <td style="border: none;"><input type="checkbox"/></td> <td style="border: none;"><input type="checkbox"/></td> <td style="border: none;">疲倦</td> </tr> <tr> <td style="border: none;"><input type="checkbox"/></td> <td style="border: none;"><input type="checkbox"/></td> <td style="border: none;">腫脹感</td> </tr> <tr> <td style="border: none;"><input type="checkbox"/></td> <td style="border: none;"><input type="checkbox"/></td> <td style="border: none;">發燒</td> </tr> <tr> <td style="border: none;"><input type="checkbox"/></td> <td style="border: none;"><input type="checkbox"/></td> <td style="border: none;">行動方面</td> </tr> <tr> <td style="border: none;"><input type="checkbox"/></td> <td style="border: none;"><input type="checkbox"/></td> <td style="border: none;">消化不良</td> </tr> <tr> <td style="border: none;"><input type="checkbox"/></td> <td style="border: none;"><input type="checkbox"/></td> <td style="border: none;">記憶力或專注力方面</td> </tr> <tr> <td style="border: none;"><input type="checkbox"/></td> <td style="border: none;"><input type="checkbox"/></td> <td style="border: none;">嘴巴破皮</td> </tr> <tr> <td style="border: none;"><input type="checkbox"/></td> <td style="border: none;"><input type="checkbox"/></td> <td style="border: none;">噁心</td> </tr> <tr> <td style="border: none;"><input type="checkbox"/></td> <td style="border: none;"><input type="checkbox"/></td> <td style="border: none;">鼻子乾或鼻塞</td> </tr> <tr> <td style="border: none;"><input type="checkbox"/></td> <td style="border: none;"><input type="checkbox"/></td> <td style="border: none;">疼痛</td> </tr> <tr> <td style="border: none;"><input type="checkbox"/></td> <td style="border: none;"><input type="checkbox"/></td> <td style="border: none;">性生活方面</td> </tr> <tr> <td style="border: none;"><input type="checkbox"/></td> <td style="border: none;"><input type="checkbox"/></td> <td style="border: none;">皮膚乾或癢</td> </tr> <tr> <td style="border: none;"><input type="checkbox"/></td> <td style="border: none;"><input type="checkbox"/></td> <td style="border: none;">睡眠方面</td> </tr> <tr> <td style="border: none;"><input type="checkbox"/></td> <td style="border: none;"><input type="checkbox"/></td> <td style="border: none;">物質濫用</td> </tr> <tr> <td style="border: none;"><input type="checkbox"/></td> <td style="border: none;"><input type="checkbox"/></td> <td style="border: none;">手或腳有刺痛感</td> </tr> </table>	是	否	身體的問題	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	外觀方面	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	沐浴或穿衣方面	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	呼吸方面	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	小便方面	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	便秘	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	腹瀉	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	進食方面	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	疲倦	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	腫脹感	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	發燒	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	行動方面	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	消化不良	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	記憶力或專注力方面	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	嘴巴破皮	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	噁心	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	鼻子乾或鼻塞	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	疼痛	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	性生活方面	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	皮膚乾或癢	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	睡眠方面	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	物質濫用	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	手或腳有刺痛感
<table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <th style="text-align: left; border: none;">是</th> <th style="text-align: left; border: none;">否</th> <th style="text-align: left; border: none;">實際的問題</th> </tr> <tr> <td style="border: none;"><input type="checkbox"/></td> <td style="border: none;"><input type="checkbox"/></td> <td style="border: none;">照顧小孩方面</td> </tr> <tr> <td style="border: none;"><input type="checkbox"/></td> <td style="border: none;"><input type="checkbox"/></td> <td style="border: none;">居住方面</td> </tr> <tr> <td style="border: none;"><input type="checkbox"/></td> <td style="border: none;"><input type="checkbox"/></td> <td style="border: none;">保險/經濟方面</td> </tr> <tr> <td style="border: none;"><input type="checkbox"/></td> <td style="border: none;"><input type="checkbox"/></td> <td style="border: none;">交通方面</td> </tr> <tr> <td style="border: none;"><input type="checkbox"/></td> <td style="border: none;"><input type="checkbox"/></td> <td style="border: none;">工作或就學方面</td> </tr> <tr> <td style="border: none;"><input type="checkbox"/></td> <td style="border: none;"><input type="checkbox"/></td> <td style="border: none;">治療方式的決定</td> </tr> <tr> <th colspan="3" style="text-align: left; border: none;">家庭的問題</th> </tr> <tr> <td style="border: none;"><input type="checkbox"/></td> <td style="border: none;"><input type="checkbox"/></td> <td style="border: none;">和小孩相處方面</td> </tr> <tr> <td style="border: none;"><input type="checkbox"/></td> <td style="border: none;"><input type="checkbox"/></td> <td style="border: none;">和伴侶相處方面</td> </tr> <tr> <td style="border: none;"><input type="checkbox"/></td> <td style="border: none;"><input type="checkbox"/></td> <td style="border: none;">擔心不孕</td> </tr> <tr> <td style="border: none;"><input type="checkbox"/></td> <td style="border: none;"><input type="checkbox"/></td> <td style="border: none;">家人健康的議題</td> </tr> <tr> <th colspan="3" style="text-align: left; border: none;">情緒的問題</th> </tr> <tr> <td style="border: none;"><input type="checkbox"/></td> <td style="border: none;"><input type="checkbox"/></td> <td style="border: none;">憂鬱</td> </tr> <tr> <td style="border: none;"><input type="checkbox"/></td> <td style="border: none;"><input type="checkbox"/></td> <td style="border: none;">害怕</td> </tr> <tr> <td style="border: none;"><input type="checkbox"/></td> <td style="border: none;"><input type="checkbox"/></td> <td style="border: none;">緊張</td> </tr> <tr> <td style="border: none;"><input type="checkbox"/></td> <td style="border: none;"><input type="checkbox"/></td> <td style="border: none;">難過、傷心</td> </tr> <tr> <td style="border: none;"><input type="checkbox"/></td> <td style="border: none;"><input type="checkbox"/></td> <td style="border: none;">擔心</td> </tr> <tr> <td style="border: none;"><input type="checkbox"/></td> <td style="border: none;"><input type="checkbox"/></td> <td style="border: none;">對日常活動失去興趣</td> </tr> <tr> <td style="border: none;"><input type="checkbox"/></td> <td style="border: none;"><input type="checkbox"/></td> <td style="border: none;">靈性或宗教的問題</td> </tr> </table>	是	否	實際的問題	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	照顧小孩方面	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	居住方面	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	保險/經濟方面	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	交通方面	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	工作或就學方面	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	治療方式的決定	家庭的問題			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	和小孩相處方面	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	和伴侶相處方面	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	擔心不孕	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	家人健康的議題	情緒的問題			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	憂鬱	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	害怕	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	緊張	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	難過、傷心	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	擔心	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	對日常活動失去興趣	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	靈性或宗教的問題	<table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <th style="text-align: left; border: none;">是</th> <th style="text-align: left; border: none;">否</th> <th style="text-align: left; border: none;">身體的問題</th> </tr> <tr> <td style="border: none;"><input type="checkbox"/></td> <td style="border: none;"><input type="checkbox"/></td> <td style="border: none;">外觀方面</td> </tr> <tr> <td style="border: none;"><input type="checkbox"/></td> <td style="border: none;"><input type="checkbox"/></td> <td style="border: none;">沐浴或穿衣方面</td> </tr> <tr> <td style="border: none;"><input type="checkbox"/></td> <td style="border: none;"><input type="checkbox"/></td> <td style="border: none;">呼吸方面</td> </tr> <tr> <td style="border: none;"><input type="checkbox"/></td> <td style="border: none;"><input type="checkbox"/></td> <td style="border: none;">小便方面</td> </tr> <tr> <td style="border: none;"><input type="checkbox"/></td> <td style="border: none;"><input type="checkbox"/></td> <td style="border: none;">便秘</td> </tr> <tr> <td style="border: none;"><input type="checkbox"/></td> <td style="border: none;"><input type="checkbox"/></td> <td style="border: none;">腹瀉</td> </tr> <tr> <td style="border: none;"><input type="checkbox"/></td> <td style="border: none;"><input type="checkbox"/></td> <td style="border: none;">進食方面</td> </tr> <tr> <td style="border: none;"><input type="checkbox"/></td> <td style="border: none;"><input type="checkbox"/></td> <td style="border: none;">疲倦</td> </tr> <tr> <td style="border: none;"><input type="checkbox"/></td> <td style="border: none;"><input type="checkbox"/></td> <td style="border: none;">腫脹感</td> </tr> <tr> <td style="border: none;"><input type="checkbox"/></td> <td style="border: none;"><input type="checkbox"/></td> <td style="border: none;">發燒</td> </tr> <tr> <td style="border: none;"><input type="checkbox"/></td> <td style="border: none;"><input type="checkbox"/></td> <td style="border: none;">行動方面</td> </tr> <tr> <td style="border: none;"><input type="checkbox"/></td> <td style="border: none;"><input type="checkbox"/></td> <td style="border: none;">消化不良</td> </tr> <tr> <td style="border: none;"><input type="checkbox"/></td> <td style="border: none;"><input type="checkbox"/></td> <td style="border: none;">記憶力或專注力方面</td> </tr> <tr> <td style="border: none;"><input type="checkbox"/></td> <td style="border: none;"><input type="checkbox"/></td> <td style="border: none;">嘴巴破皮</td> </tr> <tr> <td style="border: none;"><input type="checkbox"/></td> <td style="border: none;"><input type="checkbox"/></td> <td style="border: none;">噁心</td> </tr> <tr> <td style="border: none;"><input type="checkbox"/></td> <td style="border: none;"><input type="checkbox"/></td> <td style="border: none;">鼻子乾或鼻塞</td> </tr> <tr> <td style="border: none;"><input type="checkbox"/></td> <td style="border: none;"><input type="checkbox"/></td> <td style="border: none;">疼痛</td> </tr> <tr> <td style="border: none;"><input type="checkbox"/></td> <td style="border: none;"><input type="checkbox"/></td> <td style="border: none;">性生活方面</td> </tr> <tr> <td style="border: none;"><input type="checkbox"/></td> <td style="border: none;"><input type="checkbox"/></td> <td style="border: none;">皮膚乾或癢</td> </tr> <tr> <td style="border: none;"><input type="checkbox"/></td> <td style="border: none;"><input type="checkbox"/></td> <td style="border: none;">睡眠方面</td> </tr> <tr> <td style="border: none;"><input type="checkbox"/></td> <td style="border: none;"><input type="checkbox"/></td> <td style="border: none;">物質濫用</td> </tr> <tr> <td style="border: none;"><input type="checkbox"/></td> <td style="border: none;"><input type="checkbox"/></td> <td style="border: none;">手或腳有刺痛感</td> </tr> </table>	是	否	身體的問題	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	外觀方面	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	沐浴或穿衣方面	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	呼吸方面	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	小便方面	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	便秘	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	腹瀉	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	進食方面	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	疲倦	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	腫脹感	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	發燒	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	行動方面	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	消化不良	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	記憶力或專注力方面	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	嘴巴破皮	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	噁心	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	鼻子乾或鼻塞	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	疼痛	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	性生活方面	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	皮膚乾或癢	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	睡眠方面	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	物質濫用	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	手或腳有刺痛感		
是	否	實際的問題																																																																																																																																		
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	照顧小孩方面																																																																																																																																		
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	居住方面																																																																																																																																		
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	保險/經濟方面																																																																																																																																		
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	交通方面																																																																																																																																		
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	工作或就學方面																																																																																																																																		
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	治療方式的決定																																																																																																																																		
家庭的問題																																																																																																																																				
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	和小孩相處方面																																																																																																																																		
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	和伴侶相處方面																																																																																																																																		
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	擔心不孕																																																																																																																																		
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	家人健康的議題																																																																																																																																		
情緒的問題																																																																																																																																				
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	憂鬱																																																																																																																																		
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	害怕																																																																																																																																		
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	緊張																																																																																																																																		
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	難過、傷心																																																																																																																																		
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	擔心																																																																																																																																		
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	對日常活動失去興趣																																																																																																																																		
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	靈性或宗教的問題																																																																																																																																		
是	否	身體的問題																																																																																																																																		
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	外觀方面																																																																																																																																		
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	沐浴或穿衣方面																																																																																																																																		
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	呼吸方面																																																																																																																																		
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	小便方面																																																																																																																																		
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	便秘																																																																																																																																		
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	腹瀉																																																																																																																																		
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	進食方面																																																																																																																																		
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	疲倦																																																																																																																																		
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	腫脹感																																																																																																																																		
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	發燒																																																																																																																																		
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	行動方面																																																																																																																																		
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	消化不良																																																																																																																																		
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	記憶力或專注力方面																																																																																																																																		
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	嘴巴破皮																																																																																																																																		
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	噁心																																																																																																																																		
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	鼻子乾或鼻塞																																																																																																																																		
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	疼痛																																																																																																																																		
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	性生活方面																																																																																																																																		
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	皮膚乾或癢																																																																																																																																		
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	睡眠方面																																																																																																																																		
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	物質濫用																																																																																																																																		
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	手或腳有刺痛感																																																																																																																																		

圖一、困擾溫度計

在臺灣，DT的信效度與切截點已經有實證的依據，對於初步篩檢癌症病人的憂鬱症、焦慮症、失志有一定的敏感度與特異性[31, 32]。目前台灣心理腫瘤醫學已依據癌症病初診斷數與心理衛生專業人員人力配置比，提出四種臨床照護模式的建議，供各醫院參考、運作。本文將以理想型心理腫瘤照護服務模式為主要說明(圖二)，其他照護模式可詳見心理腫瘤醫學照護指引[10]。

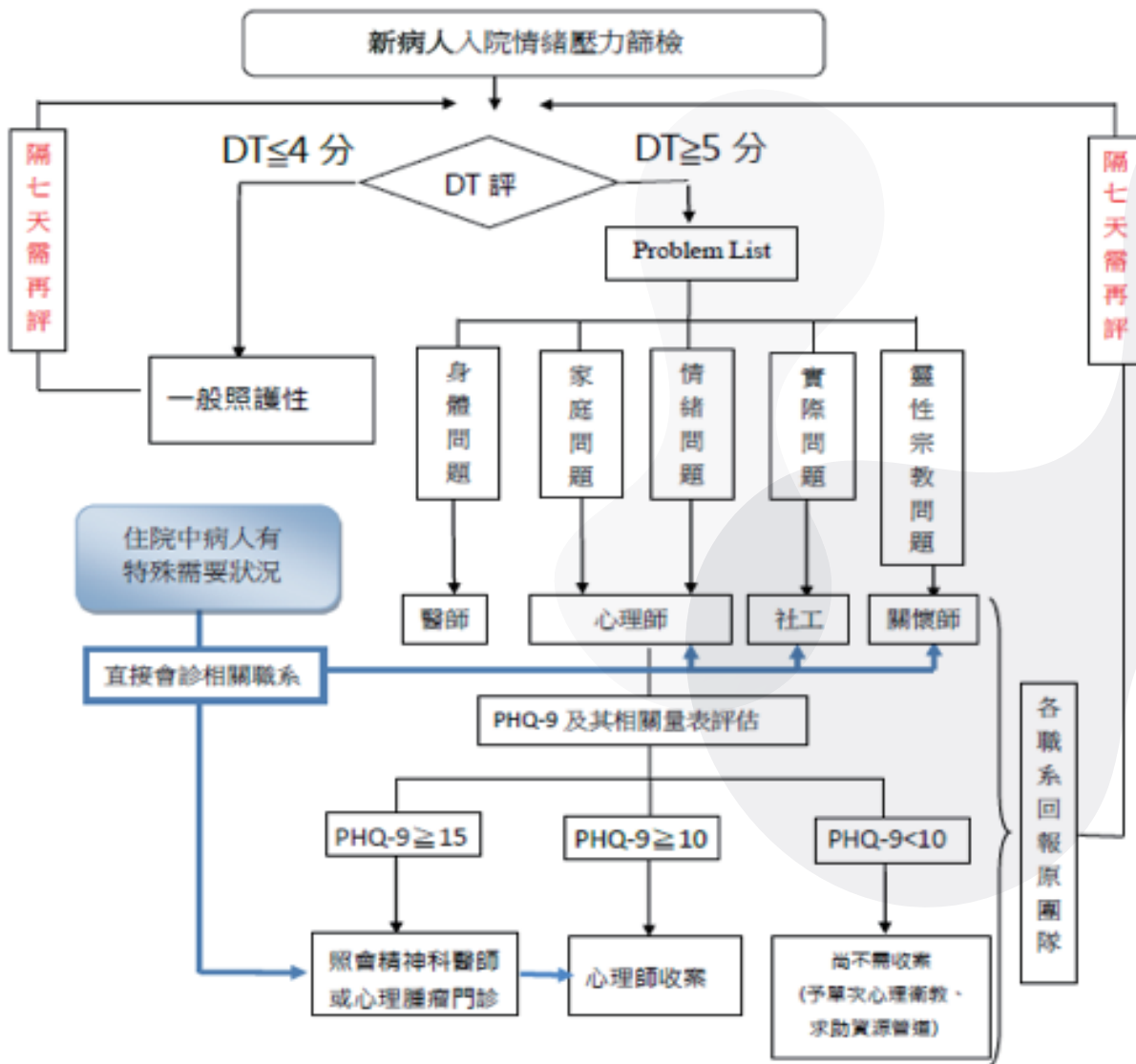
臨床照護服務上，透過對於癌症病人情緒困擾的篩檢，不僅有助於臨床醫療人員辨識高心理困擾程度的癌症病人，更能辨識其迫切的需要，提供適當的治療或轉介相關的心理或社會資源的支持，藉此提供更適切的醫療照顧，提升癌症病人的生活品質。

結語：結合心理腫瘤學的照顧達到「六全」照護

台灣安寧緩和醫療有獨特於全球的服務哲學與模式，即所謂的五全照顧，包括：全人、全家、全隊、全程、全社區。馬偕紀念醫院在2015年提出結合心理腫瘤學服務，即第六全—全心，結合原本安寧緩和醫學強調的五全照護，以六全照護使癌症照顧更為完善(圖三)。如下：

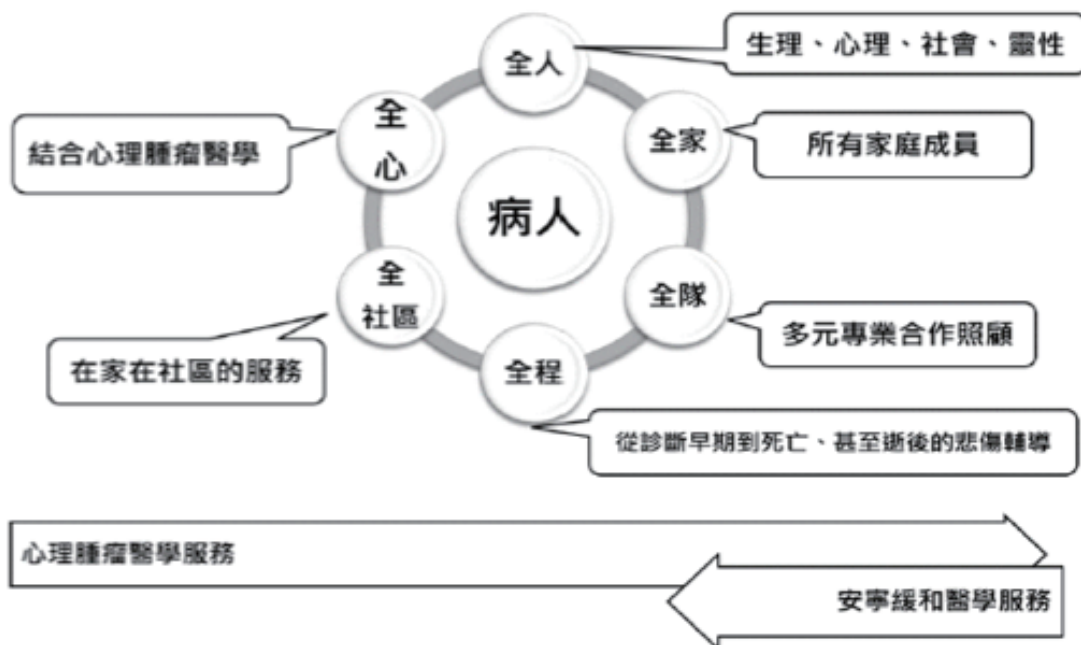
1. 全心讓全程照顧無縫接軌：心理腫瘤醫學服務可以從疾病篩檢、初診斷就開始展開服務，持續至疾病末期的安寧緩和醫學服務，自然能真正達到全程照顧的理想。
2. 全心讓全隊更有足夠的人力：結合心理腫瘤醫學服務的團隊人力，讓原本安寧緩和團隊只是專責非專任的相關專業可以更有人力資源來照顧病人。

圖二、心理腫瘤醫學服務模式



說明:醫院每年新診斷癌症病人總數1000以上【理想型心理腫瘤服務模式】

圖三、結合心理腫瘤醫學和安寧緩和醫學服務的六全照護模式



參考文獻

- 1.National Comprehensive Cancer Network. Distress management clinical practice guidelines. Journal of National Comprehensive Cancer Network 2003;1 : 344-374.
- 2.Ozalp E, Cankurtaran ES, Soygur H, Geyik PO, Jacobsen PB .Screening for psychological distress in Turkish cancer patients. Psycho-Oncology 2007 ; 16 : 304-311.
- 3.Han WT, Collie K, Koopman C, Azarow J, Classen C, Morrow GR, et al. Breast cancer and problems with medical interactions: relationships with traumatic stress, emotional self-efficacy, and social support. Psycho-Oncology 2005 ; 14 : 318-330.
- 4.Dimeo F, Schmittel A, Fietz T, Schwartz S, Kohler P, Boning D, et al.
- 5.Physical performance, depression, immune status and fatigue in patients with hematological malignancies after treatment. Ann Oncol 2004;15: 1237-1242.
- 6.Hem E,Loge JH, Haldorsen T,& Ekeberg O. Suicide risk in cancer patients from 1960 to 1999. Journal of Clinical Oncology 2004 ;22: 4209-4216.
- 7.Mann JJ, Apter A, Bertolote J, Beautrais A, Currier D, Haas A, et al. Suicide prevention strategies - A systematic review. Journal of the American Medical Association 2005; 294:2064-2074.
- 8.Bambauer KZ, Zhang B, Maciejewski PK, Sahay N, Pirl WF, Block SD, et al. Mutuality and specificity of mental disorders in advanced cancer patients and caregivers. Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology 2006 ; 41 : 819-824.
- 9.Vanderwerker LC, Laff R E, Kadan-Lottick NS, McColl S, & Prigerson HG . Psychiatric disorders and mental health service use among caregivers of advanced cancer patients. Journal of Clinical Oncology 2005 ; 23 : 6899-6907.
- 10.Li YC, Yeh PC, Chen HW, Chang YF, Pi SH, Fang CK .Posttraumatic growth and demoralization after cancer: The effects of patients' meaning-making. Palliat Support Care 2005 ; 13 : 1449-58.
- 11.臺灣心理腫瘤醫學會·癌症病人心理照護指引·2018。
- 12.Jimmie CH, William SB, Paul BJ, Matthew JL, Ruth M, Phyllis N B. Psycho-Oncology 3rd Edition 2015. Oxford University Press.

13. Brown Johnson CG, Brodsky JL, Cataldo JK. Lung cancer stigma, anxiety, depression, and quality of life. *Journal of Psychosocial Oncology* 2014 ; 32 : 59–73.
14. Chambers SK , Baade P, Youl P, Aitken J, Occhipinti S, Vinod S, et al. Psychological distress and quality of life in lung cancer: the role of health-related stigma, illness appraisals and social constraints. *Psycho-Oncology* 2015 ; 24 : 1569-77.
15. Carlson LE, Angen M, Cullum J, Goodey E, Koopmans J, Lamont L, et al. High levels of untreated distress and fatigue in cancer patients. *Br J Cancer* 2004 ; 90 : 2297-2304.
16. Zabora J, BrintzenhofeSzoc K, Curbow , Hooker C, & Piantadosi S .The prevalence of psychological distress by cancer site. *Psycho-Oncology* 2001 ; 10 : 19-28
17. 邱玉菁 · 癌症病人自殺意念與心理痛苦、憂鬱、失志之相關性研究 · 臺北護理健康大學生死與心理健康研究所碩士論文 · 2012 。
18. Graves KD, Arnold SM, Love CL, Kirsh KL, Moore PG, & Passik SD . Distress screening in a multidisciplinary lung cancer clinic: prevalence and predictors of clinically significant distress. *Lung Cancer* 2007 ; 55 : 215-224.
19. Akechi T, Okamura H, Nishiwaki Y, & Uchitomi Y. Psychiatric disorders and associated and predictive factors in patients with unresectable nonsmall cell lung carcinoma: A longitudinal study. *Cancer* 2001 ; 92 : 2609-2622.
20. Uchitomi Y, Mikami I, Kugaya A, Akizuki N, Nagai K, Nishiwaki Y, et al. Depression after successful treatment for non-small cell lung carcinoma: A 3-month follow-up study. *Cancer* 2000 ; 89 : 1172-1179.
21. Walker J, Hansen CH, Martin P, Symeonides S, Gourley C, Wall L, et al. Integrated collaborative care for major depression comorbid with a poor prognosis cancer (SMaRT Oncology-3): A multicentre randomised controlled trial in patients with lung cancer. *Lancet Oncology* 2014 ; 15 : 1168-1176.
22. Jacobsen PB, Donovan KA, Trask PC, Fleishman SB, Zabora J, Baker F, et al. Screening for psychologic distress in ambulatory cancer patients. *Cancer* 2005 ; 103 : 1494-1502.
23. Bevans M, Wehrlen L, Prachenko O, Soeken K, Zabora J, & Wallen GR. Distress screening in allogeneic hematopoietic stem cell (HSCT) caregivers and patients. *Psycho-Oncology* 2011 ; 20 : 615-622.
24. Loscalzo MJ, & Clark KL. Problem-related distress in cancer patients drives

- requests for help: a prospective study. *Oncology* 2007 ; 21 : 1133-1138.
- 25.Cooley ME, Short TH, & Moriarty HJ. Symptom prevalence, distress, and change over time in adults receiving treatment for lung cancer. *Psycho-Oncology* 2003 ; 12 : 694-708.
- 26.Shin J A, Kosiba JD, Traeger L, Greer JA, Temel JS, & Pirl WF .Dyspnea and panic among patients with newly diagnosed non-small cell lung cancer. *Journal of Pain and Symptom Management* 2014 ; 48 : 465 – 470.
- 27.O’ Driscoll M, Corner J, Bailey C. The experience of breathlessness in lung cancer. *Eur J Cancer Care* 1999;8:37-43.
- 28.Lin PH, Liao SC, Chen IM, Kuo PH, Shan JC, Lee MB, & Chen WJ. Impact of universal health coverage on suicide risk in newly diagnosed cancer patients: Population-based cohort study from 1985 to 2007 in Taiwan. *Psycho-Oncology* 2017; 26 : 1852–1859.
- 29.Chen CC1, Wu WC2, Chang SS3, Chang CB4, Yang CJ5, Su HK6, & Chan DD. Common mental disorders in Taiwanese consumers of commercial low-dose computed tomography lung cancer screening: Comparison with a nationally representative sample. *Journal of the Formosan Medical Association*, <https://doi.org/10.1016/j.jfma.2019.11.006>
- 30.Holland JC, Jacobsen PB, Riba MB. NCCN distress management. *Cancer Control* 2001 ; 8 : 88–93.
- 31.Shim E J, Shin Y W, Jeon H J, & Hahm B J. Distress and its correlates in Korean cancer patients: pilot use of the distress thermometer and the problem list. *Psycho-Oncology* 2008 ; 17 : 548-555.
- 32.Fang CK, Chang MC, Chen PJ, Lin CC, Chen GS, Lin J, & Lin, KC. A correlational study of suicidal ideation with psychological distress, depression, and demoralization in patients with cancer. *Supportive Care in Cancer* 2014 ; 22 : 3165-3174.
- 33.Wang G L, Hsu S H, Feng A C, Chiu CY, Shen JF, Lin YJ, et al. The HADS and the DT for screening psychosocial distress of cancer patients in Taiwan. *Psycho-Oncology* 2011 ; 20 : 639-646.

總編輯

陳育民 台灣肺癌學會理事長

指引編撰及審稿委員名單 (依姓氏筆畫)

方俊凱	馬偕紀念醫院醫師	陳育民	臺北榮民總醫院醫師
江起陸	臺北榮民總醫院醫師	郭志熙	林口長庚紀念醫院醫師
余忠仁	國立台灣大學附設醫院醫師	夏德椿	中國醫藥大學附設醫院醫師
吳元宏	臺北榮民總醫院醫師	許文虎	臺北榮民總醫院醫師
吳美翰	振興醫院醫師	張基晟	台中榮民總醫院醫師
吳振德	林口長庚紀念醫院醫師	黃昭誠	高雄長庚紀念醫院醫師
何恭之	基隆長庚紀念醫院醫師	楊志新	國立台灣大學附設醫院醫師
李適鴻	林口長庚紀念醫院醫師	楊政達	桃園長庚紀念醫院醫師
林孟志	高雄長庚紀念醫院醫師	葉奕成	臺北榮民總醫院醫師
林彥廷	國立台灣大學附設醫院醫師	熊昭	國家衛生研究院所長
林脩涪	衛生福利部雙和醫院醫師	鄭文建	中國醫藥大學附設醫院醫師
林慶雄	彰化基督教醫院副院長	趙恆勝	臺北榮民總醫院醫師
周德盈	臺北榮民總醫院醫師	廖斌志	國立台灣大學附設醫院醫師
邱玉菁	馬偕紀念醫院醫師	顏上惠	臺北榮民總醫院醫師
施金元	國立台灣大學附設醫院醫師	賴建豪	高雄長庚紀念醫院醫師
洪榮志	臺北榮民總醫院醫師	羅永鴻	臺北榮民總醫院醫師
高尚志	新光吳火獅紀念醫院醫師	葉美惠	台灣肺癌學會

指導單位



主辦單位



書名：肺癌防治手冊（專業版）

執行單位：衛生福利部國民健康署

王英偉、吳昭軍、林莉茹、黃巧文、巫宗翰、張碧玉、劉平尊

主編：台灣肺癌學會

著者：趙恆勝、羅永鴻、高尚志、林慶雄、林彥廷、施金元、郭志熙、吳振德、何恭之、李適鴻、林脩涪、葉奕成、周德盈、洪榮志、許文虎、鄭文建、夏德椿、廖斌志、楊志新、江起陸、陳育民、吳元宏、林孟志、賴建豪、方俊凱、邱玉菁

編審：高尚志、施金元、楊政達、周德盈、許文虎、夏德椿、楊志新、陳育民、顏上惠、余忠仁、林孟志、張基晟、熊昭、吳美翰、黃昭誠、趙恆勝、賴建豪、羅永鴻、衛生福利部國民健康署

出版機關：衛生福利部國民健康署

地址：10341臺北市大同區塔城街36號

網址：<https://www.hpa.gov.tw/>

電話：(02) 2522-0888

出版年月：民國109年12月

版次：第一版

定價：工本費新臺幣50元

展售處：本手冊以電子書形式提供，登載於衛生福利部國民健康署健康99網站，
網址為<https://health99.hpa.gov.tw/plus/>

GPN：

ISBN：9789865439804

著作財產權人：衛生福利部國民健康署

本書保留所有權利。欲利用本書全部或部分內容者，須徵求著作財產權人衛生福利部國民健康署同意或書面授權。請洽衛生福利部國民健康署（電話：02-25220888）。

©All rights reserved. Any forms of using or quotation, part or all should be authorized by copyright holder Health Promotion Administration, Ministry of Health and Welfare. Please contact with Health Promotion Administration, Ministry of Health and Welfare. (TEL: 886-2-25220888)

本出版品經費由國民健康署菸害防制及衛生保健基金支應。

This publication is funded by the Tobacco Hazards Prevention and Health Protection Funds of Health Promotion Administration.

肺癌 防治手冊

專業版 Professional version



衛生福利部國民健康署
Health Promotion Administration, Ministry of Health and Welfare