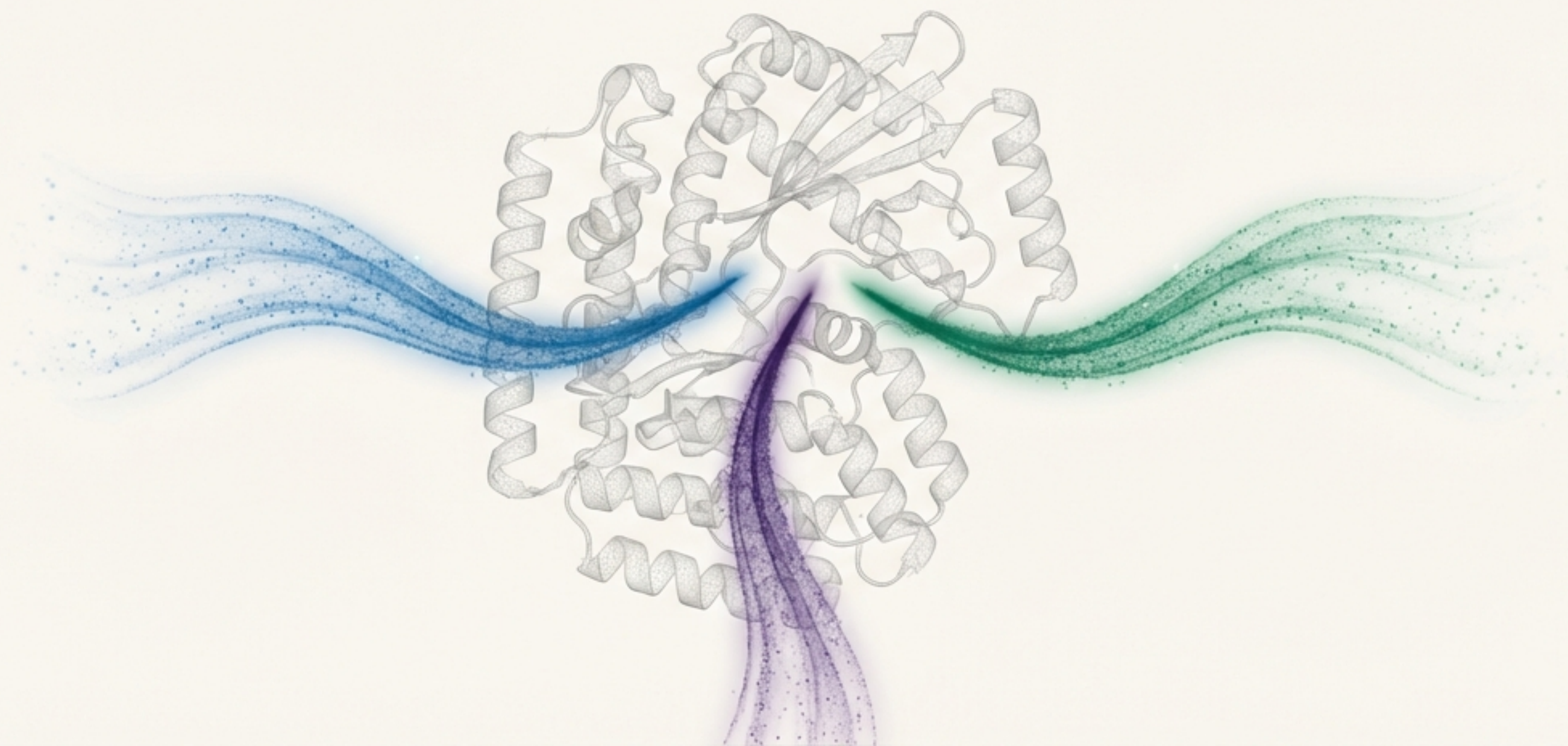


精通CDK4/6抑制劑：HR+/HER2-乳癌治療的比較臨床指南 的見案指南

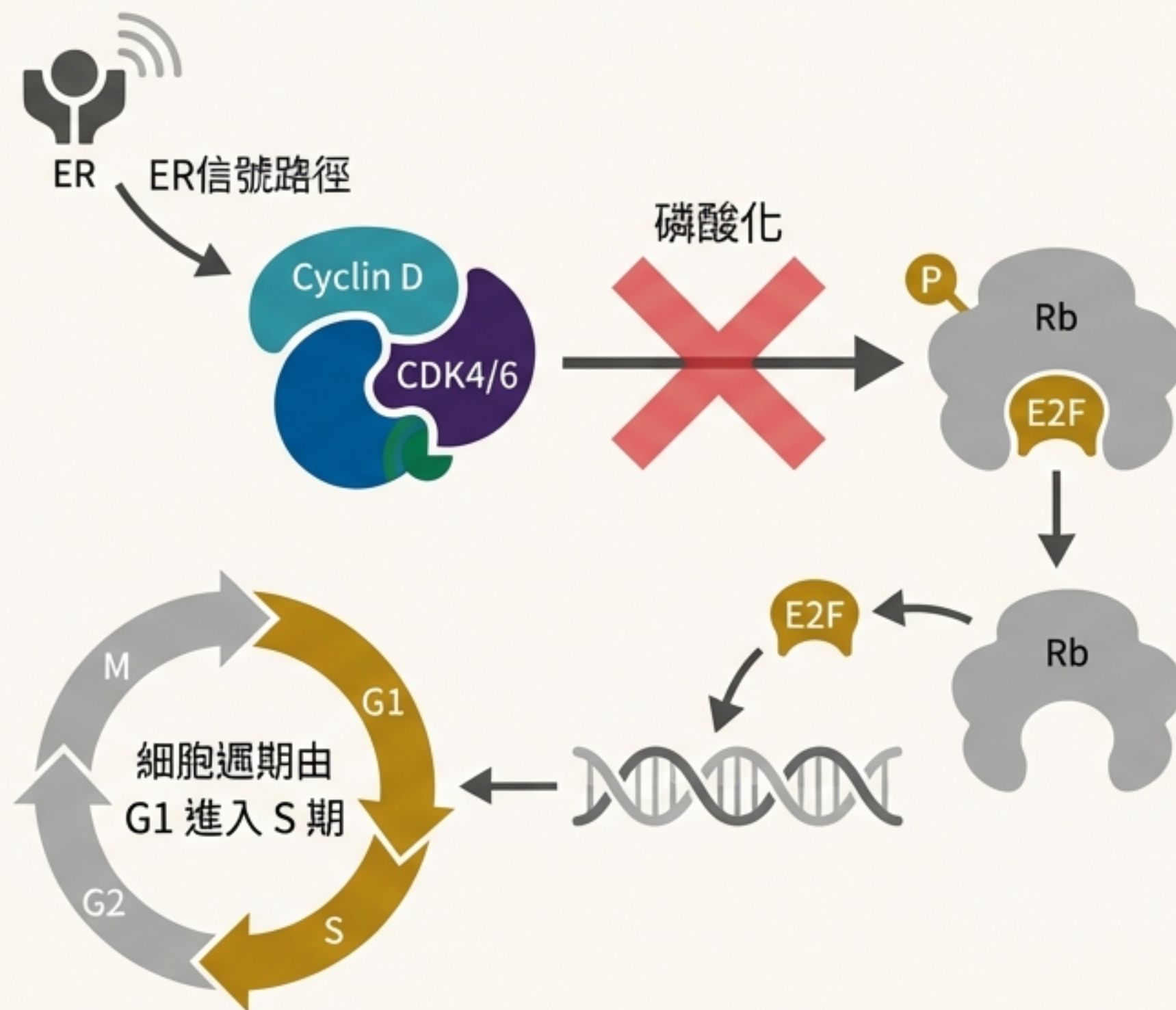
一個共通的機轉，三種獨特的藥物。本指引將深入剖析其科學原理、臨床實證與用藥策略，協助您為病患做出最佳決策。



作用機轉：鎖定細胞週期的關鍵引擎

核心路徑

在雌激素受體(ER)陽性的乳癌中，ER信號路徑會促進Cyclin D-CDK4/6路徑的活化。



作用點

CDK4/6抑制劑能阻斷Rb蛋白的磷酸化，使細胞週期停滯於G1期一期，從而抑制癌細胞增殖。

三大要角登場：不僅是同類藥物，各有其獨特性



Palbociclib (Ibrance® 愛乳適)

特性：對CDK4/6具高度選擇性。親脂性較高。

作用：造成細胞週期停滯 (Cytostasis)，在所有測試劑量下均未觀察到細胞毒性 (Cytotoxicity)。



Ribociclib (Kisqali® 擊癌利)

特性：與Palbociclib相似，對CDK4/6具高度選擇性。

作用：同樣引起細胞週期停滯 (Cytostasis)，無細胞毒性。



Abemaciclib (Verzenio® 捷癌寧)

特性：對CDK4的選擇性更強，但對CDK6選擇性較低 (可能降低骨髓毒性)。可抑制其他多種激酶 (如CDK9，可能與腸胃道毒性相關)。

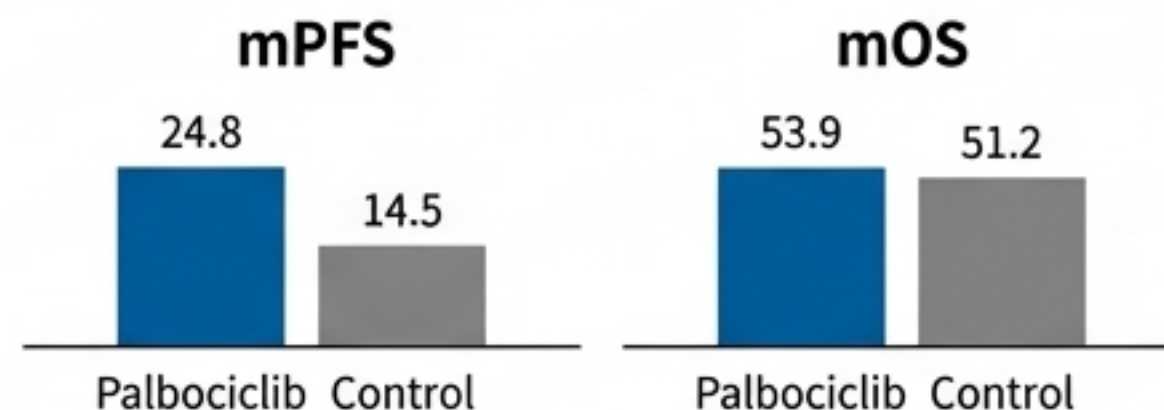
作用：高劑量下具細胞毒性 (Cytotoxic)，即使在缺乏Rb蛋白的情況下也是如此，暗示其作用靶點不限於CDK4/6。

轉移性乳癌一線戰場：合併AI治療的臨床試驗數據比較

PALOMA-2: Palbociclib + Letrozole vs. Letrozole alone

mPFS: 24.8 vs 14.5 個月 (HR: 0.58, $p < 0.0001$)

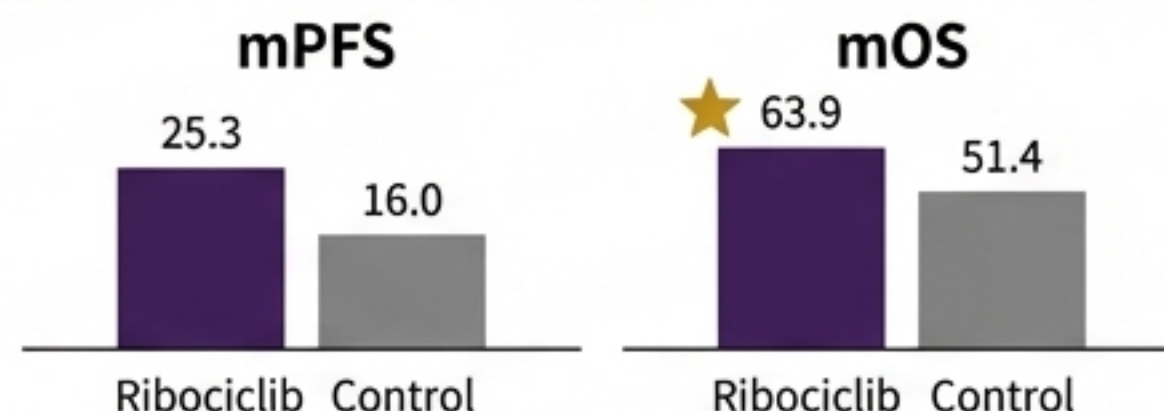
mOS: 53.9 vs 51.2 個月 (HR: 0.96, $p = 0.34$) - 未達統計學顯著差異



MONALEESA-2: Ribociclib + Letrozole vs. Letrozole alone

mPFS: 25.3 vs 16.0 個月 (HR: 0.57, $p < 0.0001$)

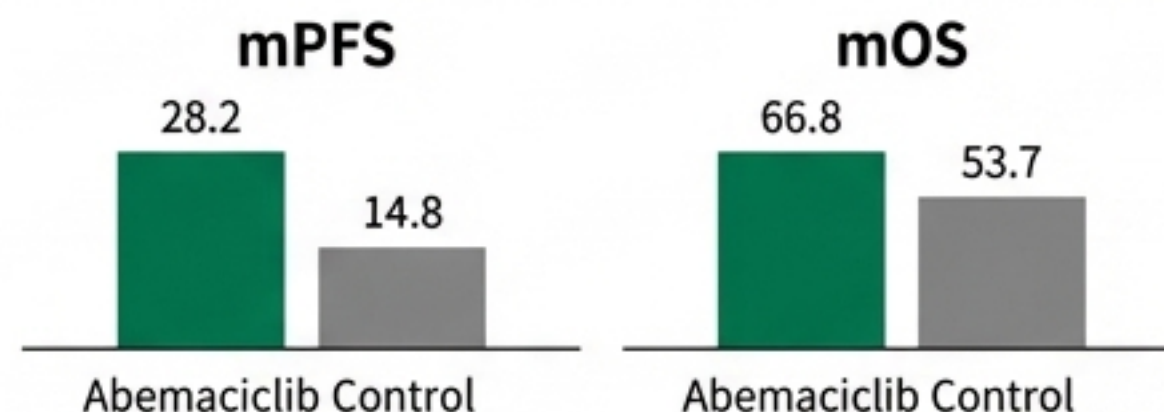
mOS: 63.9 vs 51.4 個月 (HR: 0.76, $p = 0.008$) - 達到統計學顯著差異



MONARCH 3: Abemaciclib + AI vs. AI alone

mPFS: 28.2 vs 14.8 個月 (HR: 0.54, $p < 0.0001$)

mOS: 66.8 vs 53.7 個月 (HR: 0.80, $p = 0.067$) - 趨近統計學顯著差異



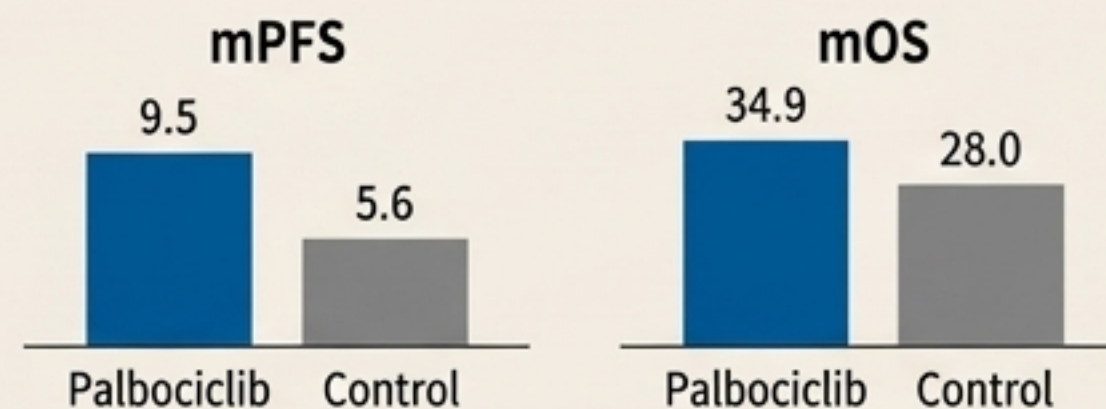
Bottom Line Takeaway: 三者均顯著改善無惡化存活期(PFS)，但在整體存活期(OS)方面，僅MONALEESA-2試驗達到統計學上的顯著差異。

內分泌治療失敗後：合併Fulvestrant的二線對決

PALOMA-3: Palbociclib + Fulvestrant vs. Fulvestrant alone

mPFS: 9.5 vs 5.6 個月 (HR: 0.50, $p < 0.0001$)

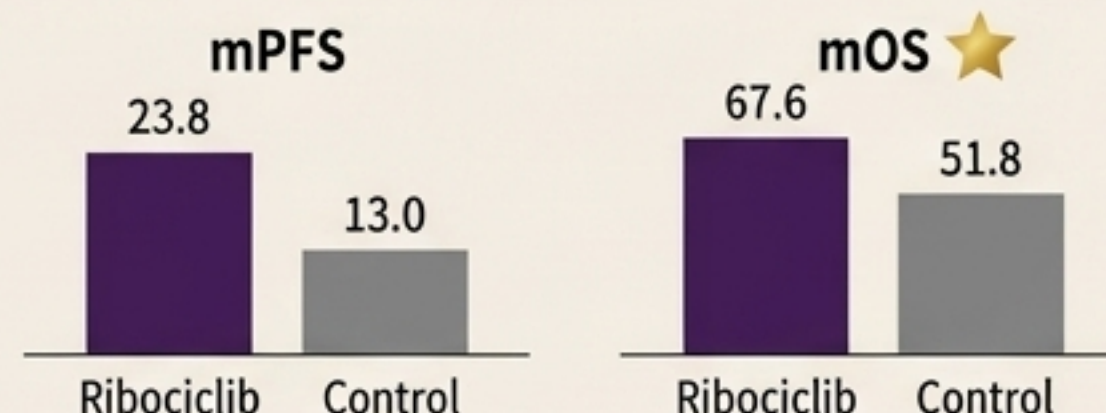
mOS: 34.9 vs 28.0 個月 (HR: 0.81, $p = 0.09$) - 未達統計學顯著差異



MONALEESA-3: Ribociclib + Fulvestrant vs. Fulvestrant alone

mPFS: 23.8 vs 13.0 個月 (HR: 0.55, $p < 0.001$)

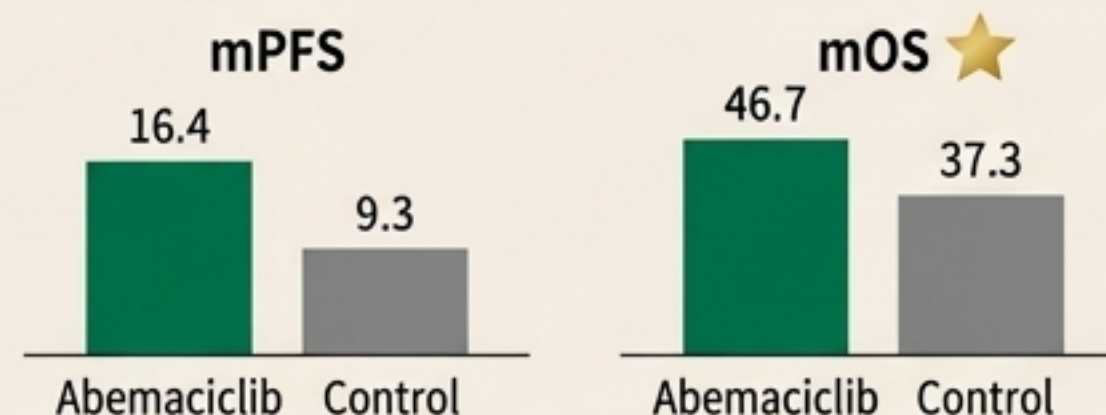
mOS: 67.6 vs 51.8 個月 (HR: 0.67, $p < 0.01$) - 達到統計學顯著差異



MONARCH 2: Abemaciclib + Fulvestrant vs. Fulvestrant alone

mPFS: 16.4 vs 9.3 個月 (HR: 0.55, $p < 0.0001$)

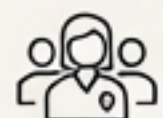
mOS: 46.7 vs 37.3 個月 (HR: 0.76, $p = 0.0137$) - 達到統計學顯著差異



Bottom Line Takeaway: 在此線治療中，Ribociclib與Abemaciclib合併Fulvestrant均證實能顯著延長整體存活期(OS)。

開拓新領域：輔助性治療於高復發風險早期乳癌

Ribociclib (NATALEE Trial)



族群: HR+, HER2-, II或III期高復發風險*早期乳癌



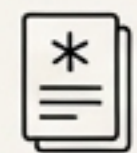
治療: Ribociclib 400 mg QD (3週/停1週) + 非固醇類AI vs. 單獨使用非固醇類AI



結果 (36個月):

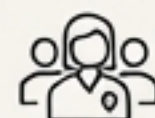
iDFS: 90.7% vs 87.6%

(HR: 0.75, p=0.003)



高風險定義*: 包含IIA期伴有1個淋巴結轉移且合併其他風險因子者

Abemaciclib (monarchE Trial)



族群: HR+, HER2-, 淋巴結陽性高復發風險*早期乳癌



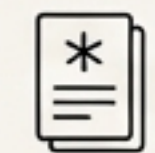
治療: Abemaciclib 150 mg BID (連續服藥) + 內分泌治療 vs. 單獨使用內分泌治療



結果 (48個月):

iDFS: 85.5% vs 78.6%

(HR: 0.75, P=0.01)



高風險定義*: ≥4 顆腋下淋巴結，或1-3顆淋巴結並合併腫瘤大小≥5cm、組織學分級3或Ki-67≥20%

Palbociclib目前未獲准用於早期乳癌輔助治療。
(Palbociclib is not currently indicated for adjuvant therapy in EBC.)

Abemaciclib的獨特定位：唯一獲准單藥治療轉移性乳癌

MONARCH 1 Trial

Target Population: HR+/HER2- 晚期或轉移性乳癌，且在內分泌治療及化療後疾病惡化的病患
(Patients with HR+/HER2- ABC/MBC with disease progression following ET and prior chemotherapy in the metastatic setting.)

Treatment: Abemaciclib 200 mg PO BID (連續服藥)

客觀緩解率 (ORR)

20%

中位數無惡化存活期 (mPFS)

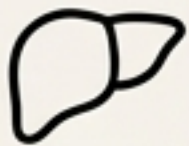
6.0 個月

中位數整體存活期 (mOS)

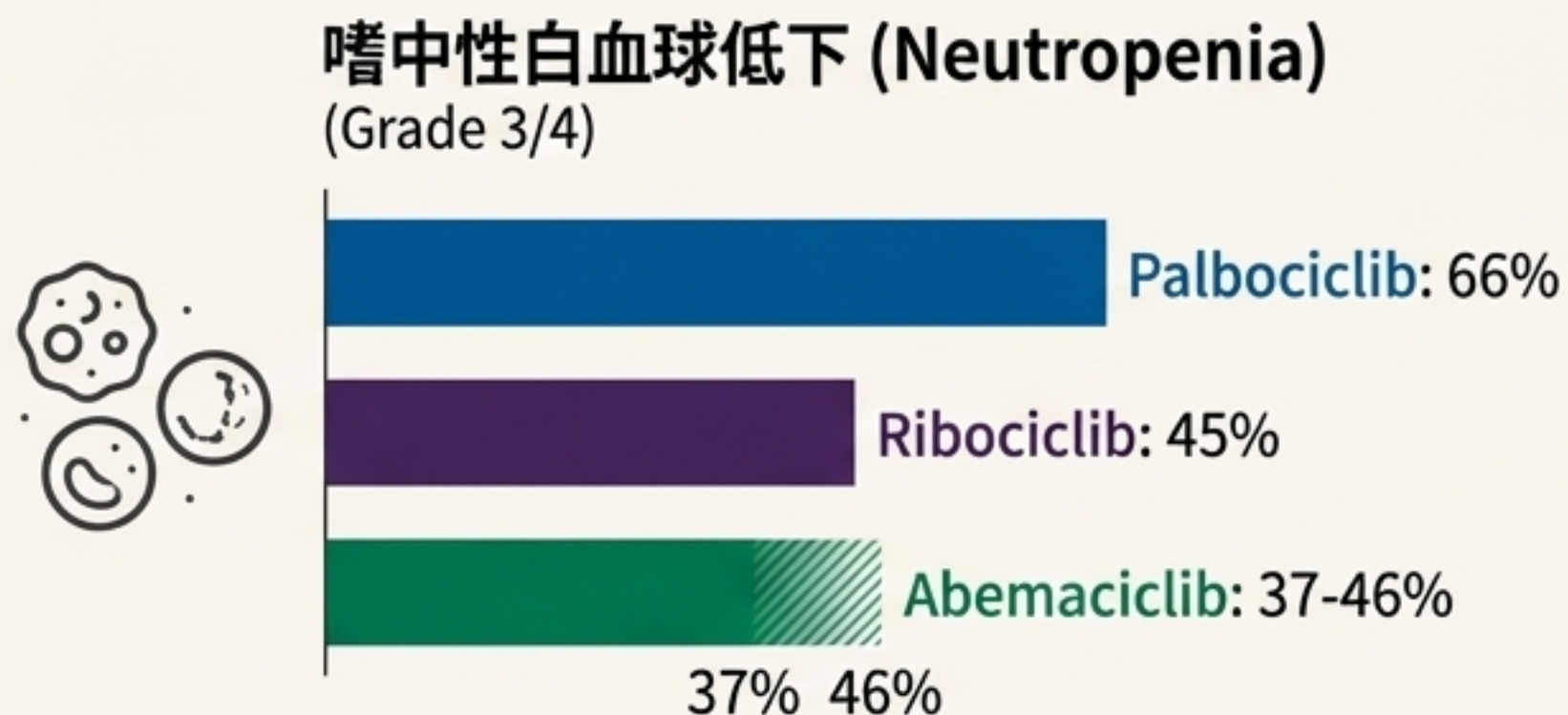
17.7 個月

此適應症突顯Abemaciclib作為單一藥物的活性，可能與其更廣泛的激酶抑制作用有關。

臨床用藥速覽：藥物動力學與給藥方式比較

	Palbociclib (●)	Ribociclib (●)	Abemaciclib (●)
 給藥排程 (Dosing Schedule)	125 mg QD，每日一次， 隨餐服用，服3週休1週 (21/28 days)	600 mg QD (轉移性)， 每日一次，服3週休1週 (21/28 days)	150 mg BID，每日兩次， 連續服用 (Continuous)
 食物影響 (Food Effect)	應隨餐服用 (BA 46% with food, 13% fasted)	影響較小 (Less food effect)	影響較小 (Less food effect)
 半衰期 (Half-life)	~29 小時	~32 小時	~18.3 小時
 主要代謝途徑 (Primary Metabolism)	CYP3A & SULT2A1	主要為 CYP3A4	主要為 CYP3A4

安全性比較：預期與處理關鍵副作用



腹瀉 (Diarrhea):
Abemaciclib:
8-12% (合併治療) ;
20% (單藥治療)



肝毒性 (AST/ALT
elevation):
Ribociclib: 5-8%



QTc間期延長
(QTc Prolongation):
Ribociclib: 2-6%

其他臨床相關AE (Other Clinically Relevant AEs)

• 血栓栓塞 (VTE) : Abemaciclib (2-5%)

• 間質性肺病/肺炎 (ILD/Pneumonitis) : Palbociclib (0.1%), Ribociclib (0.4%), Abemaciclib (0.4%)

Palbociclib以血液毒性為主。Ribociclib需注意肝毒性與QTc延長。Abemaciclib最顯著的副作用為腹瀉。

監測與劑量調整：確保治療安全的實務指引

Palbociclib (Ibrance®)

常規監測：CBC，肺部症狀 (pulmonary symptoms)

劑量調整：

Level 1: 100 mg/day

Level 2: 75 mg/day

特別注意：併用強效CYP3A抑制劑劑時，劑量降至75 mg/day

Ribociclib (Kisqali®)

常規監測：ECG (基線與治療中)，電解質，AST/ALT，CBC，肺部症狀

劑量調整：

Level 1: 400 mg/day

Level 2: 200 mg/day

特別注意：當QTc > 480 msec時需減量。不建議與tamoxifen併用。

Abemaciclib (Verzenio®)

常規監測：CBC，AST/ALT，肺部症狀，血栓症狀 (VTE symptoms)、排便狀況 (stool patterns)

劑量調整：

Level 1: 100 mg BID

Level 2: 50 mg BID

特別注意：嚴重肝功能不全 (Child-Pugh C) 需減為每日一次 (QD)。

台灣健保給付規範：影響臨床決策的關鍵因素

轉移性乳癌 (Metastatic Breast Cancer - Palbociclib & Ribociclib)

- **對象：**停經後/停經前 (需併用GnRH analogue) HR+/HER2- 遠端轉移婦女。
- **條件：**無內臟危象 (visceral crisis)、無CNS轉移。
- **限制：**三種藥物僅得擇一使用，耐受不良方可轉換。終生給付上限為24個月。
需事前審查，每24週評估療效。
若曾使用everolimus無效，不得申請。

早期乳癌輔助治療 (Adjuvant EBC - Abemaciclib Only)

- **對象：**HR+/HER2-，淋巴結陽性，高復發風險之早期乳癌。
- **高風險條件：**(1) pALN ≥ 4 或 (2) pALN 1-3 且腫瘤大小 $\geq 5\text{cm}$ 或 G3。
- **限制：**需事前審查，每24週再申請。

健保規範明確區分了Abemaciclib在輔助治療的獨特性，並嚴格限制了轉移性乳癌的使用期限與順序。

深入探討：為何僅Ribociclib在一線試驗中達到OS顯著差異？

三種CDK4/6 Is在HR+, HER2- ABC, MBC的pivotal trial中，為何僅有MONALEESA-2達到mOS的統計顯著差異？

Hypothesis 1: 藥效差異 (Potential Efficacy Difference)



Palbociclib的效果可能確實稍遜遜於另兩者。此推論獲PALOMA-3試驗中同樣未達OS顯著差異的結果支持。

Hypothesis 2: 統計考驗力不足 (Insufficient Statistical Power)



Abemaciclib的MONARCH 3試驗收案人數較少 (n=493) vs. MONALEESA-2 (n=668)，可能導致考驗力不足以偵測OS差異。其p值已接近顯著 (p=0.067)，且且風險比(HR)與MONALEESA-2相近 (0.80 vs. 0.76)。

Hypothesis 3: 真實世界數據的觀點 (Real-World Evidence Perspective)

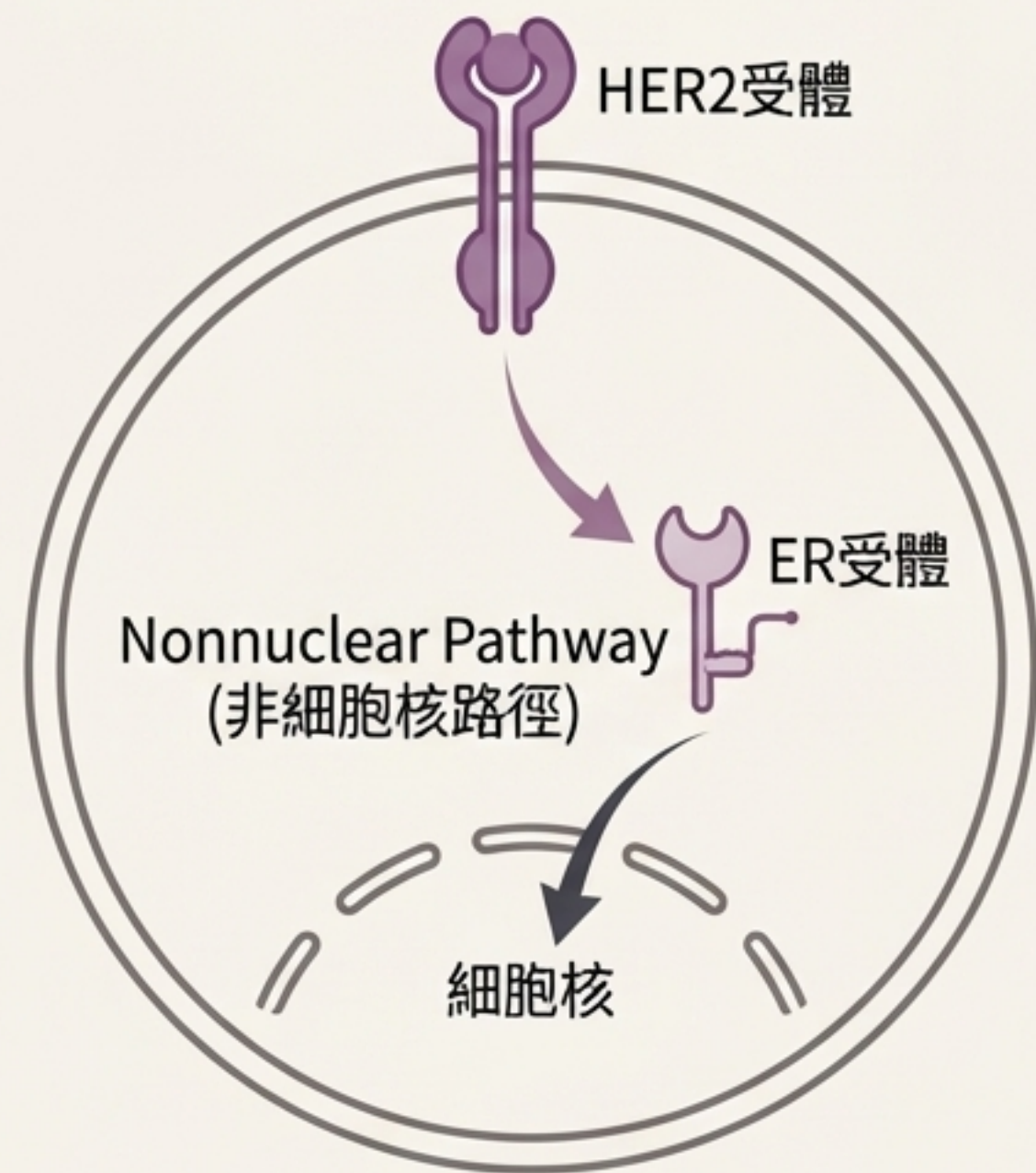


一篇回溯性真實世界研究比較三種藥物合併AI用於一線治療，結果顯示OS在三組間無顯著差異，但Abemaciclib與Ribociclib有效果較佳的趨勢。

OS結果的差異可能由藥物本身、試驗設計、統計考驗力等多重因素造成，需審慎解讀。

延伸探索：CDK4/6抑制劑在HR+/HER2+乳癌的角色？

學理基礎 (Scientific Rationale)



- HER2信號傳導路徑之一會透過活化荷爾蒙受體來促進細胞週期，為非細胞核路徑 (nonnuclear pathway)。
- 臨床前數據顯示，CDK4/6抑制劑可克服對HER2靶向治療的抗藥性。

臨床實證 (Clinical Evidence - monarcHER Trial)

monarcHER Trial (Phase II)

- 試驗設計：Abemaciclib + Trastuzumab ± Fulvestrant vs. Trastuzumab + Chemo in HR+/HER2+ mBC.
- 主要結果：Abemaciclib合併Trastuzumab與Fulvestrant能顯著延長PFS。
([Abemaciclib text in #007A53](#))
- 次要結果：然而，後續追蹤發現mOS未達統計學顯著差異 ($p=0.085$)。

目前共識 (Current Consensus)

**NCCN指引對於此適應症外使用 (off-label use) 給予
Category 2B 的證據等級。**

雖然理論上可行且在PFS上看到信號，但目前缺乏足夠的OS證據支持其在HR+/HER2+族群的常規使用。

病患衛教：如何向病人解釋CDK4/6抑制劑治療

核心概念

(The Core Idea)



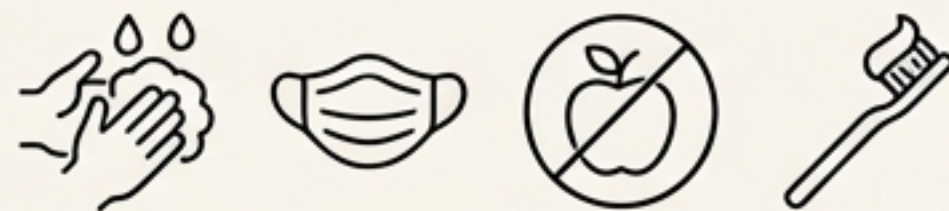
「這是一種標靶藥物，能阻止癌細胞複製。與賀爾蒙療法併用，能更有效降低復發或惡化的風險。」

共通的副作用

(Common Side Effects)

「副作用通常比化療輕微，但仍可能出現噁心嘔吐、白血球減少、口腔黏膜破損、落髮等情況。」

自我照護



勤洗手、戴口罩、避免生食、注意口腔清潔，以降低感染風險。

Noto Sans TC Light

藥物特有的注意事項

(Drug-Specific Points)

● Ribociclib

「此藥物可能影響肝功能，治療期間我們會定期抽血追蹤您的肝指數。」

● Abemaciclib

「此藥物最常見的副作用是腹瀉。如果一天水瀉超過三次，請服用止瀉藥並多補充水分（一天八杯水），以免脫水。」



策略總結：為您的病患選擇最適合的CDK4/6抑制劑

Domain	● Palbociclib	● Ribociclib	● Abemaciclib
臨床情境 (Clinical Setting)	轉移性一線 (Metastatic 1L)	輔助治療 (Adjuvant) 轉移性一線 (Metastatic 1L)	輔助治療 (Adjuvant) 轉移性一線 (Metastatic 1L) 單藥治療 (Monotherapy)
實證強度 (OS Benefit)	-	轉移性一線 & 二線 (mBC 1L & 2L): 顯著	轉移性二線 (mBC 2L): 顯著
安全性考量 (Safety Profile)	嗜中性球低下	QTc延長 / 肝功能	腹瀉 / 血栓
給藥便利性 (Dosing Convenience)	間歇服藥 (Intermittent)	間歇服藥 (Intermittent)	連續服藥 (Continuous)

最佳選擇取決於臨床適應症、實證數據、病人共病症與耐受性，以及健保規範的綜合考量。