



治療肺癌新希望 標靶藥與液態切片

►蔡清鴻醫生說，第三代標靶藥物的出現，為更多病人帶來治療新希望。



早期肺癌徵狀不明顯，一發現時很可能已屬後期，治療過程艱辛，治療後又有機會復發。但醫療科研人員永遠不會放棄對抗兇惡的癌細胞，近十年針對癌細胞基因的突變的研究，務求研發出更多有效的治療。最近的第三代肺癌標靶藥物及液態切片技術，就為肺癌病人帶來更多的治療方向。

撰文：陳旭英 攝影：楊耀文 設計：林彥博



第一及第二代肺癌標靶藥物。

四

十七歲沒有吸煙習慣的余女士，三年前突然嚴重咳嗽致呼吸困難，求醫後發現肺積水，在積水中發現有癌細胞，其後再進行各種檢查，確診患肺癌。

知道患肺癌的一刻，她備受打擊，一度意志消沉，幸好得到家人支持及與醫生緊密溝通，經檢查後發現她的腫瘤帶有EGFR基因突變，用上標靶藥物後病情受到控制。可惜其後復發，醫生建議她可以轉用其他標靶藥物，故雖然肺癌沒有消失，但她仍能去旅行以及過着正常生活。

然而去年底覆查後，癌指數又上升，經抽組織化驗後發現腫瘤出現抗藥性，即原來的標靶藥失效。幸上天沒有絕人之路，醫

生告訴她，目前美國有最新藥物，初步得到良好效果，問她是否願意試用。

六成腺癌 基因突變

養和醫院臨牀腫瘤科專科醫生蔡清鴻說，治療肺癌在過去十餘年有很多新發展，其中最重要的是標靶藥物的出現和應用，令過往一直棘手的肺癌得到良好控制。

「香港的肺癌個案以腺癌為主，包括吸煙及非吸煙人士，其他小細胞癌或鱗狀癌相對少。我們現時知道百分之六十腺癌有重要的基因突變，當基因突變發生後，帶動癌細胞活躍不停生長。這是一個很重要的程序，就像一個開關掣一樣，開啟後，癌細胞就不斷生長。」蔡醫生解釋。

現時醫學界發現百分之六十的肺腺癌病人，有一個或多個基因突變，百分之四十沒有基因突變或暫時找不到任何基因突變。

在百分之六十有基因突變的組群中，最常見是KRAS基因突變，佔總數的三成，惟目前未有特別藥物可以治療由這種基因突變產生的肺癌。

有百分之二十肺腺癌病人帶

有EGFR基因突變，則是令人鼓舞的發現，因為當病人有此基因，意味他有多種有效藥物可以使用，令癌細胞得以控制。

「EGFR基

因突變，即是表皮生長因子受體基因突變。這是細胞表皮的一種蛋白，控制細胞分裂過程，其家族有四個不同蛋白，百分之四十至五十肺癌病人都有此蛋白。」蔡醫生指。

標靶藥物 喜見佳效

這個突破性的發現，令治療晚期肺癌有了新希望，九十年代末開始陸續有病人接受針對EGFR基因突變的標靶藥物，見到成效，之後得到廣泛應用。由於藥物是針對性的，像飛標的靶一樣，故稱為標靶藥物。

蔡醫生說，大約在二千年初，他首名使用針對EGFR基因突變藥物的病人，原本狀況已很差，只能臥牀，適逢知道有新藥物面世，他和病人商討後願意服用，結果病人在服藥後一星期有很大改善，兩星期後可離牀坐輪椅，三星期可以自行步行入診

肺癌發展迅速擴散快，幸近年發現多個基因突變，研發新藥，針對性治療。

症室，四星期出院，故當時對醫療界來說是很大鼓勵，其後有更多臨牀數據確認該藥物的確有效。

「現時針對EGFR基因突變的標靶藥物有兩大類，都能有效治療。現時藥物分為第一代、第二代及第三代，各有不同。」蔡醫生說。

第一代標靶藥物有兩種，分別是Gefitinib及Erlotinib，作用都是黏附在癌細胞蛋白上，令其功能喪失，不能再不受控制地複製。這種藥物需要與身體的正常物質ATP競爭，簡單來說，藥物能否發揮作用是視乎其能否成功黏附在靶上，勝出的得到控制權。「正常物質黏上後就會開啟癌細胞不斷生長的大掣，這藥物



◀癌細胞會不斷演變，出現抗藥性，令原來藥物失效。



吸煙是其中一個引致肺癌的原因，戒煙最實際。

黏附蛋白後就能關上癌細胞生長大掣。」蔡說。

胡亂生長 基因控制

大部分有EGFR基因突變病人在接受一定劑量的標靶藥物後，藥物都能爭勝，癌細胞停止複製。腫瘤萎縮。但副作用是皮膚乾燥及出暗瘡、腹瀉，因為這些標靶亦存在於皮膚及腸胃，故藥物黏上不正常細胞外亦會黏附在正常細胞，致出現副作用。

「接受第一代藥物治療的肺癌病人，通常藥效維持一段時





間。但要知道癌細胞是不停的胡亂生長，過程中會繼續有基因突變，有些突變無意思，有些會令癌細胞自行凋亡，有些突變會令它更惡，其中一個基因突變會令癌細胞更容易吸ATP物質，令其生長更快，如有這情況出現，藥物便失效。」蔡醫生說。

科研人員發現對第一代藥物有抗藥性的病人中，有半數是因為其腫瘤出現一個稱為T790m的基因突變，它位於基因第二十段位置。如有此突變，會令第一代藥物失效，即腫瘤出現抗藥性。

「幸好其後有第二代藥物（Afatinib）出現，它與第一代藥物的分別是，第一代黏附蛋白後會用脫，而第二代藥物則不會用脫。理論上這藥物容易爭勝，但臨牀上只有百分之六至八病人有效，相對發現有EGFR基因突變後最初使用第一代藥物的百分之六十至七十病人有效，第二代藥物在針對抗藥情況使用的療效較低。」蔡說。不過亦有臨牀研究顯示剛確診就使用第二代藥物，其效果較第一代藥物好。

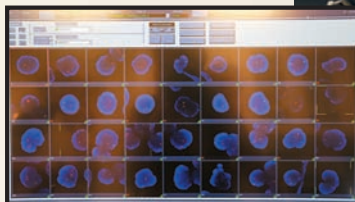
藥物失效 腫瘤抗藥

第二代效果不太理想，有理



病理學專科醫生會為腫瘤組織進行病理分析，以檢驗是否有基因突變。

▶ 現時會由自動化儀器及電腦分析，加上病理學家解讀，為病人進行癌症血液檢測。



論指可能需要較高劑量才能見效，但同時產生的副作用也就更強，故沒有太多病人能接受。

幸好之後出現第三代標靶藥AZD9291，更能針對T790m。臨牀研究發現約有百分之六十病人的抗藥腫瘤可以得到控制，效果非常理想。由於它針對T790m，正常細胞沒有此蛋白，故其副作用亦輕微。

大部分肺癌病人的T790m都是於病情後期的

基因突變才演變出來。但亦有少數病人，確診肺癌後就發現有EGFR T790m基因突變。蔡醫生說，研究發現有百分之二肺癌病人，在未接受任何治療前已有EGFR T790m基因突變。如病人初診時已發現有EGFR T790m，使用第一代及第二代藥物都難有效果，故會考慮直接選用第三代藥物。

為了能第一時間讓病人得到最適切的治療，現時腫瘤科醫生都會為病人檢驗各種基因，幫助訂立日後的治疗方法及可使用藥物。

抗藥基因 亦能對付

香港衛生署已批准第一代及第二代藥物在香港使用，第三代藥物去年十一月於美國推出，暫未正式在港推出。如香港病人有需要，可由主診醫生向藥廠申請，如病人符合以下三個條件，可參加研究接受免費藥物治療。

「第一項條件是腫瘤帶有EGFR T790m基因突變；第二項條件是曾經使用第一代或第二代標靶藥物，有沒有接受過化療亦可；第三項是持有香港身份證。」蔡醫生說。



「現時很多病人在使用標靶藥九至十個月開始失效，就要再進行活組織化驗，檢查腫瘤會否變成另一種腫瘤，臨牀上見過腺癌變成小細胞癌，機會是百分之五，這影響治療方案；最主要是檢驗腫瘤有沒有抗藥性，如帶有

目前蔡醫生有三名病人正接受第三代藥物治療，兩位已見成效。要檢查是否有基因突變，一般是在切除腫瘤後，將腫瘤切片化驗，由病理學專家分析。如病人在使用標靶藥物一段時間後失效，就需要再抽取腫瘤活組織進行化驗，檢查是否有抗藥性基因突變，但不是每一位病人都適合再做活檢。

上天考驗 再次戰勝
除了EGFR基因突變，在肺癌中亦有一個ALK基因突變，但相對較少，只佔百分之五，患者通常是年輕人，腫瘤生長快速，蔡醫生接觸過數名年輕肺癌病人，確診肺癌時已經有骨

EGFR基因突變的腺癌病人，就有一半原因是出現T790m。以往要在復發部位再取活組織做基因檢定，但有些病人腫瘤位置深入體內，又或者轉移至肝臟或腦部，要做活檢很困難，亦有些病人不想做活檢，又或做了幾次活檢都取不到所需要的細胞，不知如何訂立下一步治療。」蔡醫生說。



▲ 癌症病人需要定期抽血以檢查癌指數。

◀ 液態切片是最新驗癌技術，透過血液中的癌細胞DNA檢查是否有抗藥基因。

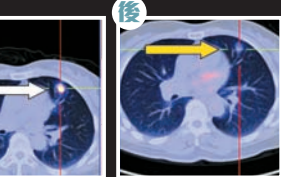
液態切片 化驗腫瘤

現時研究出液態切片(liquid biopsy)，只要抽取少量血液，便能檢查血液中的腫瘤DNA，準確程度百分之八十，大約兩天內有報告。

以液態切片檢驗EGFR T790m基因突變，實驗室會檢驗舊有的EGFR基因突變及新的EGFR T790m，化驗結果顯示三個可能性。第一，如舊的存在，新的不存在，即此腫瘤不是因為T790m致藥物失效。第二，是新舊兩個基因突變都存在，即腫瘤已轉化出抗藥基因；第三，是兩個基因突變都不存在，有可能是液態切片未能成功化驗出結果，這時病人就需要抽組織。

「如藥物失效但沒有抗藥基因，醫生會建議病人進行化療，如帶有新的基因突變，自然可採用第三代標靶藥物。」蔡醫生說。

▼ 服用第三代藥物後，病人肺腫瘤縮小。



▲ 去年在美國推出的肺癌第三代標靶藥。

▲ 服用第三代標靶藥後，病人骨轉移腫瘤縮小。

再度復發的余女士由於腫瘤有抗藥基因EGFR T790m，能使用第三代藥物，目前已服藥半年，效果非常好，癌指數大幅下降，身體整體情況亦良好，精神好又夠體力。「記得最初確診時，醫生說我只有有一年命，但現在過了一關又一關。對於這一場挑戰，可能是上天對我的考驗，我很有信心會打贏這一場硬仗！」余女士說。東

轉移及肝轉移，為他們化驗後發現有ALK基因突變，在接受標靶藥物治療後效果良好！
檢查ALK基因突變，目前都需要取腫瘤組織，利用免疫組織化學檢查再輔以染色體螢光原位雜交(FISH)技術檢驗。

因應病人的狀況，醫生會考慮為肺癌病人安排電療以控制病情。

