

臺北醫學大學附設醫院藥劑部



北醫藥訊

發行人：邱仲峯

總編輯：陳必立


執行編輯：石丹萍


電話：27372181-8136

地址：台北市吳興街 252 號

中華民國一百一十一年七月一日 出刊

第 97 期

本期內容： 淺談青光眼用藥 / 謝漢衡 藥師

 新藥介紹 -B 型腦膜炎雙球菌疫苗 / 何佩珊 藥師

 MET 外顯子 14 跳躍 (MET exon 14 skipping) 突變

於非小細胞肺癌之治療 / 鄭詩穎 藥師

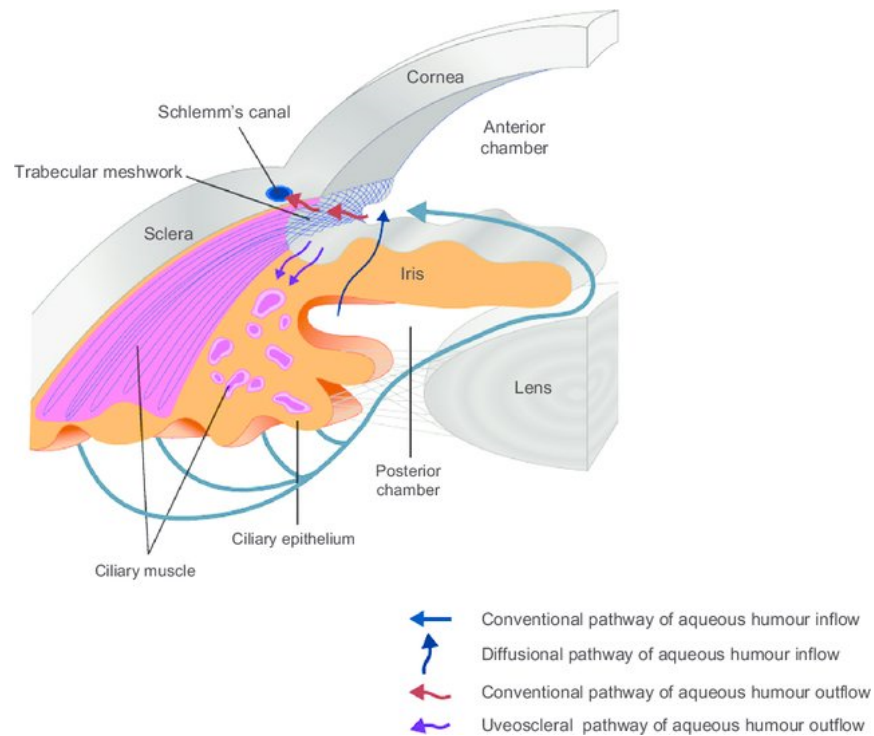


淺談青光眼用藥

謝漢衡 藥師

前言

青光眼(Glaucoma)是視神經受到永久性破壞眼疾的統稱。視神經被破壞所帶來的視力受損，一般是從視野兩邊開始，逐漸向中間移動，視力範圍會變得逐漸狹窄。青光眼主要是由於眼球內壓力(眼壓)太高所引起的，正常的眼壓範圍是 10 至 21mmHg，眼球中由睫狀體(Ciliary body)分泌眼房水(Aqueous humor)，在角膜(Cornea)、瞳孔(Pupil)與虹膜(Iris)之間流動，最終經過小梁組織網(Trabecular meshwork)，流回血液中。眼房水提供給眼球和角膜等組織營養以及處理所產生的廢物，若眼房水遭到堵塞就會造成眼壓上升，進而壓迫到血管或神經造成神經死亡視野喪失。



青光眼分類

青光眼可以分為兩大類，開角型(Open-Angle Glaucoma)及閉角型(Closed-Angle Glaucoma)，開角型主要是眼房水無法很順利的通過小梁組織網，有著一定的阻塞，大多數為慢性。閉角型多為急性，症狀十分明顯，有眼壓上昇、眼睛紅腫疼痛、頭痛、影像模糊、光線出現七彩光暈、與突發性失明等。

治療手段

視神經的受損是不可逆的，所以青光眼的治療主要重點是放在控制眼壓與穩定病情，目前主要的治療有使用 alpha2-agonist、beta blocker、類前列腺聚合物(Prostaglandin-Like Compounds)、碳酸酐酶抑制劑(Carbonic Anhydrase Inhibitors)、膽鹼激導性劑(Cholinergic Agents)、縮瞳劑(Miotics)及手術等。

院內用藥

Beta blocker：減少眼房水的分泌，進而降低眼壓，是目前青光眼的第一線用藥，主要的副作用有：眼睛刺痛、灼熱、結膜炎、角膜炎，另外有會因為黏膜吸收而有全身性的副作用如：心跳變慢，心律不整，眩暈，氣喘發作等。

藥品	主成分	注意事項	副作用
Arteoptic 2% ophthalmic solution 美特朗點眼液	Carteolol HCl	氣喘、心律不整 者禁用	短暫視覺模糊

Alpha2-agonist：和 beta blocker 一樣是減少眼房水的分泌來降低眼壓，作為對 beta blocker 無法使用或有禁忌時的替代用藥，副作用為結膜炎、結膜充血、眼睛搔癢、灼熱感、視覺模糊、口乾。不可與精神科用藥 MAOI 類藥物併用，會增加其副作用

藥品	主成分	注意事項	副作用
Alphagan P 0.15% 艾弗目眼藥水	Brimonidine tartrate	禁止與 MAOI 類 藥物併用	暫時性視覺模 糊，眼睛搔癢

碳酸酐酶抑制劑(Carbonic Anhydrase Inhibitors)：減少眼房水的分泌來降低眼壓，有眼用和口服兩種劑型，口服副作用多，現多用為青光眼輔助藥物，眼用劑型常見副作用為結膜炎、視力模糊、眼睛搔癢、灼熱感、畏光，該類藥物為磺胺類藥物，G6PD 缺乏症(蠶豆症)患者謹慎使用，腎功能低下者($Cl_{cr} < 30\text{mL}/\text{min}$)也不建議使用

藥品	主成分	注意事項	副作用
Acetazolamide	Acetazolamide 250mg/tab	口服藥，糖尿 病、蠶豆症患者 謹慎使用	疲倦、腹瀉、頻 尿、食慾不振、噁 心
Azopt eye drops, suspension 愛舒壓點眼懸浮液	Brinzolamide 1%		口中異味或苦味， 頭痛，視覺模糊

前列腺素類似物(Prostaglandin analogs)：這類藥物增加眼房水的排出而降低眼壓，而且藥效長、降壓效果好，每天僅需使用一次，因副作用有暫時性的視力模糊，建議每天晚上點一次即可。在部分文章上被推為第一線用藥，目前健保規定限用於 beta blocker 效果不佳或不適用時使用，副作用為視力模糊、結膜充血、眼睛搔癢、乾眼、角膜炎、眼周色素沉澱、睫毛增生、黃斑部水腫、虹彩炎、畏光等。

藥品	主成分	副作用
Taflotan 泰福羅坦眼藥水	Tafluprost 0.015 mg/mL, 2.5mL/Bot	結膜炎、眼瞼皮膚發炎
IZBA 易舒壓點眼液	Travoprost 0.003% , 2.5 ml/bot	短暫視覺模糊

複方藥物：

藥品	主成分	注意事項	副作用
Azarga 複方愛舒壓懸浮液	Brinzolamide/Timolol maleate (10/5)mg/ml, 5ml/Bot	為 CAI 和 beta blocker 的複合藥	視力模糊、眼睛刺痛 紅腫、異物感、對光敏感
Combigan 康佰庚 眼用液劑	Timolol/Brimonidine 0.068%/0.2% , 5 ml/bot	為 beta blocker 和 alpha2-agonist 的複合藥	結膜充血、眼睛灼熱感、異物感
Simbrinza 勝克壓複方點眼液	Brinzolamide/Brimonidine (10+2)mg/mL	為 CAI 和 alpha2-agonist 的複合藥	口乾、視力模糊、眼睛充血、病人味覺障礙

手術用藥

青光眼手術可以降低視神經進一步受損的機會，有虹膜穿孔術(iridotomy)、小樑切除術(Trabeculectomy)、亞曼氏濾過管手術(Shunt implant)和微創青光眼手術(minimally invasive glaucoma surgery, MIGS)等。

虹膜穿孔術(iridotomy)主要是閉鎖性青光眼優先考慮的治療手段，在虹膜上用雷射燒一個洞，讓眼房水能順利流出減壓。

小樑切除術(Trabeculectomy)是通常用於開放性青光眼患者在使用眼藥水依然效果不彰時使用，是切除局部的虹膜做開口，讓過多的眼房水從開口流走，達到讓眼壓下降。

亞曼氏濾過管置放手術為引流管置入術的一種，利用指甲大小形狀的亞曼氏濾過管平台置於結膜下，同時把一條人工細管置於隅角，引流前房水至結膜下吸收。

微創青光眼手術(minimally invasive glaucoma surgery, MIGS)，在眼球上製造微小的開口，將引流管置入眼內，來加強房水的排出，達到控制眼壓的目的。優點為安全性高、術後不適感少、傷口小，缺點是效果沒沒有傳統的小樑網切除術來的好，適合病況較輕微、想減少藥物依賴的病人使用。

小樑切除術(Trabeculectomy)術中會注射 Mitomycin C 來防止術後的疤痕形成，或是在術後注射 5-FU 至結膜來避免疤痕形成，讓眼房水之後能順利流出，適用對象為使用青光眼藥物後病情仍然控制不佳的病患、對眼藥水或是口服藥物有不良反應的病患，或是雷射虹膜手術後局部用藥控制不好的病患。Mitomycin C 原本是用於抗腫瘤的藥物，灌洗用於膀胱癌、注射用於胃癌、胰臟癌，機轉為和細胞的 DNA 結合，使兩股 DNA 橫跨結合抑制 DNA 的複製；5-FU 機轉為以 DNA 組成的類似物，使 DNA 複製時以 5-FU 取代 Uracil 使複製終止。兩個藥物都是抑制細胞複製，進而在手術中抑制疤痕形成，因 Mitomycin C 在手術上有著較高的手術成功率，故現在青光眼手術多以 Mitomycin C 作為手術中藥物。

總結

青光眼用藥不論是在機轉或是使用方式都有非常多種，在使用時應注意病人是否有在使用其他藥物，避免藥物交互作用的發生，同時也要注意病人對藥物副作用的耐受性，有好的用藥順從性，才能有好的病情控制和生活品質。

資料來源

1. 青光眼的簡介. 視網膜病變協會. Online. <https://www.retinatw.org/> 25 Jun 2022.
2. Crawley L, Zamir SM, Cordeiro MF, et al. Clinical Options for the Reduction of Elevated Intraocular Pressure. *Ophthalmology and Eye Diseases* 2012; 4: 43 – 64.
3. 青光眼 | 手術治療篇. 社團法人台灣青光眼關懷協. Online. <http://www.iop-target.org/> 29 Jun 2022.
4. The National Institute for Health and Care Excellence, Glaucoma: diagnosis and management, 2022.
5. Deborah S Jacobs, MD. Open-angle glaucoma: Epidemiology, clinical presentation, and diagnosis. UpToDate, 2022.
6. 北醫院內處方集
7. 臺大醫院健康電子報 available at https://epaper.ntuh.gov.tw/health/201606/project_3.html
8. Angelita M, Jason Hall, Louis B. Cantor, et al. Long-term Outcomes of Intraoperative 5-Fluorouracil versus Intraoperative Mitomycin C in Primary Trabeculectomy Surgery. *Ophthalmology* February 2009; 116; 2: 185-190. Wilkins M, Indar A, Wormald R. Intraoperative Mitomycin C for glaucoma surgery. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005; 4.
9. Philip Wexler. *Encyclopedia of Toxicology*. Third Edition. 2014: 354-356.



前言

流行性腦脊髓膜炎為由腦膜炎雙球菌（*Neisseria meningitidis*）所引起的侵襲性感染，常見症狀有發燒、劇烈頭痛、噁心、嘔吐、頸部僵直及神經學症狀。臨床上常以急性嚴重之併發症狀出現，並可能進展成敗血症、休克及多重器官衰竭等，致死率可高達 40%，且容易產生後遺症。好發年齡主要在 3 個月至 3 歲之嬰幼兒。此外，先天或後天脾臟缺損、鐮刀型血球貧血、人類免疫不全病毒疾病或感染、先天性補體缺損亦為感染高風險族群。

流行性腦脊髓膜炎主要流行的地區為撒哈拉沙漠以南橫跨非洲中部的「流腦帶」（meningitis belt），好發於春、冬二季（約每年 11 月至隔年 3 月）。腦膜炎雙球菌根據莢膜多醣的化學組成以及抗原性目前至少可分為 13 個血清群，其中 6 種易造成流行，包括 A、B、C、W、X、Y 等。在歐美國家及台灣約有七成的侵襲性感染均由 B 型所引起，有些國家如非洲則以 A 或 W 為主。過去疫苗的防治主要針對 A、C、W 及 Y 型，引進腦膜炎雙球菌四價接合型疫苗 (MenACWY)，提供前往高風險流行地區者作為預防施打。

由於各國因地理分布有不同血清型流行趨勢，而四價接合型疫苗對於 B 型腦膜炎雙球菌引起之疾病較無預防效果，近年來研發之新型 B 型疫苗 (4CMenB)，自 2015 年通過美國 FDA 核准上市，對於以 B 型血清群為主要流行的歐美國家及我國，能有更佳的疾病預防，本文將對於此新型疫苗 – Bexsero® 必思諾 B 型腦膜炎雙球菌疫苗做進一步介紹。

藥品基本資料

- 商品名：Bexsero 必思諾 B 型腦膜炎雙球菌疫苗
- 學名：Recombinant *Neisseria meningitidis* group B
- 貯存方式：

- 存放於冰箱中 (2°C-8°C)，切勿冷凍。

- 請避免光線照射

- 醫院類似品項：

MENVEO (meningococcal Groups A, C, Y, and W-135) 四價接合型疫苗

- FDA 的適應症

適用於 2 個月以上兒童及成人之主動免疫接種，以預防 B 型奈瑟氏腦膜炎雙球菌所引起的侵入性腦膜炎雙球菌疾病。

藥理學介紹

使用 Bexsero 進行免疫接種是為了刺激生成可辨識疫苗抗原 NHBA、NadA、fHbp 及 PorA P1.4 的殺菌性抗體，從而預防侵襲性腦膜炎雙球菌疾病。這些抗原在不同菌株中的表現程度各異，抗原表現程度足夠的腦膜炎雙球菌很容易便會被疫苗所誘發的抗體殺死。

真實世界的疫苗效果 (vaccine effectiveness)

根據 Ladhani 等人的 cohort 研究，在 2015 年至 2018 年期間收錄自英國的 B 型腦膜炎疫苗國家免疫接種計畫中之資料。研究發現：施打兩劑 B 型腦膜炎疫苗後的效果約為 52.7% (95% CI -33.5 - 83.2)，若是完整接種完追加劑後疫苗效果約為 59.1% (95% CI -31.1 - 87.2)。

根據 Wang Bing 等人的 observational cohort 及 case-control 研究，收錄 2019 年至 2021 年期間南澳洲 B 型腦膜炎疫苗國家接種計畫中之資料。結果顯示在接種兩劑 B 型

腦膜炎疫苗後的效果約為 94.2% (95% CI 36.6 – 99.5)。與疫苗計畫實施前相比，B 型腦膜炎疾病發生率在 3 到 11 個月大的孩童中有顯著下降的效果 (adjusted IRR [aIRR] 0.40 [95% CI 0.23 – 0.69], p=0.0011) (表一)。

表一、接種疫苗後在 3 到 11 個月大的孩童族群中效果最為顯著，疾病發生率約下降 60%。

	Pre-vaccination period		Vaccination period		IRR*	Vaccine-eligibility adjusted IRR†
	Annual mean number of cases	Annual incidence per 100 000 population	Annual mean number of cases	Annual incidence per 100 000 population		
0 to 11 weeks	0.00	0.00	0.50	11.39
12 weeks to 11 months	2.67	17.20	1.00	6.83	0.40 (0.27-0.59), p<0.0001	0.40 (0.23-0.69), p=0.0011
1 year	1.33	6.56	1.00	5.14	0.78 (0.16-3.89), p=0.77	0.79 (0.16-3.87), p=0.77
2 years	1.33	6.57	1.00	4.92	0.75 (0.17-3.24), p=0.70	0.75 (0.18-3.14), p=0.70
3 years	0.67	3.26	0.00	0.00	NC	NC
4 years	0.33	1.63	1.00	4.84	2.98 (0.44-20.05), p=0.26	3.00 (0.47-18.79), p=0.24
5 years	0.17	0.81	0.00	0.00	NC	NC
6 to 14 years	0.67	0.28	2.00	1.07
21 to 25 years	2.83	2.44	1.50	1.29

疫苗安全性與禁忌

疫苗常見之不良反應如下表二，在嬰兒與二歲以下幼童，最常見為注射部位觸痛與發紅、發燒及躁動；青少年與成人則較常發生注射部位疼痛、不適與頭痛，其他禁忌為對疫苗成分有嚴重過敏反應史者。而在德國的研究資料，收錄了 2013 年至 2016 年通報的疫苗不良反應中發現，少數在小於五歲的孩童有出現熱性痙攣（因發高燒而引起的暫時性、全身性的抽搐）之嚴重不良反應 (6.9%)。

表二、Bexsero 必思諾 B 型腦膜炎雙球菌疫苗臨床試驗結果，及上市後監測可能之不良反應及頻率

	嬰兒與兒童(10 歲以下)	青少年(11 歲以上)與成人
極常見 (≥1/10)	發燒(≥38°C)、注射部位觸痛、發紅、腫脹、注射部位結節、躁動、嗜睡、異常啼哭、頭痛、腹瀉、飲食失調、關節痛 少見於施打追加劑之後：嘔吐、皮疹(12 至 23 個月大的幼童)	頭痛、噁心、肌痛、關節痛、注射部位疼痛、腫脹、結節、發紅、不適
常見 (1/10~1/100)	皮疹(嬰兒與 2 至 10 歲的兒童)	—
少見 (1/100~1/1000)	癲癇發作(包括熱痙攣)、發燒(≥40°C)、濕疹、臉色蒼白(罕見於施打追加劑之後)	—
罕見 (1/1000~1/10000)	蕁麻疹、川崎症候群	—

上市後監測資料大多為非嚴重性，且與仿單所列大致相同，注射後最常通報不良反應包括注射部位疼痛、發熱等症狀。

建議接種時程

B 型腦膜炎疫苗仿單建議接種兩劑基礎劑以及一劑追加劑，接種時程如下：

第一劑施打年齡	基礎免疫接種	施打基礎劑的間隔時間	追加劑
2 - 5 個月大	2 劑	≥ 2 個月	應於第 12 到 15 個月大時施打一劑 (基礎系列與追加劑之間應間隔至少 6 個月)
	3 劑	≥ 1 個月	
6 - 11 個月大	2 劑	≥ 2 個月	出生後第二年施打一劑 (基礎系列與追加劑之間應間隔至少 2 個月)
12 - 23 個月大			基礎系列接種後 12 至 23 個月施打一劑
2 - 10 歲		≥ 1 個月	有暴露於腦膜炎雙球菌疾病之持續風險的人 應考慮施打一劑追加劑
青少年(11 歲以上) 與成人			

各國施打建議

國際間針對嬰幼兒對接種 MenACWY 或 B 型腦膜炎雙球菌疫苗之建議有所不同(表三)，目前英國已將 B 型腦膜炎疫苗納入常規預防接種項目中，建議於孩童 2 歲及 4 歲時各施打一劑 B 型腦膜炎疫苗，並且在滿 1 歲時施打一劑追加劑，以達到最佳防護。而因為 B 型腦膜炎疫苗在美國上市通過的施打年齡為 10 到 25 歲，因此美國 CDC 對於小於 10 歲的族群中並無施打建議，而符合施打年齡者可透過醫病共享決策後，再做施打與否之決定。

B 型腦膜炎疫苗目前尚未納入我國常規預防接種項目中，由疾管署統一專案進口，於旅遊醫學合約醫院提供赴高風險國家的旅客及高風險族群(包括持續性補體缺損、脾臟功能缺損、人類免疫缺乏病毒感染、居住或往返於流行地區等對象)自費接種。

表三、各國對於腦膜炎 B 型 (MenB) 及四價接合型疫苗 (MenACWY) 之施打時程建議

		2 個月大	4 個月大	1 歲	2 歲	10 歲	11 歲	14 歲	16 歲	
台灣	MenACWY	高風險族群及赴流行地區者								
	MenB									
美國	MenACWY	高風險族群					1 st dose		追加劑	
	MenB	此族群中無建議				醫病共享決策 (shared decision-making) (建議16-18歲青少年族群)				
英國	MenACWY							1 st dose		
	MenB	1 st dose	2 nd dose	追加劑						

藥品比較及完整療程之花費

Bexsero 必思諾 B 型腦膜炎雙球菌疫苗與四價接合型疫苗之比較如表四，兩種疫苗分別針對不同血清型的菌種；而 B 型腦膜炎疫苗適用族群更廣，可涵蓋到 2 個月大的孩童。接種劑數方面比四價接合型疫苗較多，相對價格也更高昂，完整療程需自費 19500 元。

表四、B 型腦膜炎雙球菌疫苗與四價接合型疫苗之比較

	Bexsero 必思諾 B 型腦膜炎雙球菌疫苗	Menveo 腦寧安四價接合型疫苗
血清群	Neisseria meningitidis group B	Meningococcal Group A, C, W-135 and Y
適應症	2個月以上 兒童及成人 B型奈瑟氏腦膜炎雙球菌 腦膜炎	幼童(2歲及以上)、青少年與成人(≤55歲) 雙球菌血清型 A、C、W-135 與 Y 腦膜炎
賦形劑	<ul style="list-style-type: none"> - Sodium chloride - Sucrose - Histidine - Water for injections 	<ul style="list-style-type: none"> - Sucrose - Potassium dihydrogen phosphate - Sodium chloride - Sodium dihydrogen phosphate monohydrate - Disodium phosphate dihydrate - Water for injections
用法	基礎劑2劑，追加劑1劑	接種1劑，暴露於高風險環境者建議每5年追加接種1劑
途徑	肌肉注射	肌肉注射
儲存環境	2°C~8°C冷藏，避光保存	2°C~8°C冷藏，避光保存
花費	自費6500元/syringe；19500元/療程	自費1376元/syringe

總結

流行性腦脊髓膜炎感染可能導致急性嚴重之併發症，對於嬰幼兒、免疫力低下者尤為感染高風險族群。而我國腦膜炎感染主要為 B 型腦膜炎雙球菌，自 2020 年 5 月取得台灣藥證的 Bexsero 必思諾 B 型腦膜炎雙球菌疫苗，能對疾病預防帶來更佳的效果。B 型腦膜炎雙球菌疫苗建議接種兩劑基礎劑，以及一劑追加劑。在整體療程花費上較高，目前各國對於是否納入常規預防接種項目中之施打建議仍有些差異，高風險族群較傾向建議施打，其餘符合施打年齡之對象則可考慮感染風險及個人因素等等，再決定是否進行施打。

參考資料

1. 衛福部疾病管制署. 流行性腦脊髓膜炎傳染病防治工作手冊 2019 年 10 月.
2. 衛生福利部疾病管制署 流行性腦脊髓膜炎疾病統計資料 available at:
<https://nidss.cdc.gov.tw/nndss/disease?id=0360>
3. Bexsero、Menveo 藥品仿單
4. LADHANI, Shamez N., et al. Vaccination of infants with meningococcal group B vaccine (4CMenB) in England. *New England Journal of Medicine*, 2020; 382.4: 309-317.
5. WANG, Bing, et al. Effectiveness and impact of the 4CMenB vaccine against invasive serogroup B meningococcal disease and gonorrhoea in an infant, child, and adolescent programme: an observational cohort and case-control study. *The Lancet Infectious Diseases*, 2022.
6. PEREZ-VILAR, Silvia, et al. Safety surveillance of meningococcal group B vaccine (Bexsero®), Vaccine Adverse Event Reporting System, 2015 – 2018. *Vaccine*, 2022; 40.2: 247-254.
7. MENTZER, Dirk; OBERLE, Doris; KELLER-STANISLAWSKI, Brigitte. Adverse events following immunisation with a meningococcal serogroup B vaccine: report from post-marketing surveillance, Germany, 2013 to 2016. *Eurosurveillance*, 2018; 23.17: 17-00468.
8. PETERSON, Meagan E., et al. Meningococcal serogroups and surveillance: a systematic review and survey. *Journal of global health*, 2019; 9.1.
9. NHS: The complete routine immunisation schedule from February 2022. Available at:
https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/1055877/UKHSA-12155-routine-complete-immunisation-schedule_Feb2022.pdf
10. National Immunisation Program Schedule. Available at: <https://www.health.gov.au/health-topics/immunisation/when-to-get-vaccinated/national-immunisation-program-schedule>

11. Mbaeyi SA, Bozio CH, Duffy J, et al. Meningococcal Vaccination: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices, United States, 2020. *MMWR Recomm Rep* 2020;69(No. RR-9):1-41.
12. AYE, Aye Mya Min, et al. Meningococcal disease surveillance in the Asia – Pacific region (2020): The global meningococcal initiative. *Journal of Infection*, 2020; 81.5: 698-711.
13. VESIKARI, Timo, et al. Immunogenicity and safety of an investigational multicomponent, recombinant, meningococcal serogroup B vaccine (4CMenB) administered concomitantly with routine infant and child vaccinations: results of two randomised trials. *The Lancet*, 2013; 381.9869: 825-835.
14. VESIKARI, Timo, et al. Immunogenicity and safety of an investigational multicomponent, recombinant, meningococcal serogroup B vaccine (4CMenB) administered concomitantly with routine infant and child vaccinations: results of two randomised trials. *The Lancet*, 2013; 381.9869: 825-835.



前言

在台灣，肺癌都在新診斷癌症案例中排名第二，且在癌症死因中排名第一¹。非小細胞肺癌（non-small cell lung cancer, NSCLC）是最常見的肺癌種類，約佔肺癌的85%²。NSCLC 是一種異質性疾病，包含不同組織分類，可根據組織結構大略分為腺癌、鱗狀細胞癌及大細胞癌，並有許多已知的驅動基因突變。醫療發展至今，對於帶有 EGFR、ALK、ROS1、BRAF V600E、NTRK1/2/3、RET、HER2 或是 MET exon 14 skipping (METex14) 等突變的 NSCLC 病人，已有相應之標靶藥物可使用³。因此 NCCN 指引建議，在局部晚期或轉移性肺癌的診斷中使用如次世代定序等可識別多樣關鍵基因的分子檢驗，可確保患者在一開始接受到合適的治療。更重要的是，具有特定突變的患者如使用標靶藥物，相較於使用化療藥物可大大改善其治療成效⁴。

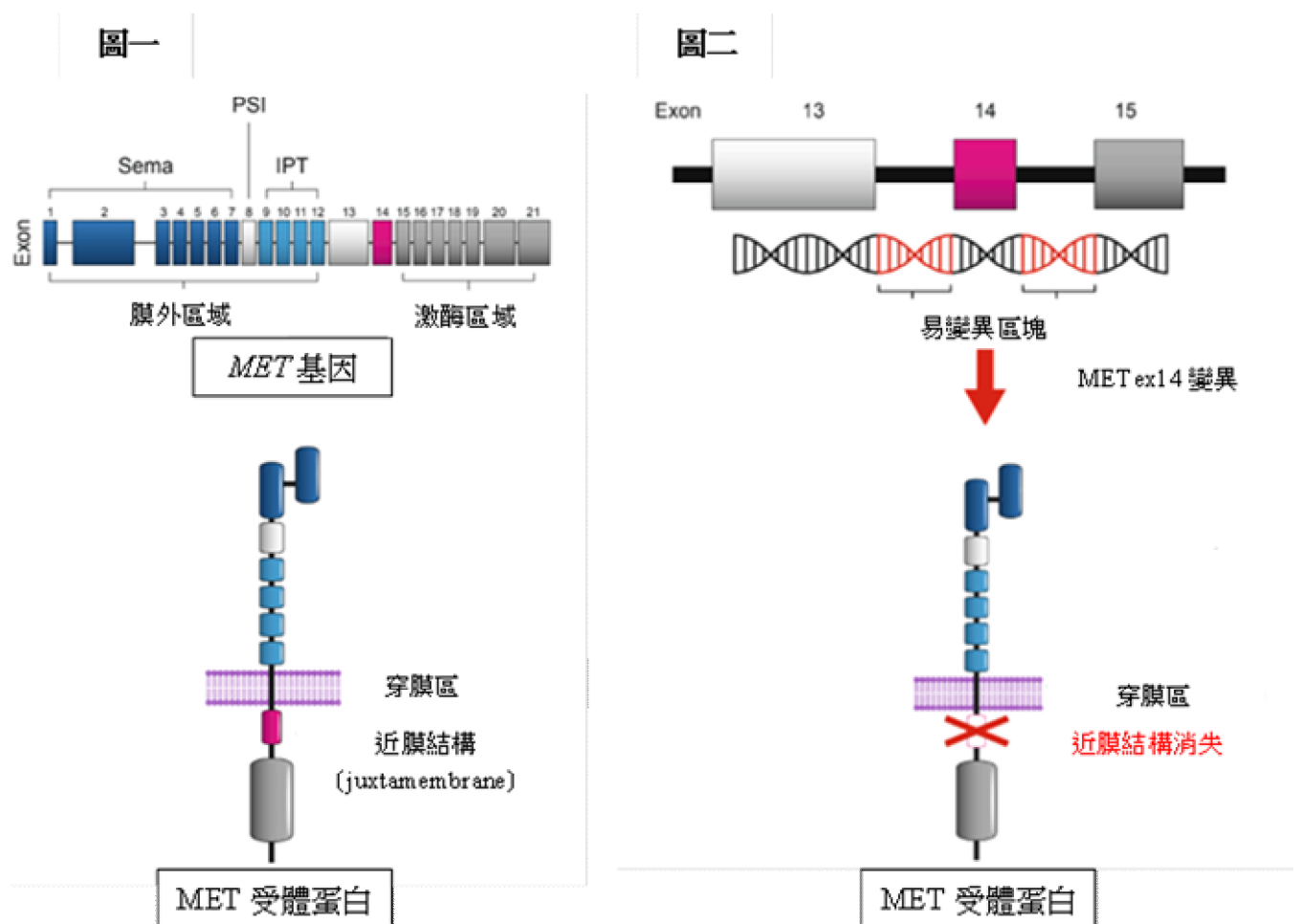
在 NSCLC 的患者中，只有約有 3% 至 4% 的比率會出現 METex14 突變，雖然較 EGFR (60%) 或 ALK (10%) 突變少見許多，但較具有侵犯性，往往在診斷時就發現有遠端轉移⁵。近年相繼有兩個藥物被美國食品和藥物管理局 (FDA) 核准使用於帶有 METex14 突變之轉移性 NSCLC 族群，分別為 capmatinib 及 tepotinib^{6,7}，因此讓 METex14 突變的患者不再只有化療藥可以使用。本文將針對 METex14 突變之臨床治療做討論。

METex14 突變機制

MET 基因位於人類 7 號染色體的長臂 (7q21-31)，長度為 125 kb，含有 21 個外顯子。*MET* 基因最終可轉譯出 c-MET 蛋白，也稱為肝細胞生長因子受體 (hepatocyte growth factor receptor, HGFR)。當 HGF 與 c-MET 結合後，會促進兩個 c-MET 結合造成二聚化，進而引發受體磷酸化及下游訊息傳遞，與細胞增生、存活和生長，並與胚胎發育、傷口癒合和組織再生有關。當訊息傳遞異常時，則會促進腫瘤生長及轉移。*MET* 基因突變 (如 METex14)、基因擴增 (amplification, MET-amp) 和蛋白質過度表

現 (overexpression) 都可能造成 MET 下游之訊息傳遞異常⁸。METex14 是最常見的 MET 突變，可能與 MET-amp 相關，而後者已被確立為 NSCLC 中造成 EGFR 突變抗藥性之機轉之一。更重要的是，METex14 和 MET-amp 等突變皆與 NSCLC 之不良預後有關係⁹。

正常情況下，MET 基因上之 14 號外顯子可轉譯出 c-MET 受體中的近膜結構 (juxtamembrane)，扮演著重要的 c-MET 副調控角色 (圖一)。在 METex14 突變的細胞中，會因基因缺失而無法轉錄出外顯子 14 之 mRNA，造成外顯子 13 與外顯子 15 之 mRNA 融合，進而製造出沒有近膜結構的 MET 受體蛋白 (圖二)。當沒有近膜蛋白，下游訊號傳遞就會持續活化，導致細胞過度增生甚至癌化¹⁰。



在 NSCLC 中，METex14 突變的發生率因組織學而異：在腺癌約佔 2%，鱗狀細胞癌約佔 1%，腺鱗癌約佔 6%，肺肉瘤樣癌（pulmonary sarcomatoid carcinoma, PSC）則可高達 13%。帶有 METex14 突變的患者通常為女性，好發於年齡較大（中位年齡為 65-76 歲），且無吸煙史的族群。這些患者的年齡也明顯高於 EGFR、KRAS 或 ALK 突變的患者¹¹。在一納入 148 位具有 METex14 突變之 NSCLC 患者的回顧性研究中發現，其常見的轉移部位分別為淋巴結（67%）、肺（53%）、胸膜/心包膜或惡性積液（51%）、骨頭（49%）和腦部（37%）¹²。

MET 酪氨酸酶抑制劑（tyrosine kinase inhibitors, TKIs）

MET TKI 可分為 I 型、II 型和 III 型¹³。I 型 TKI 可與活性態 MET 上的 ATP 結合位結合，目前一線使用的 MET TKI 全部屬於這類型。I 型又分為 Ia 型和 Ib 型，區別在於 Ib 型 TKI 可以結合的位點較少，特異性較高。II 型 MET TKI 同樣會競爭結合至 ATP 結合位，但是與非活性態的 MET 結合，對產生二次突變的 MET 仍具有抑制作用。II 型 MET TKI 大多屬於多激酶抑制劑（multikinase inhibitor），有多個作用標的，cabozantinib 就屬於這一類。III 型 MET TKI 作用於與 ATP 結合位點完全不同的位點，目前尚未有藥物進入臨床研究階段¹⁴。目前已有許多藥物被發展用於治療帶有 METex14 突變之 NSCLC，下面將針對目前研究較多的 I 型 MET TKI 做介紹：

Crizotinib

Crizotinib 是一個口服多激酶抑制劑，可以作用在 ALK、ROS1 及 MET 受體¹⁵，但目前僅被核准用於治療帶有 ALK 或 ROS1 突變的晚期 NSCLC。在一期的 PROFILE 1001 試驗中，研究了 crizotinib 對於帶有包括 METex14 在內數個基因突變之 NSCLC 患者的治療反應。用於帶有 METex14 突變之 NSCLC 患者中（N = 65），其客觀反應率（Objective response rate, ORR）為 32%（95% CI，21-45%），中位反應持續時間（medium duration of response, mDOR）為 9.1 個月（95% CI，6.4-12.7）。在次族群分析顯示，未經過治療之患者（n = 24）的 ORR 為 25%（95% CI，10-47%），曾接受過一線以上治療之

患者 (n = 41) 的 ORR 為 37% (95% CI, 22-53%)¹⁶。基於上述結果，NCCN 指引建議，在無法取得其他 MET TKI 的情況下，crizotinib 可以是另外的選擇⁴。

Crizotinib 的建議劑量為 250 毫克，每天兩次，隨餐或空腹服用。因 crizotinib 會經過 CYP3A4 代謝，需注意在服藥期間避免葡萄柚汁或其他強效的 CYP3A 抑制劑或誘導劑。試驗中最常見的治療相關不良反應為水腫、視力障礙、噁心、腹瀉、嘔吐、疲勞和便秘¹⁶。

Capmatinib

Capmatinib 是一種針對 MET 蛋白的口服 TKI，基於 GEOMETRY mono-1 試驗的結果，是第一個經美國 FDA 批准用於 METex14 轉移性 NSCLC 之標靶治療，也在台灣獲得核准上市⁶。GEOMETRY mono-1 試驗是一個前瞻性、非隨機、開放性之二期研究，共納入 97 位帶有 METex14 或 MET-amp 之晚期或轉移性 NSCLC 病人。其中 28 位使用 capmatinib 作為一線治療的患者，其 ORR 為 68% (95% CI, 48-84%)，mDOR 為 12.6 個月 (95% CI, 5.6-NE)；先前治療過之 METex14 患者共有 69 位，其 ORR 為 41% (95% CI, 29-53%)，mDOR 為 9.7 個月 (95% CI, 5.6-13.0)¹⁷。

GEOMETRY mono-1 納入的患者中，有 13 位具有可量測的腦轉移。這之中有 4 人的腦部腫瘤完全消失 (complete response)，3 人的腫瘤部分縮小 (partial response)，5 人的腫瘤保持穩定 (stable disease)，其顱內 ORR 可達 54%。可看出 capmatinib 對腦轉移病灶也有相當效果¹⁸。

Capmatinib 的建議劑量為 400 毫克，每天兩次，隨餐或空腹服用。藥物交互作用方面，須避免併用強效或中效 CYP3A4 誘導劑以免降低抗腫瘤療效，併用強效 CYP3A4 時則須小心監測副作用⁶。試驗中最常見的不良反應 (≥20%) 為周邊水腫 (≥ grade 3: 9%)、疲勞、噁心、嘔吐、血中肌酐酸 (serum creatinin) 上升、食慾下降和呼吸困難等。此藥物也可能有肝毒性、間質性肺炎及光敏感性等疑慮，需在衛教時特別提醒患者¹⁷。

Tepotinib

Tepotinib 是另一個 Ia 型口服 MET TKI。基於 VISION 試驗的結果，使得 Tepotinib 在美國被核准用於治療轉移性 METex14 突變之 NSCLC，目前也已在台灣核准上市⁷。VISION 為一多中心、非隨機、開放性之第二期臨床試驗，納入 152 名帶有 METex14 突變或 MET-amp 之晚期或轉移性 NSCLC 病人，其檢體來源可為傳統組織切片或液體切片。試驗主要終點為 ORR，次要終點為 mDOR。有 69 位患者使用 Tepotinib 作為一線治療，其 ORR 為 43%(95%CI, 32-56%)，mDOR 為 10.8 個月 (95% CI, 6.9-NR)。另外 83 位先前接受過其他治療的患者，其 ORR 為 43% (95% CI, 33-55%)，mDOR 為 11.1 個月 (95% CI, 9.5-18.5)，這些結果在使用組織切片跟液態切片間之反應並無差異¹⁹。

VISION 試驗之後續分析發表於於 2021 的 ASCO 年會，發現試驗中 23 位有腦轉移的病人，其 ORR 為 47.8% (95% CI, 26.8-69.4)，mDOR 為 9.5 個月 (95% CI, 5.5-NE)，與整體族群之結果一致。且在 CT/MRI 確定的腦內病灶回溯性分析也顯示 tepotinib 是具有顱內活性的²⁰。

Tepotinib 的建議劑量為 450 毫克，每天一次與食物併服。藥物交互作用方面，須避免併用強效 CYP3A 抑制劑或誘導劑、強效 P-gp 抑制劑及特定治療區間窄之 P-gp 受質⁷。根據 VISION 試驗，Tepotinib 最常見的不良反應 (≥20%) 為週邊水腫、疲勞、噁心、腹瀉、腎功能上升、肌肉骨骼疼痛和呼吸困難等。另需注意 tepotinib 有可能引起間質性肺疾病和肝毒性¹⁹。

Savolitinib

Savolitinib 是目前還在臨床研究的 Ia 型口服 MET TKI，目前僅在中國上市。Savolitinib 在中國進行之二期研究 (NCT02897479)，納入 70 名帶有 METex14 突變的 PSC 或其他 NSCLC 患者，其中 57% 患有腺癌，36% 患有 PSC；在 17.6 個月的中位數觀察時間中，PSC 患者之 ORR 為 40.0% (95% CI: 21.1-61.3%)，與其他 NSCLC 患者的

44.4% (95% CI, 29.6-60.0%) 其療效並無太大差異。最常見的治療相關不良反應(≥ 20%) 是周邊水腫、噁心、AST/ALT 升高、嘔吐和低白蛋白血症²¹。

MET ex14 之臨床治療

除上述藥物之臨床試驗外，其他研究也證明了，METex14 NSCLC 患者在接受標靶治療時會有更好的治療結果。在一納入 87 位 METex14 NSCLC 患者的真實世界分析發現，接受 MET 抑制劑 36 位患者其中位數存活時間 (medium overall survival, mOS) 為 25.3 個月 (95% CI, 18.8-40.9)，而未接受 MET 抑制劑的 51 位患者僅有 10.9 個月 (95% CI, 7.4-16.9)²²。

另一項真實世界分析比較來自 GEOMETRY mono-1 中使用 capmatinib 作為一線治療的 METex14 患者，與真實世界使用其他抗腫瘤藥物 (化學治療或免疫治療) 作為一線治療晚期 METex14 NSCLC 患者。研究發現一線使用 capmatinib 的無進展生存期 (medium progression free survival, mPFS) 相較一線使用化療和/或免疫療法更長 (12.0 vs 6.2)²³。

MET 抑制劑所帶來的好處不僅限於新診斷的 METex14 NSCLC，在一回溯性研究發現，METex14 患者即使在接受了標準治療 (如化療、免疫療法) 後依然對 MET 抑制劑治療有反應²⁴。顯示對所有晚期或轉移性 NSCLC 患者進行分子檢測的必要性。

造成 MET TKIs 抗藥性之機轉

MET TKI 之抗藥性機轉可大致分為 MET 依賴性 (on-target resistance) 和出現補償性路徑 (off-target resistance) 兩類²⁵。臨床前研究發現，就算腫瘤對 Ia 型 (crizotinib) 和 Ib 型 (capmatinib, tepotinib, savolitinib) 出現 on-target 抗藥性，還是可能對 II 型 (cabozantinib, merestinib, glesatinib) TKI 有敏感性，反之亦然²⁶。基於這個研究結果，TKI 在出現後天抗藥性 (acquired resistance) 之突變時或許可轉換成另一類 MET TKI 繼續治療。抗藥性的 off-target 機轉則被發現與 EGFR、HER3 和 MAPK 傳遞鏈 (KRAS/BRAF) 之基因擴增或 KRAS 突變有關，這代表如出現 off-target 之抗藥機轉時，

可能可以考慮合併藥物治療²⁵。目前這些理論尚需要臨床研究支持，但如果在患者使用 MET TKI 出現疾病惡化時，可以考慮根據疾病惡化當時所檢測到的特定突變，選擇臨床上可用的其他 MET 抑製劑作為後續治療²⁶。

結語

MET 路徑的突變是 NSCLC 中的一個重要的驅動因子，且和 EGFR、ALK、ROS1 等常見突變少有共存現象，過去在沒有標靶藥物的時代是一個差的預後因子。目前針對 MET 突變的標靶藥物 tepotinib 及 capmetinib 主要著重在 MET exon 14 skipping 上，也在臨床試驗看到了不錯的成果，不論在一線或是二線後使用的 ORR 都可達到 40% 以上，對於腦轉移的患者也有相當療效，可以說為這群病人帶來了一線曙光。安全性方面，雖然耐受性良好，但周邊水腫是這類藥物最常見的不良反應之一，也導致降低劑量或中斷這些藥物的主要原因，需特別提醒病人注意。肺癌逐漸從傳統治療走向由分子檢測導向的精準醫療，如何辨認出適合用藥的族群，並將可能發生的副作用降到最少，才可以位患者帶來更好的療效及生活品質。

參考資料

1. Health Promotion Administration; Ministry of Health and Welfare. Taiwan. 2019 Cancer Registry Annual Report. Online: https://www.hpa.gov.tw/Pages/ashx/File.ashx?FilePath=~{ }/File/Attach/14913/File_17794.pdf Excite. 25 Jul 2022.
2. Luo YH, Chiu CH, Scott Kuo CH, et al. Lung Cancer in Republic of China. *J Thorac Oncol* 2021; 16: 519 – 527.
3. Yoda S, Dagogo-Jack I, Hata AN: Targeting oncogenic drivers in lung cancer: Recent progress, current challenges and future opportunities. *Pharmacol Ther* 2019; 193:20-30.
4. National Comprehensive Cancer Network: Non-small cell lung cancer (version 3.2022). Online: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf Excite. 25 Jul 2022.
5. Tong JH, Yeung SF, Chan AW, et al. MET Amplification and Exon 14 Splice Site Mutation Define Unique Molecular Subgroups of Non-Small Cell Lung Carcinoma with Poor Prognosis. *Clin Cancer Res*. 2016; 22:3048-3056.
6. Tarecta Prescribing Information. East Hanover, NJ, Novartis Pharmaceuticals Corporation, 2020.
7. Tepmetko Prescribing Information. Rockland, MA, EMD Serono, 2021.
8. Smyth EC, Sclafani F, Cunningham D. Emerging molecular targets in oncology: clinical potential of MET/hepatocyte growth-factor inhibitors. *Onco Targets Ther*. 2014; 7:1001-1014.
9. Reungwetwattana T, Ou SH. MET exon 14 deletion (METex14): finally, a frequent-enough actionable oncogenic driver mutation in non-small cell lung cancer to lead MET inhibitors out of "40 years of wilderness" and into a clear path of regulatory approval. *Transl Lung Cancer Res*. 2015; 4:820-824.
10. Salgia R, Sattler M, Scheele J, et al. The promise of selective MET inhibitors in non-small cell lung cancer with MET exon 14 skipping. *Cancer Treat Rev*. 2020; 87:102022.
11. Vuong HG, Ho ATN, Altibi AMA, et al. Clinicopathological implications of MET exon 14

- mutations in non-small cell lung cancer - A systematic review and meta-analysis. *Lung Cancer*. 2018; 123:76-82.
12. Awad MM, Leonardi GC, Kravets S, et al. Impact of MET inhibitors on survival among patients with non-small cell lung cancer harboring MET exon 14 mutations: a retrospective analysis. *Lung Cancer*. 2019; 133:96-102.
 13. Gherardi E, Birchmeier W, Birchmeier C, et al. Targeting MET in cancer: rationale and progress. *Nat Rev Cancer*. 2012; 12:89 – 103.
 14. Reungwetwattana T, Liang Y, Zhu V, et al. The race to target MET exon 14 skipping alterations in non-small cell lung cancer: The Why, the How, the Who, the Unknown, and the Inevitable. *Lung Cancer*. 2017; 103:27 – 37.
 15. Tanizaki J, Okamoto I, Okamoto K, et al. MET tyrosine kinase inhibitor crizotinib (PF-02341066) shows differential antitumor effects in non-small cell lung cancer according to MET alterations. *J Thorac Oncol*. 2011; 6:1624 – 1631.
 16. Drilon A, Clark JW, Weiss J, et al. Antitumor activity of crizotinib in lung cancers harboring a MET exon 14 alteration. *Nat Med*. 2020; 26:47-51.
 17. Wolf J, Seto T, Han JY, et al. Capmatinib in MET exon 14-mutated or MET-amplified non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2020; 383:944-957.
 18. Heist R, Seto T, Han JY, et al. Cmet-22. capmatinib (INC280) in met δ ex14-mutated advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): efficacy data from the phase 2 geometry mono-1 study. *Neuro-Oncology*. 2019; 21(Supplement_6):vi56.
 19. Paik PK, Felip E, Veillon R, et al. Tepotinib in non – small-cell lung cancer with MET exon 14 skipping mutations. *N Engl J Med*. 2020; 383:931-943.
 20. Patel JD, Le X, Veillon R, et al. Intracranial activity of tepotinib in patients (pts) with MET exon 14 (METex14) skipping NSCLC enrolled in VISION. *J Clin Oncol*. 2021; 39:15_suppl, 9084-9084.

21. Lu S, Fang J, Li X, et al. Phase II study of savolitinib in patients (pts) with pulmonary sarcomatoid carcinoma (PSC) and other types of non-small cell lung cancer (NSCLC) harboring MET exon 14 skipping mutations (METex14+). *J Clin Oncol.* 2020; 38:15_suppl, 9519.
22. Wolf J, Baik C, Heist RS, et al. Natural history, treatment (tx) patterns, and outcomes in MET dysregulated non-small cell lung cancer (NSCLC) patients (pts). *Eur J Cancer.* 2018; 103:S. E131-1.
23. Wolf J, Neal JW, Mansfield AS, et al. Comparison of clinical outcomes of patients with MET Δ ex14 NSCLC treated with first-line capmatinib in the GEOMETRY mono-1 study with those of a cohort of real-world patients. *Ann Oncol.* 2020; 31:4_suppl, S863.
24. McKenzie A, Fisher A, Correll M, et al. Clinical and genomic analysis of non-small cell lung cancer (NSCLC) patients with MET exon14 skipping (METex14) mutations and responses to anti-MET therapy. *J Clin Oncol.* 2020; 38:15_suppl, 9613.
25. Recondo G, Bahcall M, Spurr LF, et al. Molecular mechanisms of acquired resistance to MET tyrosine kinase inhibitors in patients with MET exon 14-mutant NSCLC. *Clin Cancer Res.* 2020; 26:2615-2625.
26. Fujino T, Kobayashi Y, Suda K, et al. Sensitivity and resistance of MET exon 14 mutations in lung cancer to eight MET tyrosine kinase inhibitors in vitro. *J Thorac Oncol.* 2019; 14:1753-1765.