

轉移性腎細胞癌治療新趨勢

分子標靶製劑—Sorafenib、Sunitinib

文/江文心藥師

黃莉茵組長審閱

前言--

隨著醫藥科技進步及國人生活形態改變，台灣地區疾病型態與主要死因已由急性傳染病轉變為慢性疾病。癌症自民國七十一年即躍居國人十大死因之首，其標準化死亡率及發生率亦逐年呈上升趨勢。衛生署「94年國人十大死因」統計，癌症以死亡人數占率超過二成六，連續二十四年蟬聯榜首，平均每十四分又七秒，就有一人死於癌症；死亡人數方面，則以八十歲以上增加最大，人口老化已成影響台灣死因變動主因。

在腎臟的主要腫瘤中，有 80-85% 是腎細胞癌，腎細胞原位癌可以手術治癒，但治療後復發率高達 40%，其中三分之二在術後第一年就會復發，又因 RCC 的臨床症狀不明顯，發生腰痛、血尿及觸摸到腫瘤只佔病人的 10-15%，並且常發生在晚期的病人。純粹以血尿作為表徵的病人約佔 60%，腰痛及腹部腫塊的則約佔 40%，所以，約三分之一的病人發現有腎臟細胞癌時就已經有轉移症狀，在預後方面，病人的預後與癌的期別有很清楚的關係，依常用的分期法 AJCC (the American Joint Committee on Cancer)，可分為第 I 到 IV 期，分別代表 TNM 分期的各個階段。五年的存活率，在第 I 期 (T1N0M0) 有 91-100%，第 II 期 (T2N0M0) 期有 75-95%，腎臟切除的第 III 期則降到 58-70%。當第 IV 期轉移病灶出現時，則預後很差，五年的存活率只有 30% 以下。因為 RCC 對化學治療有高度的阻抗性，直到 2005 年，仍僅有免疫學療法如高劑量 interleukin-2 (IL-2) 和 interferon alfa (IFN α) 成為早期被 FDA 核准的轉移病灶的第一線用藥，其中高劑量 IL-2 效果最

好，反應率 23.2% (P=0.018)，中位數存活期約 17 個月，且約 10% 病人可達到長期的緩解，但因為 IL-2 貴，而且毒性很強，因此希望廣泛它使用，仍需進一步的評估；另外 INF α 併用低劑量 IL-2(interferon alfa, low-dose IL-2) 的反應率僅 9.9%，近年來此併用療法已逐漸被分子標靶製劑所取代。近幾年 FDA 陸續核准 Sorafenib (2005/12/20) 及 Sunitinib (2006/1/26) 等分子標靶製劑，適應症為治療惡化腎細胞癌，研究顯示兩者對先前使用細胞素 (cytokine) 如: IL-2 治療失敗的腎細胞癌有顯著效果，下列將詳細探討這兩個用於轉移性腎細胞癌的新藥。

作用機轉---

腎細胞癌的發生有至少 60% 被認為是因為 VHL (von Hippel Lindau) 腫瘤抑制基因突變導致 VHL 蛋白質 (VHL protein, pVHL) 活性缺失，又稱為亮細胞腎癌 (clear cell renal carcinoma)，pVHL 和其它蛋白質組成一種能代謝缺氧誘發因子 (hypoxia-inducible factor, HIF- α /HIF- β) 的複合物。HIF-1 α 在氧氣濃度高時，呈現不穩定狀態，HIF-1 α 會與 pVHL 複合體結合，再標示一種泛蛋白 (ubiquitin) 而將分解掉。HIF-1 α 在氧氣濃度低時，呈現穩定狀態，pVHL 無法和 HIF-1 α 作結合而分解它；由於 HIF 是調節一些下游基因轉錄如血管內皮生長因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF)、GLUT-1、血小板生長因子 (platelet-derived growth factor, PDGF)、內皮生長因子受體 (Epidermal growth factor receptor, EGFR)、和 TGF- α (transforming growth factor -alpha) 的轉錄因子，因此 HIF-1 α 的累積會促使 VEGF 大量被製造出來，使得血管生長。這種血管生長的現象可以是全身性或局部性的，當身體某部份缺氧時，則可以利用這個機制來增加氧氣的代謝。然而，一旦 VHL 產生突變，則不管是在有或無氧氣的狀況下，都無法代謝 HIF-1 α ，導致 HIF 過度累積，結果使得 VEGF、TGF α 、和內皮生長因子等受體過度表現，使得血管有異常生長的狀況。其中血管內皮生長因子可能是造成腫瘤血

管增生的最重要生長因子，在許多類型癌症的生長及惡化中扮演重要角色，其中也包括腎細胞癌。為了抑制 VEGF 的血管增生作用，許多抑制劑開始被研發用於抑制 VEGF 受體所引發的連鎖步驟。

各論--

Sorafenib

Sorafenib 為第一個口服的多激酶抑制劑 (multi-kinase inhibitor)，可以抑制癌細胞增生及腫瘤血管形成 (這是兩項抗癌的重點)，在臨床前的試驗中，藉由抑制 RAF (serine/threonine protein kinase) 磷酸激酶而阻斷 RAS/RAF/MEK/ERK 這條訊息傳導路徑，進一步抑制癌細胞的增生；在阻礙血管生成方面，Sorafenib 的作用為針對酪胺酸激酶受體 (tyrosine kinase receptor)、血管內皮生長因子受體-2 (VEGFR-2) 和血小板生長因子受體 (PDGFR) 並影響其相關的訊息傳導路徑，另外，Sorafenib 也會抑制其他如 FLT-3 (Fms-like tyrosine kinase-3) 和 c-KIT (stem cell factor receptor) 基因的酪胺酸激酶受體及纖維母細胞生長因子受體 (fibroblast growth factor receptor-1)，因下列臨床試驗結果，FDA 核准 Sorafenib 用於腎切除術後治療成人惡化腎細胞癌，並且可用於細胞激素 (如介白質素 2 及干擾素) 治療前或合併使用：

在 phase I 的臨床試驗中，160 位患者服用一天兩次 50mg 到 800mg 不等的 sorafenib，結果證實患者服用一天兩次 400mg 的劑量比服用更高劑量的 sorafenib，得到的藥物血中濃度曲線下面積 (area under the curve, AUC) 及 Cmax 相似，故劑量增加效果不但無顯著增加，反而使無法忍受的第三級副作用增加；接下來的多中心、雙盲、隨機的 phase II Sorafenib 臨床試驗，患者服用一天兩次 400mg 的劑量共 24 週後，無惡化存活率

(progression-free survival, PFS)為 50% 比起安慰劑的 18% 高 ($p = 0.0077$)；另外，phase III 臨床試驗中，雖僅有 2% 患者達到部份緩解 (partial response)，但有 78% 患者可達到病情穩定 (stable disease)，即腫瘤的變化不超過 25%，另外無惡化存活率在服用 sorafenib 及安慰劑兩組，分別為 24 週及 12 週 ($P < 0.000001$)，顯示以 sorafenib 治療，相較於安慰劑組可以延長中位數無惡化存活率 (PFS) 近兩倍，而總存活期 (overall survival) 分別為 19.3 月及 15.9 月，也顯示使用 sorafenib 相較於接受安慰劑的病患，整體存活率些微地增加；雖然這項分析沒有達到統計上的顯著意義，但仍為患者帶來一線曙光。

在近期發表的隨機、雙盲、對照組控制的臨床試驗 TARGET (the Treatment Approaches in Renal Cancer Global Evaluation Trial) 中，903 位對標準化療有阻抗性且根據 the Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC) 的標準為低、中度危險性的腎細胞癌病患，分別服用一天兩次 400mg 的 sorafenib 或安慰劑，計畫的暫時無惡化存活期分析結果，sorafenib 組的 PFS 5.5 個月高於安慰劑的 2.8 個月，降低惡化風險達 56% (sorafenib 的疾病惡化危險比 0.44; 95% CI 0.35-0.55; $P < 0.01$)，且各組有關 PFS 的好處是一致的，而整體存活率的中途分析結果顯示，雖然結果並未達到 the O'Brien-Fleming threshold 的標準，但 sorafenib 降低死亡的危險性 (危險比 0.72; 95% CI 0.54-0.94; $P = 0.02$)，仍是值得觀注的，此外，在達到疾病部份緩解、疾病穩定方面，服用 sorafenib 的患者有 10%、74%，明顯高於安慰劑的 2%、53% ($P < 0.001$)。在副作用方面，常見副作用為第一、二級，而第三、四級副作用在 sorafenib 及安慰劑兩組發生率差異不大，因為藥物副作用需要中斷治療者，在 sorafenib 有 21% 高於安慰劑的 6% ($P < 0.001$)，最常被報導與治療有關的不良反應，包括低血磷 (45%)、貧血 (44%)、腹瀉 (43%)、紅疹 (40%)、疲勞 (37%)、手足皮膚反應 (30%)、增加澱粉酶 (30%)、

增加脂肪分解酵素 (41%)、禿頭 (27%)、噁心 (23%)、搔癢 (19%)、高血壓 (17%)、嘔吐 (16%)、出血 (15%)；較嚴重的罕見副作用則有 (0.1% 或 <1%)：心衰竭、高血壓危象(在開始治療後的前 6 週建議每週監測血壓)、缺血性心臟疾病或急性心肌梗塞(在試驗中，sorafenib 組為 3% 而安慰劑則 <1%，P=0.01，發生這些問題的病患應該暫時或是永久停止以 sorafenib 治療)、多形性紅斑(Erythema multiforme)。

Sunitinib--

Sunitinib 也是一種具有高度選擇性多目標酪氨酸激酶抑制劑 (tyrosine kinase inhibitor)，它能抑制血管內皮生長因子受體 (VEGFR1-3)、血小板生長因子受體 (PDGFR β)、CSF-1 受體 (colony stimulating factor receptor Type 1) 及 c-KIT、FLT3 基因的酪氨酸激酶，斷絕腫瘤生長所需要的血液和營養，同時殺死構成腫瘤的癌細胞。

在一有 63 位受試者的 phase II 臨床試驗中，40% 患者可達到部份緩解，27% 在超過 3 個月的時間內腫瘤沒有惡化，中位數無惡化期及存活期，分別為 8.7 及 16.4 個月；另一個有 106 位病患的 phase II 臨床試驗，也得到相似的結果；在美國臨床腫瘤學會 (The American Society of Clinical Oncology, ASCO) 2006 年會議中發表的 phase II 臨床試驗中，對抑制血管內皮生長因子之單株抗體 bevacizumab 有抵抗性的 60 位病患進行 sunitinib 的治療，結果指出，32 位對治療有反應，其中 4 位達到部份緩解 (13%; 95% CI 4%-29%)，81% 患者有不同程度的腫瘤縮小；在近期一多中心、隨機 phase III 臨床試驗中，750 位患者被隨機分配使用一天一次口服 50mg sunitinib 持續 4 週接著停用 2 週及每週三次 9MU $\text{INF } \alpha$ 皮下注射，兩組均以 6 週為一週期作重複治療，並以實體腫瘤治療反應評價標準 (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors / RECIST) 評估反應，結果中位數無惡化存活率

(PFS)分別為 11 個月及 5 個月(危險比 0.42, 95%CI, 0.32 - 0.54; P<0.001)、客觀反應率分別達 31% 及 6% (P<0.001)、因疾病惡化而退出試驗的比例分別為 25%及 45%(P<0.001), sunitinib 較常發生輕微的副作用, 但三、四級的副作用則以 INF α 較常發生(7% vs. 12%, P<0.05), 在整體存活率中途分析結果顯示, 雖然結果並未達到標準, 但 sunitinib 降低死亡的危險性(危險比 0.65; 95% CI, 0.45 to 0.94; P=0.02), 仍是值得觀注的, 此外也證實, sunitinib 比 INF α 更能改善病患的生活品質 (P<0.001), 顯示作為轉移性腎細胞癌的第一線用藥方面, sunitinib 比 INF α 更有效用。在副作用方面, 有腹瀉 (40%)、皮膚變色 (可逆, 30%)、食慾降低 (33%)、口腔黏膜發炎 (29%)、疲勞無力 (22%)、貧血 (26%)、味覺改變 (21%)、高血壓 (28%, Grade 3/4 分別為 6% vs 0%)、左心室功能障礙 (15%)、手足副作用 (14%, Grade 3/4 分別為 4% vs 3%)、出血 (26%, Grade 3/4 小於 1%), 血液學方面的副作用為: 淋巴球減少症 (38%)、嗜中性白血球減少症 (53%)等。

結論—

過去, 化學療法雖然似乎所向披靡, 但不幸的是, 近年來化療並沒有新的進展。因為 RCC 對化學治療有高度的阻抗性, 且第一線療法 IL-2 因毒性很強, 若想廣泛使用, 仍需進一步的評估; 另外 INF α 併用低劑量 IL-2 (interferon alfa, low-dose IL-2) 的反應率低, 因此近年來此併用療法已逐漸被分子標靶製劑所取代, 雖然 sorafenib 及 sunitinib 在整體存活率的中途分析結果方面並無顯著改善, 但在抑制腫瘤生長、無惡化存活期、生活品質、第三、四級副作用方面均有改善, 對於化療無效的患者是一線曙光。因大多數癌症起源於多種分歧性的訊號傳遞途徑, 所以單一標靶的治療無法竟其全功, 未來, 更多作用在不同訊息路徑的標靶製劑將會被發展, 更重要的是, 長期控制腫瘤生長、遠端轉移與症狀, 這些目標將比治癒腫瘤要來

得實際。由於有令人滿意的治療指數且適合長期給藥，分子標靶治療未來將大有可為。

參考文獻：

1. Lam JS, Leppert JT, Belldegrun AS, Figlin RA. Novel approaches in the therapy of metastatic renal cell carcinoma. *World J Urol* 2005;23:202-12.
2. Janzen NK, Kim HL, Figlin RA, Belldegrun AS. Surveillance after radical or partial nephrectomy for localized renal cell carcinoma and management of recurrent disease. *Urol Clin North Am* 2003;30:843-52.
3. Javidan, J, Stricker, HJ, Tamboli, P, et al. Prognostic significance of the 1997 TNM classification of renal cell carcinoma. *J Urol* 1999; 162:1277.
4. Tsui, KH, Shvarts, O, Smith, RB, et al. Prognostic indicators for renal cell carcinoma: a multivariate analysis of 643 patients using the revised 1997 TNM staging criteria. *J Urol* 2000; 163:1090.
5. Kinouchi, T, Saiki, S, Meguro, N, et al. Impact of tumor size on the clinical outcomes of patients with Robson State I renal cell carcinoma. *Cancer* 1999; 85:689.
6. Frank, I, Blute, ML, Leibovich, BC, et al. Independent validation of the 2002 American Joint Committee on cancer primary tumor classification for renal cell carcinoma using a large, single institution cohort. *J Urol* 2005; 173:1889.
7. McDermott DF, Regan MM, Clark JI, et al. Randomized phase III trial of high-dose interleukin-2 versus subcutaneous interleukin-2 and

interferon in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2005;23:133-141. [Erratum, *J Clin Oncol* 2005;23:2877.]

8. Motzer, RJ, Michaelson, MD, Redman, BG, et al. Activity of SU11248, a multitargeted inhibitor of vascular endothelial growth factor receptor and platelet-derived growth factor receptor, in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2006; 24:16.
9. Motzer, RJ, Rini, BI, Bukowski, RM, et al. Sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *JAMA* 2006; 295:2516.
10. Kim, WY, Kaelin, WG. Role of VHL Gene Mutation in Human Cancer. *J Clin Oncol* 2004; 22:4991.
11. Pugh, CW, Ratcliffe, PJ. Regulation of angiogenesis by hypoxia: role of the HIF system. *Nat Med* 2003; 9:677.
12. Maxwell, PH, Pugh, CW, Ratcliffe, PJ. Activation of the HIF pathway in cancer. *Curr Opin Genet Dev* 2001; 11:293.
13. Sufan, RI, Jewett, MA, Ohh, M. The role of von Hippel-Lindau tumor suppressor protein and hypoxia in renal clear cell carcinoma. *Am J Physiol Renal Physiol* 2004; 287:F1.
14. Strumberg D, Richly H, Hilger RA, Awada et al. Phase I clinical and pharmacokinetic study of the novel Raf kinase and vascular endothelial growth factor receptor inhibitor BAY 43-9006 in patients with advanced refractory solid tumors. *J Clin Oncol* 2005; 23:965–72.
15. Ratain MJ, Eisen T, Stadler WM, et al: Final findings from a phase II, placebo-controlled, randomized discontinuation trial (RDT) of sorafenib (BAY 43-9006) in patients with advanced renal cell carcinoma (RCC) (4544). *J Clin Oncol* 2005; 23(16 suppl):388s
16. Escudier B, Szczylik C, Eisen T, et al. Randomized Phase III trial

of the Raf kinase and VEGFR inhibitor sorafenib (BAY 43-9006) in patients with advanced renal cell carcinoma (RCC). *J Clin Oncol* 2005; 23(suppl):4510.

17. 21 Bayer News Server. Updated Overall Survival Analysis Presented on Nexavar Phase III Trial.

<http://www.news.bayer.com/baynews/baynews.nsf/id/48E64FEA44B2F4FCC12571810040218D> Open [Accessed 12 June 2006].

18. Escudier B., Eisen T., Stadler W. M., et al. Sorafenib in Advanced Clear-Cell Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med* 2007; 356:125-34, Jan 11, 2007.

19. Motzer, RJ, Michaelson, MD, Redman, BG, et al. Activity of SU11248, a multitargeted inhibitor of vascular endothelial growth factor receptor and platelet-derived growth factor receptor, in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2006; 24:16.

20. Motzer, RJ, Rini, BI, Bukowski, RM, et al. Sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *JAMA* 2006; 295:2516.

21. Rini, BI, George, DJ, Michaelson, MD, et al. Efficacy and safety of sunitinib malate (SU11248) in bevacizumab-refractory metastatic renal cell carcinoma (mRCC) (abstract). *J Clin Oncol* 2006; 24:222s.

22. Motzer, RJ, et al. Phase III randomized trial of sunitinib malate (SU11248) versus interferon-alfa as first-line therapy for patients with metastatic renal cell carcinoma (mRCC) (abstract). *J Clin Oncol* 2006; 24:930s.

23. Motzer, RJ, et al. Sunitinib versus Interferon Alfa in Metastatic Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. 356(2):115-124, January 11, 2007.

