

# 新機轉乳癌標靶藥物- Everolimus

林奕志、柯榮川

## 一、前言

癌症也可以稱為惡性腫瘤，為由控制細胞分裂增殖機制失常而引起的疾病。癌細胞除了分裂失控外，還會局部侵入週遭正常組織甚至經由體內循環系統或淋巴系統轉移到身體其他部分。

癌症的標靶治療(Target therapy)是這個世紀以來新發展出來的治療癌症新藥，其優點乃針對在癌細胞某些影響細胞生長、分化、生存、死亡...等訊號傳遞的過程所設計的分標靶，不會危害到正常細胞，這個治療新趨勢，雖然大部份還在臨床試驗階段，但是已可看到在治療

上的進步。

標靶治療是這個世紀癌症治療發展的重點，大多用來治療固體癌，比如說乳癌、大腸癌、肺癌等。這次要介紹一個新的標靶治療藥物，mTOR分子(mammalian Target of Rapamycin) 抑制劑。

其中常見的藥物包括已被美國食品藥物管理局及台灣衛生署核可的是 everolimus (Afinitor癌伏妥)及temsirolimus (Torisel, 特癌適)。目前核准使用於晚期腎細胞癌、胰臟神經內分泌腫瘤及乳癌。

## 二、作用機轉

人類的mTOR基因是在染色體1p36.2的位置，它轉譯的蛋白質大小為289kDa，它是一種激酶 (serine/threonine kinase)，其主要功能為細胞增生訊號之傳遞及細胞週期的進行。mTOR可分為mTORC1和mTORC2，其中mTORC1負責癌細胞多種與生長、分化有關的基因調控。癌細胞

中，有一個訊息傳遞路徑稱為PI3K-Akt路徑，這個路徑的下游有一個重要的蛋白質就是mTOR。mTOR分子接收來自上游(細胞膜表面生長因子及其受器)的訊息活化之後，可以帶動下游一系列的細胞訊息傳遞，進一步促使細胞產生分化或分裂。

## 三、臨床療效

在Baselga J等人的研究針對停經後荷爾蒙接受體陽性之晚期乳癌進行的第三期、多中心、隨機分配試驗中，724位

先前接受過nonsteroidal aromatase inhibitor治療的病人隨機接受 everolimus 加 exemestane和exemestane加placebo兩組，

評估病患的無進展生存期 (progression-free survival)。研究顯示實驗組病患無進展生存期6.9個月，對照組則為2.8個月。

而由另一位學者Bachelot T在一項多中心進行的隨機開放性第二期臨床試驗中，針對荷爾蒙接受體陽性、HER-2接受體陰性停經婦女，其中54位病人接受tamoxifen 20 mg/d加everolimus 10 mg/d，另外57位病人單獨接受tamoxifen 20 mg/d

評估病患的臨床受益率 (clinical benefit rate)，定義為6個月內完全或部分反應或病情穩定的所有患者的百分比。其中實驗組的臨床受益率為61%，對照組為42%。疾病進展時間 (Time to progression) 分別為4.5個月、8.6個月，死亡風險 (Risk of death) tamoxifen加everolimus比單獨接受tamoxifen降低了55%。<sup>[2]</sup>

#### 四、適應症

目前核准使用於治療荷爾蒙接受體陽性、HER2受體陰性 (ER+/HER2-) 的晚期乳癌病患、胰腺神經內分泌腫瘤 (PNET: Pancreatic neuroendocrine tumors)、

治療患有結節性硬化症 (tuberous sclerosis) 之腦室管膜下巨細胞星狀瘤 (SEGA: subependymal giant cell astrocytoma)、兒童和成人患者室管膜下巨細胞星形細胞瘤。

#### 五、藥物動力學

藥物吸收：快速，但溫和。代謝：經由肝臟CYP 3A4酵素。生體可用率為30%，半衰期為30小時，口服後1-2小時

可達血中最高濃度。藥物排除：80%由糞便排除，5%由尿液排除。

#### 六、使用劑量

Everolimus用於荷爾蒙接受體陽性、HER-2接受體陰性之晚期乳癌的建議劑量為一天口服一次，每次10 mg且需合併使用exemestane。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。

由於everolimus經由肝臟CYP 3A4酵素代謝，因此everolimus併用可誘導或抑制CYP 3A4酵素活性的藥物皆會影響血

中濃度，當此種併用無法避免時，建議調整everolimus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everolimus每日劑量到5mg至20mg；當與強效CYP 3A4抑制劑併用，例如clarithromycin, indinavir, ketoconazole, atazanavir, saquinavir等，須考慮調降everolimus每日劑量到2.5mg至5mg。

## 七、副作用及注意事項

Everolimus在治療期間最常見副作用(>30%)為高血壓、疲累、頭痛、皮疹、高血糖、肝/腎指數異常、虛弱等等。需注意B型肝炎病毒再活化導致肝功能異常(<1%)，及非感染性肺炎情況發生(6%)。

懷孕分級為D級，在動物實驗中發現Everolimus 具有造成胚胎毒性，胎兒毒性，

畸形，生長發育遲緩，因此接受治療之具生育能力的婦女、男性及其伴侶，在治療期間及治療結束後八週內，須採取有效避孕措施。目前尚未確定Everolimus是否會由母乳中排出，若有哺乳仍應避免，以免對新生兒造成影響。

## 八、結語

在轉移性乳癌中，約有五成患者屬於ER+ /HER2-類型，根據NCCN國際治療準則的建議，此類病患通常會先使用芳香環酶抑制劑如Femara (Letrozole)、Arimidex (Anastrozole)等作為治療方式。如治療失效後，在沒有其他藥物選擇下，醫師通常會選用化療藥物控制腫瘤惡化，但是在化療過程中會有不可避免的副作用，包括掉髮、噁心、持續性疲倦等，易使患者對於治療失去信心，甚至放棄治療。

目前已有全新機轉的口服mTOR抑制劑問世，經研究證實能克服荷爾蒙治療產生抗藥性的困境，提供荷爾蒙治療失敗患者另一項新的治療選擇，可延緩化療使用時間。只是everolimus使用於乳癌患者尚未納入健保給付，患者必須自費一個月藥費約十三至十四萬元之間，對患者及家屬的經濟能力是一大負擔，也許未來會納入健保給付，對乳癌患者是一大福音。

## 九、參考文獻

1. Baselga J et al. Everolimus in postmenopausal hormone-receptor-positive advanced breast cancer. *New England Journal of Medicine*. 366(6):520-9, 2012 Feb 9.
2. Bachelot T et al. Randomized phase II trial of everolimus in combination with tamoxifen in patients with hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer with prior exposure to aromatase inhibitors: a GINECO study. *Journal of Clinical Oncology*. 30(22):2718-24, 2012 Aug 1.

3. Appleby L, Morrissey S, Bellmunt J, et al, “Management of Treatment-Related Toxicity With Targeted Therapies for Renal Cell Carcinoma: Evidence-Based Practice and Best Practices,” *Hematol Oncol Clin North Am*, 2011, 25(4):893-915.
4. UpToDate 2013: Everolimus: Drug information
5. Everolimus drug package insert
6. Micromedex® Healthcare Series 2013