



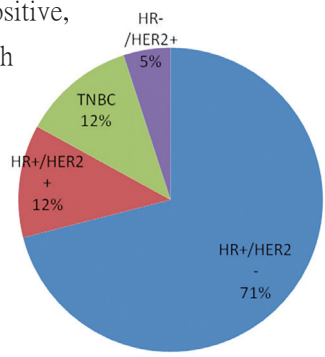
賀爾蒙陽性末期乳癌的新武器

CDK 4/6抑制劑

撰文◎乳房外科主任 黃星華

根據一〇七年國民健康署癌症登記年報資料顯示，新診斷乳癌個案為14,217人，換言之約每三十七分鐘有一名婦女罹患乳癌，是婦女癌症發生率第一位，女性每十二人就有一人可能罹患乳癌。而且近幾年的統計每年有逾兩千名婦女死於乳癌，相當於每天約六位婦女因乳癌而失去寶貴性命¹。

而在這些乳癌的罹患種類上以賀爾蒙陽性（hormone receptor positive, HR-positive）且人類上皮因子接受器為陰性（human epidermal growth factor receptor 2 negative, HER2-negative）的類型最多，約佔六至七成左右，是故第四期的病患也人數最多²。（如圖一）

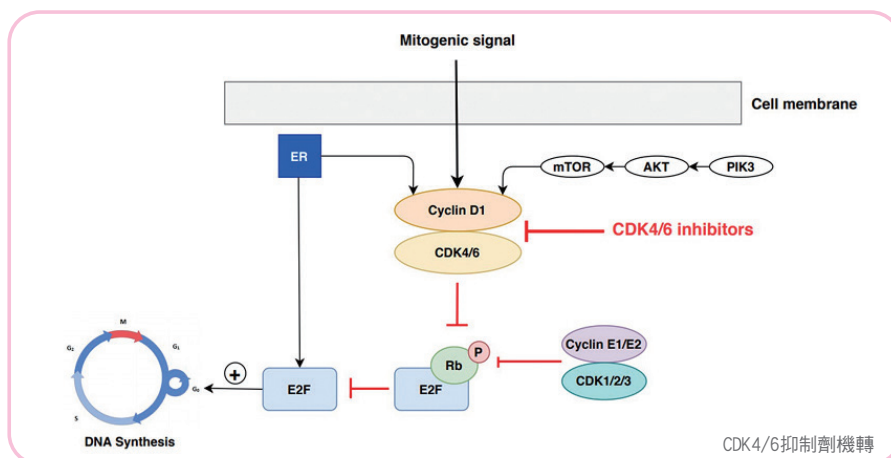


CDK 4/6抑制劑的治療機轉

以目前的乳癌癌症治療進展而言，不管哪一類型的第四期乳癌，都無法像早期乳癌一樣，有完全治癒的可能性。故治療此期的病患目標是以增加病人的生活品質（quality of life），疾病無進展存

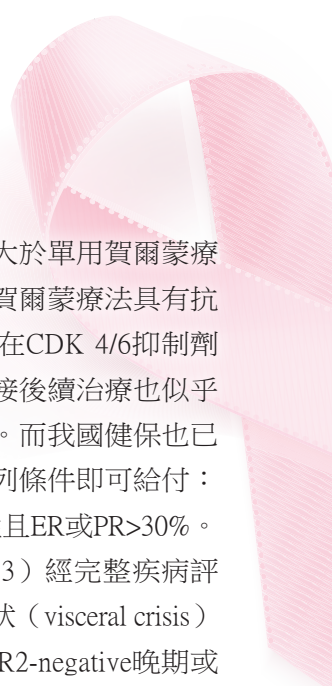
活期 (Disease progression-free survival, DPFS) 以及總存活時間 (overall survival, OS)。對於賀爾蒙陽性 (HR-positive) 且人類上皮因子接受器為陰性 (HER2-negative) 的第四期的病患且無器官轉移危急症狀 (visceral crisis) 時，以內分泌療法 (endocrine therapy)，或稱為賀爾蒙療法 (hormone therapy) 為第一線的標準治療，因為此種治療對病人的生活品質好，疾病無進展存活期 (DPFS) 以及總存活時間 (OS) 也都有相當程度的延長，但約有40-50%的病人對賀爾蒙療法使用後，可能會產生不同程度的抗藥反應 (resistance reactions)³使這類的病人疾病無進展存活期 (DPFS) 以及總存活時間 (OS) 沒有增加。因此，發展新藥需求極其重要。

CDK 4/6抑制劑 (CDK 4/6 inhibitors) 因其獨特的治療機轉，遂成為乳癌治療新藥。什麼是CDK 4/6抑制劑？為什麼能對抗癌症呢？這要從細胞的複製分裂循環說起，細胞 (包括癌細胞) 要分裂複製成兩個細胞，都要經過複製分裂週期，而這週期可分為四期，分別是G1 (DNA合成準備期)、S (DNA合成期)、G2 (分裂準備期)、M (分裂期)，癌症的特性是細胞不正常的大量分裂和轉移，而細胞週期激酶 (cyclin-dependent kinases, CDKs)，包含CDK1、CDK2、CDK4和CDK6，正是調節細胞分裂週期的重要蛋白質，CDK4和CDK6負責G1到S期，CDK2負責S期，CDK1則負責G2到M期。賀爾蒙陽性且人類上皮因子接受器為陰性的這類乳癌細胞，特別有大量的CDK4和CDK6激酶，並且極易受雌性激素 (estrogen) 刺激而活化。而透過抑制CDK 4/6即可停止細胞的分裂週期，亦即抑制癌細胞的分裂複製增加⁴ (圖二)。



CDK 4/6抑制劑種類及臨床試驗結果

目前美國FDA (Food and Drug Administration) 已核准三個口服劑型的CDK 4/6抑制劑，分別是輝瑞藥廠的palbociclib (Ibrance)、諾華藥廠的ribociclib (Kisqali)、及禮來



藥廠的abemaciclib (Verzenio)，這三個藥品，也已經取得了臺灣的許可證，可合併芳香環轉化抑制劑 (aromatase Inhibitor) 或法洛德注射液 (Faslodex, fulvestrant) 用於治療停經後ER-positive、HER2-negative晚期或轉移性乳癌之婦女。

依據輝瑞藥廠PALOMA-2 trial的研究報告，palbociclib加上letrozole於晚期或轉移性乳癌第一線治療的無疾病惡化存活期 (DPFS) 為24.8個月，對比單獨使用letrozole的14.5個月，多了10.3個月。PALOMA-3 trial則是關於palbociclib用於第二線治療的研究，palbociclib加上fulvestrant於晚期或轉移性乳癌第二線治療的PFS為9.5個月，對比單獨使用fulvestrant的4.6個月，多了4.9個月⁵。諾華藥廠的Ribociclib的療效見於MONALEESA-2 trial的報告，ribociclib加上letrozole於晚期或轉移性乳癌第一線治療的DPFS為25.3個月，對比單獨使用letrozole的16.0個月，多了9.3個月⁶。禮來藥廠的Abemaciclib的臨床試驗選擇併用的藥品為非固醇類芳香環轉化酶抑制劑 (nonsteroidal aromatase inhibitor)，包含anastrozole和letrozole，依據MONARCH 3 trial在二〇一九年發表的資料，abemaciclib加上anastrozole或letrozole於晚期或轉移性乳癌第一線治療的DPFS為28.18個月，對比單獨使用anastrozole或letrozole的14.76個月，多了13.42個月⁷。這些臨床研究都證實CDK 4/6抑制劑合併賀爾蒙治療的療效比單用賀爾蒙治療要勝出許多。

結論

對於ER-positive、HER2-negative晚期或轉移性乳癌之婦女而言，CDK 4/6抑制劑的延長

無疾病惡化存活期效果，遠大於單用賀爾蒙療法的治療方式，尤其針對有賀爾蒙療法具有抗性的病人效果更是顯著。而在CDK 4/6抑制劑治療失效後，再以化學治療接後續治療也似乎更能延長末期病患存活時間。而我國健保也已在二〇一八年十月通過符合下列條件即可給付：

- (1) 賀爾蒙接受體為強陽性且ER或PR>30%。
- (2) HER-2檢測為陰性。
- (3) 經完整疾病評估後未出現器官轉移危急症狀 (visceral crisis)⁸。是以對於ER-positive、HER2-negative晚期或轉移性乳癌之病患而言，更是一大福音。 +

參考資料：

1. 衛生福利部國民健康署一〇七年癌症登記報告
2. Power EJ, Chin ML, Haq MM. Breast Cancer Incidence and Risk Reduction in the Hispanic Population. *Cureus*. 2018;10 (2) : e2235.
3. Lei JT, Anurag M, Haricharan S, Gou X, Ellis MJ. Endocrine therapy resistance: new insights. *Breast*. 2019;48 (suppl 1) :s26-s30.
4. Braal CL, Jongbloed EM, Wilting SM, Mathijssen RHJ, Koolen SLW, Jager A. Inhibiting CDK4/6 in Breast Cancer with Palbociclib, Ribociclib, and Abemaciclib: Similarities and Differences. *Drugs*. 2021; 81:317-331
5. Finn RS, Martin M, Rugo HS, Jones S, Im SA, Gelmon K, Harbeck N, Lipatov ON, Walshe JM, Moulder S, Gauthier E, Lu DR, Randolph S, Diéras V, Slamon DJ. Palbociclib and Letrozole in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2016 ; 17:375 (20) :1925-1936.
6. Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, et al. Updated results from MONALEESA-2, a phase III trial of first-line ribociclib plus letrozole versus placebo plus letrozole in hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer. *Ann Oncol*. 2018; 1:29 (7) :1541-1547
7. Johnston S, Martin M, Di Leo A, et al. MONARCH 3 final PFS: a randomized study of abemaciclib as initial therapy for advanced breast cancer. *NPJ Breast Cancer*. 2019; 17:5:5.
8. 衛生福利部健康保險署一〇八年十月藥品給付公告



作者介紹

黃星華 乳房外科主任

專長：

乳癌及乳房疾病之診斷及治療，肝、膽、腸、胃疾病之內視鏡及微創手術，疝氣診斷及微創手術，甲狀腺疾病之診斷及手術治療。