

# 新藥介紹Olaparib (Lynparza®)

何臻耀 吳奕璋

## 一、前言

卵巢癌(Ovarian cancer)，是女性生殖系統的癌症之一，盛行率僅次於子宮頸癌，但病灶不易發現，且缺少典型症狀，死亡率居於婦科癌症之首<sup>1</sup>。卵巢癌腫瘤依病理組織分類，95%為上皮細胞癌(Epithelial tumor)，其餘則是生殖細胞癌(Germ tumor)及性腺細胞特定間質細胞癌(Sexcord stromal tumor)。卵巢上皮細胞癌包含了五種亞型，以(High-grade serous epithelial ovarian carcinoma, HGSOC)高分化漿液性卵巢癌最為常見<sup>2</sup>，然而其臨床表現及治療方式與輸卵管癌(Fallopian tubal carcinoma)、腹膜癌(Peritoneal carcinomas)被視為共同的本質，且越來越多證據證明他們有相同的發病機制，因此臨床上給他們共同的術語“EOC”，而HGSOC佔EOC的70%。

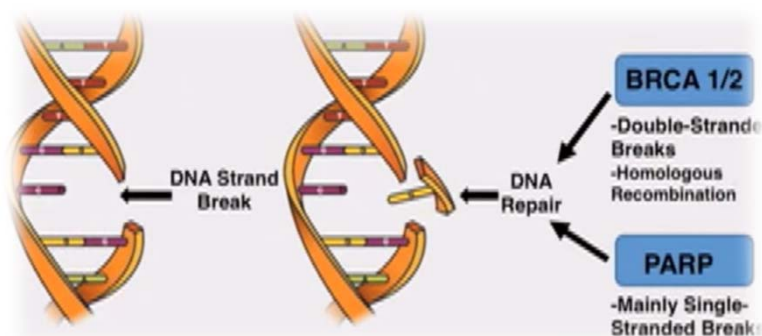
美國FDA在2014年核准Lynparza(Olaparib)用於治療晚期卵巢癌(Advanced ovarian cancer)之後治療，且須經BRCA基因檢測後，具有突變者(gBRCAm)方可使用。當SOLO-2及Study 19等研究發表後，2017年美國FDA核准用於復發之卵巢癌、輸卵管癌及腹膜癌(EOC)，對於鉑金類化療藥物敏感之病人的維持治療(不需經基因檢測)，及晚期卵巢癌具gBRCAm基因之病人的後線治療，台灣也於2018年核准上市。

隨著時間推進，愈來愈多研究推出，Lynparza的角色輪廓也會愈來愈清晰，不難猜測，BRCA基因緊密地聯繫著藥物與疾病兩端，本文將會介紹Lynparza藥物及淺談其臨床應用之角色。

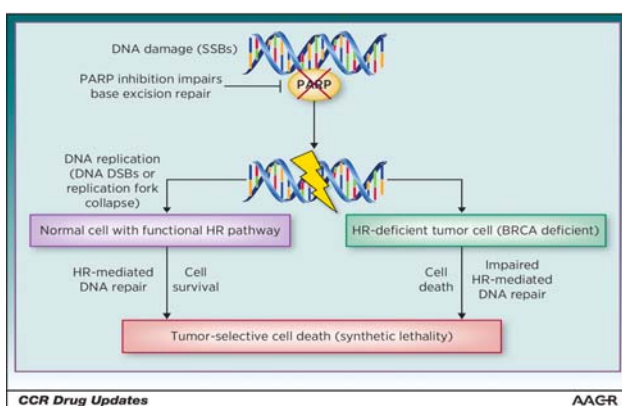
## 二、作用機轉

Lynparza，學名Olaparib，藥理學分類為Poly ADP-ribose polymerase (PARP) enzyme inhibitor。正常的細胞修復破損DNA鏈，會經由兩個途徑(圖1)，其一為Homologous recombination (HR) pathway，再者是PARP pathway，其中BRCA gene影響著HR pathway的功能<sup>3</sup>，因此若BRCA gene產生突變，細胞則無法利用HR

pathway來修復DNA。在2011年，由癌症基因組圖譜(TCGA)進行的綜合分析發現，許多基因在卵巢癌中發生顯著突變，如：BRCA1/2。由此可見，當藥物抑制PARP pathways時，正常細胞可由HR pathway修復DNA，但具基因突變之卵巢癌細胞則沒有其他路徑可以選擇，因此達到毒殺癌細胞的特性(圖2)。



圖一、PARP plays a central role in DNA repair, and researchers theorize that inhibiting PARP would result in cancer cell death.<sup>4</sup>



圖二、Mechanism of synthetic lethality between BRCA deficiency and PARP inhibition<sup>5</sup>

### 三、適應症及用法用量<sup>6</sup>

Lynparza單一療法可用於對先前含鉑藥物敏感且復發之高度惡性表皮卵巢、輸卵管腫瘤或原發性腹膜癌，在復發後對含鉑化療有反應(完全反應或部分反應)之成人病人，作為維持治療(TFDA核准之適應症)。建議劑量為600mg(應使用兩粒

150mg錠劑)，每日口服兩次，隨餐或空腹服用，每日總劑量 600 mg。如果錯過一劑 Lynparza，於下次服藥時間服用下一劑。應完整吞服整粒錠劑，不可咀嚼、壓碎、溶解或剝半。

#### 四、特殊族群

**肝功能不全患者：**肝功能不全病人無需調整起始劑量。相較於肝功能正常的病人，觀察到輕度肝功能不全(依據Child-Pugh分類A)病人的平均暴露量(AUC)增加15%。並無中度或重度肝功能不全病人的資料。**腎功能不全患者：**輕度腎功能不全病人無需調整起始劑量，但應嚴密監測病人是否發生毒性。相較於腎功能正常(CrCl> 80mL/min)的病人，輕度腎功能不全(CrCl=51-80mL/min)病人的平均暴露量(AUC)增加24%。相較於腎功能正常(CrCl> 80mL/min)的病人，中度腎功能不全(CrCl=31-50 mL/min)病人的平均暴露量(AUC)增加44%。對於中度腎功能不全

病人，降低Lynparza劑量至200 mg 每日兩次。目前尚無使用於重度腎功能不全或末期腎病(CrCl≤30 mL/min)病人的資料。**老年人及兒童：**老年人安全性與療效與年輕族群無差異，不需調整劑量。18歲以下兒童及青少年安全性及有效性尚未建立，不建議使用。

**懷孕及哺乳婦女：**目前美國FDA尚未定義本藥的懷孕分級。本藥可能危害胎兒，女性於治療期間及停止治療後至少六個月內應採取有效避孕措施。另外無法確立本藥是否會分泌至人類乳汁中。哺乳婦女在治療期間及停止治療後一個月內不要哺餵母乳。

#### 五. 不良反應及注意事項

常見不良反應多為腸胃道之副作用，如：便秘(22%)，食慾不振(21-22%)，腹瀉(21-33%)，消化不良(25%)，噁心(58-76%)等，嘔吐(30-43%)等。其他則有：白血球低下(25%)，嗜中性白血球低下(27%)，關節痛(21-32%)，背痛(10-25%)等。較嚴重之副作用為貧血(4-20%)，肺炎(<1%)等。

注意事項：(1)本藥品可能會造成骨髓抑制，使用前須監測血液數據，若先前的化療藥物已經造成骨髓抑制，絕對嗜中性白血球數(Absolute neutrophil count, ANC)必須恢復至1500-2000/mm<sup>3</sup>(Grade 1 neutropenia)或以上方可開始治療。若在此藥品之治療期間發生，應監測血液數據，並中斷治療，且ANC恢復至Grade I或以上之四週後方可開始治療。

(2)在臨床試驗中以及長期追蹤期間，接受Lynparza單一療法病人的骨髓造血不良症候群/急性骨髓性白血病(MDS/AML)發生率<1.5%(21/1680)，而其中大多數MDS/AML事件有致命結果。這些事件中，19位(19/21)病人帶有BRCA突變、1位病人不具gBRCA突變、1位病人的BRCA突變狀態不明。(3)接受Lynparza治療的病人中，<1%病人發生非感染性肺炎(Pneumonitis)，並有致命病例。如果病人出現新的呼吸症狀或症狀惡化，例如呼吸困難、咳嗽和發燒，或是發生胸腔放射影像異常，需中斷Lynparza治療並立即評估症狀來源。若確診為非感染性肺炎，則應停用Lynparza，並給予適當治療。

## 六.交互作用(表1)

Lynparza經由CYP3A代謝，因此應避免併用強效CYP3A之抑制劑/誘導劑，及中效之抑制劑，如：Itraconazole、Ketoconazole、Erythromycin、Ritonavir、Ciprofloxacin、Rifampin.....若併用其他易造成骨髓抑制之抗癌藥物，會延長或增強

制之毒性。併用BCG免疫治療劑(Bacillus Calmette and Gueri)則會減低其療效。

食物交互作用亦與CYP3A有關，葡萄柚(汁)抑制小腸之CYP3A enzyme，增加藥物之生體可用率，因此服藥期間應避免葡萄柚(汁)。

表一、 Drug interactions of olaparib

Lexicomp risk category	Drugs	Cause
<b>X (Avoid combination)</b>	✓ CYP3A4 inducers (Strong&Moderate) Carbamazepine Phenytoin Rifampin Efavirenz Modafinil	Decrease serum level
	✓ Myelosuppressive Agents Deferiprone Dipyron	Enhance the toxic effect of myelosuppressive agents
	✓ Biological response modulator BCG	Diminish the therapeutic effect of BCG
<b>D (Consider therapy modification)</b>	✓ CYP3A4 inhibitors (Strong&Moderate) Ketoconazole Itraconazole Erythromycin Ritonavir Verapamil Diltiazem	Increase serum level
Lexicomp risk category	Foods	Cause
<b>X (Avoid combination)</b>	✓ CYP3A4 inhibitors Grapefruit, grapefruit juice, Seville oranges, or Seville orange juice.	Increase /Decrease serum level
	✓ CYP3A4 inducers St john's worts	

## 七、淺談臨床應用<sup>7</sup>

2017年於NEJM發表的《Olaparib for Metastatic Breast Cancer in Patients with a Germline BRCA Mutation》，收錄了302位晚期乳癌病人，病理型態為Her-2 negative, hormone-receptor positive或Triple negative，且經基因檢測後，具有BRCA1/2突變。這些病人先前必須接受過Neoadjuvant or adjuvant treatment，Primary outcome(圖2)為Progression free survival (HR=0.58, 95% CI: 0.43, 0.80; p=0.0009)。試驗結果出爐後，美國FDA於2018年核准Lynparza用於晚期乳癌，將藥品的治療領域拓展至新區塊。

Lynparza發展至今，脫離不了BRCA基因，但其實早在1990年代，科學家透過研究遺傳性乳癌家族而已經有相關的發現。2013年，美國女星安潔莉娜裘莉，經基因檢測後得知自己帶有BRCA突變，為了家人而預防性地將乳腺摘除，並考慮在未來切除輸卵管及卵巢，此舉當時受國際矚目。那帶有BRCA基因突變得癌的風險有多高？表二摘自Uptodate，說明了攜帶BRCA1/2基因突變相較於無突變者，不管是乳癌還是卵巢癌，在70歲時發病的風險皆高了數倍之多。

表二、 Estimated risks for cancer with BRCA mutations<sup>8</sup>

Cancer type	Risk in carriers to age 70 years	Lifetime risk in general population
<b>Breast</b>	BRCA1: 55 to 70% BRCA2: 45 to 70%	~12%
<b>Ovarian</b>	BRCA1: Approximately 40% BRCA2: Approximately 15%	~1%
<b>Pancreatic</b>	BRCA1: Unclear BRCA2: 5%	1.5%
<b>Male breast</b>	BRCA1: 1% BRCA2: 8%	0.1%

## 八、總結

雖然許多研究都證明了Lynparza的好處，但是新藥上市總是得克服許多難關，第一個是藥價高，目前Lynparza 150mg一顆要價台幣兩千多元，一天劑量600mg，也就是四顆，每日花費就像當可觀，何況若需要吃幾個月甚至幾年？再來是基因檢測也是一項花費，BRCA基因在台灣的

檢測費用也需上萬元，而TFDA核准的適應症也還仍未切入BRCA基因(目前是以鉑金類化療藥物是否敏感為依據，且尚未核准使用於乳癌)，因此台灣使用的舞台還不是那麼大。不過多一種新藥，也就多一種武器可以使用，或許能夠在最後束手無策時，給予病人一道曙光。

## 九、參考文獻

1. 財團法人台灣癌症基金會
2. World J Transl Med. 2014 Apr 12; 3(1): 1–8.
3. Cancers (Basel). 2018 Dec; 10(12): 487.
4. <https://www.onclive.com/publications/oncology-live/2012/july-2012/the-parp-inhibitors-down-but-not-out>
5. Nat Rev Clin Oncol 2010;7:508–19
6. Lexicomp
7. N Engl J Med 2017; 377:523-533
8. Uptodate