

新藥介紹Gefitinib (Iressa[®])

江政賢藥師

前言

傳統的化學治療藥品，常因治療效果有限、高復發率、嚴重作用，和容易產生抗藥性等，而限制其使用性。目前的研究為尋求能夠針對腫瘤細胞作用的化學治療藥品。表皮細胞生長因子接受器(epidermal growth factor receptor, EGFR)是目前化學治療藥品的新興研究方向之一，EGFR主要出現於腫瘤細胞的細胞表面，透過一連串的訊號傳導，調控腫瘤細胞的生長、增生及生存。非小細胞肺癌(non-small-cell lung cancer, NSCLC)常會產生過量的EGFR，促使腫瘤細胞的快速生長、轉移與抗藥性，病患的病況因而快速惡化。Gefitinib (Iressa[®], ZD1839)為一小分子的EGFR tyrosin kinase 抑制劑，藉由專一性的抑制EGFR而減緩腫瘤細胞的生長。EGFR主要存在於腫瘤細胞，幾乎不存在於身體的正常細胞，因此gefitinib比傳統化學治療藥物少了許多副作用，gefitinib不會降低用藥患者血液中的白血球、血小板，也不會導致患者貧血、嘔吐、掉頭髮等常見於傳統化學治療的副作用。

Gefitinib 的作用機轉

細胞外有許多的介質會刺激細胞表面的接受器，使細胞產生許多不同的生理反應，這些介質包括growth factor、neurotrophin、cytokine等。接受器活化後，會往細胞內傳遞各種訊息，經由這些訊號傳遞影響細胞的分裂及生長。細胞表面的接受器種類非常多，其中一種是erbB family，EGFR即為erbB family其中之一種。erbB family包括四種細胞膜接受器，EGFR (HER1或erbB-1)、erbB-2 (HER2)、erbB3 (HER3)，和erbB4 (HER4)。這四個接受器組成了細胞外介質結合區(extracellular ligand-binding domain)、穿透細胞膜區(transemembrance domain)，和細胞內區(intracellular domain)。當細胞外的介質與EGFR結合後，引起接受器的dimerization，細胞內的protein kinase domain就會被活化，接著ATP 會結合上這個domain，然後phosphate被用來參與tyrosine phosphorylation的反應，接著引發一連串的訊息傳導。EGFR存在於大多數腫瘤之中，約 2/3 之各類癌症均有EGFR之表現，有實驗指出約有 40%~80%的非小細胞肺癌都有EGFR。腫瘤細胞EGFR訊號傳導路徑活化後，會造成腫瘤細胞的增生、血管新生、轉移，和減少細胞凋零(apoptosis)。腫瘤細胞的EGFR表現如果愈強，其預後也愈差，且更易產生抗藥性。因此有效阻斷EGFR訊息傳遞的過程，即可以抑制腫瘤細胞的增生。

gefitinib 為一小分子量之藥品，因此容易進入細胞，與 ATP 競爭 EGFR 的 ATP 結合位，使 tyrosine kinase 無法磷酸化，而阻斷 EGFR 的訊號傳導。在體外的實驗證實，gefitinib 可以減少腫瘤細胞增生、干擾腫瘤細胞週期、增加腫瘤細胞凋零，及抗血管新生的作用。在臨床試驗中亦發現，gefitinib 可以抑制多種人類腫瘤，例如：頭、頸、前列腺、乳房、子宮、大腸、小細胞肺癌，和非小細胞肺癌(NSCLC)等等。雖然這些腫瘤細胞，大多會有大量的 EGFR，但腫瘤細胞 EGFR 的多寡，並不完全與 gefitinib 抑制腫瘤的效果相當，主要考慮的重點是有

多少 EGFR 被活化(磷酸化)，或有多少介質可以活化 EGFR。

用法及藥物動力學

gefitinib為口服的方式投與，每日劑量為 250mg，用於化學治療失敗，或不適合化學治療的非小細胞肺癌。gefitinib有很好的生體可用率，半衰期約 48 小時，每日給予 250mg gefitinib 約 10 天可以達到血中穩定狀態。Gefitinib於體內主要是經過肝臟代謝(CYP3A4)，因此給予 CYP3A4 的酵素抑制劑(如：itraconazolw)，會比無並用CYP3A4 的酵素抑制劑增加 80% gefitinib 的濃度；反之CYP3A4 的酵素誘導劑(如：rifampicin)，並用則會降低gefitinib的血中濃度達 83%。亦有研究指出，會使胃酸持續上昇(pH>5)的藥物，如H₂阻斷劑，或氫離子抑制劑等，會使gefitinib的濃度降低 47%，因此服用gefitinib時最好避免同時服用上述藥品。

Gefitinib 為 NSCLC 的第三線治療藥物

非小細胞肺癌為常見的一種腫瘤，但多數患者都是在疾病末期、已無法治癒，或無法切除時才被診斷確定。platinum 是目前治療非小細胞肺癌的第一線藥物，約有 40%的病患可以產生療效，但這可能是傳統化學治療所能達到的最大極限，例如一 隨機、臨床研究顯示，以 cisplatin 加 paclitaxel；cisplatin 加 gemcitabine；cisplatin 加 docetaxel；carboplatin 加 paclitaxel 治療非小細胞肺癌，皆約 40%病患可產生療效，平均存活率 7.9 月。雖然治療非小細胞肺癌的方式已改善，但傳統的化學治療藥物只能稍微的改善病況，期望以傳統的第一線化學治療，使非小細胞肺癌獲得更好的臨床反應，其效果可能有限。

美國食品藥物管理局核准gefitinib (Iressa[®])用於治療非小細胞肺癌，主要是依據兩個大型、隨機，多家醫學中心共同進行的臨床試驗IDEAL 1 及IDEAL 2 (Iressa Dose Evaluation in Advanced Lung Cancer)，他們於治療前並未評估其EGFR之表現狀態。IDEAL 1 為病患已接受一次或兩次的化學治療，IDEAL 2 則為已接受兩次或兩次以上的化學治療，且仍然有非小細胞肺癌症狀需繼續治療者。IDEAL 1 大多數是將gefitinib作為 2 線治療，而IDEAL 2 則大都是將gefitinib作為第 4 線治療。IDEAL1 共有 210 位已接受carboplatin或cisplatin化學治療失敗後的非小細胞肺癌病患，給予gefitinib 250mg/day或 500 mg/day，兩組的反應率（指腫瘤明顯縮小）各為 17.9%和 19.8%，且不論gefitinib作為第二線或第三線治療，病患反應率相當。IDEAL2 為接受過docetaxel 加上carboplatin 或cisplatin2 次以上化學治療失敗的病患，給予gefitinib 250 mg/day的反應率為 11.8%，疾病穩定為 31%，而 500 mg/day這一組的反應率為 8.8%，疾病穩定為 27%，兩組腫瘤控制的時間都在 3-7 個月之間。IDEAL1 及IDEAL2 平均存活時間為 7.6 個月及 6.5 個月，一年存活率超過 25%。此外，症狀獲得改善的病人與沒有改善的病人相較之下，其病情持續不再惡化的期間較長，存活期也較長。非小細胞肺癌病患接受傳統化學治療，若無好的化學治療結果，平均存活期僅為 3 個月，一年存活率只約 10%。這兩個實驗中亦觀察到，給予gefitinib 500mg/day組的反應率與給予gefitinib 250mg/day組相當，但 500mg/day

組產生副作用的頻率較高，根據此結果美國食品藥物管理局於 2003 年 5 月核准，非小細胞肺癌經過化學治療失敗後，給予 gefitinib 250 mg/day 作為治療非小細胞肺癌的第三線治療藥品。

非小細胞肺癌末期病患，常伴隨許多肺部症狀，例如：咳嗽、呼吸困難、haemoptysis，及一般症狀例如：疲倦和體重減輕等，而嚴重影響病患生活品質。IDEAL1 和 IDEAL2 結果顯示，gefitinib 250 mg/day 雖然無法增加非小細胞患者的存活率，或延緩疾病進程，但 gefitinib 於 IDEAL1 和 IDEAL2 試驗中，的確可以有效改善病患的症狀分別達 40.3% 和 43.1%，且大多數的病患在開始服用 gefitinib 8-10 天內，即可以有效改善症狀。Gefitinib 可以有效控制化學治療失敗後非小細胞肺癌的症狀，因此有學者認為，gefitinib 與治療非小細胞肺癌的第一線治療藥物，如 paclitaxel 加 carboplatin；或 cisplatin 加 gemcitabine 等兩組藥物，合併治療非小細胞肺癌或許可以達更佳的治療效果，但臨床試驗 INTACT1 及 INTACT2 的實驗結果卻顯示，gefitinib 合併第一線化學治療藥品，治療非小細胞肺癌，無法比單獨使用化學治療時得到更好的存活率。

副作用

Gefitinib 最常見的藥物不良反應，為腹瀉(48%)和皮疹(43%)，其餘發生率大於 20% 的主要包括皮癢、皮膚乾燥及面皰。gefitinib 副作用的嚴重性，大多屬於共同毒性標準(Common Toxicity Criteria, CTC)較輕微的 1~2 級，不良反應常發生於開始治療的第一個月，且大多為可逆性，亦不需特別給予藥物治療不良反應，可以藉由暫時停止服用 gefitinib 而緩解，待副作用症狀改善後再繼續服藥。約有 8% 的病患會發生嚴重的副作用(CTC 第 3 或第 4 級)，例如嚴重腹瀉或間質性肺炎，當病患被診斷出，因服用 gefitinib 而導致間質性肺炎，病患需馬上停止使用 gefitinib，並給予治療間質性肺炎，因曾有 gefitinib 引發間質性肺炎，導致病患死亡的個案報告。因嚴重副作用導致停用 gefitinib 的機率約 1%。疾病沒有惡化的情況下，患者可連續服用 gefitinib 數月甚或數年。

結論

gefitinib 為一新興的抗癌藥品，相較於一些傳統的化學治療藥品，雖然 gefitinib 無法增加病患的存活率，亦無法延緩疾病的進程，但 gefitinib 的確能有效改善病患的症狀如咳嗽、呼吸困難、疲倦，或體重減輕等，而大幅改善末期 NSCLC 病患的生活品質。gefitinib 是目前同類藥品中唯一可以口服的藥品，可省去病患需定期至醫院施打化學治療藥品的麻煩，且 gefitinib 的副作用通常較輕微，如腹瀉或皮疹等，少有因為無法耐受 gefitinib 副作用，而需給予額外的治療，甚至需停止使用 gefitinib 的案例。EGFR 不僅只出現在非小細胞肺癌，亦常出現於人類的其他實體腫瘤細胞，例如：乳房、大腸、頭、頸及子宮癌等，目前已有許多臨床試驗開始研究，gefitinib 用於其他人類實體腫瘤的可能。

參考文獻

1. Ciardiello F, Caputo R, Bianco R *et al.* (2001) Inhibition of growth factor production and angiogenesis in human cancer cells by ZD1839 (Iressa), a selective epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor. *Clinical Cancer Research*, 7, 1459–1465.
2. . Ciardiello F, Tortora G (2001) A novel approach in the treatment of cancer: targeting the epidermal growth factor receptor. *Clinical Cancer Research*, 7, 2958–2970.
3. . Fukuoka M, Yano S, Giaccone G *et al.* (2002) Final results from a phase II trial of ZD1839 ('Iressa') for patients with advanced non-small-cell lung cancer (IDEAL 1). *Proceedings of the American Society of Clinical Oncology*, 21, 298a, Abstract 1188.
4. . Kris MG, Natale RB, Herbst RS *et al.* (2002) A phase II trial of ZD1839 ('Iressa') in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) patients who had failed platinum- and docetaxel-based regimens (IDEAL 2). *Proceedings of the American Society of Clinical Oncology*, 21, 292a, Abstract 1166.
5. . Giaccone G, Johnson DH, Manegold C *et al.* (2002) A phase III clinical trial of ZD1839 ('Iressa') in combination with gemcitabine and cisplatin in chemotherapy-naive patients with advanced non-small-cell lung cancer (INTACT 1). *Annals of Oncology*, 13(Suppl. 5), 2, Abstract 4.
6. . Johnson DH, Herbst R, Giaccone G *et al.* (2002) ZD1839 ('Iressa') in combination with paclitaxel and carboplatin in chemotherapy-naive patients with advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): results from a phase III clinical trial (INTACT 2). *Annals of Oncology*, 13(Suppl. 5), 127, Abstract 4680.