



# 彰基藥訊

## CCH Pharmacy Newsletter 95

發行人：簡素玉 主編：彰化基督教醫院藥學部 總編：施雅分

程

國內  
郵資已付

彰化郵局許可號  
彰化字第878號  
雜誌

『無法投遞時請退回』

### 本期要目

乾癱治療新利器—生物製劑…………… 楊媛婷藥師  
前列腺癌的新一代荷爾蒙治療…………… 廖淑貞藥師

### 臨床藥學

# 前列腺癌的新一代荷爾蒙治療

■廖淑貞藥師 撰寫 ■林逸祥藥師 審閱

## 一、前言

前列腺癌是最常發生於男性的非皮膚惡性腫瘤，在國際癌症研究機構制定的GLOBOCAN 2018標準，前列腺癌每年約有130萬人新個案，在兩性中，發生率排行第四(7.1%)，男性的發生率排行第二(13.5%)。每年將近有35萬9千人死亡，死亡率排行第八(3.8%)，位居男性癌症死亡排行的第五位<sup>(1)</sup>。根據我國行政院衛生福利部統計，2015年前列腺癌在十大癌症中發生率排名第五名，大約有5,100人新診斷；2017年前列腺癌死亡率為每十萬人口為11.9人，癌症死因第七位，男性癌症死因第七位，癌症死亡年齡中位數為81歲<sup>(2)</sup>。

## 二、診斷

早期的前列腺癌幾乎沒有症狀，當症狀出現時往往已是晚期，其可能出現非專一性泌尿道症狀，如血尿或精液中含血、頻尿(特別是夜間)、尿流微弱或中斷、排尿困難、排尿疼痛或灼熱，而這些症狀也可能發生於非癌症的情況，因此必須有相關檢查(如肛門指診(digital rectal examination; DRE))，輔助血液檢驗值(如前列腺特異抗原(prostate specific antigen; PSA))，影像學檢查及病理組織當作診斷依據<sup>(3)</sup>。

## 三、治療方式

以腫瘤分期、葛里森分數Gleason score及PSA數值，決定疾病的預後程度(低、中及高度風險)及選擇治療方式，除此外其他影響治療的選擇因素有病人年齡和預期壽命(life expectancy)、合併症、副作用及病人的喜好。治療的主要治療目標在於增加存活期、減少併發症及維持優質生活品質。

低度風險的治療建議包括追蹤觀察(active surveillance)、前列腺根治術(radical prostatectomy)或放射線治療(radiation therapy)俗稱電療或放療。

中度風險的前列腺癌治療建議放射線治療合併荷爾蒙去勢治療，而不建議手術。因為這些病人往往有較高機率的淋巴腺轉移，腫瘤無法靠手術完全清除，以及較高的機率在術後仍然要接受輔助性或拯救性放療。

高度風險一般來說，轉移性前列腺癌(轉移到骨骼或內臟部位)以荷爾蒙療法為主要治療，即雄性素

去除療法 (androgen deprivation therapy; ADT)<sup>(3)</sup>，因為前列腺癌細胞要靠雄性素(androgen)，才能生長或分裂繁殖，去除或壓抑體內的雄性素，則前列腺癌細胞就會萎縮而自然凋亡(apoptosis)。

傳統荷爾蒙治療平均一年多就會出現抗藥性(去勢抗性castration resistance)，可以發現男性荷爾蒙血中濃度雖然偏低，但PSA數值卻持續升高，或是影像檢查發現新的病灶。過去一旦傳統荷爾蒙治療發生抗藥性，化學藥物治療(化療)就是唯一的治療選擇，但可使用化療品項有限且療效並無預期顯著，一旦疾病惡化後，即無其他積極的治療方式。近年來有許多新一代荷爾蒙治療藥物陸續上市，讓接受化療失敗後病人接續使用；另可使用於不適接受化療的病人。前列腺癌藥物治療詳見表一。

## 四、新一代荷爾蒙治療藥品

目前使用上較方便的，是兩種新一代口服男性荷爾蒙抑制劑，abiraterone與enzalutamide，針對藥物適應症、用法用量及副作用的資訊整理參見表二。

### (一)、Abiraterone acetate (商品名:Zytiga)

Abiraterone acetate是雄性素生合成抑制劑，以不可逆的阻斷CYP17基因產物(17, 20-lyase和17-alpha-hydroxylase)，而抑制腎上腺、睪丸和腫瘤內雄性素的合成。其抑制能力是ketoconazole的10倍<sup>(5,6)</sup>。

臨床試驗結果顯示，其病人整體的存活期(Overall survival; OS)及影像學無疾病惡化存活期(radiographic progression free survival; r-PFS)都明顯優於對照組。COU-AA-301試驗平均治療追蹤將近20個月，結果顯示，治療組可延長整體存活期4.6個月(15.8個月 vs 11.2個月;  $p < 0.0001$ )<sup>(7)</sup>。COU-AA-302試驗追蹤49個月，發現治療組比對照組的整體存活期延長4.4個月(34.7個月 vs 30.3個月;  $p = 0.0033$ )<sup>(8)</sup>。LATITUD試驗結果指出，治療組的中位存活時間(Median OS)尚未達到，對照組為34.7個月( $p < 0.0001$ )，中位r-PFS時間平均比對照組延長18個月(33個月 vs 14.8個月;  $p < 0.001$ )，開始使用化學治療的中位時間(median time-to-initiation of chemotherapy)尚未達到，對照組在38.9個月後開始接受化學治療( $p < 0.0001$ )<sup>(9)</sup>。

目前台灣健保給付於：

1. 與prednisone或prednisolone併用，治療藥物或手術去勢抗性的轉移性前列腺癌(mCPRC)，且在雄性素去除療法失敗後屬無症狀或輕度症狀(ECOG分數0或1)，未曾接受化學治療者：(1)若病人先前接受雄性素去除療法時，在小於12個月的時間內演化成去勢抗性的前列腺癌(CRPC)，且葛里森分數(Gleason score)  $\geq 8$ 時，不得於使用化學治療前使用abiraterone。

2. 與prednisone或prednisolone併用，治療藥物或手術去勢抗性的轉移性前列腺癌(ECOG分數須 $\leq 2$ )且已使用過docetaxel 2個療程以上治療無效者。

因藥品的作用機轉CYP17抑制作用，正回饋機制(positive feedback mechanisms)會促使礦物皮質激素濃度升高，並可能因而導致高血壓、低血鉀和體液滯留，對既有疾病如患有心臟衰竭、最近曾發生心肌梗塞或患有心室心律不整的病人，治療時應更加謹慎。每月至少監測一次病人是否出現血壓或血鉀異常及體液滯留的現象。在合併皮質類固醇治療的病人中，曾有因中斷類固醇使用而同時發生感染或面臨壓力之後出現腎上腺皮質功能不全之現象的報告，應小心使用並追蹤病人狀況。在臨床試驗中，接受治療的病人有4%出現第3或第4級ALT或AST升高的現象(至少5倍ULN)，且通常都是發生於最初3個月治療期間，尤其是先前數值異常的病人。故建議使用前應先檢測血清轉胺酶(ALT與AST)及膽紅素，且使用後最初三個月內每兩週檢測一次，之後亦應每月檢測一次<sup>(5,6)</sup>。

## (二)、Enzalutamide (商品名: Xtandi)

Enzalutamide是口服強效雄性素受體(androgen receptor; AR)訊息傳遞抑制劑，阻斷雄性素受體訊息傳遞路徑，競爭性抑制雄性素與雄性素受體的結合，抑制被活化受體入核(nuclear translocation)，並抑制被活化雄性素受體與DNA結合<sup>(10)</sup>。

AFFIRM試驗可顯著延長整體存活期達4.8個月(18.4個月vs 13.6個月;  $p < 0.001$ )，超過半數病人可以獲得PSA下降超過50%的反應(54% vs 2%;

$p < 0.001$ )，此藥物病人耐受度較佳<sup>(11)</sup>。PREVAL試驗，平均治療追蹤22個月後發現，治療組死亡的風險降低29% ( $p < 0.001$ )，對rPFS的風險降低81% ( $p < 0.001$ )，且在發生疼痛、第一次骨骼相關事件的時間及生活品質上顯示有明顯的效益<sup>(12)</sup>。PROSPER試驗結果顯示，與ADT療法相比，enzalutamide與ADT合併治療使無轉移存活期metastasis-free survival; MFS)顯著延長了22個月(36.6個月vs 14.7個月;  $p < 0.0001$ )<sup>(13)</sup>。

目前台灣健保給付於：

1. 治療藥物或手術去勢抗性的轉移性前列腺癌(mCPRC)，且在雄性素去除療法失敗後屬無症狀或輕度症狀(ECOG分數0或1)，未曾接受化學治療者：(1)若病人先前接受雄性素去除療法時，在小於12個月的時間內演化成去勢抗性的前列腺癌(CRPC)，且葛里森分數(Gleason score)  $\geq 8$ 時，不得於使用化學治療前使用enzalutamide。

2. 治療藥物或手術去勢抗性的轉移性前列腺癌(ECOG分數須 $\leq 2$ )且已使用過docetaxel 2個療程以上治療無效者。

最常見的不良反應為無力/疲勞、熱潮紅、頭痛和高血壓。其他重要不良反應包括跌倒、非病理性骨折、認知障礙和嗜中性白血球減少。接受enzalutamide治療的病人中有0.4%發生痙攣發作。對照組治療的病人中有0.1%發生痙攣發作。治療的病人中曾有極少數的可逆性後腦病變症候群的案例報告。Enzalutamide用於有痙攣發作病史或有其他誘因，包括(但不限於)潛在腦外傷、中風、原發性腦腫瘤或腦轉移、或酒精中毒的病人應小心，痙攣發作的風險可能會增加<sup>(10)</sup>。

## 五、結論

新一代前列腺癌的荷爾蒙治療藥物abiraterone與enzalutamide臨床上證明都能有效延長整體存活期，目前也納入健保規範。FDA於今年核准於非轉移治療，期待未來台灣核准使用於未轉移的病人，如能用於疾病的早期階段，將為非轉移性CRPC病人族群帶來一種重要的治療選擇。

表一：前列腺癌的藥物治療

類別/藥理作用	學名(商品名)	劑量	使用途徑
LHRH 類似物 降低男性荷爾蒙濃度	Leuprorelin acetate (Leuplin®)	3.75 mg QM (短效) 11.25 mg Q3M (長效)	皮下注射
	Goserelin acetate (Zoladex®)	3.6 mg QM (短效) 10.8 mg Q3M (長效)	皮下注射
LHRH 拮抗劑 減少睪丸分泌睪固酮	Degarelix (Firmagon®)	Initial: 120 mg SC for 2 doses (ie, 2 separate injections totaling 240 mg), then after 28 days, begin maintenance dose of 80 mg SC q28 days	皮下注射

類別/藥理作用	學名(商品名)	劑量	使用途徑
類固醇 抗雄激素	Megestrol acetate (MGA <sup>®</sup> )	40 mg Tid ~ Qid ,	口服
	Medroxyprogesterone acetate (MPA <sup>®</sup> )	100~500 mg QD	口服
	Cyproterone acetate (Androcur <sup>®</sup> )	50 mg-100 mg Bid ~ Tid, max : 300 mg/day	口服
非類固醇 抗雄激素	Flutamide (Fugerel <sup>®</sup> )	250 mg Tid	口服
	Bicalutamide (Casodex <sup>®</sup> )	50 mg QD	口服
化療藥品	Mitoxantrone(Mitoxantrone <sup>®</sup> )	12-14 mg/m <sup>2</sup> every 3 weeks in combination with prednisone 5 mg PO q12h	靜脈輸注
	Docetaxel (Taxotere <sup>®</sup> )	75 mg/m <sup>2</sup> every 3 weeks with prednisone 5 mg PO q12h	靜脈輸注
	Cabazitaxel (Jevtana <sup>®</sup> )	25 mg/m <sup>2</sup> every 3 weeks with prednisone 5 mg PO q12h	靜脈注射
CYP17 抑制劑 抑制男性荷爾蒙的生成	Abiraterone acetate (Zytiga <sup>®</sup> )	1000 mg (250mg/tab) QD , 合併口服類固醇 (prednisolone 5mg Bid or QD)	口服
雄性素受體抑制劑 阻斷 androgen receptor 的訊息傳遞路徑	Enzalutamide (Xtandi <sup>®</sup> )	160 mg QD.	口服
放射線療法 $\alpha$ 放射線	Radium-223	55k Bq/kg(1.49 microcurie/kg) every weeks for 6 dose	靜脈注射
其他藥物	雌激素 Estrogen, 抗黴菌藥 Ketoconazole。 雌激素（女性荷爾蒙）過去一度用來治療罹患前列腺癌的男性。但由於副作用之故，現在則改用 LHRH 類似物和抗雄激素。不過，若其他荷爾蒙治療不再有效，則可使用雌激素或其他藥物，如 ketoconazole。Ketoconazole 使用劑量 400 mg every 8 hours 但 FDA 並無核准此適應症。		

表二：新一代荷爾蒙治療藥品

學名	Enzalutamide	Abiraterone Acetate
商品名	Xtandi (X)	Zytiga (Z)
中文名稱	安可坦	澤珂
規格劑量	40 mg/cap	250 mg/tab
健保價(元)	670	670
用法用量	160 mg once daily	1000 mg once daily + 5 mg Prednisolone twice daily( 飯前 2 小時服用 )
衛福部核准適應症	(1) 藥物或手術去勢抗性的轉移性前列腺癌，且在雄性素去除療法失敗後屬無症狀或輕度症狀而不須使用化學治療者。 (2) 藥物或手術去勢抗性的轉移性前列腺癌且已接受過 Docetaxel 治療者。(2015)	ZYTIGA 與 prednisone 或 prednisolone 併用，以治療 (1) 藥物或手術去勢抗性的轉移性前列腺癌，且在雄性素去除療法失敗後屬無症狀或輕度症狀而尚未需要使用化學治療 (chemotherapy is not yet clinically indicated) 者。 (2) 藥物或手術去勢抗性的轉移性前列腺癌且已接受過 Docetaxel 治療者。(2013)
FDA 適應症	Metastatic Castration-resistant prostate cancer (mCRPC) (2012)(AFFIRM 試驗) (2014)(PREVAL 試驗) Non- Metastatic Castration-resistant prostate cancer (non-mCRPC 2018.07) (PROSPER 試驗)	Metastatic Castration-resistant prostate cancer (mCRPC) (2011)(COU-AA-301 試驗) (2013)(COU-AA-302 試驗) Metastatic high-risk castration-sensitive prostate cancer(CSPC)(2018.02)(LATITUD 試驗)

學名	Enzalutamide	Abiraterone Acetate
作用機轉	阻斷 androgen receptor 的訊息傳遞路徑	經由 CYP-17 抑制男性荷爾蒙的生成
副作用 (>10%)	無力 / 疲勞 (≤ 51%)、背痛 (19 - 29%)、食欲降低 (19%)、便秘 (13 - 23%)、關節痛 (21%)、腹瀉 (12 - 22%)、熱潮紅 (15 - 20%)、上呼吸道感染 (11 - 16%)、週邊水腫 (12 - 15%)、呼吸困難 (11%)、肌肉骨骼疼痛 (15 - 16%)、體重減輕 (11 - 12%)、頭痛 (11 - 12%)、高血壓 (6 - 14%)、頭暈 / 眩暈 (10 - 11%)	疲勞 (39%)、關節腫脹 (30%)、肌肉痠痛 (26%)、水腫 (25 - 27%)、高血壓 (9 - 22%)、失眠 (14%)、泌尿道感染 (12%)、高三酸甘油血症 (63%)、高血糖 (57%)、高血鉀 (33%)、低血鉀 (17 - 28%)、低血磷 (24%)、熱潮紅 (19 - 22%)、便秘 (23%)、腹瀉 (18 - 22%)、消化不良 (6 - 11%)、咳嗽 (11 - 17%)、上呼吸道感染 (5 - 13%)、呼吸困難 (12%)、鼻咽炎 (11%)
交互作用	併用 CYP2C8 強效抑制劑 (如 gemfibrozil) 會導致 Xtandi 的 AUC 增加，治療期間應避免或小心使用 CYP2C8 強效抑制劑 (需調降劑量)。Xtandi 是 CYP3A4 強效誘導劑，也是 CYP2C9 及 CYP2C19 中效誘導劑，會導致 midazolam (CYP3A4 受質)、warfarin (CYP2C9 受質) 及 omeprazole (CYP2C19 受質) 的 AUC 降低。	併用 CYP3A4 誘導劑 (如 phenytoin、carbamazepine、rifampin、rifabutin、rifapentine、phenobarbital) 會使 Zytiga 的 AUC 降低，在治療期間應避免併用強效的 CYP3A4 誘導劑，如果必須合併應提高 Zytiga 的投藥頻率。Zytiga 是 CYP2C8 抑制劑，會導致 pioglitazone (CYP2C8 受質) AUC 上升。Zytiga 是 CYP2D6 的抑制劑，應避免將 Zytiga 與治療指數狹窄的 CYP2D6 受質 (如 thioridazine) 合併投予。
懷孕分級	X (治療期間和停止用藥後 3 個月，必須使用有效避孕措施)	X (治療期間和停止用藥後 1 週，必須使用有效避孕措施)

## 六、參考文獻

- Bray et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries, CA CANCER J CLIN 2018; 68:394-424
- 衛生福利部 106 年死因統計結果
- Overview of approach to prostate cancer survivor. Uptodate 2018
- Overview of the treatment of castration resistant prostate cancer. Uptodate 2018
- Abiraterone package insert
- Hoy SM. Abiraterone acetate: a review of its use in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. Drugs 2013 Dec;73(18):2077-91.
- Fizazi K, Scher HI, Molina A, et al. COU-AA-301 Investigators. Abiraterone acetate for treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer: final overall survival analysis of the COU-AA-301 randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. Lancet Oncol 2012;13:983-92.
- Ryan CJ, Smith MR, Fizazi K, et al. COU-AA-302 Investigators. Abiraterone acetate plus prednisone versus placebo plus prednisone in chemotherapy-naive men with metastatic castration-resistant prostate cancer (COU-AA-302): final overall survival analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. Lancet Oncol 2015;16:152-60.
- Chi KN, Protheroe A, Rodriguez-Antolin A, et al. Patient-reported outcomes following abiraterone acetate plus prednisone added to androgen deprivation therapy in patients with newly diagnosed metastatic castration-naïve prostate cancer (LATITUDE): An international, randomized phase 3 trial. Lancet Oncol. 2018;19(2):194-206.
- Enzalutamide package insert
- Scher HI, Fizazi K, Saad F, et al. AFFIRM Investigators. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. N Engl J Med 2012;367:1187-97.
- Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf DE, et al. PREVAIL Investigators. Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. N Engl J Med 2014;371:424-33.
- Rhea LP, Gupta B, Aragon-Ching JB. Enzalutamide: a new indication for nonmetastatic castration-resistant prostate cancer. Asian J Androl [Epub ahead of print] [cited 2018 Nov 29].