

# 新藥介紹：Sorafenib(Nexavar)

文/柯榮川

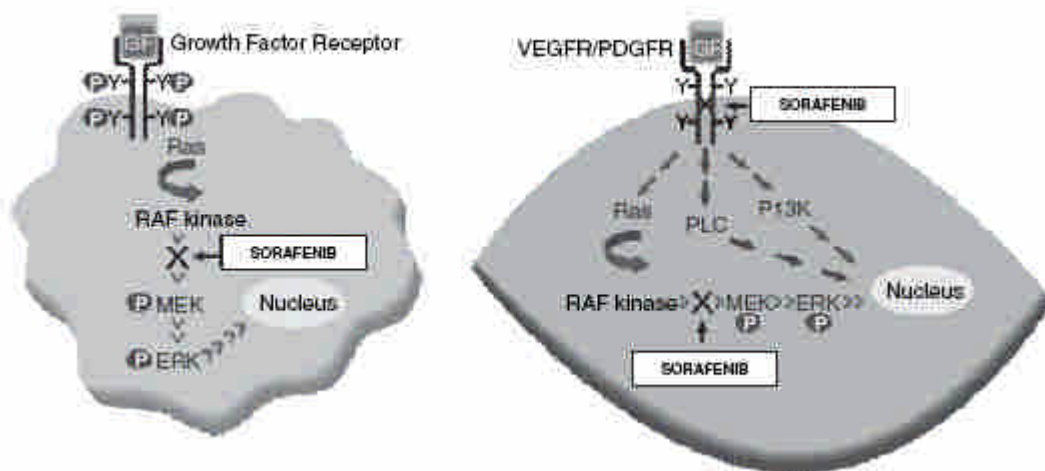
sorafenib是一種口服型多重激酶抑制劑 (multikinase inhibitor)，屬於小分子酪氨酸激酶抑制劑 (small-molecule tyrosine kinase inhibitor)，具有抗腫瘤增殖的作用。衛生署核准適應症為：1.晚期腎細胞癌且已接受interferon-alpha或interleukin-2治療失敗，或不

適合以上兩種藥物治療之病患。2.轉移性或無法手術切除且不適合局部治療或局部治療失敗之晚期肝細胞癌，且須為Child-Pugh A class患者。以下將針對Sorafenib的作用機轉與臨床治療效果做相關介紹。

## 一、作用機轉

sorafenib的作用機轉為抑制VEGF(vascular endothelial growth factor)接受體、PDGF(platelet-derived growth factor)接受體、fms-like tyrosine kinase 3 (FLT-3)、RAF-1(receptor activation factor-1)與BRAF。RAF-1與BRAF皆為serine/threonine kinase，具有調控細胞的增生、分化與轉化(transformation)的作用，而相同訊息傳遞途徑也存在於腫瘤細胞上，並成為引發癌症的致病機轉。VEGF與PDGF對於生長的腫瘤細胞則具有促進血管新生的作用，並藉由新生血管提供所需的營養與氧氣，而這些作用則需要經由

RAF-MEK-ERK路徑的傳遞訊息級聯(signaling cascade)來進行。Sorafenib一方面通過作用於Raf/MEK/ERK途徑的信號傳導通路中的Raf激酶阻斷腫瘤細胞增殖;另一方面，經由抑制tyrosine kinase receptor(VEGFR和PDGFR)與Raf/MEK/ERK途徑中Raf激酶，進而抑制腫瘤血管生成(圖一)。因此sorafenib被認為同時具有的抗血管生成和抗腫瘤細胞增殖的雙重作用機轉，可以選擇性抑制腫瘤細胞生長、分化、轉移與血管新生,並進而促使腫瘤細胞凋亡。



圖一：sorafenib抑制表皮與腫瘤細胞上VEGF,PDGF接受體的與Raf/MEK/ERK signaling pathway的作用(Liu et al., 2006)

## 二、藥物動力學

sorafenib 是經由口服給藥，需整粒吞服，生體可用率僅有 38% to 49%，與高脂肪食物併服會降低藥物吸收，因此需空腹使用（至少飯前 1 小時或飯後 2 小時）。蛋白質結合率為 99.5%，經由肝臟的 CYP3A4 與 UGT1A9 進行代謝，到達藥物最高血中濃度約 3 小時，排除半衰期為 25-48 小時，主要經由糞便 (77%) 與尿液 (19%) 排除。

## 三、治療劑量

### 1. 正常劑量:

肝細胞癌與腎細胞癌的治療劑量皆為一天二次，每次 400mg。如必須併用 Strong CYP3A4 Inducers 的藥物時（例如：dexamethasone，phenytoin，carbamazepine，rifampin，rifabutin，phenobarbital 等），可以考慮提高劑量，但是必須監測是否有藥物毒性反應發生。

### 2. 腎功能衰竭病人:

除血液透析病人無相關建議劑量外，其餘之腎功能衰竭病人皆不需調整劑量。

### 3. 肝功能不良病人:

病人為 Child-Pugh class A 或 B 者，不需調整劑量。Child-Pugh C 之肝功能不良病人則無相關建議劑量。

### 4. 老人：不需調整劑量。

5. 其他：如病人有發生藥物不良反應或皮膚毒性反應時須調整劑量。

## 四、副作用

在第一期的臨床試驗中，劑量引起的毒性(dose-limiting toxicity, DLT)主要為腹瀉，症狀大多為輕至中度。發生皮膚疹與手足症候群(Hand-foot syndrome)約有 25% 的病人，掉髮的

病人則有 13%。第三期的臨床試驗中也發現 31% 的病人有出現較嚴重的高血壓副作用(grade 3 or 4)，46% 的病人因此有接受降血壓藥物治療，血壓也獲得有效控制。病人也會有疲倦與嗜中性白血球減少的副作用，但是無法排除是否與癌症的進行有關。45% 病人有低磷酸鹽血症(hypophosphatemia)之副作用(安慰劑:11%)，13% 病人屬於較嚴重的低磷酸鹽血症，並有發生心臟異常，而且雖然臨床試驗已經先排除心臟疾病的病人進入試驗，但是仍有 2.9% 病人發生心肌缺血或梗塞(安慰劑為 0.4%)，因此 sorafenib 不建議使用於有心臟病史的病人，而且所有使用 sorafenib 的病人，都應該隨時監測是否有心臟疾病的症狀，並需密切監測是否有低磷酸鹽血症發生。

## 五、臨床療效

### 1. 肝細胞癌(Hepatocellular carcinoma, HCC)

由於全身性治療一直無法有效延長肝細胞癌病人的生命，因此以 sorafenib 為治療藥物所進行的 SHARP study，被證實可以改善病人整體存活(overall survival, OS)，也進而為這類病人帶來了新的希望。這個研究是於 2008 年進行的多中心、隨機雙盲、以安慰劑為對照組的第三期臨床試驗，收納病人主要為西方人，屬於 ECOG 體能表現(Eastern Cooperative Oncology Group performance status)小於或等於 2，Child-Pugh 肝功能狀態為 A 者，且尚未給予全身性治療，其中 299 人給予 sorafenib 400 mg 一天二次，另一組 303 人則給予安慰劑，實驗主要的終點為觀察整體存活期與試驗後有症狀惡化所需時間(time to symptomatic progression, TTSP)，次要的終點為腫瘤惡化時間(time to tumour progression)與疾病控制率(disease control rate)。結果發現平均整體存活期於 sorafenib 組為 10.7 個月，而在安慰劑組則為 7.9 個月(Hazard ratio= 0.69, P=

0.00058)，具有統計學上的意義；至於試驗後有症狀惡化所需時間的分析則二者間並無統計上的差異。腫瘤惡化時間於 sorafenib 組為 5.5 個月，而在安慰劑組則為 2.8 個月(Hazard ratio= 0.58, P = 0.000007)，同時也發現 sorafenib 組比安慰劑組有較高的疾病控制率(43 vs. 32%, P=0.002)。

第二個相似的臨床試驗為收納亞太地區(包括台灣、中國、韓國)的肝癌病人所進行的多中心、隨機雙盲的第三期臨床試驗，結果發現平均整體存活期於 sorafenib 組為 6.5 個

月，而在安慰劑組則為 4.2 個月(Hazard ratio= 0.68, P= 0.014)，腫瘤惡化時間於 sorafenib 組為 2.8 個月，而在安慰劑組則為 1.4 個月(Hazard ratio= 0.57, P = 0.0005)；雖然與 SHARP study 的平均整體存活期比較，亞太地區在 sorafenib 組與安慰劑組的時間都較短，其原因可能為亞太地區病人病情普遍較為嚴重，但是上述二個試驗皆證實了 sorafenib 對於改善整體存活與延長腫瘤惡化時間，具有相當不錯的臨床助益(表一)。

End point	Randomization arm	SHARP study (N=602)			Asia-Pacific study (N=226)		
		Median (months)	Hazard ratio (95% CI)	P value	Median (months)	Hazard ratio (95% CI)	P value
OS	Sorafenib	10.7	0.69 (0.55-0.87)	<0.001	6.5	0.68 (0.50-0.93)	0.014
	Placebo	7.9			4.2		
TTSP	Sorafenib	4.1	1.08 (0.88-1.31)	NS	3.5	0.90 (0.67-1.22)	NS
	Placebo	4.9			3.4		
TTP	Sorafenib	5.5	0.58 (0.45-0.74)	<0.001	2.8	0.57 (0.42-0.79)	<0.001
	Placebo	2.8			1.4		

CI, confidence interval; NS, not significant; OS, overall survival; SHARP, Sorafenib Hepatocellular Carcinoma Randomized Assessment Protocol; TTP, time-to-tumour progression; TTSP, time-to-symptomatic progression. Reproduced with permission [9,21].

表一、 Comparison of sorafenib efficacy in the phase III SHARP and Asia-Pacific studies (Peck-Radosavljevic et al., 2010)

## 2. 腎細胞癌(Renal cell carcinoma, RCC)

Strumberg 等人針對 sorafenib 安全劑量進行的第一期的臨床試驗中，共收納 69 個不同癌症的病人，其中有 1 個是對治療反應不佳的腎臟癌病人，於接受 sorafenib 治療後，使癌症穩定達近 2 年，因此而證實 sorafenib 可以避免晚期腎臟癌的惡化。Ratain 等人進行的第二期開放性臨床試驗，一共收納了 202 個對於化學治療、IFN- 與 IL-2 治療無反應的腎臟癌病人，起始劑量為一天 2 次，每次 400mg，療程為 12 週，治療結束後發現 4% 的病人對治療有部分反應(partial response)，36% 的病人有部分程度

的腫瘤萎縮，34% 的病人為癌症穩定無惡化。

其中腫瘤萎縮  $\geq 25\%$  的病人繼續使用 sorafenib，腫瘤生長  $\geq 25\%$  的病人停止使用 sorafenib，而腫瘤大小變化  $< 25\%$  的病人則隨機給予 sorafenib 或安慰劑治療，並於 12 週後追蹤癌症惡化情形，其中 sorafenib 組的病人有 50% 癌症無惡化，安慰劑組則為 18% (P = 0.0077)，癌症惡化的平均時間於 sorafenib 組為 24 週，安慰劑組則為 6 週 (P = 0.0087)，這個研究也證實 sorafenib 對於轉移性腎臟癌病人可以明顯改善癌症惡化的存活率，並也因此

於2005年12月取得FDA核准適應正用於治療晚期的腎細胞癌 (advanced renal cell carcinoma)。Escudier等人進行的大型、隨機雙盲、以安慰劑為對照組的第三期臨床試驗 (TARGET study)，一共收納了903個轉移性腎臟癌病人，隨機給予sorafenib 400mg，一天2次或安慰劑治療，平均追蹤時間為6.6月，發現中位無疾病進展存活期 (median progression-free survival) 在sorafenib組為5.5個月，而安慰劑組則為2.8個月((hazard ratio=

0.44,  $P < 0.01$ );而在sorafenib組的平均實際總存活期(actuarial overall survival)尚未結束，而安慰劑組則為14.7個月(hazard ratio= 0.72,  $P = 0.02$ )，同時在sorafenib組也較安慰劑組有明顯的部分治療反應或癌症無惡化 ( $P < 0.001$ )。另外相關正在進行的sorafenib臨床試驗，還有包括與IFN- $\alpha$  對於轉移性腎臟癌病人的療效比較，以及與IFN- $\alpha$  併治療的安全性與療效評估等。

## 六、結論

由於晚期的肝細胞癌與腎細胞癌都是屬於預後非常不好的疾病，雖然sorafenib臨床上已經被證實可以改善轉移性腎臟癌與晚期肝細胞癌的惡化，而且病人對於藥物也有良好的耐受性，但是仍然無法達到令人滿意的治療效果。因此與其他化學治療藥物的合併使用，被認為可能是具有潛力的治療選擇，例如sorafenib合併使用doxorubicin治療晚期肝細胞癌，比doxorubicin單一治療有更好的療效。另

外由於sorafenib的健保價格為1092元/顆，一個月的療程花費約需要13萬元，相對也增加了健保財務的支出，因此健保給付規定目前僅核准使用於晚期腎細胞癌的第二線藥物治療。對於晚期無法手術切除的肝細胞癌病人，使用sorafenib治療目前仍必須自費，因此相對限制這類病人的治療，所以期望健保能早日將晚期肝細胞癌也納入給付，使這類病人得到更完善的治療。

## 七、參考文獻：

1. Chaparro, M., Gonzalez Moreno, L., Trapero-Marugan, M., Medina, J., & Moreno-Otero, R. (2008). Review article: pharmacological therapy for hepatocellular carcinoma with sorafenib and other oral agents. *Aliment Pharmacol Ther*, 28(11-12), 1269-1277.
2. Hiles, J. J., & Kolesar, J. M. (2008). Role of sunitinib and sorafenib in the treatment of metastatic renal cell carcinoma. *Am J Health Syst Pharm*, 65(2), 123-131.
3. Peck-Radosavljevic, M., Greten, T. F., Lammer, J., Rosmorduc, O., Sangro, B., Santoro, A., et al. Consensus on the current use of sorafenib for the treatment of hepatocellular carcinoma. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 22(4), 391-398.
4. Escudier, B., Eisen, T., Stadler, W. M., Szczylik, C., Oudard, S., Siebels, M., et al. (2007). Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*, 356(2), 125-134.
5. Escudier, B., Eisen, T., Stadler, W. M., Szczylik, C., Oudard, S., Siebels, M., et al. (2007). Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*, 356(2), 125-134.
6. Richly, H., Schultheis, B., Adamietz, I. A., Kupsch, P., Grubert, M., Hilger, R. A., et al. (2009).

Combination of sorafenib and doxorubicin in patients with advanced hepatocellular carcinoma: results from a phase I extension trial. *Eur J Cancer*, 45(4), 579-587.

7. Liu, L., Cao, Y., Chen, C., Zhang, X., McNabola, A., Wilkie, D., et al. (2006). Sorafenib blocks the RAF/MEK/ERK pathway, inhibits tumor angiogenesis, and induces tumor cell apoptosis in hepatocellular carcinoma model PLC/PRF/5. *Cancer Res*, 66(24), 11851-11858.