



致力法規科學
守護生命健康
Regulatory Science, Service for Life

高微衛星不穩定性癌症

彭偉倫¹, 詹明曉¹

前言

近年來，隨著免疫學的進步，了解更多免疫調控的分子與作用，進而開發出多種癌症免疫檢查點治療藥品(immune checkpoint inhibitor)，包括抗 CTLA-4 單株抗體 ipilimumab、抗 PD-1 單株抗體，如 nivolumab、pembrolizumab、抗 PD-L1 單株抗體，如 atezolizumab、avelumab、durvalumab。這些藥品自核准上市以來，短時間內已於美國被核准用於治療黑色素瘤(melanoma)^[1-3]、非小細胞肺癌(non-small cell lung cancer)^[2-4,6]、小細胞肺癌(small cell lung cancer)^[3-4]、頭頸部鱗狀細胞癌(head and neck squamous cell carcinoma)^[2-3]、典型何杰金氏淋巴瘤(classical Hodgkin lymphoma)^[2-3]、原發性縱膈腔 B 細胞淋巴瘤(primary mediastinal B cell lymphoma)^[2]、泌尿上皮癌(urothelial carcinoma)^[2-6]、高微衛星不穩定性大腸直腸癌(microsatellite instability-high colorectal cancer)^[2-3]與實體癌(microsatellite instability-high solid cancer)^[2]、胃癌(gastric cancer)^[2]、子宮頸癌(cervical cancer)^[2]、肝細胞癌(hepatocellular carcinoma)^[2-3]、默克細胞癌(Merkel cell carcinoma)^[2,5]、腎細胞癌(renal cell carcinoma)^[1-3]、三陰性乳癌(triple negative breast cancer)^[4]等多種不同癌症的治療。目前，這些藥品也都已於國內核准上市，也同樣已陸續被核准用於多種不同癌症的治療^[7-12]。

在這許許多多的適應症中，最特別的是 pembrolizumab 被核准用於不限原發部位或病理分類，而是根據生物標記定義的高微衛星不穩定性實體癌(microsatellite instability-high solid cancer)^[2]，除了美國，我國以及日本也都核准了此一適應症^[8, 13]。

高微衛星不穩定性

微衛星(microsatellite)，亦稱為簡單重複序列(simple sequence repeat)或短串聯重複序列(short tandem repeat)，是基因體(genome)中以 1-6 個核苷酸(nucleotide)

¹ 財團法人醫藥品查驗中心新藥科技組



為單位的重複排列序列，重複的次數可達數百次之多。人類基因體至少有 500,000 個微衛星，常見於內含子(intron)的位置，但也可以出現在其他位置^[14]。微衛星的重複數目具有很高的多型性(polymorphism)，因此可用於族群遺傳或親緣關係的探討，甚至親子鑑定。

一個個體全身細胞特定微衛星重複的數目應該是相同的，如果體內某些細胞，例如癌細胞，在特定微衛星重複的數目和其他細胞不同，這種情況就稱為微衛星不穩定性(microsatellite instability)。

為甚麼會產生微衛星不穩定性呢？由於微衛星序列重複的特性，在 DNA 複製的過程中特別容易發生錯誤而需要校對(proof-reading)或修復(repair)，以維持基因體的穩定性和降低自發性突變。

錯誤配對修復(mismatch repair)系統就是其中的一種修復機制，過程主要需要兩種蛋白質二聚體(protein dimer)：hMutS 與 hMutL。首先會由 hMutS 辨認出 DNA 錯誤配對的位置，再由 hMutL 與其他蛋白質合作，完成 DNA 修復(圖 1)^[15]。

在錯誤配對修復系統內的蛋白質出現缺陷、功能不足的狀況(mismatch repair deficiency)，DNA 複製的錯誤就無法有效地修復，錯誤也就持續累積，個體內不同細胞內微衛星重複的數目就變得不完全相同，產生了微衛星不穩定性。

臨床上，微衛星不穩定性可以使用聚合酶連鎖反應(polymerase chain reaction)或組織免疫學染色(immunohistochemistry)兩種不同的檢驗方法來判定。聚合酶連鎖反應會選擇特定的微衛星，評估其 DNA 片段長度以判定重複的數目是否相同，美國國家癌症研究所(National Cancer Institute)建議對 5 個微衛星進行檢測，包括兩個單核苷酸(mononucleotide)重複位點 BAT25 和 BAT26 以及三個雙核苷酸(dinucleotide)重複位點 D2S123、D5S346 和 DD17S250；此外，也有其他臨床文獻使用其他不同的微衛星進行檢測。5 個微衛星中有 2 個以上或者在使用更多個微衛星進行檢查時有大於 30%以上出現微衛星不穩定性時就可以判定為高微衛星不穩定性。組織免疫學染色則是檢驗錯誤配對修復系統內的蛋白質，包括 MLH1、MSH2、MSH6、PMS2，當細胞缺少上述一種蛋白質表現，就是錯誤配對修復功能不足，也可以判定為高微衛星不穩定性^[15-16]。



致力法規科學
守護生命健康

Regulatory Science, Service for Life

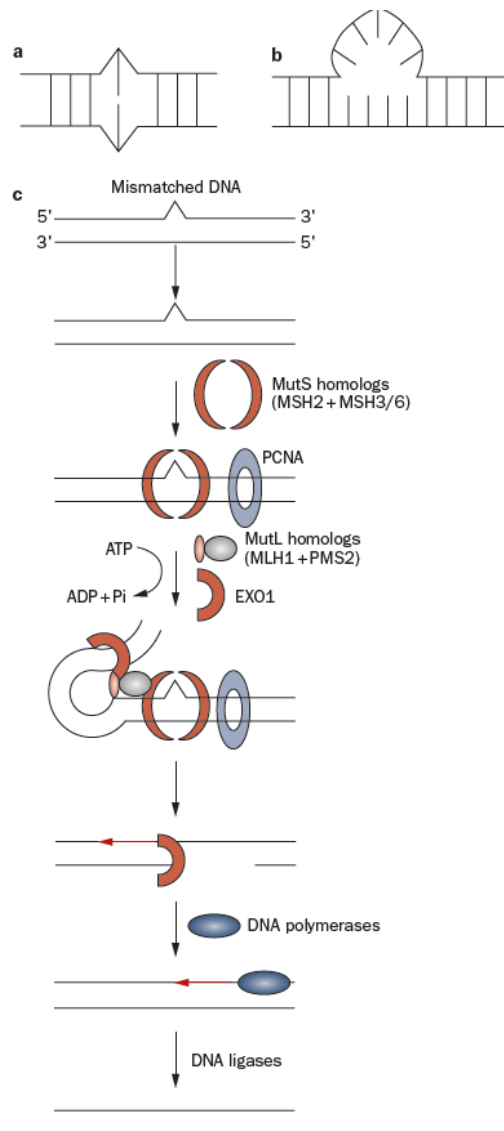


圖 1、錯誤配對修復系統^{註 1}

高微衛星不穩定性癌症

癌細胞是一連串細胞基因突變或異常的結果，因此不難想像，細胞 DNA 修復功能的缺損，將會提高與累積基因突變的發生，因而產生癌細胞、發生癌症。Lynch 症候群 (Lynch syndrome)，又稱為遺傳性非息肉結腸癌 (Hereditary non-polyposis colon cancer)，就是前述錯誤配對修復蛋白質突變的一種遺傳性疾病，病人發生大腸直腸癌、

^{註 1} Nat Rev Clin Oncol. 2010, 7(4): 197-208.



致力法規科學
守護生命健康

Regulatory Science, Service for Life

子宮內膜癌、小腸癌、胃癌、胰臟癌、膽管癌、卵巢癌、腦癌、上泌尿道癌與皮膚癌的機會比一般人高，尤其是大腸直腸癌與子宮內膜癌^[17]。

除了遺傳性疾病造成的高微衛星不穩定性癌症外，也有後天偶發性(sporadic) 造成的高微衛星不穩定性癌症。約 12%的大腸直腸癌病人是後天偶發性造成的高微衛星不穩定性癌，其他常見有(>10%)的高微衛星不穩定性癌還包括子宮內膜癌和胃癌。不過，這些數字包括不同期別的癌症，以轉移性(第四期)癌症來說，高微衛星不穩定性的發生率比上述數字來的低，例如：第二期大腸直腸癌中約有 20%有高微衛星不穩定性、第三期大腸直腸癌約有 12%、第四期大腸直腸癌則只有大約 4%^[16]。

Pembrolizumab 治療高微衛星不穩定性癌症

試驗 KEYNOTE-164 與試驗 KEYNOTE-158，是核准 pembrolizumab 用於治療高微衛星不穩定性癌症的主要臨床試驗，兩項試驗均為多中心、無對照組、開放性設計。試驗 KEYNOTE-164 收納了 61 位使用 fluoropyrimidine、oxaliplatin 及 irinotecan 治療後出現疾病惡化的晚期大腸直腸癌病人，其中 90%的病人先前曾接受兩種(含)以上的治療，根據固體腫瘤反應評估標準(Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, RECIST)第 1.1 版判定的客觀治療反應率(objective response rate, ORR)為 28% (95%信賴區間：17%-41%)；試驗 KEYNOTE-158 則收納了 94 位接受先前治療後出現疾病惡化現象的非大腸直腸癌病人，其中 51%的病人先前曾接受兩種(含)以上的治療，根據 RECIST 第 1.1 版判定的 ORR 為 37% (95%信賴區間：27%-48%)。在中位追蹤時間 9.7 個月時，療效反應持續時間(duration of response)的中位數仍未達到(範圍：2.1⁺-12.5⁺ 個月)，有 32 位病人的療效反應持續時間超過 6 個月(含)以上；整體存活期(overall survival)的中位數也尚未達到，且根據 Kaplan-Meier 估計 6 個月的整體存活率為 60%^[8]。考量這類癌症病人已接受過多種治療、缺乏其他可用治療的醫療迫切需求(unmet medical need)，在僅接受最佳支持性治療(best supportive care)的情況下幾乎不可能有療效反應(客觀治療反應率為 0)，以及 pembrolizumab 已知的安全性，美國在 2017 年 5 月核准 pembrolizumab 用於治療於先前治療後出現疾病惡化現象且無任何適當之替代治療選擇的高微衛星不穩定性實體腫瘤^[18]，我國也在隔年(2018)核准了相同的適應症^[8]。

試驗 KEYNOTE-158 收錄了總計 20 種不同原發部位的 94 位癌症病患^[8]，實務上，

致力法規科學
守護生命健康

Regulatory Science, Service for Life

我們不可能在臨床試驗過程中無窮盡地收納所有不同原發部位或病理型態的癌症，因此還需要背後的病理基礎與藥品作用機轉來支持。高微衛星不穩定性癌症具有以下特性：癌組織有較多的淋巴球浸潤、較多的體基因超突變(somatic hypermutation)、產生較多的新生抗原(neo-antigen)以及在腫瘤微環境表現較多的免疫檢查點，如 PD-1、PD-L1^[18-19]。一項早期的試驗 KEYNOTE-016，收納了 20 位高微衛星不穩定性癌症病人，包括 11 位大腸直腸癌和 9 位非大腸直腸癌(涵蓋 4 種不同原發部位癌症)病人，以及 21 位非高微衛星不穩定性大腸直腸癌症病人，在給予每兩週一次 pembrolizumab 10 mg/kg 治療下，客觀治療反應率在高微衛星不穩定性的大腸直腸癌病人為 40% (95%信賴區間：12%-74%)、在高微衛星不穩定性的非大腸直腸癌病人為 71% (95%信賴區間：29%-96%)；相對地，在非高微衛星不穩定性大腸直腸癌症病人的客觀治療反應率則是 0%(表一)。

表一 試驗 KEYNOTE-016 客觀反應率^{註 2}

Type of Response	Mismatch Repair-Deficient Colorectal Cancer (N = 10)	Mismatch Repair-Proficient Colorectal Cancer (N = 18)	Mismatch Repair-Deficient Noncolorectal Cancer (N = 7)
Complete response — no. (%)	0	0	1 (14)*
Partial response — no. (%)	4 (40)	0	4 (57)†
Stable disease at week 12 — no. (%)	5 (50)	2 (11)	0
Progressive disease — no. (%)	1 (10)	11 (61)	2 (29)
Could not be evaluated — no. (%)‡	0	5 (28)	0
Objective response rate (95% CI) — %	40 (12–74)	0 (0–19)	71 (29–96)
Disease control rate (95% CI) — %§	90 (55–100)	11 (1–35)	71 (29–96)
Median duration of response — wk	Not reached	NA¶	Not reached
Median time to response (range) — wk	28 (13–35)	NA¶	12 (10–13)

* The patient had a partial response at 12 weeks, which then became a complete response at 20 weeks.

† One patient had a partial response at 12 weeks.

‡ Patients could not be evaluated if they did not undergo a scan at 12 weeks because of clinical progression.

§ The rate of disease control was defined as the percentage of patients who had a complete response, partial response, or stable disease for 12 weeks or more.

¶ The median time to response was not applicable (NA) because no responses were observed among patients with mismatch repair-proficient colorectal cancer.

註 2 N Engl J Med 2015; 372: 2509-2520



致力法規科學
守護生命健康
Regulatory Science, Service for Life

在無惡化存活期(progression free survival, PFS)與整體存活期的分析也可以看到高微衛星不穩定性與非高微衛星不穩定性大腸直腸癌的差異(圖 2A、B)，而高微衛星不穩定性非大腸直腸癌病人的整體存活期 Kaplan-Meier 曲線，和高微衛星不穩定性大腸直腸癌是相似的(圖 2B、D)^[20]。

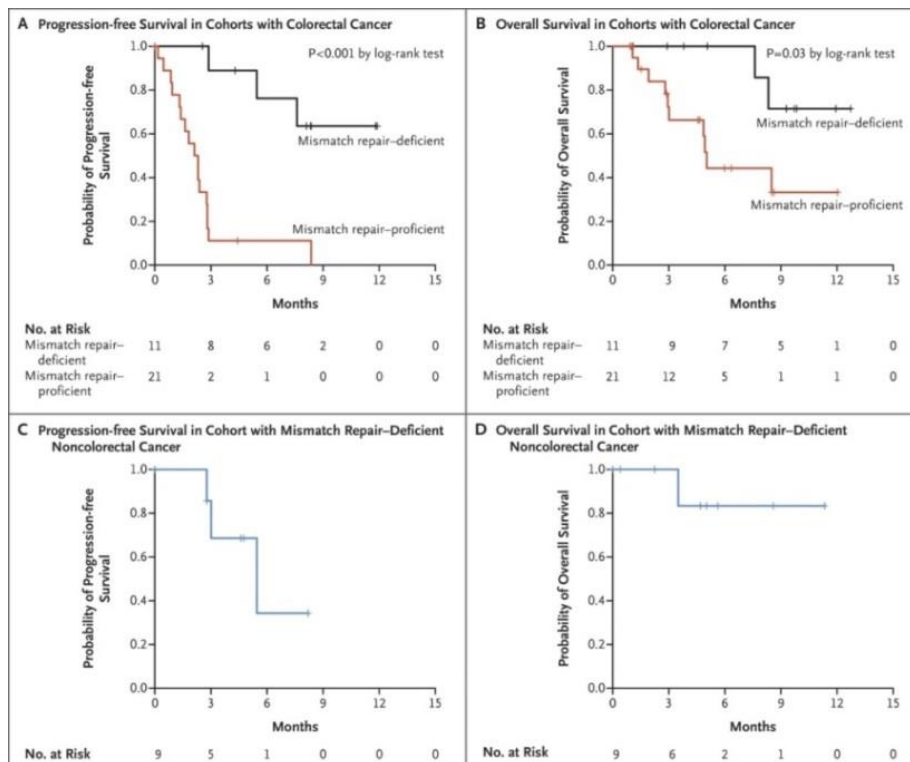


圖 2、試驗 KEYNOTE-016 根據微衛星不穩定性分析的無惡化存活期與整體存活期 Kaplan-Meier 曲線^{註 2}

試驗 KEYNOTE-016 後續收納包括 40 位高微衛星不穩定性大腸直腸癌與 46 位高微衛星不穩定性非大腸直腸癌(涵蓋 10 種不同原發部位癌症)病人的療效追蹤結果，也呈現相似的結果(圖 3)^[21]。

註³ Science. 2017; 357(6349): 409-413



致力法規科學
守護生命健康

Regulatory Science, Service for Life

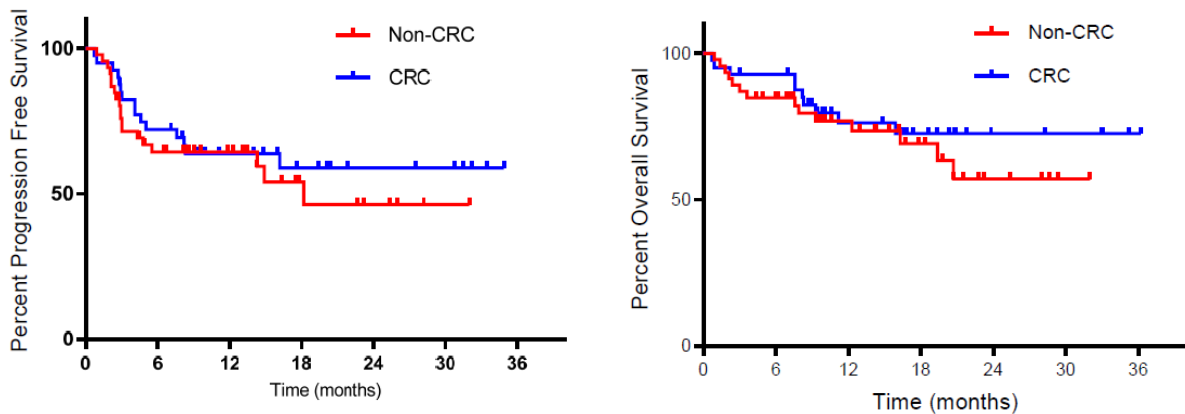


圖 3、試驗 KEYNOTE-016 根據原發腫瘤部位分析的高微衛星不穩定性癌症無惡化存活期與整體存活期 Kaplan-Meier 曲線^{註 3}

分析該試驗病人的腫瘤病理切片，相較於非高微衛星不穩定性癌症，高微衛星不穩定性癌症有較多的 CD8 陽性淋巴球^[20]，而之前已有其他的臨床試驗顯示腫瘤淋巴球浸潤的多寡與癌症免疫檢查點治療藥品的療效相關^[22-23]。腫瘤基因的分析結果則顯示高微衛星不穩定性癌症平均有 1782 個體基因突變(somatic mutation)，估計會產生 578 個可能的新生抗原；相較於非高微衛星不穩定性癌症平均則只有 73 個體基因突變，造成估計約 21 個新生抗原。而之前已有其他的臨床試驗分析顯示，腫瘤突變負荷量(tumor mutation burden)可以用來預測不同癌症對免疫治療的效果^[24]。

因此，根據高微衛星不穩定性癌症的病理和藥品作用機轉(圖 4)，加上 pembrolizumab 已被核准用於多種不同原發部位的癌症治療，顯示其療效反應不受癌症原發部位限制，仍可據以推論並支持 pembrolizumab 用於治療根據生物標記定義的高微衛星不穩定性實體癌。



致力法規科學
守護生命健康
Regulatory Science, Service for Life

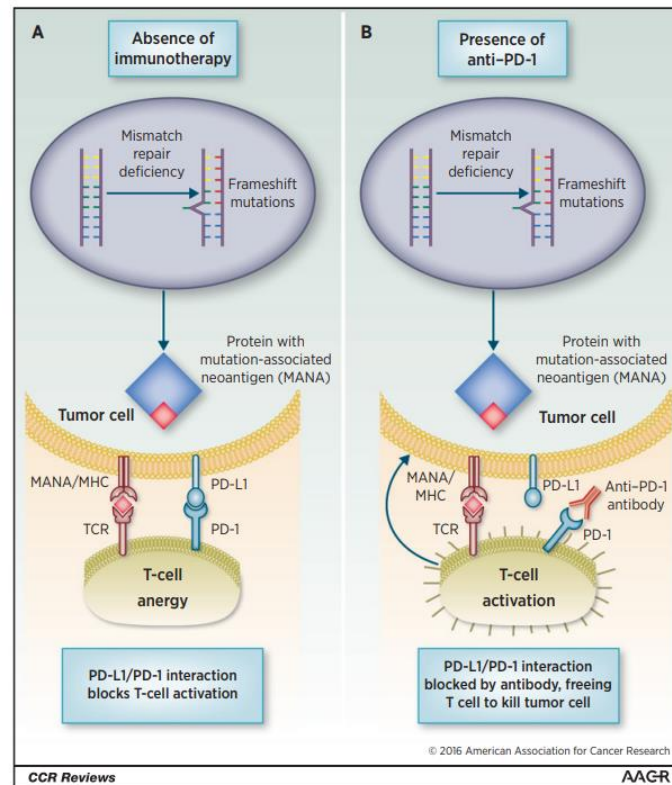


圖 4、癌症免疫檢查點治療藥品用於高微衛星不穩定性癌症的作用機轉示意圖^{註 4}

最後，此適應症在美國與我國都是透過加速核准(accelerated approval)機制，廠商後續仍需提供確認性(confirmatory)臨床試驗結果以證明其臨床效益。由於晚期高微衛星不穩定性實體腫瘤的發生率很低，加上醫學倫理的考量，美國食品藥物管理局(US Food and Drug Administration)並沒有要求在核准後執行隨機分組、對照性設計的臨床試驗。相反地，要求廠商持續提供更多受試者的長期追蹤臨床資料^[25]。考量癌症疾病特性，在罕見癌症、不易執行隨機對照臨床試驗的情況下，提供 ORR 與持續療效反應相關數據，也可能獲得一般核准(regular approval)^[18]。

結語

臨床的疾病分類主要目的希望能區分病人的預後，並且能據以引導治療的選擇。傳統上，癌症會根據原發部位以及病理型態加以分類，然而，隨者癌症基因、蛋白質表現

^{註 4} Clin Cancer Res. 2016; 22(4): 813-820



與癌細胞研究的進展，癌症有了更詳細的分類，甚至提出了新的分類方法，也可能據以提出新的治療方法或開發新的抗癌治療藥品，法規單位也可能據以核准不同的適應症。

面對此一情況，建議應詳細審視新疾病分類方法的理論基礎、基礎的病理特性(包含基因變化、蛋白質表現等)、臨床觀察或臨床試驗分析結果等，支持新治療方法或新治療藥品的合理性，並據以設計臨床試驗。也建議可以及早諮詢法規單位意見，與法規單位討論，讓有效安全的藥品得以用於治療、造福病人。

參考文獻

1. Ipilimumab (YERVOY[®]) US FDA 2018 年 7 月核准仿單
2. Pembrolizumab (KEYTRUDA[®]) US FDA 2019 年 4 月核准仿單
3. Nivolumab (OPDIVO[®]) US FDA 2019 年 4 月核准仿單
4. Atezolizumab (TECENTRIQ[®]) US FDA 2019 年 3 月核准仿單
5. Avelumab (BAVENCIO[®]) US FDA 2018 年 10 月核准仿單
6. Durvalumab (IMFINZI[®]) US FDA 2018 年 2 月核准仿單
7. Ipilimumab (益伏注射劑[®])國內核准仿單(衛部菌疫輸字第 000958 號)
8. Pembrolizumab (吉舒達注射劑[®])國內核准仿單(衛部菌疫輸字第 001025 號)
9. Nivolumab (保疾伏[®])國內核准仿單(衛部菌疫輸字第 001013 號)
10. Atezolizumab (癌自禦注射劑[®])國內核准仿單(衛部菌疫輸字第 001050 號)
11. Avelumab (百穩益注射劑[®])國內核准仿單(衛部菌疫輸字第 001085 號)
12. Durvalumab (抑癌寧注射劑[®])國內核准仿單(衛部菌疫輸字第 001088 號)
13. Pembrolizumab (キイトルーダ[®])日本 2019 年 2 月核准仿單
14. de la Chapelle A, Hampel H. Clinical relevance of microsatellite instability in colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2010; 28(20): 3380-3387
15. Hewish M, Lord CJ, Martin SA, et al. *Nat Rev Clin Oncol.* 2010; 7(4): 197-208
16. Baretta M, Le DT. DNA mismatch repair in cancer. *Pharmacol Ther.* 2018; 189: 45-62
17. Duraturo F, Liccardo R, De Rosa M, et al. Genetics, diagnosis and treatment of Lynch syndrome: Old lessons and current challenges. *Oncol Lett.* 2019 ; 17(3): 3048-3054.



18. Lemery S, Keegan P, Pazdur R. First FDA Approval Agnostic of Cancer Site -When a Biomarker Defines the Indication. *N Engl J Med.* 2017; 377(15): 1409-1412
19. Dudley JC, Lin MT, Le DT, et al. Microsatellite Instability as a Biomarker for PD-1 Blockade. *Clin Cancer Res.* 2016; 22(4): 813-820
20. Le DT, Uram JN, Wang H, et al. PD-1 Blockade in Tumors with Mismatch-Repair Deficiency. *N Engl J Med.* 2015; 372(26): 2509-2520
21. Le DT, Durham JN, Smith KN, et al. Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. *Science.* 2017; 357(6349): 409-413
22. S. Loi, S. Adams, P. Schmid, et al. *Annals of Oncology* 2017; 28 (suppl_5): v605-v649
23. I. Gataa, L. Mezquita, E. Auclin, et al. *Annals of Oncology* 2017; 28 (suppl_5): mdx363.028
24. Goodman AM, Kato S, Bazhenova L, et al. Tumor Mutational Burden as an Independent Predictor of Response to Immunotherapy in Diverse Cancers. *Mol Cancer Ther.* 2017; 16(11): 2598-2608
25. Pembrolizumab (KEYTRUDA®) US FDA 2017 年 5 月 23 日 Approval Letter