



奇美藥訊

Chi Mei Medical Center Drug Bulletin

發行人：邱仲慶

總編輯：蘇慧真

主編：葉春蘭

發行所：奇美醫療財團法人奇美醫院藥劑部

網址：<http://chimeipharm.org/index.php/drugbulletin>

E-MAIL：druginfo@mail.chimei.org.tw

電話：06-2812811 轉 53102

本期目錄

- 淺談三陰性乳癌及藥物治療 柳營奇美醫院 何佳貞藥師
- 淺談氣喘治療單株抗體藥物 Omalizumab (Xolair[®]) 佳里奇美醫院 王昱翔藥師

淺談三陰性乳癌及藥物治療

柳營奇美醫院 何佳貞藥師

壹、前言

在乳癌中有一類稱為三陰性乳癌 (triple-negative breast cancer, TNBC)，其定義為動情激素受體 (estrogen receptor, ER)、黃體激素受體 (progesteron receptor, PR)、第 2 型人類上皮細胞生長因子接受體 (human epidermal growth factor receptor 2, HER-2) 都呈現陰性。TNBC 大約占乳癌的 20%，全球每年約有二十萬人罹患[1]。而 TNBC 不同於 ER 陽性或是 PR 陽性對內分泌治療如 tamoxifen 或芳香環抑制劑 (aromatase inhibitors) 有效；也不同於 HER-2 陽性對 anti-HER-2 用藥如 trastuzumab 有效。故本文將介紹三陰性乳癌及藥物治療現況。

貳、三陰性乳癌相關介紹

一、ER、PR、HER-2 檢測方法及結果定義

根據 ASCO/CAP，ER 和 PR 藉由免疫組織化學染色法 (immunohistochemistry, IHC) 來測定，利用免疫學原理測得 ER 或是 PR 的蛋白在腫瘤細胞染色所呈現的含量，而 $\leq 1\%$ 的腫瘤細胞呈現染色即為陰性[1]；而 HER-2 檢測方法主要有 IHC 和原位雜合技術 (in situ hybridization, ISH)，ISH 是利用 HER-2 基因信號來呈現。HER-2 會先以 IHC 方法測定，如果是 IHC 結果為模稜兩可時，再以 ISH 進行鑑定[2]。而 HER-2 的檢測值結果為 0 或 1+，則定義為陰性 (表一)。

表一、HER-2 的檢測結果定義

方法	陽性	模稜兩可	陰性
IHC	3+[註 1]	2+	0,1+

[註 1] 3+：超過 30% 的腫瘤細胞其細胞膜呈現均勻且強烈的染色

二、流行病學

相較於賀爾蒙陽性的乳癌患者來說，TNBC 在 40 歲以下的女性中更常見。在種族方面，TNBC 的發生則是黑人比白人更常見；African-American 女性比起 non-African-American 女性則有較高的罹患風險[1]。

而在基因表現方面，BRCA 是乳癌易感基因，屬於抑癌基因，負責雙股 DNA 損壞的修復，當基因發生突

變時，雙股 DNA 受到攻擊斷裂後，會無法正確修復，DNA 壞損累積到一定程度，則細胞就會發生癌變。BRCA1 突變相關的乳癌以 TNBC 為主但是隨著病人年紀的增長，TNBC 的比例逐漸降低，取而代之的是 ER 陽性乳癌[3]。多達 20% 的 TNBC 患者存在 BRCA 突變，特別是在 BRCA1 中[1]；多達 80% 的 BRCA1 相關乳癌屬於 TNBC[4]。

三、臨床表徵

TNBC 生長快速，腫瘤大小也比較大且無論腫瘤大小其淋巴結都有較高的比例呈現陽性，復發和死亡的風險也較高；TNBC 復發轉移首要部位傾向在肺部和腦部轉移，而骨轉移的風險較低[4]。

參、三陰性乳癌的化學治療

TNBC 的治療方法，目前仍沒有專屬的治療指引，其手術處置和放射性療法的選擇和其他乳癌型態相似 [1]。TNBC 對內分泌療法跟 anti-HER-2 用藥像是 trastuzumab 反應效果不佳，所以其藥物選擇相對來說比較少一點，化學治療仍是主要的治療方式。

先導性化學治療(Neoadjuvant chemotherapy)對局部晚期無法手術的 TNBC 患者來說是一個合理的治療方式，如其能達到病理完全緩解 (pathologic complete response, Pcr)，有助於改善無病存活期[1]，也可以觀察病人對某種藥物的治療反應。

根據 NCCN guideline，TNBC 病患其腫瘤大小大於 0.5 公分或是其淋巴結呈現陽性，建議輔助性化學治療 (Adjuvant chemotherapy)[2]，以降低復發和死亡的風險。目前對 TNBC 來說仍沒有一個專屬的化療組合，anthracycline 類和 taxane 類的化療組合是目前最常用的。

而當疾病出現轉移時，需要重新評估 ER、PR、HER-2，因為可能和先前的結果不一致[1]。轉移性的 TNBC 患者，缺少前瞻性的數據顯示組合化療會比單一化療藥物改善總存活率，因此選擇單一或組合化療就需

要考慮到很多因素像是疾病惡化的速度、體能狀態、先前化療殘餘的毒性等等的，而為了在較短的時間得到較明顯的反應就會使用組合化療。

肆、化療藥物在三陰性乳癌的角色

一、Anthracycline 類藥物：

Anthracycline 類藥物常見的包括 doxorubicin 和 epirubicin，屬於 topoisomerase II inhibitor，能結合在 DNA 上及抑制核酸之合成，可以說是早期乳癌的標準治療，許多研究顯示 TNBC 對 anthracycline 是具有敏感性的，因其心臟毒性而有終身累積計劑量限制，doxorubicin 為 550 mg/m²，epirubicin 為 900 mg/m²。

二、Taxane 類藥物：

Taxane 類藥物其機轉為結合微小管，聚合、穩定其結構、抑制分離，使有絲分裂無法進行，常見的有 paclitaxel 和 docetaxel，其都有濃度限制，paclitaxel 為 0.3-1.2mg/ml，docetaxel 為 < 0.74mg/ml。而 TNBC 在健保設限中有明確提及的是：早期乳癌手術後，經診斷為三陰性反應且無淋巴轉移的病人，docetaxel 得作為與 cyclophosphamide 併用 doxorubicin 的化學輔助療法。

三、Platinums 類藥物：

BRCA1 突變的 TNBC，其 DNA 無法正確被修復，而 platinums 類藥物具有類似於雙官能基烷化劑 (bifunctional alkylating agents)，藉由產生 DNA 交連，導致細胞的死亡，因此推論 cisplatin、carboplatin 對 BRCA1 突變的 TNBC 有改善反應率的作用。

四、Eribulin：

Eribulin 是治療轉移性乳癌的新選擇，藉由對微管末端高親和性抑制生長並阻擋微管蛋白生成非生產性聚集物，不因 HER-2 及荷爾蒙受體的表現而影響其作用，健保設限為用於治療轉移性乳癌患者且先前曾接受過 anthracycline 和 taxane 兩種針對轉移性乳癌之化學治療輔助性治療。

五、Ixabepilone：

Ixabepilone 可以與細胞內的微管素結合，可影響微管素與微小管之間的動態平衡，使微小管無法分解，導致癌細胞無法順利進行有絲分裂，進而產生凋亡。對 taxane 類已有抗藥性的病患，該藥仍能達到一定的治療效果。

六、其他：

抗代謝的化療藥 capecitabine、gemcitabine 和長春花鹼類 vinorelbine 都是轉移性 TNBC 的治療選擇之一，在健保設限裡都有提及其可以用在轉移性的乳癌患者。Bevacizumab 與 paclitaxel 合併使用，可以做為 HER-2 陰性轉移性乳癌患者的第一線治療。但僅在無疾病進展存活期方面可達統計上顯著優於 paclitaxel 單獨使用，目前並無以整體存活期為主要療效指標之臨床試驗證實 bevacizumab 與 paclitaxel 併用延長整體存活期之效果。且不適用於經 anthracycline 及 taxane 治療轉移性乳癌又出現疾病進展的病患。而 bevacizumab 用在轉移性乳癌患者，健保並無給付。

伍、文獻討論

根據一篇系統性文獻回顧 (systematic review)，收錄包括 Medline, Embase, LILACS 和 CENTRAL 共 215 個試驗，排除非隨機和非乳癌的試驗後共計為 32 篇，最後再排除不適原因後共收錄 12 篇試驗，共收錄 2,054 位 TNBC 病人，將病人分為 2 組，分別比較常規化療(CT)和化療合併標靶藥物 (bevacizumab, sorafenib, cetuximab, lapatinib, 和 iniparib)；主要指標為評估疾病無惡化存活期(PFS)以及一些副作用。Bevacizumab plus CT 的 PFS 優於 CT alone ($P < 0.00001$)，但其蛋白尿、高血壓、出血等副作用都顯著高於 CT alone；sorafenib plus CT 的 PFS 優於 CT alone ($P=0.04$)，而手足皮膚反應和黏膜炎則比較多；cetuximab plus CT 的反應率高於 CT alone ($P=0.02$)，但其 PFS 數據不完整且嗜中性白血球低下症和皮疹在 cetuximab plus CT 比較多；lapatinib plus CT 比上 CT alone 只有一個研究，且結果 PFS 是相似的；iniparib plus CT 的 PFS 優於 CT alone ($P=0.002$)。由此篇文章顯示傳統化療加上標靶藥物像是 bevacizumab、sorafenib 或是 iniparib 都有增加 PFS，但是否增加總存活率則是不確定，而這些標靶藥物在健保未給付下，粗估自費標靶藥物每月需花費至少 8 萬元(表二)，對三陰性乳癌的病患也是一大負擔。

表二、粗估三陰性乳癌自費標靶藥物一個月需花費金額（病人：50kg, BSA：1.2m²）

藥物	劑量/頻次	藥物單價（元）	總價/月（元）
Bevacizumab (100mg/vial)	10 mg/kg/ every 2 weeks	9,961	99,610
Sorafenib (200mg/tab)	400mg BID	1,114	124,768
Cetuximab (100mg/vial)	250 mg/m ² / weekly	6,598	79,176
Lapatinib (250mg/tab)	1500 mg QD	603	101,304

陸、結論

三陰性乳癌跟其他類型的乳癌相比容易發生復發及轉移，預後較不理想，目前仍沒有專屬的治療準則，anthracycline類和taxane類的化療組合是目前常用的第一線治療藥物，其化療藥物跟其他類型乳癌差不多，但anti-HER-2對其無效，目前仍有許多試驗在進行，期許未來能有明顯有效的藥物出現。

柒、參考文獻

- Carey K Anders, Lisa A Carey. Epidemiology, risk factors and the clinical approach to ER/PR negative, HER2-negative (Triple-negative) breast cancer. UpToDate 2017.
- NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®): Breast Cancer. V.2.2016
- 張金堅,林柏翰.從影星安潔莉娜·裘莉預防性雙乳切除談 BRCA1 and BRCA2 基因.臺灣醫界 2013; 56:419-425.
- Katherine Enright, Rebecca Dent. Treatment options for triple-negative breast cancer. Antoinette R. Tan. Breast Cancer.V1. New York: Demos Medical Publishing; 2010.p.589-601.
- Clark O, Botrel TEA, Paladini L, Ferreira MBA. Targeted therapy in triple-negative metastatic breast cancer: a systematic review and meta-analysis. Core Evidence. 2014;9:1-11.

淺談氣喘治療單株抗體藥物 Omalizumab (Xolair®)

佳里奇美醫院 王昱翔藥師

壹、前言

氣喘(Asthma)是一種特異性高而複雜的慢性疾病，其主要特徵在於可變異和復發的症狀、氣流阻塞、支氣管的過度反應與潛在的炎症相互之間作用，決定了氣喘的臨床表現與嚴重程度以及對治療的反應，在疾病盛行率有逐年上升的趨勢，誘發的症狀不只會嚴重影響個人的生活、家庭，更可能有致命危機[1]。目前依據全球氣喘創議組織(Global Initiative For Asthma, GINA)指引，對於治療氣喘方式是採階梯式治療，大部分的氣喘應可以有良好的控制。現今治療氣喘的吸入型藥物種類很多，病人在正確使用吸入劑與遵從醫囑用藥指導，氣喘控制良好應不成問題。然而現實上，部分的病人需長期使用高劑量吸入性類固醇製劑或連續使用口服類固醇來控制症狀，甚至即使接受上述傳統藥物治療仍無法控制，便會發展成嚴重氣喘(severe asthma)。嚴重氣喘的病人，依照階梯式治療如表(一)中所建議的，可再加上抗 IgE 單株抗體(Omalizumab)來進行附加療法[2]，以下將介紹氣喘與 IgE 的關係及 Xolair® (Omalizumab)治療氣喘上的使用。

貳、IgE與氣喘的關係

IgE 在造成氣喘的機轉上扮演重要的角色，包括對過敏原的敏感化及再次接觸敏感原時所表現出來的症狀。當敏感原進入呼吸道時，樹突細胞(dendritic cells)會與之結合，並經由主要組織相容

性複合物 (major histocompatibility complex, MHC) 將抗原呈現給 T 細胞，刺激 T 細胞的增殖會釋放細胞激素(cytokines)，最後會促進 B 細胞轉變成製造 IgE 的漿細胞(plasma cells)。IgE 的增加也會促使抗原呈現的機會上升，也會經由結合 B 細胞上的 Fc epsilon RIIs (低親合性)受體，影響 B 細胞的分化、調節 IgE 的合成。當抗原再次進入人體與 IgE 連結，進行巨細胞(mast cells)及嗜鹼細胞(basophils) 表面的 Fc epsilon RIs (高親合性)結合，進而釋放發炎物質，如組織胺(histamine) 及前列腺素(prostaglandins) 及白三烯素(leukotrienes)，造成氣喘的發生與其他呼吸道症狀，IgE 作用機轉及 Omalizumab 作用位置示意如圖一，故 Omalizumab 做為唯一上市的 Anti-IgE 單株抗體，在治療上有其獨特的重要性 [1] [3]。

參、Omalizumab 藥物介紹

(一) 藥物機轉

Omalizumab 為基因重組的單株抗體，為一種免疫球蛋白 G1(IgG1)，可與人類 IgE 高親合力結合。其結合點與 IgE 結合於巨細胞、嗜鹼細胞表面受體(Fc epsilon RIs)的位子相同，因此 Omalizumab 可以與體內游離的 IgE 結合形成複合物，IgE 便無法與表面受體 Fc epsilon RIs 結合，避免上述細胞接下來的化學反應及發炎物質的釋

放；但對於已經結合受體表面的 IgE，Omalizumab 不會與之結合，所以不會有抗體抗原的交互反應發生。上述過程也會調降 Fc epsilon R1s、Fc epsilon R2s 受體的表現，降低過敏原的呈現與影響 IgE 的合成，總體而言，氣喘的發生機率、嚴重程度都會降低[3]。

(二) 適應症

1. 可用於曾接受過高劑量吸入性類固醇製劑，仍控制不佳且經由皮膚測試或體外試驗顯示對空氣中過敏原成陽性的 IgE 型氣喘(IgE level between 30 and 700)之年齡六歲以上中度至嚴重氣喘病人，但急性支氣管痙攣或急性氣喘惡化的病人不適用[4]。
2. 可改善曾使用高劑量吸入性類固醇製劑及長效乙二型作用劑(β_2 -agonist) 治療後，仍有頻繁的日間症狀或夜間覺醒，具多次氣喘惡化紀錄的氣喘成人與青少年(6歲及以上)的氣喘控制，且必須經由皮膚測試或體外試驗顯示對長期空氣中過敏原呈陽性及肺功能降低(FEV1 < 80%)，證實為 IgE 媒介型的慢性氣喘病人才能使用[5]。

(三) 用法用量

根據治療前 IgE(IU/mL)檢驗數據及病人體重評估，給予適當的合理藥物劑量與用藥頻率，建議的劑量為 0.016 mg/kg per international units/mL of IgE per month[4]，可每 2 週或每 4 週皮下

注射 1~4 次達到治療劑量，劑量調整對照表如表二 [5]。為避免產生局部過敏反應，單一注射位點最大量僅為 150 mg，而且不適合以靜脈注射或肌肉注射的方式投予。治療期間體重若有改變，必需調整劑量；而 IgE 濃度也會持續升高，使得血清總 IgE 濃度升高，所以治療期間 IgE 的濃度不可作為決定劑量的標準。中止治療若未達一年，治療劑量應以治療前血清 IgE 濃度為基準；中止一年以上，需再次測定血中總血清 IgE 以決定給藥劑量 [6]。

(四) 治療反應

臨床試驗顯示，Omalizumab 的效果要持續使用一段時間才會表現出來，為期 16 週的療效試驗，87%的測試者在 12 週便可達到，因此若要充份評估病患是否對 Omalizumab 有反應，至少需要 12 週的治療[3]。在多數試驗中，Omalizumab 可以減少氣喘惡化與發生率，顯著降低吸入型或口服類固醇的劑量，以及改善患者生活品質[4]。藥物治療期間，因 Omalizumab 與 IgE 形成複合物，其排除較游離 IgE 來的慢，IgE 總濃度(IgE complexes 加上游離態 IgE) 會上升至治療前的 3~6 倍，對於監測臨床反應是沒有實際的效益[3]。

(五) 藥物動力學

皮下注射 Omalizumab，平均生體可用率為 62%，於 6~8 天後達最高血清濃度。Omalizumab 與 IgE 形成的複合物，可經由肝臟的內皮組

織系統(reticular endothelial system) 進行 IgG 降解作用而排除，而完整的 IgG 也可分泌於膽汁中。目前未有腎或肝功能不全患者劑量調整之相關數據，故此類病人使用 Omalizumab 應小心不良反應[5]。

(六) 孕婦、授乳

對孕婦有關使用 Omalizumab 尚無證實其安全性的臨床試驗，且 IgG 也會通過胎盤，孕婦使用 Omalizumab 時，除非益處大於可能造成的傷害，否則不建議使用；目前亦無 Omalizumab 是否存在人類乳汁的研究資料，然而 IgG 也會分泌於人類乳汁中，婦女授乳期間投與 Omalizumab 時，除衡量對其本身的益處，也要小心可能對嬰兒造成的風險[6]。

(七) 不良反應

Omalizumab 一般而言有良好的耐受性，但臨床試驗中還是有常見的不良反應，與上市後通報出現的不良反應。大於12歲的青少年和成人常見的副作用為頭痛及注射部位的反應，包括注射部位疼痛、腫脹、紅斑與搔癢；6 歲至12 歲以下兒童所進行的臨床試驗中，最常見的不良反應報告為頭痛、發燒及上腹部疼痛，其他可能出現的不良反應，如表三與四之上市前後之臨床試驗常見藥物不良反應[5]。

肆、結論

目前對於氣喘治療已有相當多種類的吸入型氣管擴張劑及吸入型長效類固醇，提供病人治療及控制氣喘發作的頻率，但對於傳統治療反應效果不佳的病人而言，使用後線的治療藥物，包括 Anti-IgE 單株抗體，就是不可避免的選擇。適當的治療可增進病人的生活品質及降低反覆入院的機率，對於病人來說當然是為一大福音。但因不論上市前或上市後藥物不良反應監測中皆有0.1-0.2%的病人使用後出現過敏情形，且不只出現於初次使用病人[5]，故對於使用此藥物病人給藥後應注意是否有過敏情形。

伍、參考資料

1. Bethesda, MD. Guidelines for the diagnosis and management of asthma. UpToDate. Mar 06, 2017.
2. Global strategy for asthma management and prevention, update 2017.
3. Robert C. S, Omalizumab for asthma. N Engl J Med 2006; 354:2689-2695
4. Anti-IgE therapy. UpToDate. Oct 25, 2016.
5. Xolair® Prescribing Information.
6. Omalizumab of drug information. UpToDate. Mar, 2017.

表一、階梯式治療的藥物[2]

	第一階	第二階	第三階	第四階	第五階
首選治療		低劑量 ICS	低劑量 ICS/LABA	中高劑量 ICS/LABA	附加治療 再加上如： Tiotropium, anti-IgE, anti-IL5
其他治療 選擇	考慮低劑量 ICS	1.LTRA 2.低劑量 Theo	中/高劑量 ICS	加上 LAMA	加上低劑量 OCS
			低劑量 ICS+LTRA (或+Theo)	高劑量 ICS+ LTRA (或+Theo)	
症狀緩解	需要時使用 SABA		需要時使用 SABA 或低劑量 ICS/Formoterol		

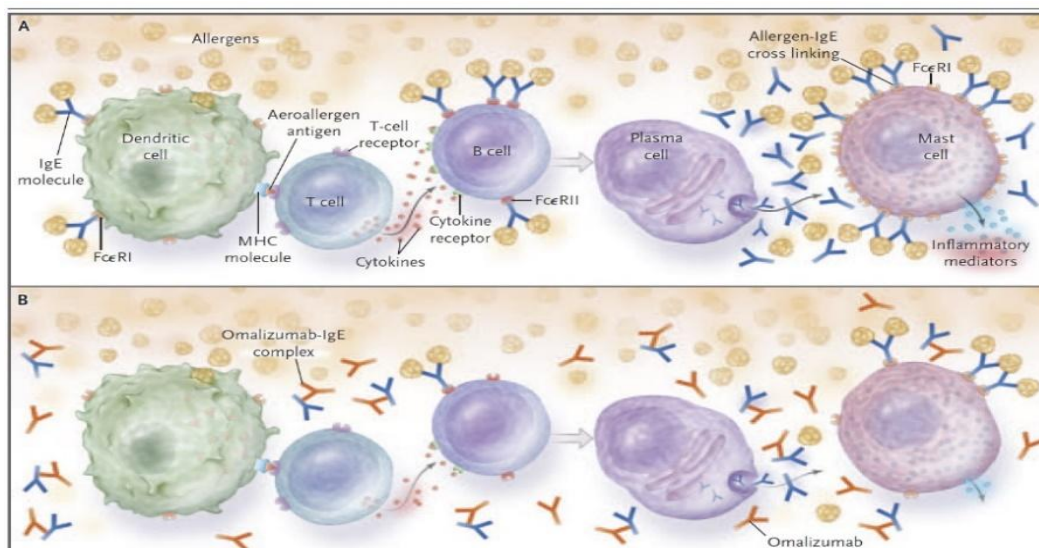
ICS: inhaled corticosteroid ; OCS:oral corticosteroid

SABA: short acting β 2-agonists ; LABA : long acting β 2-agonists

LTRA: Leukotriene receptor antagonists(Montelukast) ; Theo : theophylline

Anti-IgE(Omalizumab)

LAMA: long acting muscarinic antagonist(Tiotropium)



圖一、IgE 作用機轉及 Omalizumab 作用位置示意圖[3]

表二、劑量調整對照表[5]

IgE 基值 (IU/ml)	體重(kg)										
	≥20- 25	>25- 30	>30- 40	>40- 50	>50- 60	>60- 70	>70- 80	>80- 90	>90- 125	>125- 150	
≥30-100	75			150				300			
>100-200	150			300				450	600		
>200-300	150		225	300	450				600	750	
>300-400	225		300	450			600		900	1050	
>400-500	225	300	450		600		750		1050	1200	
>500-600	225	300	450	600		750	900		1200	—	
>600-700	300	450		600	750	900		1050	—	—	
>700-800	450		600	750	900		1050	1200	—	—	
>800-900	450		600	750	900	1050	1200	—	—	—	
>900-1000	450	600	750	900	1050	1200	—	—	—	—	
>1000-1100	450	600	750	900	1200	—	—	—	—	—	
>1100-1200	600		900	1050	1200	—	—	—	—	—	
>1200-1300	600	750	900	1050	—	—	—	—	—	—	
>1300-1500	600	750	1050	1200	—	—	—	—	—	—	

1.此表為每個月施打的建議劑量(每四週一次)
 2.粗體數字可以每2週施打1次，劑量為表格中的1/2
 3.“—”為沒有建議劑量的資料，因為無建議量資料，不可使用

表三、上市前臨床試驗常見藥物不良反應[5]

臨床試驗中出現的不良反應	
感染與寄生	
不常見	咽喉炎
罕見	寄生蟲感染
免疫疾病	
罕見	過敏反應及其他過敏
神經系統	
常見	頭痛
不常見	暈眩、嗜睡、活動力異常、暈厥
血管	
不常見	姿勢性低血壓、潮紅
呼吸道，胸腔及橫隔膜	

不常見 罕見	咳嗽、過敏性支氣管痙攣 喉頭水腫
胃腸道	
常見 不常見	上腹部疼痛 噁心、腹瀉、消化不良的徵兆與症狀
皮膚及皮下組織	
不常見 罕見	蕁麻疹、疹子、搔癢、光過敏 血管性水腫
註：常見(1/100—1/10)，不常見(1/1000—1/100)，罕見(1/10,000—1/1000)	

表四、上市通報常見不良反應[5]

上市後通報之不良反應	
免疫性疾病	初次或連續使用 xolair 後，出現過敏性或類過敏性反應，血清疾病
皮膚和皮下組織異常	禿頭
血液及淋巴系統異常	自發性嚴重血小板減少
呼吸、胸部及縱膈異常	過敏性肉芽腫性血管炎(churg strauss 症候群)
肌肉骨骼、結締組織異常	關節痛、肌肉疼痛、關節水腫