

晚期非小細胞肺癌治療的新選擇-Crizotinib

文/藥劑科 張皓勇 藥師

壹. 肺癌治療簡介

根據世界衛生組織(WHO)的分類，肺癌分為小細胞肺癌與非小細胞肺癌，癌細胞生長、分化及擴散速度並不相同，臨床治療方式和對化學治療的反應也有極大的差別。

目前在非小細胞肺癌的病患中，已偵測到幾個基因突變，可用於預測肺癌細胞進展與變化或對治療的反應，如：KRAS、EGFR(Epidermal Growth Factor Receptor)、ALK(Anaplastic Lymphoma Kinase)等。

表皮生長因子受體(EGFR)在癌症快速生長、轉移與抗藥性的發展上，扮演重要角色，臨床上以表皮生長因子受體抑制劑(Tyrosine kinase Inhibitor)，Gefitinib、Erlotinib、Afatinib為代表的分子標靶治療，由於針對敏感族群療效高、緩解快、毒性低、耐受性好等特點，給很多晚期肺癌病患帶來了新的希望。

目前化療第一線的處方，美國國家癌症資訊網(NCCN)治療指引建議主要是兩種藥物的合併治療，包含鉑類Cisplatin、Carboplatin和Paclitaxel、Docetaxel、Gemcitabine、Vinorelbine任一藥物組合，腫瘤反應率約30-40%，在腫瘤有緩解且沒有重大毒性，給予四至六個療程。

第二線的處方有Docetaxel和Pemetrexed的單一藥物治療，可延長存活時間。傳統化療藥物沒有專一性，在治療後容易產生噁心、嘔吐、掉頭髮、食慾不振，甚至是抵抗力下降等副作用，現在針對這些間變性淋巴瘤激酶(ALK)基因檢測陽性患者，可使用「ALK抑制劑」的肺腺癌標靶新藥 - Crizotinib。

貳. ALK(Anaplastic Lymphoma Kinase)在肺癌的角色

ALK最早是在間變性大細胞淋巴瘤中被發現的，因此稱為間變性淋巴瘤激酶。ALK是一種正常基因表現，正常情況下應處於休眠狀態，一旦斷裂、錯位，遭如EML-4(Echinoderm Microtubule-associated protein-Like 4)誘導，兩者結合(EML-4-ALK融合)會引發致癌基因。

研究顯示ALK基因突變的患者通常有以下特徵：腺癌、輕微吸菸/無吸菸史、比無ALK基因突變的非小細胞肺癌患者年輕、罕有EGFR和KRAS基因突變的腫瘤。臨床上病患可做各種基因檢測，再來做個人化的治療計畫。

非小細胞肺癌族群中約有3%-5%為ALK陽性患者。Crizotinib是一種口服的體酪胺酸激酶(Tyrosine kinase)選擇性小分子抑制劑，它可以抑制c-Met激酶，破壞其信號轉導通路，進而抑制ALK融合蛋白，達到抑制腫瘤細胞生長的效果。國內目前對晚期非小細胞肺癌的第二線化學治療，整體反應率小於10%，無疾病惡化存活期小於3個月，轉移性非小細胞肺癌的5年存活率約6%。

參. Crizotinib研究結果

一項研究針對過去曾經接受過一線化療的ALK陽性IIIB/IV非小細胞肺癌患者，比較Crizotinib (250 mg 一天兩回) 與傳統二線標準化學療法(Pemetrexed 500 mg/m² or Docetaxel 75 mg/m²，每21天靜脈注射)治療併有或未併有腦轉移之ALK陽性晚期非小細胞肺癌患者的效果，研究顯示Crizotinib組有

較佳的無惡化存活期（7.7 個月V.S 3.0個月）與療效反應時間（36.0週 V.S 24.4週）。

肆. Crizotinib藥物介紹

Crizotinib目前為第1代ALK抑制劑，建議劑量250 mg/一天兩回，一天最大劑量500 mg。NCCN建議Crizotinib作為EGFR陽性的晚期非小細胞肺癌病患標準藥物。藥物治療期間最常見的不良反應(>20%)為視覺障礙、噁心、腹瀉、嘔吐、水腫、便秘、以及疲倦。肺部發炎與QT間期延長為較少發生但可能為嚴重的不良反應。對輕中度肝功能不全患者應謹慎；重度腎功能不全，無需腹膜透析或血液透析的患者，應調整劑量。孕婦不應該服用此藥。治療期間可能發生視覺疾患，若視覺疾患持續不退或惡化，應考慮進行眼科檢查。

Crizotinib是全球迄今為止唯一治療ALK陽性的晚期非小細胞肺癌患者的ALK抑制劑。國內核准使用於治療曾接受一種含鉑化療處方之ALK陽性的晚期非小細胞肺癌患者，治療前須經衛生署核准之檢驗方式測得ALK陽性。不過，本藥物經濟負擔大，所幸已有條件通過健保給付，減輕了病友家庭的經濟壓力。

伍. 現階段晚期非小細胞肺癌治療的新選擇

近年來，在國內臨床上可先檢測ALK與EGFR等已驗證的致癌基因，再依病患的基因表現來建立個人化療法的治療方式逐漸將成為非小細胞肺癌患者的標準療法。

參考文獻

- 1.NCCN Guideline for NSCLC Version 2.2014
- 2.ESMO 2007 Phase III study of crizotinib versus pemetrexed or docetaxel chemotherapy in patients with advanced ALK-positive non-small cell lung cancer (NSCLC) (PROFILE 1007) Availabl at http://abstracts.webges.com/viewing/view.php?congress=esmo2012&congress_id=370&publication_id=2862
- 3.Cancer chemotherapy drug manual 2014
- 4.Anaplastic lymphoma kinase - From Wikipedia, the free encyclopedia https://en.wikipedia.org/wiki/Anaplastic_lymphoma_kinase
- 5.Drug Evaluation Monogram from Micromedex Computerized Clinical Information System. Englewood: Micromede
- 6.UpToDate Drug Evaluations. Available at <http://www.uptodateonline.com/online/content/search.do>
- 7.BC Cancer Agency.Guidelines for Drug index .Availabl at <http://www.bccancer.bc.ca/NR/rdonlyres>
- 8.Pfizer Canada Inc. Xalkori® product monograph
- 9.Xalkori®截剋瘤藥品仿單資訊
- 10.中央健保局 藥物給付規定-9.50. Crizotinib (如Xalkori) (104/9/1)
- 11.BC Cancer Agency Lung Tumour Group. (ULUAVCRIZ) BCCA Protocol Summary for Second-Line Treatment of ALK-Positive Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) with Crizotinib. Vancouver, British Columbia: BC Cancer Agency; 1 April 2014.

