

腎細胞癌治療新藥：Temsirolimus

胡敏秀 柯榮川

一、前言

腎細胞癌(Renal cell carcinoma)的盛行率雖不高，約佔所有癌症 2-3%，但由於早期無明顯症狀，亦缺乏有效的篩檢方法，因此約 25% 以上的病患在診斷時，已屬晚期或出現遠端轉移。腎細胞癌的治療，對於早期或仍局限在腎臟周圍的腎細胞腫瘤，以手術切除腫瘤病灶，適當保留部分腎臟為主要的治療方式，但手術後仍有復發可能性。晚期或轉移的腎細胞癌預後並不佳，晚期或轉移的治療方式，早期以 interleukin-2 及 interferon- α 的免疫療法為主，但約 10-20% 病患具療效反應，且副作用毒性較大，若對免疫療法無療效反應的病患，並無其他有效療法，因此對於晚期或轉移的腎細胞癌治療一直被認為是困難的，直至近年標

靶藥物陸續被研發問世，讓腎細胞癌治療出現新希望。

目前 FDA 已核准用於治療晚期腎細胞癌的標靶治療藥物有 sunitinib、sorafenib 及 temsirolimus。Sunitinib 與 sorafenib 均屬於多重標靶藥物，能夠抑制多個生長因子受體，例如 VEGFR (vascular endothelial growth factor receptor) 及 PDGFR (platelet-derived growth factor receptor) 等，減少腫瘤的血管新生。而 temsirolimus 則具不同作用路徑，不直接作用在 VEGFR 及 PDGFR，而是作用在 mTOR (mammalian target of rapamycin)，為第一個被核准用於治療晚期腎細胞癌的 mTOR 抑制劑。

二、作用機轉

mTOR 為一種激酶(kinase)，是細胞內調節細胞增生、生長和存活的訊息關鍵傳遞物質。當這種調節機制失控時，會導致細胞的不正常增生及分化不全而形成腫瘤。Temsirolimus 為

mTOR 的選擇抑制劑，temsirolimus 可與細胞內的蛋白質 FKBP-12 結合形成複合體，進而抑制 mTOR 調控細胞分裂的活性，減少腫瘤細胞生長及血管新生。

三、臨床療效研究結果

在一針對晚期腎細胞癌病患進行的第二期臨床試驗中，111 位不適合或曾接受 interleukin-2 治療的病患，隨機接受三種不同劑量的 temsirolimus，分別為每週靜脈注射給與 25、75 或 250mg，評估病患的部分或完全反應率及疾病進展時間。研究結果顯示，病患整體反應率為 7%，疾病進展時間中位數為 5.8 個月，而活存時間中位數為 15 個月。

在一項多中心進行的隨機開放性第三期臨床試驗中，針對 626 位預後不佳且未曾接受全身性治療的腎細胞癌病患，主要評估病患的整體存活時間(overall survival)，比較 temsirolimus 單一治療、interferon- α 單一治療及 temsirolimus 加上 interferon - α 合併

治療三組之間的差異。三組病患分別給與每週一次靜脈注射 temsirolimus 25 mg，或每週三次皮下注射 interferon- α 3 MU(可增高劑量至 18 MU 或更高可耐受的劑量)，或每週一次靜脈注射 temsirolimus 15 mg 加每週三次皮下注射 interferon- α 6 MU。研究結果顯示，這三組整體活存時間中位數分別為 10.9 個月、7.3 個月和 8.4 個月，接受 temsirolimus 治療較接受 interferon- α 治療的病患更能顯著延長整體活存時間，兩者相比具有顯著的統計學差異 (P=0.0069)；但合併 temsirolimus 及 interferon- α 治療與僅接受 interferon- α 治療相比的整體活存時間並未顯著延長。

四、適應症

根據 NCCN (National Comprehensive Cancer Networks) 2008 年的腎細胞癌治療指引建議：temsirolimus 可作為預後不佳的高風險晚期腎細胞癌患者的第一線用藥。目前國內健保尚未給付，病患須自費治療，衛生署核准的適應症為治療晚期腎細胞癌；患者需具有下列六個風險因子中至少三個以上因子：

- (1)距離初次診斷出腎細胞癌之時間未達一年
- (2)Karnofsky Performance scale (KPS) 界於 60 至 70 之間
- (3)血色素低於正常值
- (4)矯正後血鈣值超過 10mg/dl
- (5)乳酸脫氫酶(lactate dehydrogenase) 超過 1.5 倍正常值上限
- (6)超過一個以上的器官有轉移病灶。

五、藥物動力學

藥物吸收與分布：投與單一劑量 temsirolimus 25 mg 後，通常可在完成注射給藥時即可達平均最高血中藥物

濃度(C_{max})585 ng/ml。達平均穩定狀態的全血分佈體積(Vd)為172公升。

藥物代謝與排除：代謝主要經由

cytochrome P450 (CYP) 3A4代謝，有五種代謝物，最主要活性代謝物為sirolimus。排除主要是經由糞便(78%)排出體外，temsirolimus的平均廓清率

(CV) 為16.2 L/hr，temsirolimus與sirolimus的半衰期分別為17.3與54.6小時。

六、使用劑量及用法

Temsirolimus 治療晚期腎細胞癌的建議劑量為每週輸注一次，每次輸注劑量為 25 mg，每次輸注時間為30-60 分鐘。治療的療程須持續進行至不再具任何臨床效益或發生無法接受的毒性為止。

Tmsirolimus 併用可誘導或抑制 CYP 3A4 酵素活性的藥物，皆會影響活性代謝物sirolimus的血中濃度，當此種併用無法避免時，建議調整temsirolimus劑量。若與強效CYP 3A4誘導劑併用，例如 rifampicin,

carbamazepine, phenytoin, phenobarbital等，可考慮調增temsirolimus每週劑量到50 mg；當與強效CYP 3A4抑制劑併用，例如atazanavir, clarithromycin, indinavir, ketoconazole, saquinavir等，須考慮調降temsirolimus每週劑量到12.5 mg。

在每次輸注 temsirolimus30 分鐘前，建議先給予病患預防性抗阻組織胺(diphenhydramine 或類似的抗組織胺藥物)，預防可能引起的過敏反應。

七、藥物副作用及注意事項

Temsirolimus 在治療中最常見的副作用(發生率 $\geq 30\%$)為皮疹、疲累、黏膜炎、噁心、水腫和食欲減退等；最常見的生化檢查異常(發生率 $\geq 30\%$)為貧血、高血糖、血脂/甘油三酯增高、肝/腎功能異常、低血磷、白血球減少、血小板減少等。治療期間建議每週進行一次常規的血液檢查，每兩

週進行一次生化檢查，可依據病患治療的後續狀況，調整常規血液與生化檢查的頻率。

Temsirolimus 懷孕用藥分級為D，接受治療具生育能力的婦女、男性及其伴侶，在治療期間及治療結束後三個月內，須採取有效避孕措施。

八、結語

由於許多標靶治療藥物證實可延長晚期腎細胞癌病患的整體存活時

間，突破以往晚期及轉移腎細胞癌治療的窘境，不過仍然有許多相關的研究

值得努力，包括研發不同作用機轉的新藥物、探究有效的合併治療方式與可能的輔助治療機制，期待能有療效

提高及毒性更低的治療方式，為腎細胞癌治療帶來更好的契機。

九、參考文獻

1. Dene S, Monique P, et al. Temsirolimus: In advanced renal cell carcinoma. *Drugs* 2008; 68 (5): 631-6
2. Hudes G, Carducci M, Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced. *N Engl J Med* 2007;356: 2271-81
3. Robert J. Motzer, et al. Targeted Therapy for Metastatic Renal Cell Carcinoma *J Clin Oncol* 2006; 24:5601-8
4. Cohen HT, McGovern FJ, et al. Renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2005;353: 2477-90
5. J. Bellmunt, C. Szczylik, et al. Temsirolimus safety profile and management of toxic effects in patients with advanced renal cell carcinoma and poor prognostic features. *Annals of Oncology* 2008; 19: 1387–92
6. NCCN practice guidelines in oncology 2008