

Everolimus (Afinitor) 用於晚期腎細胞癌之療效探討

郭文瑩 黃美智

腎細胞癌 (Renal Cell Carcinoma, RCC) 為腎臟最常見的惡性腫瘤，源發於腎臟內近端腎小管表皮，依組織學分類約 80% 屬亮細胞癌 (Clear cell renal cell carcinoma)，其餘為乳突狀細胞癌 (Papillary renal cell carcinoma) 或嫌色細胞癌 (Chromophobe renal cell carcinoma) [1]。在流行病學方面，美國癌症協會 (The American Cancer Society) 預計 2015 年有 61,560 個新案例發生 (其中男性占 38,270 例，女性占 23,290 例，男女比約 1.6 比 1)，將有 14,080 人死於腎細胞癌，初診斷罹病的平均年齡為 64 歲 [2]；在台灣，歷年來腎臟癌死因約占全部癌症死因的第 17-19 位，而根據國民健康局 2015 年發表的民國 101 年癌症登記年報統計，腎細胞癌的發生率及死亡率分別為男性排名第 14 位及女性排名第 17 位，初診斷罹病之年齡中位數則分別落在 61 歲及 63 歲，男性發病率高於女性 [3]。早期的腎細胞癌侷限於腎臟，若在 stage 1 的患者採取適當治療後有高達 81% 的五年存活率，但若癌細胞進一步侵襲到周邊血管或淋巴結，則五年存活率降至 53%，若有轉移的情形則存活率僅剩 8% [2]，由此可見早期發現並進行處置是非常重要的，但不幸的是腎細胞癌初期並無明顯症狀，因此當病人出現血尿、腹部腫塊或

側腹痛等情形時，通常已是癌症末期 [4]。

在臨床專家們多年來的努力下，晚期腎細胞癌的治療已有許多突破性的發展，由 National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 治療指引提出具高度臨床證據 (category 1) 的療程包含 sunitinib、temsirolimus、bevacizumab 併用 interferon-alfa、高劑量之 interleukin 2 和 sorafenib，其中 sunitinib (商品名 Sutent® 紓癌特) 及 sorafenib (商品名 Nexavar® 蕾莎瓦) 皆屬多重標靶口服藥物，藉抑制多重酪胺酸激酶 (tyrosine kinase) 來抑制癌細胞血管增生及細胞增殖而達到抗腫瘤的效果，其療效已經多數臨床研究證實而成為第一線治療藥物。然而由 Motzer 等人在 2007 年發表的研究顯示，以 sunitinib 作為一線療法雖具有良好的無惡化存活期 (progression-free survival, PFS) 及安全性，但多數患者約在一年後即須改以二線療法治療 [5]，因此為延續病人的生命及生活品質，替代藥物的研究仍為後續發展的重點。但以現今發表的研究結果來看，NCCN 建議具較高度臨床證據的二線標靶治療藥物僅有 everolimus 及 axitinib，而本次將以 everolimus 對晚期腎細胞癌的療效進行案

Everolimus 商品名為 Afinitor®，它是一種抑制 mTOR 分子 (mammalian target of rapamycin, 哺乳類雷帕霉素靶蛋白) 的口服標靶藥物, mTOR 位於癌細胞中 PI3K-Akt 訊息傳遞路徑的下游, 這個路徑會接受到生長、繁殖、營養、能量、或氧氣缺乏的訊息, 進一步活化 mTOR, 而造成癌細胞的生長、繁殖^[6], everolimus 除了抑制 mTOR 外, 還可抑制氧誘導因子 (如 HIF-1 轉錄因子) 及降低血管內皮生長因子 (vascular endothelial growth factor, 簡稱: VEGF) 表現^[7], 因此可抑制腫瘤細胞血管新生、細胞增殖及新陳代謝, 藉此達到延緩癌細胞生長和擴散的目的。Everolimus 已通過衛生福利部核准的適應症有: (1) 合併 exemestane 適用於治療荷爾蒙接受體陽性、HER2 受體陰性且之前使用 letrozole 或 anastrozole 復發或惡化之停經後晚期乳癌患者, (2) 進展性, 無法切除或轉移性分化良好或中度分化 (well-differentiated or moderately-differentiated) 之胰臟神經內分泌腫瘤成人病患。而在後續針對晚期腎細胞癌的多項研究結果佐證下, 其治療效果於 2009 年 3 月 30 日獲美國食品藥物管理署 (U.S. Food and Drug Administration) 核准新適應症「以 sunitinib 或 sorafenib 治療失敗之晚期腎細胞癌病患」^[8], 在 2010 年 4 月亦獲衛福部核准, 健保則於 100 年 2 月 1 日加它納入給付, 作為晚期腎細胞癌的第二線標靶藥物^[9]。

至於 everolimus 的治療效果我們可見於 RECORD-1 (Renal Cell cancer treatment

with Oral RAD001 given Daily) 試驗。這是一個第三期多國多中心、隨機分配的雙盲安慰劑控制試驗, 主要研究對象為使用 sunitinib 或 sorafenib 無效且停用 6 個月的亮細胞型晚期腎細胞癌患者, 觀察其使用 everolimus 組和安慰劑組的 PFS 及安全性。試驗共 416 位受試者參與, 其中 277 位每日口服使用 10 毫克 everolimus, 139 位使用相對應的安慰劑。實驗結果顯示 everolimus 組療程的中位數為 141 天 (範圍為 19 至 451 天), 安慰劑組療程中位數則為 60 天 (範圍為 21 至 195 天); PFS 中位數在 everolimus 組為 4.9 個月顯著高於安慰劑組的 1.9 個月; 而在安全性部分, 使用 everolimus 造成的不良反應常見的有口炎、感染、乏力、疲憊等, 而屬嚴重不良反應 (grade 3 or 4) 的有感染 (10%)、呼吸困難 (7%) 及疲憊 (5%), 其中 grade 3 非感染性肺炎發生於 10 個受試者 (4%), 學者認為這為 rapamycin 衍生物的典型反應之一, 呼籲醫師為了病人安全在療程中要特別監控其相關毒性。總結來說, everolimus 用於 sunitinib 或 sorafenib 無效之晚期腎細胞癌病人的療效及安全性是可被試驗結果證實的^[10]。

至於 everolimus 是否可作為一線治療藥物? Motzer 等人即針對此問題設計了一個多中心、隨機分配的開放性第二期交叉試驗: 受試者以一比一的方式先分別使用 everolimus (每日口服 10 毫克) 及 sunitinib (每日口服 50 毫克持續四週, 後停藥休息兩週), 持續觀察直到疾病惡

化或因藥物毒性等因素而停止服藥時，改以另一組試驗藥物繼續治療，欲藉此證實everolimus的療效不劣於一線藥物sunitinib。共471人參與試驗，實驗結果顯示一線使用everolimus治療的PFS中位數低於一線使用sunitinib組（7.9個月比10.7個月）；而整體PFS中位數方面，先使用everolimus後使用sunitinib組也較先使用sunitinib後使用everolimus組差（21.1個月比25.8個月），故無法支持everolimus作為一線藥物使用的假說^[11]。

至於everolimus與同為NCCN建議口服標靶藥物axitinib相比療效是否有差異，Sherman等人的研究認為兩者間的PFS中位數相似，統計結果亦顯示療效相當，因此建議若對everolimus的毒性無法忍受時可改以axitinib治療，反之亦然。然而此研究結果為將RECORD-1試驗（以everolimus作為試驗藥物）^[10]和AXIS試驗（以axitinib作為試驗藥物）^[12]的數據經條件排除人口差異後，再調整權重比例間接比較其相對有效性，並非直接採齊頭式比較，故作者呼籲此結果僅做為臨床決策上的參考，兩者間確實的療效差異仍需仰賴其他設計較完善的試驗結果證實^[13]。

目前除了上述的口服標靶藥物之外，仍有許多投入晚期腎細胞癌研究的新藥與everolimus的療效進行比較。Cabozantinib為一針對VEGF、MET及AXL因子的口服小分子酪氨酸酶抑制劑，已於2012年11月取得美國FDA核准用於甲狀腺髓樣癌（metastatic medullary thyroid cancer，MTC

）的治療上，而有學者認為其作用機制可運用於晚期腎細胞癌的治療上，故將其投入研究。2015年發表於the New England Journal of Medicine（NEJM）的METEOR試驗共收納658位經VEGFR標靶治療失敗的受試者，分別使用cabozantinib每日60毫克及everolimus每日10毫克，結果顯示使用cabozantinib治療的PFS中位數顯著高於everolimus治療組（7.4個月比3.8個月）。在安全性方面，使用cabozantinib發生grade 3或4不良事件的比例高於everolimus治療組（分別為68%和58%），而使用cabozantinib組最常發生的副作用為高血壓（15%）及腹瀉（11%），使用everolimus組則最常發生貧血（16%）和疲勞（7%）；其中因不良反應而需調降劑量的比例cabozantinib遠高於everolimus（60%比25%），但因不良反應退出試驗的比例cabozantinib為9%，而everolimus則為10%。由上述結果來看，cabozantinib對於晚期腎細胞癌的療效是優於everolimus的，但多數病人在療程中會因不良反應而調降使用劑量。目前cabozantinib的研發廠商已向美國FDA提出晚期腎細胞癌新適應症的申請，期望提供患者更多元的治療選擇^[14]。

而另一用於晚期腎細胞癌療效研究的藥物為nivolumab，nivolumab為選擇性程序性細胞死亡受體1（programmed death 1，PD1）免疫檢查哨抑制抗體（programmed death 1 immune checkpoint inhibitor antibody），其作用機制與免疫

反應機制有關：免疫反應經外界刺激後會活化，而PD-1為T細胞上內建的檢查哨，若被啟動後則會抑制免疫反應，使T細胞死亡來防止免疫系統的過度活化；然而PD-1的配體PDL-1及PDL-2也表現在腫瘤細胞上，因此若抑制此PD-1路線則可避免腫瘤細胞躲避免疫反應，使T細胞能順利攻擊腫瘤細胞，目前此機制已被運用於治療黑色素瘤等多種癌症研究上。CheckMate 025為一個針對晚期腎細胞癌病人的第三期隨機分配臨床試驗，共收納了821位受試者，採一比一方式分別使用everolimus每日口服10毫克及nivolumab每二週一次靜脈輸注60分鐘給予，劑量為依體重每公斤3毫克。實驗結果顯示使用nivolumab治療的組別在整體存活期（overall survival）分析數據上較everolimus組佳（25.0個月比19.6個月）。而nivolumab和everolimus在死亡的風險比（hazard ratio）為0.73（98.5% CI, 0.57 to 0.93; P=0.002），表示使用nivolumab治療較everolimus下降27%的死亡風險。安全性

部分，nivolumab組發生grade3以上不良反應的機率為19%，最常發生的為疲憊（2%）；而everolimus組則為37%，最常發生的事貧血（8%）。由此研究可見nivolumab在整體存活期及安全性方面皆優於everolimus^[15]。

由上述文獻回顧，everolimus用於治療晚期腎細胞癌的療效已有具高度臨床意義的研究結果證實，但多數學者仍建議作為一線治療失敗的替代藥物使用。而與axitinib相比，由於兩者間無顯著療效差異，故在選擇上可以醫療花費及安全性兩方面做考量，在醫療花費方面目前僅有everolimus有健保給付較具優勢，安全性方面兩種藥物的上市時間尚短，仍需後續上市後監測來評估是否有潛在風險。至於新藥cabozantinib和nivolumab雖有大型研究證實其療效優於everolimus，但目前兩者皆未在台灣取得核准，故總結來說，everolimus的療效及安全性是可被信任的，在台灣仍是二線口服標靶治療的重要選擇。

參考資料

1. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Kidney Cancer. V.2.2016. 2015; Available from: <http://www.nccn.org/>.
2. Society, A.C. Kidney Cancer (Adult) - Renal Cell Carcinoma 11/23/2015 Available from: <http://www.cancer.org/acs/groups/cid/documents/webcontent/003107-pdf.pdf>.
3. 衛生福利部國民健康署, 中華民國101年癌症登記年報. FEBRUARY 2015.
4. Ya-Fen Shih, et al., Molecularly Targeted Therapy for the Treatment of Renal Cell Carcinoma THE JOURNAL OF TAIWAN PHARMACY 2013. 29(4): p. 44-49.
5. Robert J. Motzer, et al., Sunitinib versus Interferon Alfa in Metastatic Renal-Cell Carcinoma. N Engl J Med 2007. 356: p. 115-124.
6. 台灣癌症防治網. Available from: <http://cisc.twbbs.org/lifetype/index.php?op=ViewArticle&articleId=3094&blogId=1>.
7. 衛生福利部食品藥物管理屬, 癌伏妥仿單.
8. Administration, U.S.F.a.D., Everolimus (Accelerated Approval).
9. 衛生福利部. 晚期腎細胞癌新藥everolimus列入健保給付. Available from: <http://www.nhi.gov.tw/>.
10. Motzer, R.J., et al., Phase 3 trial of everolimus for metastatic renal cell carcinoma : final results and analysis of prognostic factors. Cancer, 2010. 116(18): p. 4256-65.
11. Motzer, R.J., et al., Phase II randomized trial comparing sequential first-line everolimus and second-line sunitinib versus first-line sunitinib and second-line everolimus in patients with metastatic renal cell carcinoma. J Clin Oncol, 2014. 32(25): p. 2765-72.
12. Rini, B.I., Escudier, B., Tomczak, P. et al., Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): a randomised phase 3 trial. Lancet., 2011. 378: p. 1931-1939.
13. Sherman, S., et al., An Indirect Comparison of Everolimus Versus Axitinib in US Patients With Advanced Renal Cell Carcinoma in Whom Prior Sunitinib Therapy Failed. Clin Ther, 2015.
14. Choueiri, T.K., et al., Cabozantinib versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. New England Journal of Medicine, 2015. 373(19): p. 1814-1823.
15. Motzer, R.J., et al., Nivolumab versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. N Engl J Med, 2015. 373(19): p. 1803-13.