

Vemurafenib--標靶治療藥物治療惡性黑色素瘤

李司方 吳奕璋

一、背景

黑色素瘤是一種預後不好的惡性腫瘤，佔所有癌症死亡的百分之一，根據世界衛生組織（World Health Organization）的統計，近三十年來黑色素瘤的罹患率，上升的速度已經超過其他較常見的癌症（肝癌、大腸癌等），成為成長速度第二快的癌症（第一為女性罹患肺癌）。全球每年約有13萬多人罹患黑色素瘤，統計數據發現黑色素瘤的罹病率分布可能與地理緯度有關，居住在高緯度的歐美人士為了將皮膚曬成健康的小麥色，刻意長時間曝曬在陽光下，或使用紫外線日曬機，這都可能增加罹患黑色素瘤的機率。2009年WHO已經將紫外線曝曬(Ultraviolet radiation)列為與抽煙(Tobacco)、喝酒(alcohol use)並列的致癌因子，提醒各國衛生單位加強預防。

黑色素瘤的外觀在早期和一般的痣沒有太大的差異，很容易被一般人所忽略，尤其是長在背部或是腳上的痣。如同其他癌症一樣，黑色素瘤需要透過病患的自我觀察，早期發現、早期治療。若病患不幸發展成轉移性黑色素瘤，即

使接受外科手術、放射療法或化學療法，治療預後仍不盡理想。晚期(stage IV)黑色素瘤病患的平均存活率只有6至9個月，當中只有10-15%的病患能保有3年的存活率。目前主要治療轉移性黑色素瘤的藥物為dacarbazine，是美國唯一核准在黑色素瘤的細胞毒殺藥物，研究顯示轉移性黑色素瘤的病患對於dacarbazine的治療反應率(response rate)約8至20%，平均存活率為5.6至7.8個月。在近四十年來，無論使用化學治療或細胞激素（例如interferon (IFN) or interleukin-2 (IL-2)）的治療下，儘管腫瘤對於藥物的反應率(response rates)有升高，都無法提高晚期黑色素瘤病患的存活率。

2011年8月，一個令醫藥界振奮的好消息為—美國食品藥物管理局（Food and Drug Administration）核准治療晚期惡性黑色素瘤的標靶新藥Vemurafenib上市。Vemurafenib為BRAF V600E陽性黑色素瘤病患的第一線治療，病患在經過基因檢測確認後，可以使用Vemurafenib治療，最新的研究顯示Vemurafenib可以有效的提升患者的整體存活率。

二、作用機轉

健康的黑色素細胞 (melanocyte) 生長在皮膚的表皮基底膜，當陽光長時間照射皮膚時，黑色素細胞會受到刺激而開始分化，進而激活負責人體內重要細胞活動的傳導途徑。細胞外訊息調節活化酶 (extracellular signal regulated kinase; ERK) 主管體內重要的調節細胞訊息，與細胞的生長、發育、分裂、死亡息息相關。當 ERK 途徑上的蛋白激酶被磷酸化而產生活性，可能會引起腫瘤或是其他難以治療的疾病。目前知道最常見的基因過度活化發生在 KIT、NRAS 和 BRAF 等位置上，我們可以透過標靶藥物直接抑制異常活化的致癌蛋白質。BRAF 基因為參與細胞調節其中的一員，藉由調整 ERK 活性強度

(intensity) 及持續活化的時間 (duration)，進而決定細胞未來的命運。大約四至六成的黑色素瘤病患，帶有加速腫瘤生長的 BRAF 基因突變，BRAF 突變超過 65 種，最常見的突變位置為 V600E，這些突變都是後天造成的，並不出現於家族性的黑色素瘤。

vemurafenib 是一個三磷酸腺苷 (adenosine triphosphate; ATP) 的競爭抑制劑，能抑制 BRAF 基因，且對於突變位置在 V600E 的基因有高度選擇性 (圖一)。在臨床上市前的研究試驗發現，vemurafenib 除了抑制突變的 BRAF 基因外，亦可同時抑制 CRAF 和 ARAF 基因，而導致細胞週期的停止和誘導細胞死亡 (apoptosis)。

三、藥物動力學

來自 458 例有 BRAF V600E 陽性突變轉移性黑色素瘤的病患，早晚給予 960 mg vemurafenib (給藥間隔約 12 小時)，給藥 15 天後測定 vemurafenib 的藥物動力學之資料分析。

吸收/分佈：

vemurafenib 是經由口服給藥，生體可用率目前沒有確定，達到最高血中濃度 (C_{max}) 的時間平均為 3 小時，約 15-22 天後血中濃度達到穩定的血中濃度 (steady state)。分佈體積 (V_d) 為 106

L。vemurafenib 會與人類白蛋白高度結合 (>99%)，排除半衰期為 57 小時。目前尚未有研究證實食物是否會影響 vemurafenib。在臨床試驗中，vemurafenib 的給藥則不考慮食物的影響。

代謝與排除：

給予受試者口服 960 毫克帶有放射性標記的 ¹⁴C-vemurafenib 後 48 小時，發現在血液中有 95% vemurafenib 和 5% 的代謝產物。在糞便偵測到 94% 的放射活性，在尿液中偵測到 1% 的放射活性。

特殊族群：

在納入臨床試驗中有正常肝功能 (n=158, 總膽紅素 \leq ULN) 和輕度肝受損病患 (n=58, 總膽紅素 $1.0-1.5 \times$ ULN)、中度 (n=27, 總膽紅素 $1.5-3 \times$ ULN) 或嚴重肝受損(n=3, 總膽紅素 $> 3 \times$ ULN) 的轉移黑色素瘤病患。輕度和中度肝受損病患中, vemurafenib 的清除率與正常肝功能患者相似。針對嚴重肝功能受損病患是否需要調整劑量的資料不足(n=3)。有正常腎功能($CLcr \geq 90$ mL/min) 和輕度

腎受損病患 (n=94, $CLcr > 60$ 至 89 mL/min), 中度 (n=11, $CLcr 30$ 至 59 mL/min) 或嚴重 (n=1, $CLcr < 29$ mL/min) 腎受損轉移黑色素瘤的病患, 輕度及中度腎受損患者的 vemurafenib 清除率與正常腎功能患者相似, 針對嚴重腎功能受損病患是否需要調整劑量的資料不足 (n=1)。關於不同年齡、性別、體重與種族在使用 vemurafenib 上的藥物動力學資料並無統計上影響。vemurafenib 並未對於兒童進行藥物動力學研究。

四、藥物交互作用

vemurafenib 是一種中度 CYP1A2 抑制劑、輕度 CYP2D6 抑制劑和 CYP3A4 受質。vemurafenib 與含咖啡因 (透過 CYP1A2 代謝) 成分藥物併用時, 會增加咖啡因的時間濃度曲線下面積 (AUC) 達 2.6 倍; 與 Dextromethorphan (透過 CYP2D6 代謝) 併用會增加 Dextromethorphan 的 AUC 47%。

建議 vemurafenib 不要與經過 CYP1A2, CYP2D6 和 CYP3A4 代謝且治療區間狹窄的藥物同時使用, 若不能避免, 則應謹慎及考量降低併用藥物的劑量。此外, vemurafenib 可能增加 warfarin 的暴露而導致出血機率上升, 併用時應更謹慎監測病患的 INR。

五、副作用

根據 phase III 隨機分派與 dacarbazine 比較的安全性報告, vemurafenib 最常見的副作用為皮膚反應、關節痛和虛弱。12% 的病患出現對光敏感的皮膚反應 (grade 2 或 grade 3)。發生皮膚性的鱗狀上皮細胞癌 (cutaneous squamous-cell carcinoma) 和角化棘皮瘤 (keratoacanthoma) 或是同時發生的病患共有 61 位病患

(18%)。相對於 dacarbazine 組, dacarbazine 常見的副作用為虛弱、噁心、嘔吐和嗜中性白血球缺乏症 (neutropenia)。vemurafenib 組中有 38% 的病患 (129/336 人) 因為藥物的不良反應而更改劑量或是中斷使用, 在 dacarbazine 組則有 16% (44/282 人)。

其他副作用：根據一篇藥廠執行的多中心開放單組的研究資料，vemurafenib的藥物濃度與QTc延長有正相關，132位轉移黑色素瘤患者檢測到vemurafenib對QTc間距的影響，治療的第一個月內，在第15天給藥後2小時觀察到從基線最大平均變化為12.8 ms（95% CI上限為14.9 ms）；治療的頭6個月內，

檢測到從基線最大觀測平均變化15.1 ms（95% CI上限為17.7 ms）。雖然沒有抗心律不整事件的報告，但14.8%的病患在治療期間有不正常的T波，建議vemurafenib使用前及治療期間必須要監測病患的心臟節律，且禁止與相同會嚴重影響QTc間距的藥物併用。

六、Vemurafenib的臨床療效

在phase III多國多中心的隨機分派研究中，針對Vemurafenib和decabazine對於未治療且為BRAF V600E陽性突變的轉移性黑色素瘤病患之療效比較。總共收納675位病患，隨機分配到實驗組Vemurafenib 960 mg口服一天兩次，對照組每三週靜脈注射一次decabazine 1000 mg/m² BSA，研究時間為6個月。研究的主要複合終點（coprimary end points）是整體存活期（overall survival）和無惡化

存活期（progression-free survival）。研究結果顯示在整體存活率方面，vemurafenib顯著高於dacarbazine（84%與64%；HR 0.37 [95% CI 0.26 to 0.55]；p<0.001）；另外在死亡或病程進展上，使用vemurafenib的病患比起dacarbazine的病患，都減少74%的風險（[95% CI, 0.20 to 0.33];P<0.001）。相較於dacarbazine對於病患的治療反應率5%，vemurafenib則高達48%。

七、結語

轉移性的惡性黑色素瘤病患是屬於預後相當不好的癌症，在藥物治療方面也有很大的進步空間，雖然vemurafenib對於轉移性的惡性黑色素瘤病患在治療反應率及預後成果都比以往進步，但只針對於晚期轉移性的惡性黑色素瘤病患，若使用在早期發現的惡性黑色素瘤病患，可能經由活化隱藏性的突變細胞，引發

更嚴重的皮膚惡性腫瘤，甚至造成其他不易治療的癌症，像是肺癌、胰臟癌等。目前美國藥物管理局只准許vemurafenib用在晚期轉移性的惡性黑色素瘤病患，且病患需要經過基因檢測確認在V600E位置突變才可使用。vemurafenib在台灣尚未上市，相信不久的將來能提供台灣的黑色素瘤病患更多的治療選擇。

Reference

1. Chapman PB, Hauschild A, Robert C, et al. Improved Survival with Vemurafenib in Melanoma with BRAF V600E Mutation. *N Engl J Med* 2011;364:2507-16.
2. Sosman JA, Kim KB, Schuchter L, et al. Survival in BRAF V600–Mutant Advanced Melanoma Treated with Vemurafenib. *N Engl J Med* 2012;366:707-14
3. Eggermont AM, Robert C. New drugs in melanoma: it's a whole new world. *Eur J Cancer*. 2011 Sep;47(14):2150-7
4. Luke JJ, Hodi FS. Vemurafenib and BRAF inhibition: a new class of treatment for metastatic melanoma. *Clin Cancer Res*. 2012 Jan 1;18(1):9-14.
5. Heakal Y, Kester M, Savage S. Vemurafenib (PLX4032): an orally available inhibitor of mutated BRAF for the treatment of metastatic melanoma. *Ann Pharmacother*. 2011 Nov;45(11):1399-405. Epub 2011 Oct 25.

圖一、Vemurafenib (PLX4032)抑制細胞上RAF/MEK/ERK 訊息傳遞的作用

