

肺癌標靶藥物在透析病患的使用

李文琪¹ 楊志仁²

高雄醫學大學附設醫院 內科部 ¹腎臟內科 ²胸腔內科

摘 要

癌症在近41年來一直是台灣十大死因的第一名，而其中肺癌的死亡率又是癌症死因的第一名，每年大約有將近一萬人因肺癌而死亡，以往末期肺癌的治療以化學治療為主，然而治療效果往往有限，其存活時間的中位數約8-10個月。近幾年來的研究發現，肺癌病患往往帶有特定的驅動基因變異而造成癌症不斷增生轉移變大，這些基因變異在東西方大不相同，目前肺癌的治療已經走到精準醫療的世代，如果可以測到肺癌驅動基因變異，便可以針對這些驅動基因來設計藥物治療，也就是標靶藥物，常見肺癌的標靶藥物包括各種不同的表皮生長因子受體酪胺酸激酶抑制劑(epidermal growth factor receptor - tyrosine kinase inhibitor, EGFR TKI)，間變性淋巴瘤激酶抑制劑(anaplastic lymphoma kinase inhibitor, ALK inhibitor)等。這些治療的進展讓這些末期肺癌的病患的治療有很長足的進步。另外，為了臨床試驗方便或便於使用，這些標靶藥物往往是固定劑量(Fixed dose)。然而，關於這些藥物使用在透析患者的適當劑量，目前並無相關研究，只有零星的個案報告。考慮到台灣的透析盛行率，於2018年約每百萬人3,587人，並且隨著人口老化，盛行率逐年上升，這些病患也有可能罹患肺癌。因此，本文將針對透析病患者標靶藥物的效應及安全性等做整理，希望能有較明確的治療實證供臨床使用。

關鍵詞：肺癌標靶藥物 (Target Therapy for Lung Cancer)
透析 (Dialysis)

前 言

在台灣，近年來，癌症一直是十大死因之第一名，每年有近三成的病人死於惡性腫瘤，其中又以肺癌為癌症死亡率之首，每年約有近一萬人因肺癌而死亡。依據我國衛生福利部國民健康署的癌症登記報告，2019年，肺、支氣管及氣管惡性腫瘤發生個案數占全部惡性腫瘤發生個案數的13.39%，每年新診斷的肺癌超過1萬5000人¹。

肺癌根據細胞型態、治療方式，以及預後的不同，可分為小細胞肺癌 (small cell lung cancer) 和非小細胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC) 兩大類，在台灣前者約佔8%，後者約92%。小細胞肺癌的治療方式，若是無法用手術切除的期別，則以化療為主，針對一些侷限性的病兆可以考慮輔以放射線治療；非小細胞肺癌又次分為三大類，包含肺腺癌 (adenocarcinoma)、鱗狀細胞癌 (squamous cell carcinoma) 及大細胞癌 (large cell carcinoma)，其中以肺腺癌比例最

高，根據台灣 2019 年的統計，約佔男性肺癌個案的 58.17%，女性個案之 87.30%¹。

非小細胞肺癌的治療方式，初期以開刀為主，術後再看淋巴侵犯的情形決定是否做化學治療（化療）或是合併化療及放射線治療（放療），也可以先做化療（或加上放療）等腫瘤體積縮小後再進行手術。至於晚期及轉移性的非小細胞肺癌（advanced NSCLC），會依據細胞型態分化、臨床分期、分子基因檢測結果，採取單一方式治療或合併多種治療方式。目前策略會先找尋是否具有驅動基因突變（driver mutation），若是沒有，後續治療則考慮化學治療或是免疫療法。反之，有驅動基因突變的肺腺癌，在以往只能接受化學療法治療，如今因為對腫瘤組織的分子遺傳特徵的認識，使我們得以根據驅動因子突變發展出分子標靶治療藥物（Target therapy），因而邁入精準醫療的世代，為每位患者設計個人化的治療方式，以提升肺癌的治療效果。而為了臨床試驗方便以及便於癌症病人使用，這些標靶藥物往往是口服且固定劑量（Fixed dose）。然而，目前標靶藥物的前瞻性大型研究都是排除嚴重慢性腎臟病（eGFR <30mL/min/1.73 m²）的病人，因此，嚴重慢性腎臟病病患，甚至是末期腎病進入透析的患者，關於使用這類藥物有效性及安全性的資訊是非常少的。儘管如此，慢性腎臟病及末期腎病病患的盛行率卻逐年增加，於 2018 年末期腎病的盛行率高達每百萬人口 3,587 人，其中約九成病人接受血液透析治療²。隨著人口老化與醫藥進步，預期末來會有越來越多肺癌患者，同時也是透析的患者。因此，這篇回顧目的在於討論常用的肺癌標靶藥物使用在透析病人的藥物動力學，以及這些藥物使用於末期腎病的肺癌患者的建議劑量。

晚期及轉移性非小細胞肺癌的標靶治療

隨著越來越多驅動基因被辨識，癌症治療自 2000 年初進入了標靶治療的年代，首先被提出來是表皮生長因子受體酪胺酸激酶抑制劑（Epidermal growth factor receptor tyrosine kinases inhibitors, EGFR-TKI），在台灣肺腺癌病患產生

EGFR 突變機會約 50-60%，臨床實驗顯示在帶有 EGFR mutation 的病患，相對於傳統化學治療而言，在第一線治療使用 EGFR TKI 有較佳的疾病無惡化存活期（Progression-free survival, PFS）和反應率（response rates），部分的病人甚至有較長的整體存活率（Overall survival, OS）^{3,4}。後續許多系統性研究比較化學治療與標靶治療的效果都顯示標靶治療為晚期及轉移性非小細胞肺癌第一線治療⁵ 實證醫學研究上建議使用 EGFR TKI 當作帶有突變基因的肺腺中之第一線治療。然而，臨床試驗並未納入透析的個案，其治療效果及伴隨產生的併發症或藥物動力學仍不太清楚。

近年，被辨識出的非小細胞肺癌驅動基因還有 Anaplastic lymphoma kinase inhibitors（ALK）rearrangement、ROS-1 rearrangement、BRAF mutation、RET fusion、Kirsten rat sarcoma（KRAS），美國食品藥品監督管理局（Food and drug administration, FDA）也已經允許針對這些特定基因病變所設計出的標靶藥物。ALK 陽性比率約佔 5-7%⁶。目前，台灣健保有給付的非小細胞肺癌標靶藥物有（1）表皮生長因子受體酪胺酸激酶抑制劑，有愛瑞莎 Iressa（Gefitinib）、得舒緩 Tarceva（Erlotinib）、妥復克 Giotrif（Afatinib）、肺欣妥 Vizimpro（Dacomatinib）、泰克莎 Tagrisso（Osimertinib）（2）間變性淋巴瘤酪胺酸激酶抑制劑（Anaplastic lymphoma kinase tyrosine kinases inhibitors, ALK-TKI），包括截剋瘤 Xalkori（Crizotinib）、立克癌 Zykadia（Ceritinib）、安立適 Alecensa（Alectinib）、癌能畢 Alunbrig（Brigatinib）、瘤立剋 LORVIQUA（Lorlatinib）（3）ROS-1 抑制劑，包括截剋瘤 Xalkori（Crizotinib）、羅思克 Rozlytrek（Entrectinib）。

相較於化學治療，標靶藥物擁有許多優勢，首先是口服劑型且多為固定劑量給予，提供患者生活上的便利性。再來是標靶治療不會一併毀滅正常細胞，和化療相比，較不會有嚴重的骨髓抑制、掉髮、噁心、嘔吐等副作用。然而，這些非小細胞肺癌的標靶藥物本身也存在一些副作用，常見的包括腹瀉、痤瘡樣皮疹（acneiform skin rash）、黏膜發炎（mucositis）、甲溝炎（paronychia）、肝功能異常、腎功能異常，

以及一些相對罕見但較嚴重的副作用，如腸胃穿孔、間質性肺疾病 (Interstitial lung disease)^{3,7-18}。整體來說，相對於傳統毒殺性化學治療而言，標靶藥物的副作用都相對輕微，只有少部分的患者因為藥物毒性而終止療程。

然而，有關這些標靶藥物的大型的前瞻性隨機分配之臨床試驗，往往都將嚴重腎功能損傷 (eGFR <30 mL/min/1.73 m²) 的病人排除，對於這類病人使用藥物的安全性 (safety) 與有效性 (efficacy)，與建議劑量目前並沒有定論。因此，我們接下來會分享兩個規律透析的晚期肺癌個案在使用標靶藥物的經驗，並回顧相關的個案報告。

末期腎病患者使用標靶藥物的個案報告

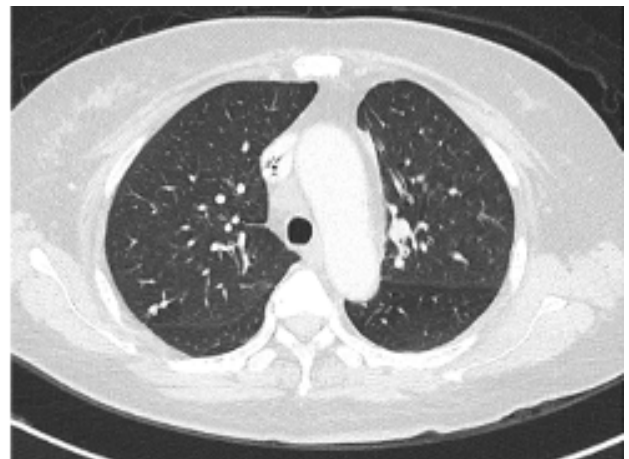
第一個個案是 73 歲女性，本身沒有抽菸，也無癌症相關的家族史。慢性疾病有末期腎病長期規律透析、病竇候群 (Sick sinus syndrome) 裝有心律調節器 (Permanent pacemaker)、陣發性心房顫動 (Paroxysmal atrial fibrillation)。日常體能狀態 (ECOG, performance status) 為 1 分。2022 年 1 月因為慢性貧血以及全身骨頭痛被門診醫師建議轉來本院評估檢查，意外發現 CEA 高達 943.66 ng/mL，進一步安排了一系列影像學及活體組織檢查 (biopsy)，診斷出左側肺腺癌第四期，伴有肝、骨轉移 (圖一，左)。基因檢測發現 ALK 陽性，故自 2022 年 03 月 1 日開始使用

Alectinib 300mg 早晚各一次。使用至今三個月無明顯藥物不良反應 (Adverse reaction) 肝功能亦正常。後續追蹤肺部電腦斷層的結果顯示肺部腫瘤明顯縮小 (圖一，右)。

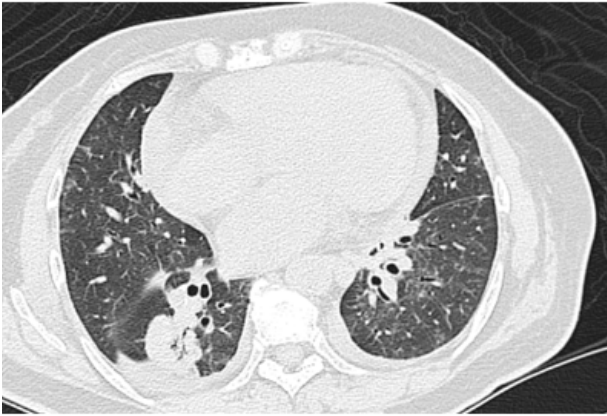
第二個個案也是 73 歲女性，沒有抽菸、也無癌症相關地家族史。慢性疾病有高血壓、慢性腎臟病第五期，於 2022 年 03 月 07 日進入規律透析。一開始因為異常的胸部 X-ray 被轉介到胸內門診，本身是否認慢性咳嗽、咳血、喘、胸悶、體重減輕等症狀。經一系列檢查後診斷為右側肺腺癌第四期，EGFR exon 19 deletion (圖二，左)。於 2022 年 04 月 20 日開始每日服用一次第二代的 Afatinib 30 mg。追蹤三個月的胸部電腦斷層結果顯示腫瘤有明顯縮小 (圖二，右)，目前服用三個月後無明顯藥物不良反應，肝功能正常。

討論

首先，我們來探討腎臟功能對這些標靶藥物的影響。根據研究，可以得知這些藥物絕大部分都是肝臟代謝，藉由不同的細胞色素 P450 (cytochrome P450, CYP) 酵素代謝，而 Afatinib 則是透過與蛋白質形成共價鍵結的產物，酵素催化的代謝反應只占極小部分。因此，只要是會影響 CYP3A 酵素代謝的藥物，就可能會和大部分的標靶藥物產生藥物交互作用 (drug-drug interaction)，CYP3A 誘發劑 (inducers) 如 phenytoin, rifampicin, carbamazepine 會降低血藥



圖一：初診斷的肺部電腦斷層 (圖一，左)，標靶藥物治療 3 個月後的肺部電腦斷層，腫瘤反應達到部分緩解 partial response (圖一，右)



圖二：初診斷的肺部電腦斷層 (圖二，左)，標靶藥物治療 3 個月後的肺部電腦斷層，有明顯縮小的情形 (圖二，右)

中標靶藥物濃度，同時使用時可能需要上調藥物的劑量。相反地，CYP3A 抑制劑 (inhibitors) 如 macrolide, antifungals, antivirals 則可能會增加血漿中的標靶藥物濃度，因而要注意藥物毒性⁸⁻¹⁹。此外，這類藥物都是由糞便排泄 (fecal excretion)，只有少部分劑量會由腎臟排除 (elimination)，如 Gefitinib 只有小於 4% 會從尿液中排除⁸，Erlotinib 小於 9%⁹，Afatinib 約略 4%¹⁰，Osimertinib 小於 14%¹¹，Dacomitinib 小於 3%¹²，Alectinib 小於 0.5%¹³。由此可以論定這些標靶藥物的代謝和腎臟功能可能較無關係。然而，有些研究提出不同觀點，嚴重腎功能不全也可能會某些程度地影響藥物的吸收 (Absorption)、分布 (Distribution) 和藥物與血漿蛋白結合率 (Plasma protein binding)，進而改變了藥物動力學。此外，即使藥物只有部分會從腎臟排除，損害的腎功能還是可能會導致藥物和其代謝物排除減少，造成藥物累積在人體內²⁰。因此，腎功能不全對藥物動力學的影響可能不僅止於藥物代謝的部分。若是給予腎功能缺損的病患不適當的藥物劑量，可能因此會造成藥物相關的毒性或是治療無效。故而，針對這些腎功能不全，甚至是末期腎病的患者，在藥物使用上更需謹慎小心，同時必須監測是否有藥物不良反應的發生。至今，只有少量的個案報告探討這類藥物使用在慢性腎臟病及末期腎病的患者的劑量及副作用。因此，本文的目的在於分享肺癌標靶藥物使用在我們透析病人身上的案例，並整理相關文獻，討論這些藥物應用在透析病人身上的使用經驗及藥物

動力學。

我們分享的兩個個案，其中一個是 Exon 19 deletion，根據我們以往發表的回顧性研究^{21,22}發現，將每日使用 Afatinib 30mg 的病人與每日 40mg 的病人相比較，每日服用 30mg 的病人在腫瘤緩解率、疾病無惡化存活期、整體存活率方面並未有統計上的差異，反之，在嚴重不良反應上，每日使用 30mg 的病人有顯著較低的風險。因此，我們使病患每日服用 Afatinib 30mg，追蹤疾病狀態是改善的，亦無嚴重的藥物不良反應。另一個個案是 ALK 陽性，我們依照日本的 J-Alex 研究²³選擇給予 Alectinib 300 mg 一日兩次。至今無明顯藥物不良反應，追蹤疾病狀態屬部分緩解。

我們將目前經由 Pubmed 蒐集英文期刊之研究報告使用 EGFR-TKI 個案報告整理在表一，使用 ALK-TKI 的個案則統整在表二，至於 ROS-1 TKI 羅思克 Rozlytrek (Entrectinib)，則尚無相關的個案報告。

除了 Alectinib 和 Crizotinib 以外，其餘標靶藥物都是給予透析病人和正常腎功能的病人一樣的劑量，對於腫瘤的反應也和相關標靶藥物使用在帶有突變驅動基因病人身上一樣，大多能出現部分緩解 (partial response, PR) 或穩定 (Stable disease, SD) 的反應，同時長期監測也無發現嚴重的不良反應。也有些個案報告是後續根據症狀才調整藥物劑量，其中 Imai et al.²⁹ 分享的個案裡，有一位透析病患在每天使用 Afatinib 30mg 時會有 Grade 3 腹瀉、口腔黏膜炎，但當

表一：經由 Pubmed 搜尋肺癌標靶藥物 EGFR 抑制劑在透析病人的個案報告

	TKI 種類	年齡 性別	癌症 階段	第幾線 治療	治療時間 (months)	藥物劑量	腎臟狀態	疾病 反應	藥物不良反應
Shinagawa N, Lung Cancer, 2007 ²⁴	Gefitinib	58 F	IV	I	13	250mg QD	Hemodialysis	PR	N/A
Del Conte A, Anticancer Res, 2014 ²⁵	Gefitinib	70 M	IV	I	>18	250mg QD	Hemodialysis	CR	N/A
Yamaguchi, T, Case Rep Oncol, 2015 ²⁶	Gefitinib	72 M	IV	I	1.5	250mg QD	Peritoneal dialysis	PR	N/A
Luo, J, Thorac Cancer, 2016 ²⁷	Gefitinib	75 F	IV	I	8	250mg QD	Hemodialysis	PR	N/A
Togashi Y, JTO,2010 ²⁸	Erlotinib	74M	IV	I	1	150mg QD	Hemodialysis	SD	G1 diarrhea
	Erlotinib	74 F	IIIA	I	1	150mg QD	Hemodialysis	PR	N/A
	Erlotinib	69 M	IV	I	1	150mg QD	Hemodialysis	SD	G1 diarrhea, nausea
Imai, H, Cancer Chemother Pharmacol, 2017 ²⁹	Afatinib	78 M	IV	I	> 15	30 mg QD → 20 mg QD	Hemodialysis	PR	G3 diarrhea, oral mucositis
	Afatinib	75 M	Recur	I	> 7	30 mg QD	Hemodialysis	PR	G2 skin toxicity
	Afatinib	62 M	Recur	I	> 4	30 mg QD	Hemodialysis	PR	G2 malaise, ANA, PARO, Diarrhea, acneiform rash
Melissa B, Anticancer Res, 2014 ³⁰	Gefitinib → Afatinib	60 F	IV	II → III	86 → 2	30mg QD → 40mg QD but Nausea, vomiting	Hemodialysis	PR → SD	Nausea, vomiting when 40mg QD
Yamaguchi T, Cancer Treat Commun, 2015 ³¹	Afatinib	59 M	IV	I	2	30 mg QD	Hemodialysis	PR	G1 skin rash
Present case	Afatinib	73 F	IV	I	1	30 mg QD	Hemodialysis	PR	N/A
Matsunashi, A, Invest New Drugs, 2020 ³²	Osimertinib	66 M	IV	I	2	80 mg QD	Hemodialysis	N/A	N/A
Hiroki I, Ther Apher Dial, 2017 ³³	Osimertinib	69 F	Recur	V	5	80 mg QD	Hemodialysis	PR	N/A
Tamura, T, Lung Cancer, 2017 ³⁴	Osimertinib	76 M	Recur	III	4 → 9	40 mgQD → 80mg QD	Hemodialysis	PR	N/A

SD: Stable disease ; PR : partial response ; N/A : Not applicable ; PD : Peritoneal dialysis ; QD : once daily ; BID twice a day ; ANA : Anorexia ; PARO : paronychia

Grading score 依據 National Cancer Institute common Terminology Criteria for Adverse Events

劑量下調至每日 20mg 時症狀就緩解了。另外，Tamura et al.³⁴ 提到一個肺癌復發的個案，先用 Osimertinib 40mg 每日服用數個月，發現無嚴重不良反應後，遂把劑量調整至每日 80 mg，後續追蹤疾病狀態是部分緩解 (PR) 的，也無明

顯副作用。至於 Alectinib 的部分，目前的個案報告較少，劑量給予都是減半給予 (600mg QD 或是 300mg BID)，在這樣的劑量下，有個案發生 grade 3 無症狀的肌酸激酶 (Creatine-phosphokinase, CPK) 上升，但沒有調整藥物劑量的情

表二：經由 Pubmed 搜尋肺癌標靶藥物 ALK 抑制劑在透析病人的個案報告

	TKI 種類	年齡 性別	癌症 階段	第幾線 治療	治療時間 (months)	藥物 劑量	腎臟狀態	疾病 反應	藥物不良反應
Suzuki, S, J Thorac Oncol, 2019 ³⁵	Alectinib	52M	Recur	I	34	600 mg QD	Hemodialysis	PR	G3 asymptomatic CPK elevation once
Park, J. E, Thorac Cancer, 2022 ³⁶	Alectinib	55M	IV	I	12	300 mg BID	Hemodialysis	PR	G3 anemia once
Present case	Alectinib	73F	IV	I	3	300 mg BID	Hemodialysis	PR	N/A
Song, S. H, J Thorac Oncol, 2019 ³⁷	Crizotinib	69M	IV	I	8	250 mg QD	Hemodialysis	PR	G4 cholestasis

PR : partial response ; N/A : Not applicable ; QD : once daily ; BID twice a day ; CPK : Creatine Phosphokinase

Grading score 依據 common Terminology Criteria for Adverse Events

況下就自發地緩解了³⁵，也有個案發生 grade 3 貧血 (Hemoglobin 7.6 g/dl)，不過僅發生一次，輸完血後續追蹤血色素就都呈現穩定狀態³⁶。另外，Song et al. 分享了一個使用 Crizotinib 的個案，每日使用 250mg 持續了 8 個月，肺癌部分是緩解的，不過後來因為無法解釋的膽汁滯留 (cholestasis) 與非阻塞性的肝內膽管擴張而停藥³⁷。

有些研究透過透析前後血中藥物的濃度差異，來判斷透析是否會影響藥物濃度。目前蒐集到的文獻都是在透析前服用藥物。Shinagawa et al. 在透析前後分別測血中 Gefitinib 的濃度，透析前是 308.3ng/ml，而透析後是 272.2ng/ml，表示透析後血中還維持了 88.7% 的藥物濃度，也暗示透析過程沒有移除過多的藥物濃度²⁴。Luo et al. 檢驗了透析日與非透析日，在服藥後六小時後血中 Gefitinib 的尖峰濃度 (peak plasma concentration)，發現透析日的濃度為 463 ng/ml，而非透析日為 456 ng/ml，兩者並無太大差異²⁷。另外，Yamaguchi et al. 分享了一個腹膜透析的個案，將留置後的透析液引流出來，比較同時期血漿中與透析液中藥物的濃度，發現透析液的濃度約為血漿濃度的 5%，暗示腹膜透析較不影響藥物的排除²⁶。Imai et al. 認為因為 Afatinib > 95% 和血漿蛋白結合，故透析很難移除藥物²⁹。其他研究也持相似觀點，文中所提到的 TKIs 都是中度至高度的血漿蛋白結合率，範圍由低至高分別是 gefitinib 90% 到 Dacomitinib

97-98%，Alectinib > 99%，這不只造成較高的分布體積 (volume of distribution)，也因為血清白蛋白 (serum albumin) 分子量約為 67 千道爾頓 (kDa)³⁸，屬於大分子，因此和藥物結合時會使擴散的效率會降低³⁹ (藥物的分子量分別為 Afatinib 718.1 道爾頓¹⁰、Dacomitinib 487.95 道爾頓¹²、Erlotinib 429.9 道爾頓⁹、Gefitinib 446.9 道爾頓⁸、Osimertinib 596 道爾頓¹¹、Alectinib 519.08 道爾頓¹³、Brigatinib 584.1 道爾頓¹⁶、Ceritinib 558.14 道爾頓¹⁵、Crizotinib 450.34 道爾頓¹⁴、Lorlatinib 406.41 道爾頓¹⁷、Entrectinib 560.64 道爾頓¹⁸)，使透析過程中很難將這類藥物移除^{13,40}。

Shinagawa et al. 發現透析病人和正常腎功能的病人，在使用 Gefitinib 後的藥物動力學是相似的²⁴。Imai et al 的研究也顯示，Afatinib 的藥物動力學在透析病人和正常腎功能的病人身上無異²⁹。Yamamoto N et al. 也比較了 Erlotinib 及其代謝產物 OSI-420，在透析病人組和控制組以及正常腎功能之病人⁴¹ 身上的藥物動力學，發現三者是相似的。此外，這研究也發現透析日和非透析日兩天的藥物動力學模式即使不盡相同，但參數如曲線下面積 (Area Under the Curve, AUC) 和最高血中藥物濃度 (Cmax) 是類似的，顯示 Erlotinib 較不受透析影響²⁸。另外，也有研究³² 比較透析日的透析前、後，與非透析日的藥物動力學，同時也 and 正常腎功能的藥物動力學⁴² 互相比較，分析結果顯示透析對於 osimertinib 的

血液濃度影響甚小。Park et al. 也支持同樣的論點，Alectinib 與其代謝產物 M4 的藥物動力學在同一病人的透析日與非透析日是相似的，並與一篇 Alectinib 在日本實行的 phase 1-2 研究 (AF-001JP study)⁴³ 做比較，發現正常腎功能的病人在服用 Alectinib 300mg BID 情況下的藥物動力學是雷同的，顯示 Alectinib 並未因為腎功能不佳而造成藥物濃度累積。

截至目前，並沒有大型研究探討這些標靶藥物使用在透析病人身上的安全性與有效性，對於藥物給予的劑量也無定論。我們的個案，分別在透析病人身上使用 Afatinib 30 mg QD 及 Alectinib 300mg BID，雖然治療的時間尚沒有很久，但目前追蹤起來疾病狀態是改善的，也無發現嚴重的不良反應。這些文獻也顯示，這類藥物主要不是腎臟代謝和排泄、比較透析前後的藥物濃度無明顯變化、透析病人和正常腎功能病人的藥物動力學相似，種種跡象顯示腎臟功能的好壞，甚至是透析，在使用這類標靶藥物上，似乎沒有很大的影響。儘管如此，對於透析病人來說，透析相關的副作用如低蛋白血症 (hypoalbuminemia)、水腫 (edema)、代謝酸血症 (metabolic acidosis)、不正常的藥物吸收和代謝，還是可能會對藥物的動力學造成某些程度的影響，因而增加了劑量相關的不良反應 (dose-related adverse effects) 發生風險⁴⁴。因此，使用藥物時仍需密切監測藥物的不良反應，期待未來有更大規模、系統性的研究來探討這個部分。

結論

隨著醫藥的進步，標靶藥物成為晚期及轉移性肺癌第一線的治療。不僅副作用較以往的化學治療輕微，口服且固定劑量 (Fixed dose) 也為病人帶來了便利性。然而，儘管越來越多使用標靶藥物的經驗，但對於嚴重腎功能不全、甚至是透析的病人，在使用劑量上並沒有準則可以遵循。因此，本文藉由提供個案經驗分享做回溯性文獻整理，也探討了標靶藥物使用在透析病人身上的藥物動力學，希望可以提供給臨床工作者參考。

參考文獻

1. 衛生福利部國民健康署，2019，108年癌症登記報告； Available from: https://www.hpa.gov.tw/File/Attach/14913/File_18302.pdf。
2. 財團法人國家衛生研究院及台灣腎臟醫學會，2020，2020台灣腎病年報； Available from: <https://lib.nhri.edu.tw/NewWeb/nhri/ebook/39000000465141/>。
3. Hsu WH, Yang JC, Mok TS, Loong HH. Overview of current systemic management of EGFR-mutant NSCLC. *Ann Oncol* 2018;29(suppl_1):i3-9.
4. Mitsudomi T, Morita S, Yatabe Y, Negoro S, Okamoto I, Tsurutani J, et al. Gefitinib versus cisplatin plus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer harbouring mutations of the epidermal growth factor receptor (WJTOG3405): an open label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2010;11(2):121-8.
5. Nan X, Xie C, Yu X, Liu J. EGFR TKI as first-line treatment for patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer. *Oncotarget* 2017;8(43):75712-26.
6. 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.
7. Harandi A, Zaidi AS, Stocker AM, Laber DA. Clinical Efficacy and Toxicity of Anti-EGFR Therapy in Common Cancers. *J Oncol* 2009;2009:567486.
8. Product Information: IRESSA(gefitinib 250mg) tablets for oral use, AstraZeneca, 2015.
9. Product Information: TARCEVA® (erlotinib 150mg) tablets oral, Genentech, 2004.
10. Product Information: GILOTRIF® (afatinib 30mg) tablets for oral use, Boehringer Ingelheim, 2013.
11. Product Information: TAGRISSO™ (osimertinib) tablet for oral use, AstraZeneca, 2015.
12. Product Information: VIZIMPRO® (dacomitinib) tablets for oral use, Pfizer, 2018.
13. Product Information: ALECENSA® (alectinib) capsules for oral use, Genentech, 2015.
14. Product Information: XALKORI® (crizotinib) capsules for oral use, Pfizer, 2011.
15. Product Information: ZYKADIA® (ceritinib) capsules for oral use, Novartis, 2014.
16. Product Information: ALUNBRIG® (brigatinib) tablets for oral use, Ariad, 2017.
17. Product Information: LORBRENA® (lorlatinib) tablets for oral use, Pfizer, 2018.
18. Product Information: ROZLYTREK (entrectinib) capsules for oral use, Genentech, 2019.
19. Solassol I, Pinguet F, Quantin X. FDA- and EMA-Approved Tyrosine Kinase Inhibitors in Advanced EGFR-Mutated Non-Small Cell Lung Cancer: Safety, Tolerability, Plasma Concentration Monitoring, and Management. *Biomolecules* 2019;9(11):668.
20. Verbeeck RK, Musuamba FT. Pharmacokinetics and dosage adjustment in patients with renal dysfunction. *Eur J Clin Pharmacol* 2009;65(8):757-73.

21. Chen YC, Tsai MJ, Lee MH, et al. Lower starting dose of afatinib for the treatment of metastatic lung adenocarcinoma harboring exon 21 and exon 19 mutations. *BMC Cancer* 2021;21(1):495.
22. Yang C-J, Tsai M-J, Hung J-Y, et al. The clinical efficacy of Afatinib 30 mg daily as starting dose may not be inferior to Afatinib 40 mg daily in patients with stage IV lung Adenocarcinoma harboring exon 19 or exon 21 mutations. *BMC Pharmacol Toxicol* 2017;18(1):82.
23. Hida T, Nokihara H, Kondo M, et al. Alectinib versus crizotinib in patients with ALK -positive non-small-cell lung cancer (J-ALEX): an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet* 2017;390(10089):29-39.
24. Shinagawa N, Yamazaki K, Asahina H, Agata J, Itoh T, Nishimura M. Gefitinib administration in a patient with lung cancer undergoing hemodialysis. *Lung Cancer* 2007;58(3):422-4.
25. Del Conte A, Minatel E, Schinella D, Baresic T, Basso SM, Lumachi F. Complete metabolic remission with Gefitinib in a hemodialysis patient with bone metastases from non-small cell lung cancer. *Anticancer Res* 2014;34(1):319-22.
26. Yamaguchi T, Isogai S, Okamura T, et al. Pharmacokinetics of gefitinib in a patient with non-small cell lung cancer undergoing continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Case Rep Oncol* 2015;8(1):78-82.
27. Luo J, Ni L, Wang M, et al. Pharmacokinetic analysis of gefitinib in a patient with advanced non-small cell lung cancer undergoing hemodialysis. *Thorac Cancer* 2016;7(2):251-3.
28. Togashi Y, Masago K, Fukudo M, et al. Pharmacokinetics of erlotinib and its active metabolite OSI-420 in patients with non-small cell lung cancer and chronic renal failure who are undergoing hemodialysis. *J Thorac Oncol* 2010;5(5):601-5.
29. Imai H, Kaira K, Naruse I, et al. Successful afatinib treatment of advanced non-small-cell lung cancer patients undergoing hemodialysis. *Cancer Chemother Pharmacol* 2017;79(1):209-13.
30. Bersanelli M, Artioli MTF, Lucchi L, Ardizzoni A. Gefitinib and Afatinib Treatment in an Advanced Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) Patient Undergoing Hemodialysis. *Anticancer Res* 2014;34(6):3185-8.
31. Yamaguchi T, Hayashi H, Isogai S, et al. Afatinib administration in a patient with non-small cell lung cancer harboring uncommon EGFR mutation G719A undergoing hemodialysis. *Cancer Treat Commun* 2015;4:169-71.
32. Matsunashi A, Fujimoto D, Hosoya K, Irie K, Fukushima S, Tomii K. Osimertinib in a patient with non-small cell lung cancer and renal failure undergoing hemodialysis: a case report. *Invest New Drugs* 2020;38(4):1192-5.
33. Iwafuchi Y, Saito I, Narita I. Efficacy and Safety of Osimertinib in a Hemodialysis Patient With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. *Ther Apher Dial* 2017;21(4):416-7.
34. Tamura T, Takagi Y, Okubo H, et al. Plasma concentration of osimertinib in a non-small cell lung cancer patient with chronic renal failure undergoing hemodialysis. *Lung Cancer* 2017;112:225-6.
35. Suzuki S, Haratani K, Takahama T, et al. Safety and efficacy of Alectinib in a patient with advanced NSCLC undergoing hemodialysis. *J Thorac Oncol* 2019;14(3):e50-2.
36. Park JE, Yoon YR, Kim CH, Lee J. Pharmacokinetics of alectinib and its metabolite M4 in a patient with advanced lung adenocarcinoma undergoing hemodialysis: A case report. *Thorac Cancer* 2022;13(8):1224-6.
37. Song SH, Ryu JW, Jwa HY, et al. ALK-positive lung cancer diagnosed with abdominal lymph nodes in a patient receiving hemodialysis. *Thorac Cancer* 2019;10(11):2188-91.
38. Belinskaia DA, Voronina PA, Batalova AA, Goncharov NV. Serum Albumin. *Encyclopedia* 2020;1(1):65-75.
39. Himmelfarb J, Ikizler TA. hemodialysis. *N Engl J Med* 2010;363(19):1833-45.
40. Peters S, Zimmermann S, Adjei AA. Oral epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors for the treatment of non-small cell lung cancer: comparative pharmacokinetics and drug-drug interactions. *Cancer Treat Rev* 2014;40(8):917-26.
41. Yamamoto N, Horiike A, Fujisaka Y, et al. Phase I dose-finding and pharmacokinetic study of the oral epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor Ro50-8231 (erlotinib) in Japanese patients with solid tumors. *Cancer Chemother Pharmacol* 2008;61(3):489-96.
42. European medicines agency. Committee for Medical Products for Human Use Assessment report: TAGRISSO, 2015. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/tagrisso>.
43. Seto T, Kiura K, Nishio M, et al. CH5424802 (RO5424802) for patients with ALK-rearranged advanced non-small-cell lung cancer (AF-001JP study): a single-arm, open-label, phase 1-2 study. *Lancet Oncol* 2013;14(7):590-8.
44. Silvestris N, Argentiero A, Cosmai L, et al. Management of targeted therapies in cancer patients with chronic kidney disease, or on haemodialysis: An Associazione Italiana di Oncologia Medica (AIOM)/Societa' Italiana di Nefrologia (SIN) multidisciplinary consensus position paper. *Crit Rev Oncol Hematol* 2019;140:39-51.

Target Therapy for Lung Cancer in Dialysis Patients

Wen-Chi Lee¹, Chih-Jen Yang²

*¹Division of Nephrology, ²Division of Pulmonary and Critical Care Medicine,
Department of Internal Medicine, Kaohsiung Medical University Hospital,
Kaohsiung Medical University, Kaohsiung, Taiwan*

Cancer has been the top cause of death in Taiwan for decades and the mortality rate of lung cancer is the first one. For patient with advanced lung cancer, chemotherapy was used to be the main treatment but only leads to a very short overall survival around 8-10 months. In recent years, genetic driver alterations in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) were identified, many target agents were designed for the driver mutations accordingly, the process was referred as precision medicine. The most common targeted therapies in lung cancer included epidermal growth factor receptor - tyrosine kinase inhibitor (EGFR TKI), Anaplastic lymphoma kinase inhibitor (ALK inhibitor), and ROS-1 inhibitor. Furthermore, prospectively randomized controlled studies of these target drugs had taken a fixed dosage and almost excluded all patients with severe renal impairment (eGFR <30mL/min/1.73 m²). Hence, the safety and efficacy of TKIs usage in patients with severe renal impairment, or even in patients undergoing hemodialysis is still controversial. In addition, high prevalence of end stage renal disease (ESRD) was noticed in Taiwan and those patients on dialysis may also suffer from lung cancers. The aim of the present study is to share our case experience, address a mini but comprehensive review and discuss the effects of pharmacokinetic variability of these targeted drugs in dialysis patients. We hope the review could provide a good reference for clinicians.