

新光藥訊

乳癌荷爾蒙治療的新突破 Palbociclib (Ibrance®)

簡芳姿 柯榮川

一. 前言

乳癌是女性常見的疾病。根據衛福部國健署103年統計資料，乳癌在女性癌症發生率位居首位，死亡率位居四位。45-69歲是乳癌發病的高峰期，疾病早期沒有明顯的症狀，大約有83%的乳癌患者是透過篩檢發現。雖然早期發現的個案治療率高達9成，但由於文化或心理因素，乳癌篩檢率仍然偏低，僅近4成。因此往往錯失黃金治療良機。

乳癌是個複雜的疾病，在診斷治療上，除了依照傳統的影像學與病理組織學分期與分類外，隨著科技的進步，目前更著重以分子生物學的角度，就乳癌細胞的荷爾蒙接受體 (estrogen receptor, ER; progesterone receptor, PR)，人類上皮細胞成長因子2 (human epidermal growth

106年2月 第145期

本院ADR通報專線
#2165 或 線上通報

<http://www.skh.org.tw/pharmacy>

任何醫療人員發現懷疑因藥物引起的不良反應時，請即通報本院ADR小組。

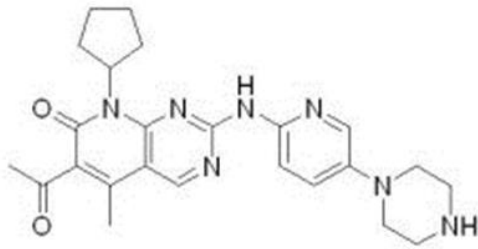
factor 2，HER2 或稱 HER2/neu) 的受體表現狀況，來區分乳癌的類型及做為治療策略的依據和預後的考量因素。

管腔細胞A型 (luminal A)： ER、PR+，HER2- 及管腔細胞B型 (luminal B)：ER、PR+，HER2 +/-，為荷爾蒙接受體陽性的類型，其病患人數最多，約佔60~70%，也是預後較佳的族群。在目前的治療策略上，針對此類局部惡化及轉移性的ER+/HER2- 乳癌患者，賀爾蒙療法是主要的選擇。即便如此，最後還是會因為抗藥性的產生而惡化。因此積極發展新的藥物及治療策略是當務之急。

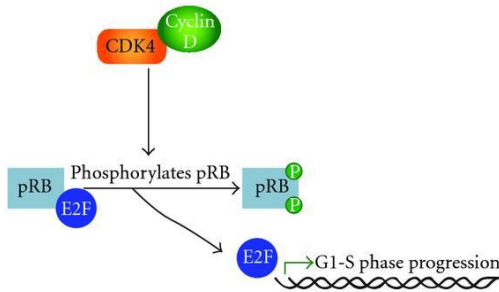
2015年2月3日，Pfizer藥廠研發針對細胞週期素依賴性激酶CDK 4/6的口服選擇性抑制劑，Palbociclib (Ibrance®)，獲得U.S. FDA認可為突破性藥物，以優先審查加速核准上市。

本期要目

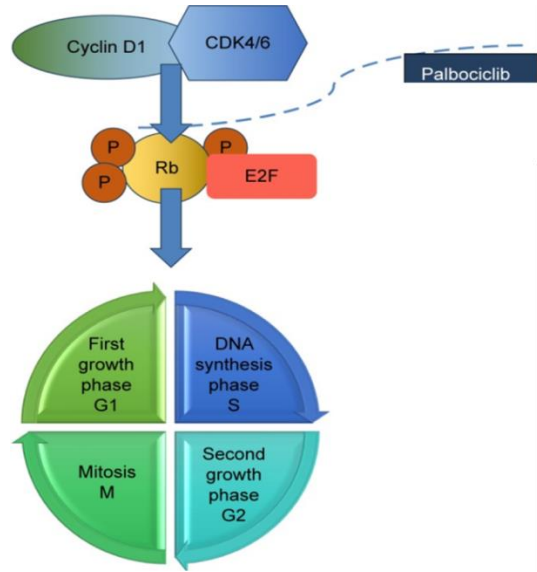
乳癌荷爾蒙治療的新突破Palbociclib (Ibrance®).....簡芳姿藥師 P1
新藥介紹：安可坦Xtandi (Enzalutamide®).....李孟珊藥師 P6
新光吳火獅紀念醫院105年12月、106年1月藥品異動總覽.....編輯室 P12
藥物不良反應相關公告.....編輯室 P13



圖一：Palbociclib化學結構



圖二：CDK4作用機轉



圖三：CDK4/CDK6抑制劑作用機轉

二. 藥理機轉 [2][3]

細胞週期的進程中，存在關鍵的兩種蛋白質，週期素 (Cyclin) 和週期素依賴激酶 (cyclin dependent kinase, CDK)，在細胞分裂中扮演重要的角色。當細胞收到分裂訊號時，細胞內cyclin的表現量就會增加與CDK結合形成具有活性的複合物，其複合體酵素的活性驅動細胞週期的進行，隨著細胞週期不同的階段，cyclin表現的種類也會不同，而與乳癌病理較有強烈關係的是Cyclin D-CKD4/CDK6，主要是調控細胞週期G1/S的階段。

對於賀爾蒙受體陽性的乳癌病患，當致癌訊號持續產生，細胞會增加cyclin D的表達及活化CDK4/6，因此導致乳癌細胞的增生。因為新合成的cyclin D與CDK4/6形成活化的複合物，促發視網膜母細胞瘤蛋白 (Retinoblastoma protein, pRb) 磷酸化，

而使得E2轉錄因子 (the transcription factor E2, E2F) 與pRb脫離，而被釋放到細胞核中，讓E2F與DNA結合，增加合成相關的基因表現，使細胞週期進入S期。

Palbociclib 是口服的CDK4/6 抑制劑，在體外試驗中具有高度的CDK4/6的選擇性，主要是藉由pRb去磷酸化，減少轉錄因子E2 (E2F) 倚賴性基因的表達，進而終止細胞週期從G1進入S期，來達到抑制細胞增生的作用。

研究文獻中記載，ER+/HER2- 病患族群對於palbociclib 的抑制作用是最具敏感性，但對於其他非管腔 (nonluminal)，即HER2過度表達和三陰性病患族群，則有較大的抗藥性，且對於沒有pRb的細胞是不具活性。

三. 臨床療效^{[2][3]}

2015年美國FDA是根據PALOMA 1 臨床試驗快速核准的第一個CDK4/6 inhibitor。PALOMA 1 是隨機、多中心、開放式 (open label) 的第一/二階段人體臨床實驗的研究，收納165名停經後、雌激素受體呈現陽性反應 (HR+) 且HER 2基因陰性 (HER2-)，或局部復發不能手術且未接受過任何全身性治療的晚期癌症乳癌女性病患。1:1隨機分成etrozole合併palbociclib (每天服用2.5mg etrozole，併用palbociclib 125mg 連續服用21天後，停用7天的療程) 及對照組單一etrozole 治療(etrozole 2.5mg/天)。研究結果顯示，中位數無惡化存活期 (median PFS) 在合併palbociclib與對照組etrozole 分別是20.2 及 10.2個月，幾乎增加了一倍，HR 0.448，95% CI 0.319-0.748，p=0.0004，具有明顯的臨床效益。

隔年2016年，FDA 根據PALOMA-3 的臨床試驗結果，增加palbociclib合併fulvestrant治療的適應症，擴大palbociclib的治療族群。PALOMA-3是第三階段臨床試驗，雙盲，收納521位HR+/HER2-之前接受荷爾蒙治療復發或病況惡化的晚期乳癌病患。2:1 隨機分為fulvestrant併用palbociclib(125mg/day，21天後，停用7天的療程，合併每14天肌肉注射fulvestrant 500mg三劑之後，每28天打一劑)及對照組fulvestrant 合併安慰劑。與PALOMA 1不同的是，停經前後的病患都有收錄且接受goserelin治療。研究結果也顯示合併palbociclib其PFS與對照組分別是9.5與4.6個月，hazard ratio 0.46，95% CI 0.36–0.59，P<0.0001，具有顯著的臨床治療意義。

四. 適應症^[4]

美國FDA 目前核准palbociclib的適應症有：

1. 與letrozole合併用於停經後，ER+ / HER2- 晚期乳癌的第一線治療藥物。

2. 與fulvestrant併用於治療ER+/HER2-的晚期或或轉移性乳癌且接受荷爾蒙療法後疾病再次惡化的病患。

五. 劑量用法^{[4][5]}

1. 與letrozole 併用：與食物併服，palbociclib 125mg/天，連續服用21天後，停用7天，每28為一個療程，併服etrozole 2.5mg/天。
2. 與fulvestrant 併用：與食物併服，palbociclib 125mg/天，21天後，停用7

- 天，合併每14天肌肉注射fulvestrant 500mg 三劑之後，每月打一劑。若是停經前病患，則須再合併LHRH agonist (eg. goserelin) 治療。
3. 老人劑量：比照成人。

4. 肝功能不良：輕度 (total bilirubin \leq ULN and AST $>$ ULN or total bilirubin $>$ 1 to 1.5 times ULN and any AST)：不須調整劑量 (Canadian labeling)。中重度者 (total bilirubin $>$ 1.5 times ULN and any AST)：沒有相關研究資料。
5. 腎功能不良：CrCl 30 to $<$ 90 mL/min：沒有調整的必要 (Canadian labeling)。
CrCl $<$ 30 mL/minute：沒有相關研究。
6. 若因副作用或藥物毒性需要減量者，則建議第一次減到 100mg，若仍需要繼續減量則減到 75mg，劑量若降低於 75mg 則建議停用。

六. 交互作用^[4]

palbociclib 主要透過肝臟 CYP3A4 及代謝，藥品本身也是弱的 CYP3A4 抑制劑。

應避免與強烈的 CYP3A4 抑制劑併用，如 azole antifungals、clarithromycin、nefazodone、protease inhibitors、telithromycin、verapamil 或葡萄柚汁。如果不可避免需要併用強的 CYP3A4 抑制劑，則須將 Ibrance[®] 劑量降低至 75mg / 天。如果強的 CYP3A4 抑制劑停止使用，則在抑制劑 3-5 個半衰期後，須將 Ibrance[®] 劑量增加

至抑制劑開始前的使用劑量。

若與免疫抑制劑併用可能增加免疫抑制劑的副作用，須避免或密切監控。

Palbociclib 與非活性疫苗併用可能降低疫苗的作用，需在使用 Palbociclib 前 2 周完成接種。若需在治療期間接種非活性疫苗，則在停用 Palbociclib 後至少 3 月需再接種。而與活性減毒疫苗併用，會增加疫苗的毒性，須避免於 Palbociclib 停用 3 個月內接種。

七. 副作用^{[4][5]}

常見嚴重副作用有嗜中性白血球減少 (75% - 83%；grade 3：48% - 55%；grade 4：6% - 11%) 及白細胞減少症，貧血，淋巴細胞減少，血小板減少症，中性粒細胞減少性發熱和中性粒細胞減少性膿毒症。因此建議在每個週期開始前及前 2 個週期的第 14 天監測血細胞計數，當發生 3 或 4 級

中性粒細胞減少時，需要中斷，減少或延遲劑量。感染 (47- 55%) 及肺栓塞 (4- 5%) 也要注意監控臨床症狀。另外，常見輕微副作用 ($>$ 10%) 有疲倦、掉髮、頭痛、紅疹、食慾降低、腹瀉、噁心、嘔吐、口腔炎、周邊神經病變、上呼吸道感染等

八. 懷孕及哺乳^[4]

根據動物實驗結果，懷孕期間使用 palbociclib，可能造成胎兒損傷。因此在治療期間和服用最後一劑後至少3週要避

避。男伴也應該在治療期間或最後一次給藥後至少3個月須要有效避孕。動物研究指出 palbociclib 可能影響男性生育力。

九. 藥物動力學^[4]

與高脂或高熱量食物併用可增加藥物的吸收。服用6至12小時可達最高血中濃度。平均絕對生物利用率為46%。血漿蛋白結合率為85%。主要經CYP3A氧化及

轉移酶SULT2A1U的途徑由肝臟代謝。藥物大部分以代謝物型態排除，其中74%經由糞便，18%由尿液。半衰期為29小時左右。

十. 結論

失控的cyclin D-CDK4/6-Rb 路徑導致 ER+乳癌惡化，卻也提供了標靶治療的新契機。Palbociclib 合併 letrozole 或 fulvestant 相對於單一荷爾蒙治療在ER+/HER2 - 停經後晚期女性乳癌，明顯地延長了PFS (letrozole 20.2m vs 10.2m ; fulvestat 9.5 m vs 4.6m)。雖然palbociclib

在台灣尚未核准上市，但以 palbociclib 在國外驚人的銷售成績，以及觀察尚在臨床試驗階段的同類藥物，ribociclib、abemaciclib 急起直追的態勢看來，荷爾蒙療法合併CDK4/6 抑制劑，在ER+乳癌病患的治療已是未來的新趨勢。

十一. 參考資料

1. 衛福部國民健康署
2. Impact of palbociclib combinations on treatment of advanced estrogen receptor-positive/human epidermal growth factor 2-negative breast cancer/ Onco Targets Ther. 2016; 9: 6119–6125.
3. Fulvestrant plus palbociclib versus fulvestrant plus placebo for treatment of hormone-receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer that progressed on previous endocrine therapy (PALOMA-3): final analysis of the multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial/The lancet oncology
4. lexicomp
5. <http://medlibrary.org/lib/rx/meds/ibrance-2/>