

乳癌新藥介紹 Palbociclib (Ibrance®)

李孟珊 吳奕璋

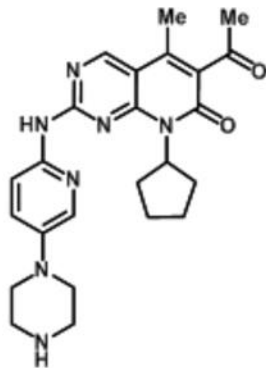
一、前言

據世界衛生組織統計，每年約有一百三十八萬新發乳癌、四十五萬八千例因乳癌而死亡，不論是發達國家或發展中國家，乳癌都是全球婦女最常見的癌症。我國衛福部最新資料也公佈民國104年的十大死因，最高死亡人數仍以「惡性腫瘤」為首，而其中「乳癌」位居第四，僅次於肺癌、肝癌與腸癌。大多數乳癌死亡（269,000例）發生在低收入和中等收入國家，主要是缺乏「早期發現疾病」的意識與當地衛生服務普遍困難有關，以至於晚期診斷、死亡率高。世衛組織為了能全面控制乳癌，已將「早期發現策略」與「早期體/病徵的認識」列入國家癌症控制計劃的一部分。

治療方面，美國癌症協會（NCCN）乳癌治療指引中概可分為四種方式：手術切除、放射治療、化學標靶治療與荷爾蒙

治療。因為荷爾蒙治療在乳癌的治療選擇上，一直有舉足輕重的角色（幾乎都會結合使用到，更是是晚期乳癌治療的基石），且所有的乳癌病患中，約有60%~70%的病患，乳癌細胞上的荷爾蒙接受體呈現陽性，即為「ER+/HER2-」，代表這些病患屬於「適用荷爾蒙治療」的族群。而就早期乳癌而言，使用荷爾蒙治療可以減少約30%的復發率及死亡率，本篇主要介紹的是今年二月由美國食品藥物管理局通過的 Palbociclib（Ibrance® 膠囊 Pfizer Inc. 惠氏藥廠研製製造）在與法洛德注射液 fulvestrant（Faslodex）或 復乳納 letrozole 合併用於治療激素受體（ER）陽性、人類表皮生長因子受體 2（HER2）陰性之晚期或轉移性乳癌。

二、適應症與作用機轉



該藥品的分子式為 $C_{24}H_{29}N_7O_2$ ，為黃橘色粉末。適應症：與 fulvestrant 或 letrozole 合併用於治療激素受體（ER）陽性、人類表皮生長因子受體 2（HER2）陰性之晚期或轉移性乳癌。

就已轉移的乳癌病患而言，第一線荷爾蒙治療的反應率一般估計，不論是停經前、停經後均可使用的泰莫西芬

(Tamoxifen 諾瓦士得)，或是停經後使用的芳香環醇抑制劑（安美達錠 Anastrozole），反應率大約是 30%；另外有 30% 的病患可以維持疾病的穩定，但其實仍有 40% 左右的病患，雖然他們的乳癌細胞的荷爾蒙接受體呈現陽性，可是對荷爾蒙治療的效果反應卻並不好（抗藥性的問題）。另一方面，荷爾蒙治療所使用的抗荷爾蒙藥物效果會隨著使用時機延遲急遽下降，也就是說，愈晚使用，效果愈不好：第一線的抗荷爾蒙藥物的反應率大約 30%，一般藥物持續有效的時間、疾病無惡化存活期（PFS）大約為 9~12 個月；可是第二線的抗荷爾蒙治療，反應率則低至不到 10%，疾病無惡化期只剩 3~4 個月。

要能改善目前反應率的狀況，除了抗荷爾蒙藥物本身的研發改良外，就是要針對產生抗藥性的原因去提出新的對策。過去已有部分解決這個問題的方式；一是在荷爾蒙接受體陽性，但 HER2 也陽性的病患，在使用抗荷爾蒙藥物治療時，同時加上抗 HER2 的藥物，如賀癌平（Trastuzumab，Herceptin）或泰嘉錠（Lapatinib，Tykerb）等。第二個例子則

是加上 mTOR 抑制劑，合併抗荷爾蒙藥物，即可增加其療效（對於使用荷爾蒙治療藥物並已經出現抗藥性的乳癌病人，使用合併 mTOR 抑制劑及芳香化酶抑制劑治療的無進展存活期為 10.6 個月，單獨使用芳香化酶抑制劑治療的則為 4.1 個月）。而最新的進展，則是本篇所要提的週期素激酶 4 / 6 型抑制劑，第一個通過美國 FDA 的藥物即是 Palbociclib（Ibrance®）。

藥物機轉來說，Palbociclib 是一個小分子的第 4 及第 6 型細胞週期蛋白依賴性激酶（CDK）抑制劑，CDK 4 與 CDK 6 過去已證實是體內促進腫瘤細胞生長及擴散的關鍵之一。當癌細胞接受到女性體內所分泌的荷爾蒙刺激時，細胞分裂週期則會被促進而啟動，進一步癌細胞分裂，從 G1 變成 S 期。治療上，（抗）荷爾蒙治療藥物合併 CDK 4 / 6 型抑制劑是常見的搭配，以抑制乳癌細胞生長的作用。在最初的細胞株實驗中，也證實了此類週期素激酶 4 / 6 型抑制劑作用只有在荷爾蒙接受體陽性的乳癌細胞株有明顯的抑制效果

三、臨床研究

在臨床的人體試驗上使用 Palbociclib 第一個發表的荷爾蒙治療第一線隨機分配第二期人體臨床實驗試驗（PALOMA-1: Palbociclib: Ongoing Trials in the Management of Breast Cancer -1），以乳癌細胞對雌激素呈現陽性反應（ER+）與人類表皮生長因子受體 2（HER2）兩種

類型導致乳癌的 165 位女性罹癌患者為對象，對照組則使用傳統的停經後荷爾蒙治療的第一線用藥復乳納（Letrozole，Femara）；而試驗組則使用復乳納合併 palbociclib，結果顯示，反應率 26% 比 34%，腫瘤縮小與病穩穩定 6 個月以上（臨床效益）的比率為 44% 比 70%，疾病

無惡化存活期（PFS）則是10.2個月比20.2個月，相較延長了約兩倍時間，結論是使用復乳納合併Palbociclib的試驗組均遠優於對照組。整體的存活期則是33.3個月比上37.5個月。也因為如此優異的表現，美國FDA於2015年2月搶先通過了Palbociclib在轉移性乳癌的使用，今年六月第三期臨床試驗（PALOMA-2）發表在New

England Journal of Medicine 的全球性、多中心、隨機、雙盲、安慰劑對照的大型臨床試驗，為針對第二線以後的荷爾蒙治療，對照組Fulvestrant（Faslodex）注射，而試驗組則合併palbociclib，發現反應率是6.3%比10.4%，臨床效益比率是19%比34%，PSF則是3.8個月比上9.2個月。

四、用法用量

每天 125毫克，連續使用 21 天後休息 7 天，與飯併服。搭配的 Letrozole 則建議每天劑量 2.5毫克，持續 28 天（其餘調整細節參考 Letrozole 仿單）。若搭配的是 Fulvestrant，則在第 1、15、29 天使用 500mg。停經前婦女應比照治療指引，合併使用 luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH) agonists。

劑量調整：起始為125毫克/天，每次療程與前二個療程的第14天均應測全血球，並參照 CTCAE（Common Terminology Criteria for Adverse Events）分類調整劑量：

如果服用第一天血液毒性發生且大於 Grade 3，則停藥至 Grade 2 以下後再始用，服用藥物期中若發生不良反應，劑量可降至 100毫克，第三劑可降至 75毫克，或停藥一次，下次始用藥物從低劑量開始。若有合併強 CYP3A 抑制劑，則建議停用該藥或將 Palbociclib 降為 75毫克/天，輕度肝功能與中輕度腎功能不需調整，重度腎功能目前研究資料不足。目前有 125毫克/ 100毫克/ 75毫克，三種劑量的膠囊。

五、副作用

因為 Palbociclib 是細胞分裂週期的抑制劑，因此對於正常人體內即快速分裂的血球細胞會有明顯的抑制作用，所以最明顯的副作用即是白血球低下（62 - 83%）

及貧血，肺栓塞（1 - 5%），疲倦、頭痛等副作用則十分輕微，故病患應定期密切追蹤血球指數。

六、懷孕與哺乳

動物實驗顯示有致畸胎風險，婦女應避免，且至少停藥三週後再計劃懷孕，若

病患為男性，則應停藥三個月。如需哺乳應至少停藥三周。

七、警語與注意事項

藥品室溫儲存，整粒吞服。使用藥物應定期監測血球，若發燒則應立即回診，若忘服藥，不可一次服用兩顆。本藥屬於

新藥監測期，有任何不適請立即與醫療人員聯絡。

八、結論

Palbociclib 是一個非常有潛力的輔助荷爾蒙治療新型藥物，未來併用芳香環酶抑制劑（安美達錠 anastrozole）或 Fulvestrant 加強其療效值得讓人期待，但

目前此藥還未在台灣上市，在美國一個月的療程總藥價是一萬美金，折合約30萬台幣，繼C型肝炎新藥之後，在台灣的藥價議題也值得大家關注。

九、參考資料

1. Palbociclib and Letrozole in Advanced Breast Cancer (N Engl J Med 375:1925 - 1936 | November 17, 2016)
2. Palbociclib in Hormone-Receptor-Positive Advanced Breast Cancer (N Engl J Med 2015; 373:209-219 July 16, 2015)
3. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Breast Cancer
4. <http://www.fda.gov/Drugs/InformationOnDrugs/ApprovedDrugs/ucm487080.htm>
5. <http://labeling.pfizer.com/ShowLabeling.aspx?id=2191#section-1>
6. 藥品仿單