

攝護腺癌新一代荷爾蒙治療簡介

蔡樹衛醫師 / 國泰綜合醫院 泌尿科

攝護腺癌是男性最常見的泌尿道惡性腫瘤。台灣的攝護腺癌發生率近年來快速上升，每年約有將近 5,000 位攝護腺癌之新個案，在男性癌症的發生率為第五位、死亡率為第七位；因台灣和歐美之國情及醫療特性不同，在歐美攝護腺癌發現時的病人大多數屬於早期攝護腺癌，而在台灣，有超過半數病人被診斷時已經有淋巴結或遠端轉移，因此無法接受例如根治性攝護腺切除手術等方法來治癒癌症，而改以輔助治療來控制疾病的發展為主，而荷爾蒙治療就是其中一項。

今天主要為大家介紹新一代荷爾蒙的在攝護腺癌的治疗進展，簡單來說荷爾蒙治療，不是根治性治療，它會讓PSA下降，但不會根除癌細胞，藉由荷爾蒙治療降低睪丸產生的睪固酮濃度，進而抑制攝護腺癌細胞的生長，進而達到控制疾病的發展。

攝護腺為男性特有的器官之一，它的生長和分化受到男性荷爾蒙的控制。大於百分之九十的攝護腺癌對荷爾蒙治療反應非常好。荷爾蒙療法的主要功用為控制攝

護腺癌的生長，減緩腫瘤的進展及轉移，但無法做為根治治療。荷爾蒙治療的原理是降低睪固酮濃度，進而抑制癌症細胞的生長。

荷爾蒙治療用於攝護腺癌治療的歷史，從 1940 年代開始 Huggins 等人的系列研究，他們發現轉移性攝護腺癌的患者接受睪丸切除手術後有些病人可以得到大幅改善，原因是攝護腺癌的上皮乃接受男性素的刺激才得以大量生長，如果將血中的男性素降低，便可以達到控制癌病的進展。荷爾蒙治療就此開始，且有一定的效果。

雖然大多數的轉移性攝護腺癌初期對荷爾蒙療法有反應，然而，在治療一段時間後，腫瘤的型態將逐漸轉變，而對荷爾蒙療法不再有反應的狀態，此時稱為荷爾蒙去勢有抗性之攝護腺癌 castration-resistant prostate cancer(CRPC)，病人一旦進入 CRPC 階段，且合併遠端轉移(mCRPC)，存活時間即大幅縮短至只剩大約一年半的時間。這時候會因為荷爾蒙效果不佳而建議病人改接受化學治療，而化學治療雖有其療效但因副作用或病人

本身狀況，會讓某些病人或家屬排斥，隨著二線荷爾蒙藥物的發展，讓病人又有新的希望，目前新一代荷爾蒙藥物有兩種，為安可坦(enzalutamide)及澤珂(abiraterone)。

(一) 安可坦(enzalutamide) (商品名: Xtandi)

Enzalutamide 是口服男性激素接受體(AR)抑制劑，抑制 AR 的 nuclear translocation 過程，美國 FDA 於 2012 年核准 enzalutamide 用於治療先前曾使用過 docetaxel 但無效的 mCRPC 病人。

已經在 2 個大型臨床試驗中確立，分別是 PREVAIL 試驗(化療前)及 AFFIRM 試驗(化療後)。參與 PREVAIL 試驗的病人，是荷爾蒙抗性前列腺癌，尚未化學治療過的病人；而 AFFIRM 試驗，則是化學治療過的病人。PREVAIL 和 AFFIRM 的結果皆顯示，與安慰劑相較，安可坦能延長病人的存活時間，延緩疾病惡化，及改善生活品質，對於未接受化療前使用的病人，也可延後需要接受化療的時間。

衛生福利部於 2015 年核准安可坦的藥證，適應症為

(1) 高風險非轉移性去勢抗性前列腺癌。

(2) 治療荷爾蒙抗性的轉移性前列腺癌，且無症狀或輕度症狀者（又稱”化療前”，無健保）。

(3) 荷爾蒙抗性轉移性前列腺癌，已接受過歐洲紫杉醇化學治療者（又稱”化療後”有健保）。

服用方式為每日口服四顆安可坦（每顆 40 毫克，共 160 毫克），不須併用類固醇。惟須每三個月專案申請一次，而且和澤珂只能擇一申請。

常見的治療副作用包括：疲憊、背部疼痛、便秘、關節疼痛、熱潮紅、高血壓、頭痛等，較嚴重的有癲癇與增加心血管疾病風險等。

(二) 澤珂(abiraterone) (商品名：澤珂錠 Zytiga)

Abiraterone acetate 是口服男性素合成抑制劑，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、睪丸和腫瘤內男性素的合成。美國 FDA 於 2011 年核准 abiraterone acetate 用來治療使用紫杉醇化學治療失敗的 mCRPC 病人。

在兩個臨床試驗中證實有效果，第一個為第三期臨床試驗隨機分配 1195 位先前曾使用 docetaxel 化學治療的 mCRPC 病人；另外一個第三期臨床試驗，隨機分配

1088 位尚未接受化學治療的 mCRPC 病人，兩者結果皆顯示，與安慰劑相較，澤珂皆能延長病人的存活時間，延緩疾病惡化，及改善生活品質，對於未接受化療前使用的病人，也可延後需要接受化療的時間。

在副作用方面，因為 abiraterone 的作用機制為抑制 CYP 17，如前所述，會同時影響腎上腺皮質醇的合成，而使 ACTH 分泌上升除了常見的副作用疲倦之外，abiraterone 有明顯較高比例引起體液滯留、水腫、低血鉀、高血壓等副作用，因此，使用 abiraterone 病人應

合併使用 Prednisone 每天 10 mg，並監測血中電解質。

衛生福利部於 2013 年核准澤珂的藥證，適應症為：

(1) 轉移性的去勢抗性前列腺癌，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。

(2) 轉移性的去勢抗性前列腺癌，且已接受過 docetaxel 治療。

(3) 新診斷高風險轉移性的去勢敏感性前列腺癌，且與雄性素去除療法併用。

服用方式為每日空腹口服四顆澤珂（每顆 250 毫克，共 1000 毫克），在服用期間需嚴密監控肝功能的指數及膽紅素值，也要注意有無出現水腫、低血鉀、高血壓等副作用，為了減少副作用，使用澤珂須併用低劑量類固醇，是其較大的缺點。惟須每三個月專案申請一次，而且和安可坦只能擇一申請。