

攝護腺癌症系列介紹

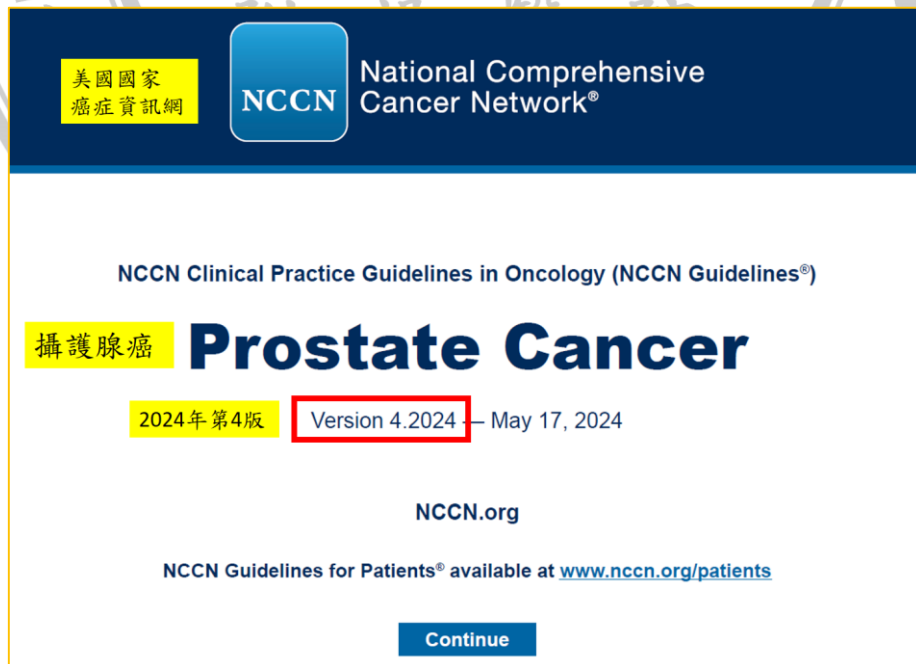
第三篇、『非轉移性去勢抵抗性攝護腺癌 non-metastatic Castration-Resistant

Prostate Cancer (nmCRPC)』的最新治療

^{1,2} 蔣智宏 副教授 ² 洪健華 醫師/博士 ² 黃昭淵 教授

¹ 桃園醫院泌尿外科 ² 臺大醫院泌尿科

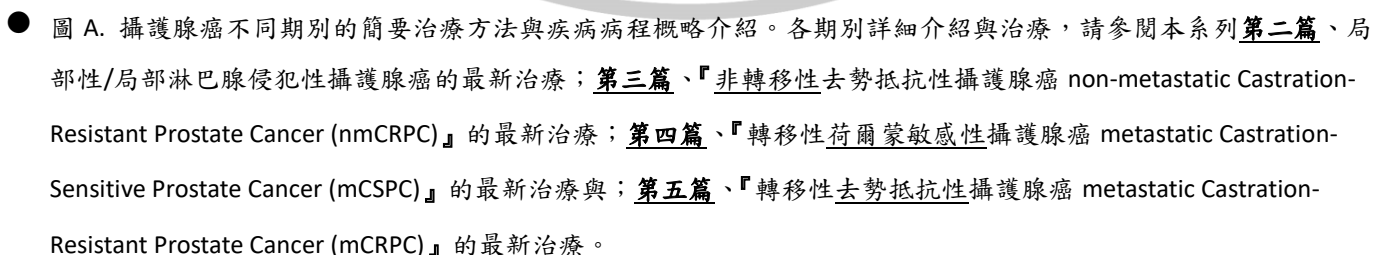
回顧介紹攝護腺癌的中文專業醫療文獻，鮮少有從精準診斷、局部性、局部淋巴腺侵犯性、非轉移性與轉移性攝護腺癌的完整專業中文詳細攝護腺癌系列介紹。本篇根據美國最新國家癌症資訊網NCCN 2024年攝護腺癌早期偵測第二版/攝護腺癌治療指引第四版完整的翻譯成中文，希望透過清晰易懂的專業中文攝護腺癌系列介紹，讓有興趣深入了解的病人與家屬可以從精準切片診斷到各期別攝護腺癌最新治療有最正確完整的認識，避免醫病雙方因為資訊不對等造成彼此的誤會。請務必自己充分了解後再與您的主治醫師詳細討論共同決定最适合自己的治療方式(本系列只是概略介紹，每位病人狀況皆有差異，詳細病況還是要多尊重醫師對您的專業判斷與建議)。



臺大醫院泌尿部、臺灣楓城泌尿學會 關心您
更多資訊: www.TMUA.org.tw



本攝護腺癌系列共分成五部份從精準切片診斷到各期別攝護腺癌最新治療方式的完整介紹，包括**第一篇**、精準攝護腺癌診斷；**第二篇**、局部性/局部淋巴腺侵犯性攝護腺癌的最新治療；**第三篇**、『非轉移性去勢抵抗性攝護腺癌non-metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (nmCRPC)』的最新治療；**第四篇**、『轉移性荷爾蒙敏感性攝護腺癌metastatic Castration-Sensitive Prostate Cancer (mCSPC)』的最新治療；**第五篇**、『轉移性去勢抵抗性攝護腺癌metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (mCRPC)』的最新治療[圖A]。



第三篇、『非轉移性去勢抵抗性攝護腺癌 non-metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (nmCRPC)』的最新治療

一、 <u>非轉移性</u> 去勢抵抗性攝護腺癌 non-metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (nmCRPC)簡介.....	1
二、 <u>非轉移性</u> 去勢抵抗性攝護腺癌 non-metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (nmCRPC)詳細治療介紹.....	1
A. 全身性荷爾蒙治療(健) + 新型口服荷爾蒙藥物[1. Apalutamide(健) 或 2. Darolutamide(健)或 3. Enzalutamide(健)].....	2
◇ 提早合併新型口服荷爾蒙藥物 Apalutamide (後續還有類似的 Darolutamide / Enzalutamide)，可以明顯增加高風險 nmCRPC 病人的「總體存活期 14.0 個月」、降低「22.0%死亡風險」.....	3
三、健保給付規定與需自費項目(~2024/6).....	6
四、『 <u>非轉移性</u> 去勢抵抗性攝護腺癌 non-metastatic Castration-Resistant ProstateCancer (nmCRPC)』治療總結與建議.....	7



第三篇、『非轉移性去勢抵抗性攝護腺癌 non-metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (nmCRPC)』的最新治療

一、非轉移性去勢抵抗性攝護腺癌 non-metastatic Castration-Resistant Prostate

Cancer (nmCRPC)簡介

對於局部性/局部淋巴腺侵犯性攝護腺癌，經由積極追蹤/觀察等待或攝護腺根除手術或放射線治療後，PSA 逐漸上升，給予荷爾蒙治療後 PSA 下降穩定一段時期，然而後續追蹤時發現，雖荷爾蒙治療可控制住血中男性荷爾蒙濃度低於 50 ng/dL，但 PSA 仍持續快速上升，且磁振造影 MRI/電腦斷層 CT 與骨頭掃描 Bone scan 皆未發現轉移的跡象。「雖然荷爾蒙治療抑制住體內男性賀爾蒙濃度，但是 PSA 仍持續上升，且無轉移的影像學證據」，此特殊的狀態稱做『非轉移性去勢抵抗性攝護腺癌 non-metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (nmCRPC)』[圖 A]。

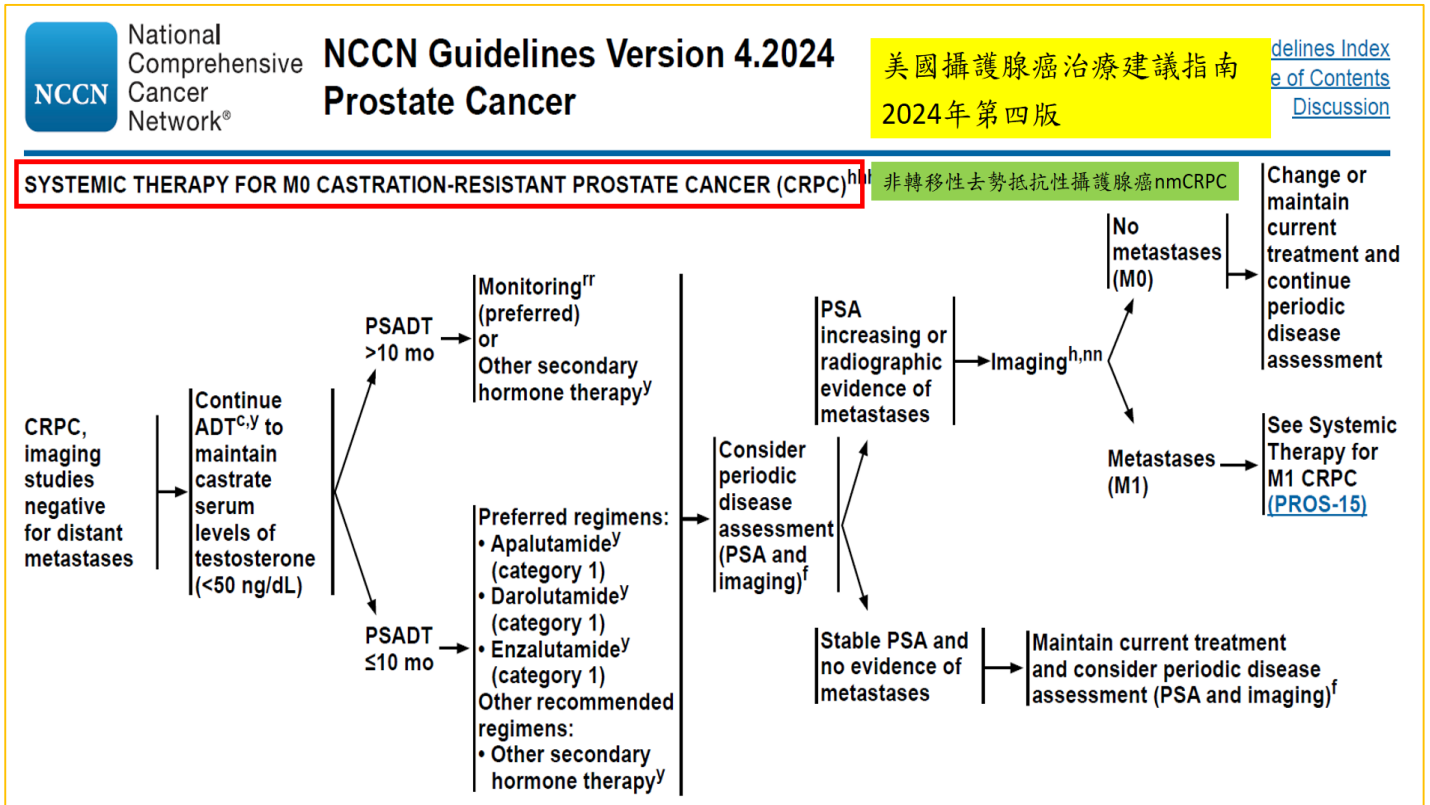
二、非轉移性去勢抵抗性攝護腺癌 non-metastatic Castration-Resistant Prostate

Cancer (nmCRPC)詳細治療介紹

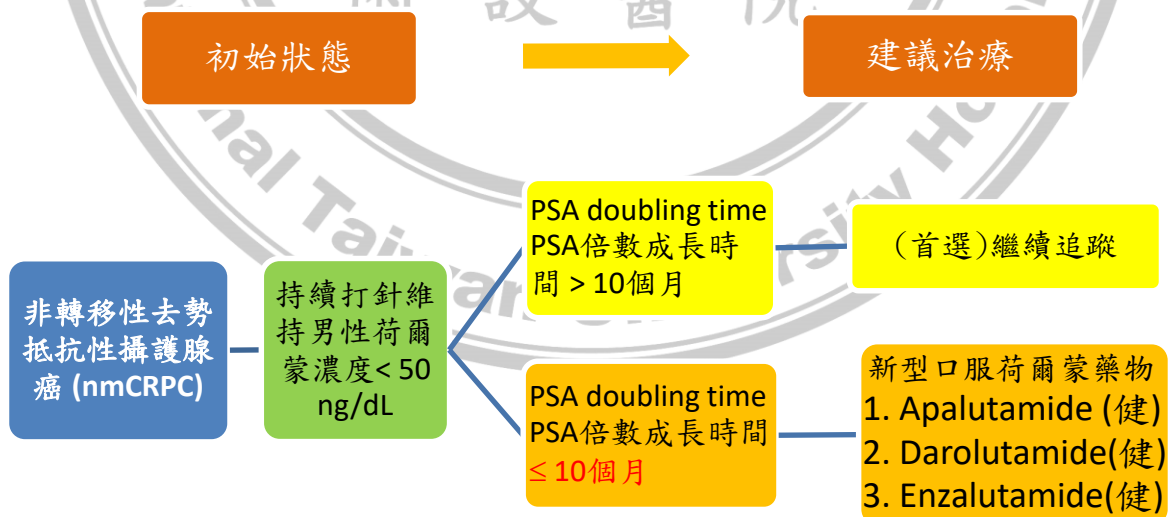
對於 nmCRPC 此特殊狀態，若 PSA 爬升速度特別快(指的是倍數成長時間 ≤ 10 個月)的病患，屬於「高風險 nmCRPC」，如果不立即給予積極加強治療，近期轉移出去的可能性極高。在 2017 年以前，面對高風險 nmCRPC 往往能做的只有持續監測 PSA，缺乏有效的藥物能延長疾病轉移以及存活。所幸最近 5 年因為醫藥的大幅進步，除了繼續原有長期打針荷爾蒙治療之外，多了 3 種新型口服荷爾蒙治療，皆可大幅增加治療效果並有效延緩轉移的時間，可謂病人之福。



- 針對『非轉移性去勢抵抗性攝護腺癌 non-metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (nmCRPC、也可稱 M0 Castration-Resistance Prostate Cancer M0 CRPC)』，美國國家癌症資訊網 NCCN 2024 年第四版治療建議指引原文如下：



- 表 1. nmCRPC 簡要中文翻譯治療流程圖如下

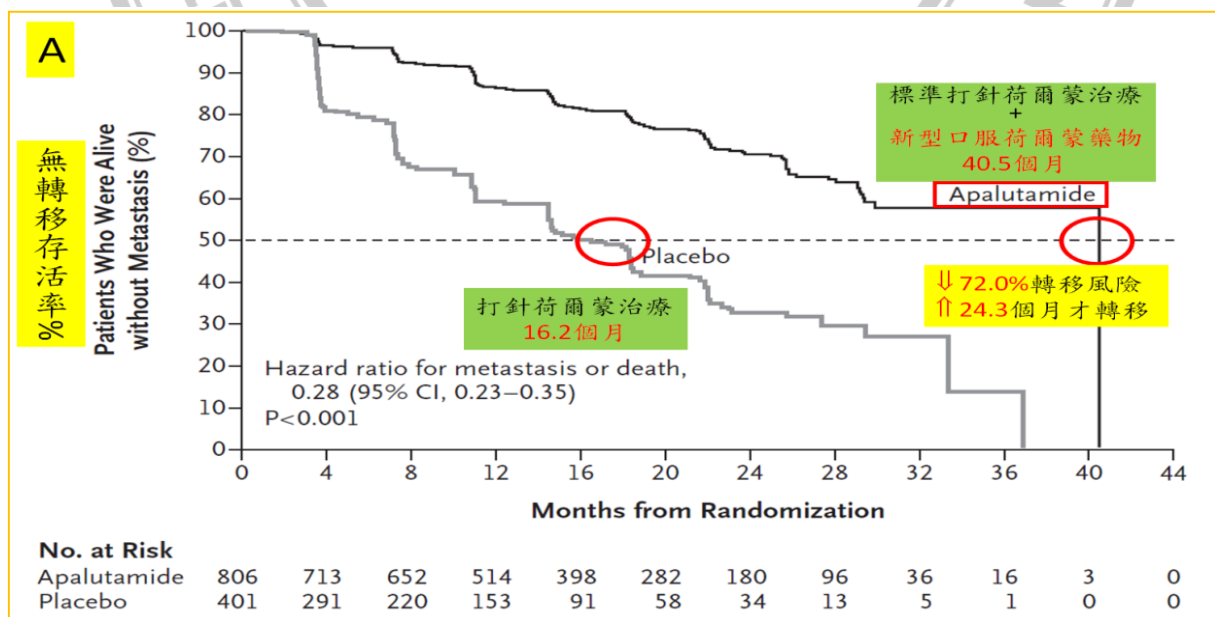


A. 全身性荷爾蒙治療 + 新型口服荷爾蒙藥物 (1. Apalutamide(健) 或 2. Darolutamide(健)或 3. Enzalutamide(健))

★ 提早合併新型口服荷爾蒙藥物 Apalutamide (後續還有類似的 Darolutamide / Enzalutamide)，可以明顯增加高風險 nmCRPC 病人的「總體存活期 14.0 個月」、降低「22.0%死亡風險」

自 1940 到 2017 年，nmCRPC 病人只能繼續打針全身性荷爾蒙治療，但自 2018 年開始有突破性的進步。2018 年 4 月與 6 月，世界排名第一的 N Engl J Med 雜誌接連公布了 2 篇經典足以改變治療準則的研究。SPARTAN 臨床試驗針對 1,207 位 PSA doubling time (PSADT) PSA 倍數成長時間 ≤ 10 個月的 nmCRPC 病患，定義其為「高風險 nmCRPC」。

對於高風險 nmCRPC 病患，在持續使用標準長期打針全身性荷爾蒙治療維持去勢濃度(男性荷爾蒙 testosterone <50 ng/dL)的狀況下，合併加上新型口服荷爾蒙藥物 Apalutamide，可以降低 nmCRPC 病人 72.0 %的「轉移風險」、延後轉移時間長達 24.3 個月(從 16.2 個月延長到 40.5 個月)[圖 1][表 1]。此重量級研究因為追蹤時間還不夠久，所以 2018 年時無法統計出最重要的整體存活率(Overall Survival)。



- 圖 1. 2018 年 SPARTAN 臨床試驗發現，針對高風險的 nmCRPC 病人用標準長期打針全身性荷爾蒙治療合併使用新型口服荷爾蒙藥物 Apalutamide，可以明顯降低 nmCRPC 病人 72.0% 的「轉移風險」、延後轉移時間長達 24.8 個月。圖片引用自文獻 Apalutamide Treatment and Metastasis-free Survival in Prostate Cancer. N Engl J Med. 2018 Apr 12;378(15):1408-1418.

副作用部分，跟對照組(吃安慰劑)相比，Apalutamide 病人曾發生過不同種較嚴重副作用 (grade 3-4) 的機率略高於對照組病人 (45.1% vs. 34.2%)，Apalutamide 病人有稍高之嚴重副作用 (grade 3-4)，包括高血壓 (14.3% vs. 11.8%)、皮膚紅疹 (5.2% vs. 0.3%) 與骨折 (2.7% vs. 0.8%)，此外，報告也指出，Apalutamide 病人有稍高的機會因為藥物副作用必須停止服用藥物 (10.6% vs. 7.0%)。

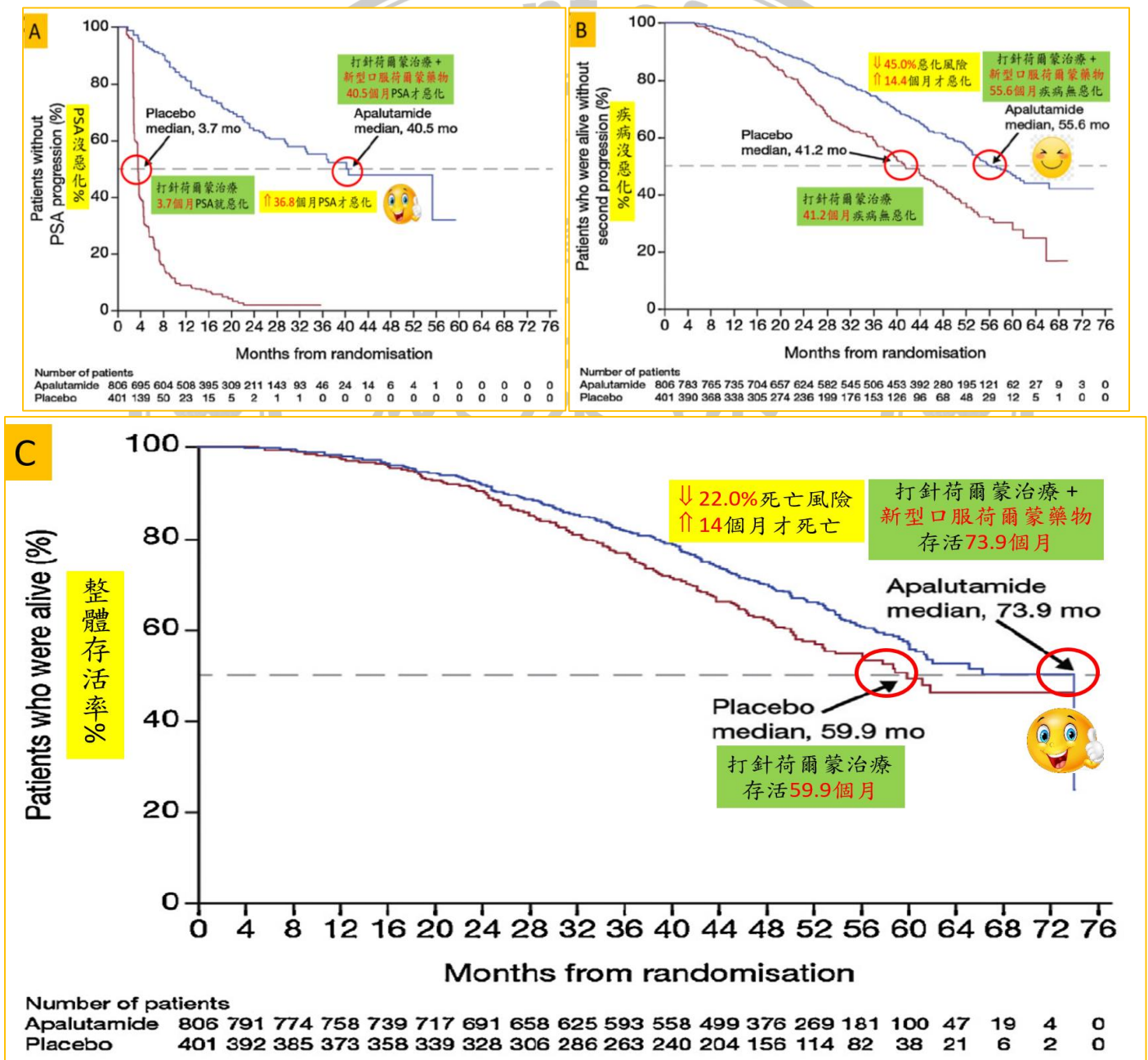
2018 年這 1,207 位高風險 nmCRPC 病患使用 Apalutamide 治療，持續治療與平均追蹤 52 個月後，於 2021 年發表最終令人振奮的整體存活率(Overall Survival)報告。根據統計報告，Apalutamide 組病患可以明顯延緩 93% 病人 PSA 惡化的時間達 36.8 個月($p < 0.0001$) [圖 2A]、大幅延後 45% 病人疾病惡化的時間達 14.4 個月($p < 0.0001$) [圖 2B]、顯著延長 37% 疾病進展成必須打化學治療的時間($p = 0.0002$)、明顯延緩 43% 疾病從無症狀進展變成有症狀的時間($p < 0.0001$)，最重要的是，多加上 Apalutamide 可明顯增加 nmCRPC 病人整體存活率(Overall Survival) 14 個月，降低 22% 的死亡風險($P = 0.016$) [圖 2C]。

副作用的部分，分析停用 Apalutamide 的因素發現，因疾病進展的原因 Apalutamide 與對照組分別是 43% 與 74% (Apalutamide 優於對照組)，因較嚴重副作用 (grade 3-4) 導致則分別是 15% 與 8.4%。至於安全性(副作用部分)部分統計則與 2018 年類似：Apalutamide 病人曾發生過不同種類比較嚴重副作用 (grade 3-4) 的機率略高於對照組病人 (56% vs. 36%)，Apalutamide 病人有比較多的嚴重副作用 (grade 3-4) 是高血壓 (16% vs. 12%)，但是皮膚紅疹這副作用兩組發生率都很低。

2018 年 SPARTAN 臨床試驗後初步確立了標準長期打針全身性荷爾蒙治療合併使用新型口服荷爾蒙藥物 Apalutamide (後續還有兩種新型口服荷爾蒙藥物：Darolutamide - 2019 年 N



Engl J Med 雜誌 ARAMIS study 與 Enzalutamide – 2020 年 N Engl J Med 雜誌 PROSPER study 也有類似好的結果)來治療高風險 nmCRPC 病人。不但 PSA 可以明顯控制，發生轉移的時間也明顯延長。追蹤統計結果於 2021 年正式證明，額外加上新型口服荷爾蒙藥物 Apalutamide 或 Darolutamide 或 Enzalutamide 都可以明顯延長高風險 nmCRPC 病人整體存活率(Overall Survival)，從此改變了這群高風險病患的治療準則。



- 圖 2. 延長追蹤 SPARTAN 臨床試驗平均 52 個月後發現，針對高風險 nmCRPC 病人用標準長期打針全身性荷爾蒙治療合併使用新型口服荷爾蒙藥物 Apalutamide，(A)可以明顯延緩 93%病人 PSA 惡化的時間達 36.8 個月；(B) 大幅延後 45%病人疾病惡化的時間達 14.4 個月；(C)可以明顯增加整體存活率 14 個月，降低 22% 的死亡風險。圖片引用自文獻 Apalutamide and Overall Survival in Prostate Cancer. Eur Urol. 2021 Jan;79(1):150-158.

反之，如果 PSADT 倍數成長時間 > 10 個月的 nmCRPC 病人，因為屬於低風險，疾病進展相對緩慢，建議維持打針全身性荷爾蒙治療，通常無須立刻額外追加其他治療，積極門診追蹤即可。

高風險 High risk nmCRPC 需要額外治療的口訣 ABCD：全身性荷爾蒙治療 ADT 效果不夠使 PSA 持續上升，經由影像學檢查骨頭掃描 Bone Scan + 電腦斷層 CT/磁振造影 MRI 確定無轉移，而且 PSA Doubling Time 倍數成長時間 ≤ 10 個月，除了持續長期打針全身性荷爾蒙治療之外，建議再加上新型口服荷爾蒙藥物 Apalutamide 或 Darolutamide 或 Enzalutamide(按照字母順序，非推薦順序)以延緩「PSA 惡化的時間」、降低「疾病惡化時間」、延長「必須打化學治療時間」、延遲「疾病進展成有症狀時間」，最重要的是，明顯增加「高風險 nmCRPC 病人整體存活率(Overall Survival)」確保病患的生命安全。

三、 健保給付規定與需自費項目(~2024/6)

新型口服荷爾蒙藥物，不論是 Apalutamide 或 Darolutamide 或 Enzalutamide，自費的話每個月的藥費都約需新台幣 5-7 萬元。雖然臺灣健保給付速度跟不上最新的全球臨床試驗，但是已經涵蓋超過 9 成以上昂貴的新藥，這是臺灣民眾莫大的福氣。

- 表 2. 臺灣健保關於高風險 High risk(PSADT ≤ 10 個月)非轉移性去勢抵抗性攝護腺癌 non-metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (nmCRPC) 的給付現況 (~2024/5)



有	Apalutamide、Darolutamide Enzalutamide	Abiraterone ¹ 、Apalutamide ¹ 、Enzalutamide ¹ 、化 療Docetaxel ² +Darolutamide ² 、攝護腺放射線治療 ⁴	化療Docetaxel ¹ 、Abiraterone ^{2/3} 、 Enzalutamide ^{2/3} 、核醫鐳-223 ⁴ 、Olaparib ⁵		
健保給付					
自費	無	化療Docetaxel ³ + Abiraterone ³	Niraparib ⁶ 、二線化療Cabazitaxel ⁷ 、核醫 ¹⁷⁷ Lu-PSMA-617 ⁸		
~2024/5 版本	High risk nmCRPC	High risk mCSPC		mCRPC 沒化療過	mCRPC 有化療過
* 給付 條件	PSA doubling time ≤ 10 個月  計算 PSA doubling time ²	• 高風險病人 符合下列三項條件中至少兩項： ① Gleason score ≥8 ② 骨骼掃描出現四個(含)以上 病灶且至少其中一處以上為 非中軸骨及骨盆腔轉移 ③ 內臟轉移	• 新診斷高風險病人 符合下列三項條件中至少兩項： ① Gleason score ≥8 ② 骨骼掃描出現四個(含)以上 病灶且至少其中一處以上為 非中軸骨及骨盆腔轉移 ③ 內臟轉移	• 藥物或手術去勢抗性 • ADT ≥ 12 個月 或 Gleason score < 8 • 未常規使用止痛藥， 屬無症狀或輕度症狀 • 無臟器轉移	• 藥物或手術去勢抗性 • 使用過 docetaxel 2 個 療程以上治療無效者
ECOG	0,1	無限制	0,1	0,1	0,1,2
新件 準備 資料	☐ 病理報告 ☐ 使用雄性素去除療法紀錄 ☐ 系列 PSA ☐ 鞏固劑數據 ☐ 三個月內影像報告 證明無遠端轉移	☐ 病理報告 ☐ 影像學報告 ☐ 治療紀錄	☐ 病理報告 ☐ 影像學報告 ☐ 治療紀錄	☐ 病理報告 ☐ 影像學報告 ☐ 系列 PSA ☐ 鞏固劑數據 ☐ 用藥紀錄 ☐ 三個月內影像報告 證明無臟器轉移	☐ 病理報告 ☐ 影像學報告 ☐ 系列 PSA ☐ 鞏固劑數據 ☐ 化學治療紀錄
續件 (每 3 個月)	若影像學報告證實轉移 則需停藥	① 若 PSA 值下降未超過治療前的 50% 以上，則需停藥。 ② 下降達最低值後之持續追蹤出現 PSA 較最低值上升 50% 以上 且 PSA ≥2 ng/mL，則需停藥，但影像學證據尚無疾病進展者，可以繼續使用。 病人 PSA 降到 nadir 後若上升， 只要符合下列條件其中一項，即可續用！ ☐ PSA < 2ng/ml ☐ 影像學無疾病惡化			
療程	無限制	上限 24 個月	上限 24 個月	無限制	無限制

針對高風險 High risk nmCRPC 病人，只要符合 ABCD 條件，您的主治醫師只要檢附切片病理報告、使用全身性荷爾蒙治療維持去勢濃度(男性荷爾蒙 testosterone <50 ng/dL)報告、一定期間內的 PSA 數值以及持續上升的系列證明(證明各測量值均超過 0.2ng/ml，最高值超過 1.0 ng/ml，且 PSADT 真的是 ≤10 個月)與 3 個月內影像學(電腦斷層 CT/磁共振造影 MRI ± 骨頭掃描 Bone Scan)證明無遠端轉移跡象的資料，就可以每三個月跟健保署專案申請一次健保給付新型口服荷爾蒙藥物 Apalutamide 或 Darolutamide 或 Enzalutamide 其中之一，一直到影像學檢查發現有轉移或出現不耐受反應為止[表 2]。

四、『非轉移性去勢抵抗性攝護腺癌 non-metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (nmCRPC)』治療總結與建議

如果您是低風險 nmCRPC(PSADT > 10 個月)病人，首先恭喜您，長期在您主治醫師門診持



臺大醫院泌尿部、臺灣楓城泌尿學會 關心您
 更多資訊: www.TMUA.org.tw



續使用全身性荷爾蒙治療維持去勢濃度(男性荷爾蒙 testosterone <50 ng/dL)與定期追蹤 PSA 即可，尚不需立刻額外增加藥物；

然而，若您屬於高風險 nmCRPC 病人 (PSADT $\leq$ 10 個月)，透過以上臨床試驗的介紹，可知道除了持續使用全身性荷爾蒙治療維持去勢濃度之外，額外加上新型口服荷爾蒙藥物 Apalutamide 或 Darolutamide 或 Enzalutamide，不但可以延緩「PSA 惡化的時間」、降低「疾病惡化時間」、延長「必須打化學治療時間」、延遲「疾病進展成有症狀時間」，最重要的是，還能明顯增加「整體存活率(Overall Survival)」確保病患的生命安全。

臺灣健保目前已開放並給付昂貴新型口服荷爾蒙藥物 Apalutamide 或 Darolutamide 或 Enzalutamide 藥物用於高風險 nmCRPC (PSADT $\leq$ 10 個月)，只要符合條文規範，也清楚了解使用藥物帶來的優缺點，就可以與您的主治醫師討論，希望盡量延後進展至 mCRPC 此最不樂觀且更具挑戰的階段。

