

創新臨床試驗， 楊志新開啟肺癌精準治療新局

文字／鸞九辰 攝影／葉琳喬

二 十年前，肺癌被視為單一疾病，僅粗略分為小細胞與非小細胞肺癌；如今，醫學界已證實肺癌為「多種異質疾病」的統稱，每一型態的基因特徵、藥物反應與預後表現皆截然不同，治療策略也從「一體適用」進化成「為每位病人量身訂製」的精準醫療。

以第四期表皮生長因子受體（Epidermal Growth Factor Receptor, EGFR）突變肺癌為例，患者中位存活期已從十二個月延長至三到四年，如此飛躍性的進展，全球數十年來的臨床試驗功不可沒。而臺灣不僅沒有缺席，更在臺灣大學醫學院附設醫院癌醫中心分院院長、臺灣大學腫瘤醫學研究所特聘教授、第二十四屆暨第二十八屆國家講座主持人楊志新的領軍下，為亞洲常見的EGFR突變肺腺癌治療做出卓越貢獻，成為改寫治療標準的先驅者之一。

臨床試驗，讓臺灣站上世界創新藥物之舞臺

「我主要從事轉譯醫學，將科學發現應用於臨床治療，同時也將臨床觀察到的現象帶回實驗室，以科學方法驗證。」楊志新簡要說明自己從事的臨床試驗。

「臨床試驗」是新藥上市前的最後關卡。但楊志新不只是執行，而是深度參與「設計」與「引導」整個過程；與其他領導的團隊一直走在肺癌治療最前沿，讓臺灣在全球創新藥物的「最後一哩路」占有一席之地。

回溯一九九〇年代，歐美臨床試驗成本高昂、進度受限，藥廠遂將目光轉向亞洲。當時，臺灣正值全民健保上路，結合楊志新與政府攜手打造的臨床試驗體系，成功與國際接軌，成為理想的合作基地；此後，由楊志新主導的全球臨床試驗，不僅奠定EGFR酪胺酸激酶抑制劑（Tyrosine Kinase Inhibitor, TKIs）作為EGFR突變肺癌一線治療之地位，其團隊更兩度通過美國食品藥物管理局（Food and Drug Administration, FDA）查核並獲得滿分肯定，贏得國際高度信賴。

楊志新強調：「我們不是代工，而是像台積電的高階合作。我們的團隊深入分析療效差異與抗藥機制，為下一代藥物開發鋪路。」所以，即使面對全球三百家機構的激烈競爭，其研究團隊依然屢屢脫穎而出，代表國際發表成果，這種雙向貢獻的合作模式，讓臺灣不再只是參與者，更是全球肺癌治療進程中的重要推動者與知識創造者。

楊志新

生物及醫農科學領域

第二十八屆國家講座主持人獎

臺灣大學醫學院附設醫院癌醫中心分院院長
臺灣大學腫瘤醫學研究所特聘教授



破解EGFR突變，雙標靶療法另闢治療新局

EGFR突變堪稱亞洲肺腺癌患者體內最常見的「標記」，這也是楊志新傾畢生心血的研究主題。從PASS、LUX-Lung到FLAURA、MARIPOSA，他主導第一代至第三代EGFR標靶治療的關鍵國際臨床試驗，並確立EGFR突變檢測對預測標靶療效的重要性，將肺癌治療推向精準醫療。

「EGFR突變在二〇〇四年才被發現，直到二〇一〇年前後，我們才完全掌握它與藥物的關聯性。」他解釋，早期治療以第一、二代EGFR標靶藥物為主，針對第四期患者效果顯著，但抗藥性問題隨之浮現，最常源於外顯子20的T790M突變，目前第三代標靶藥物能有效克服而成為第一線治療標準，但抗藥性仍未完全解決。近期研究顯示，第三代標靶藥物與化療併用，可延遲抗藥性發生、改變抗藥機制，並進一步延長存活期。

在二〇二五年的歐洲肺癌大會（European Lung Cancer Conference, ELCC）上，楊志新還報告「雙靶點抗體」第三期臨床試驗結果：相較於單用第三代EGFR標靶藥物Osimertinib，雙標靶藥物Amivantamab合併第三代標靶藥物Lazertinib，無惡化存活期延長七・一個月，表現卓越，EGFR外顯子20突變的病人尤為適用。

楊志新表示：「雙標靶抗體療法是我們最新的研究之一。」

這是一種人工合成的抗體，能同時針對EGFR及其常見抗藥機制，如MET基因突變進行抑制，應用範圍相當廣泛，除了肺癌，在腎臟癌及大腸癌也展現優異的治療潛力。」

下一個肺癌治療新星是誰？

免疫療法向來是肺癌治療的焦點。但楊志新直言：「雖然免疫療法讓一〇～二〇%患者獲得長期控制，但仍有八成患者未被滿足。」為此，他投入空間多體學（Spatial Multi-omics）研究，這是一項利用螢光標記與電腦建模，能在單一切片中分析數千至數萬個細胞，同時觀察腫瘤、免疫細胞與微環境互動的立體分析技術。

雖然研究工程龐大、成本不菲，卻能揭露傳統病理切片看不見的關鍵訊息，例如：哪些細胞在發號施令？哪些在偽裝潛伏？為個人化醫療奠定科學基礎。楊志新說：「隨著健保制度逐步開放，臺灣可使用的免疫藥物日益增加，讓我們得以蒐集更豐富的臨床與生物樣本資料，加速研究進展。」

抗體藥物複合體（Antibody Drug Conjugates, ADC）則是近年來備受矚目的另一亮點，它如同一枚「精準飛彈」，透過抗體作為導航系統找到標靶，再將強力化療藥物如炸彈般精準投送至癌細胞內，不僅能殲滅癌細胞，還可透過旁觀者效應，傷害鄰近的惡性細胞。



至今，楊志新參與多項ADC臨床試驗，探索在非小細胞肺癌等亞型的應用。例如，針對靶點HER2的ADC藥物Trastuzumab Deruxtecan經第二期試驗證實對於HER2突變病人的療效，已上市使用於經全身性治療惡化後帶有HER2突變之非小細胞肺癌病人；另外在第一期臨床試驗中亦發現，單獨使用Trastuzumab Deruxtecan對HER2過度表現之非小細胞肺癌病人具腫瘤控制的效果，將繼續研究使用Trastuzumab Deruxtecan搭配化療或免疫療法，希望能對HER2過度表現之非小細胞肺癌病人有更好的控制效果。

他指出，ADC的構想早在四十年前已提出，原理是將具高度專一性的單株抗體與強效毒性藥物透過化學連接器(linker)結合，達到精準導向。但過去，連接器技術遇到瓶頸：若連接太穩固，藥物無法於目標處釋放；若容易斷裂，則可能導致毒性藥物提早釋放，等同傳統化療。

「ADC與PD-1免疫抑制劑聯合使用是當前研究趨勢，理論上有潛力作為一線療法，表現優於後線治療。」但楊志新提醒，ADC與PD-1單抗皆伴隨顯著副作用，因此劑量控制、施用時機與整體安全性，將成為臨床應用的重大挑戰。

在失敗中進化，對年輕研究者的三大叮囑

臨床試驗的失敗案例遠多於成功，但楊志新認為：「所謂

『失敗』往往只是新藥未能超越現有療法。即使是成功的藥物，也未必能在市場長期立足。例如我們早期發展的第二代藥物雖獲取成功，但數年後便被副作用更少、療效更好的第三代藥物取代，這正是科學進步的體現。」

因此，他對年輕研究者提出三點叮囑：首先，誠實面對數據是不變的原則，試驗結果可能與假設相悖，但絕不可篡改或選擇性報告；其次，切勿盲目追隨前人經驗。三十年前，臨床試驗領域猶如荒漠，但如今這些已成常識，新世代應勇於探索未知領域；最後，保持好奇心是科學進步的原動力，其他一切都會改變，唯有好奇心能驅使人不斷地追求創新。

最後，楊志新也道出他的擔憂：「國人對健康的投資明顯不足。健保支出僅占GDP的二・七%，遠低於日本的一〇%與歐洲的一一%，導致新藥與標準治療引進遲緩。例如，當第三代標靶藥物已在全球成為第一線用藥，臺灣卻因預算限制遲未全面給付，無法招募臨床試驗對象。」

所幸，健保署近年改革，透過癌症新藥基金重新與國際接軌。為此，楊志新提出前瞻性建議：「不妨建立自願性的第二層健保制度，允許願意承擔更多費用的民眾獲得更完善的醫療保障，以兼顧公平與彈性。」