

新藥介紹－Cabozantinib (Cabometyx®)

蕭得文 黃美智

一. 前言

根據臺灣衛生福利部統計，2018年國人十大死因中，癌症仍居於第一位，而腎臟癌於主要癌症死亡原因中，分別為男性第13名與女性第15名¹。

真正成因仍不確定，但與幾項危險因子有關²：抽菸、環境與職業因素、荷爾蒙、藥物濫用、基因異常、長期血液透析或腎臟移植者。早期幾乎沒有症狀，典型症狀的血尿、疼痛與腹部腫塊也通常於晚期才出現。腎臟癌以腎細胞癌 (renal cell carcinoma) 為大宗，占70%至80%，男性又比女性病人多將近三倍；其次是泌尿上皮

癌 (urothelial cell carcinoma)。對於腎臟癌的治療可分為外科手術、化學治療、放射治療、免疫療法、腎動脈栓塞術與標靶藥物治療²。

而腎細胞癌的標靶藥物治療主要可分為抗血管新生 (antiangiogenic; VEGF pathway) 與mTOR抑制劑兩種³，本次介紹的藥物cabozantinib之健保給付條件於民國108年12月1日生效，包含適用於先前經抗血管新生療法治療無效的晚期腎細胞癌病人，須經事前審查核准後使用，每日限用1粒⁴。

二. 作用機轉

Cabozantinib 會抑制 tyrosine kinases 的活性，包含 RET、MET、VEGFR-1、VEGFR-2、VEGFR-3、Kit、Flt-3、Axl 與 Tie-2。一般情況下這些 tyrosine kinases 會與

腫瘤形成 (oncogenesis)、轉移、血管新生 (angiogenesis)、抗藥性及維持腫瘤之微觀環境 (micro-environment) 有關⁵。

三. 適應症與用法用量

Cabometyx® 於臺灣的核准適應症包含：
(1) 未曾接受過治療的中度/重度風險晚期腎細胞癌病人。
(2) 先前經抗血管新生療法 (anti-angiogenic therapy) 的晚期腎細胞癌病人。
(3) 曾接受過sorafenib 治療之肝細胞癌病人⁶。

Cabometyx® 建議劑量為60 mg每日一次，不得與食物併服（進食前至少1小時或進食後至少2小時），直至疾病惡化或出現無法接受的毒性。由於美國FDA核准的適應症不同，注意錠劑 (Cabometyx®) 不能與膠囊 (Cometriq®) 產品取代⁷。

四. 不良反應及注意事項

常見的不良反應⁵包含：高血壓 (28%-36%)、髮色改變 (34%)、低血鈣 (52%)、低血磷 (28%)、體重降低 (17%-48%)、腹痛 (23%-27%)、便秘 (25%-27%)、食慾降低 (46%-48%)、牙痛 (36%)、腹瀉 (54%-74%)、噁心 (31%-50%)、胃炎 (13%-51%)、味覺改變 (12%-34%)、嘔吐 (24%-32%)、ALP提高 (52%)、ALT/SGPT 提高 (86%)、AST/SGOT 提高 (86%)、高膽紅素血症 (25%)、疲勞 (41%-56%)。

注意事項⁹：(1) 應該要監測任何新出現的腸胃道症狀，因為此藥物可能出現腸胃道穿孔及瘻管(fistulas)；也監測病患是否出現出血情況，且不應使用於近期曾出血或咯血之患者，此二不良反應屬於美國FDA發佈的黑盒警告(black box warning)。(2) 治療期

間應密切監測血壓，血壓控制不佳的患者須慎用。(3) 治療期間發生動脈血栓栓塞事件(包括心肌梗塞或腦血管意外)者應停止使用。(4) 發生腎病症候群(nephrotic syndrome)者應停止使用。(5) 在治療前與期間應定期進行口腔檢查，並建議維持良好口腔衛生，進行任何侵入性牙科手術前，cabozantinib應停用至少28天。(6) 出現手足症後群者應調整劑量。(7) 出現可逆性後部腦白質變性症候群(RPLS syndrome)者應停用。(8) 懷孕分級為D，最後一次服藥的四個月內應採取適當避孕措施[8]；哺乳應該避免。

交互作用⁵：cabozantinib屬於CYP3A4之受質，同時投與相關抑制劑與誘導劑時，應注意可能的交互作用。

五. 特殊情況的劑量調整

肝功能不全患者：中度(Child-Pugh B)建議初始劑量為40 mg每日一次；重度(Child-Pugh C)則不建議使用。

腎功能不全患者：輕至中度腎功能不全不需要調整；重度目前尚無資料。

當出現無法耐受之2級不良反應、第3或4級不良反應或下顎骨壞死：暫停使用至改善或回到第1級不良反應，之後以「初次治療劑量少20 mg」之劑量重新開始(如最初60 mg，則從40 mg重新開始)，如最初為20 mg，則仍從20 mg開始觀察耐受性，

否則就停用。

與強力CYP3A4抑制劑併用：應盡可能避免；如需使用則減少cabozantinib每日劑量20 mg，直到CYP3A4抑制劑停用後2至3天才恢復正常劑量，包含葡萄柚相關產品。

與強力CYP3A4誘導劑併用：應盡可能避免；如需使用則增加cabozantinib每日劑量20 mg，需考慮病患耐受性，注意每日最大劑量為80 mg，直到CYP3A4誘導劑停用後2至3天才恢復正常劑量⁵。

六. 臨床試驗

METEOR[10]是一項開放式、隨機分派之第三階段臨床試驗，評估cabozantinib相較於everolimus的療效。對象為18歲以上且為晚期或轉移型之亮細胞(clear-cell)腎細胞癌，且曾接受過一或多種VEGFR tyrosine-kinase inhibitors治療之患者，共658位患者隨機分派至cabozantinib或everolimus組別。Cabozantinib被認為能夠改進progression-free survival (HR 0.51 [95% CI 0.41-0.62]; $p < 0.0001$)與objective response rate (17% [13-22] with cabozantinib vs. 3% [2-6] with everolimus; $p < 0.0001$)。

CABOSUN[11]是一項開放式、多中心、隨機分派之第二階段臨床試驗。對象為未受

過治療之轉移性亮細胞腎細胞癌患者，共157位患者隨機分派至cabozantinib或sunitinib組別。

與sunitinib相比，cabozantinib被認為能夠顯著增加中位progression-free survival (8.2 vs. 5.6 months)，且減少34%惡化或死亡的比率 (adjusted HR, 0.66; 95% CI, 0.46 to 0.95; one-sided $P = .012$)。Objective response rate分別為cabozantinib 33% (95% CI, 23% to 44%)與sunitinib 12% (95% CI, 5.4% to 21%)。

基於這些試驗，認為應該將cabozantinib列入晚期或轉移型腎細胞癌的標準治療方案，當然需要監測不良反應，且考慮調整劑量。

七. 總結

隨著越來越多新穎的藥物被研發出來，對於治療指引如何安排新藥的位置，以及臨床上如何真正應用是一大考驗。包含藥物價格、療效、不良反應之監測，以及後續對於病人的衛教等。當然，能夠多一種新治療選擇就是一個希望。

Cabozantinib相對於病人端而言，要衛教服用時間、辨別出血、高血壓、腸胃道、手足症候群與牙科症狀的出現且回報，對於適齡生育的女性也得特別留意，也要避免會造成交互作用的食物（如葡萄柚、柚子等）與藥物。

八. 參考資料

1. 臺灣衛生福利部。107年國人死因統計結果。檢自<https://www.mohw.gov.tw/cp-16-48057-1.html>。
2. 面對腎臟癌手冊。財團法人癌症希望基金會。檢自<https://www.ecancer.org.tw/uploadfile/HandBook/2018/20181004/20181004040534504.pdf>
3. Michael B Atkins, MD, Overview of the treatment of renal cell carcinoma, Jerome P Richie, MD, FACS (Ed.), UpToDate, Waltham, MA. (Accessed on November 20, 2019.)
4. 健保審字第1080062193號（民108年11月1日）。檢自https://www.nhi.gov.tw/Law_Detail.aspx?n=5597495EEC8219A1&sms=36A0BB334ECB4011&s=FBDFE9B2EDE57656。

5. Cabozantinib, IBM Micromedex® Drug Ref (Accessed on November 20, 2019.)
6. 臺灣衛生福利部食品藥物管理署。西藥、醫療器材、化妝品許可證查詢。檢自 <https://www.fda.gov.tw/mlms/H0001D.aspx?Type=Lic&LicId=52027511> (Accessed on November 20, 2019.)
7. What is the difference between Cabometyx and Cometriq?, Drugs.com. Available from: <https://www.drugs.com/medical-answers/difference-between-cabometyx-cometriq-3064803/> (Accessed on January 06, 2020.)
8. 癌必定_中文仿單_20190627_核准仿單-108-07-02。 Available from: <https://www.fda.gov.tw/mlms/H0001D3.aspx?LicId=52027511> (Accessed on November 20, 2019.)
9. Edward Chu, MD and Vincent T. DeVita, Jr., MD (2019). Physicians' Cancer Chemotherapy Drug Manual 2018 (18th ed., pp. 82). Burlington: Jones & Bartlett Learning.
10. Choueiri, T. K. et al. Cabozantinib versus everolimus in advanced renal cell carcinoma (METEOR): final results from a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 17, 917-927 (2016).
11. Choueiri, T. K. et al. Cabozantinib Versus Sunitinib As Initial Targeted Therapy for Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma of Poor or Intermediate Risk: The Alliance A031203 CABOSUN Trial. *Journal of Clinical Oncology* 2017; 35:591-597.