

攝護腺癌症系列介紹

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

^{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)。

美國國家
癌症資訊網

NCCN National Comprehensive
Cancer Network®

NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®)

攝護腺癌 **Prostate Cancer**

2024年第4版 **Version 4.2024** — May 17, 2024

NCCN.org

NCCN Guidelines for Patients® available at www.nccn.org/patients

Continue

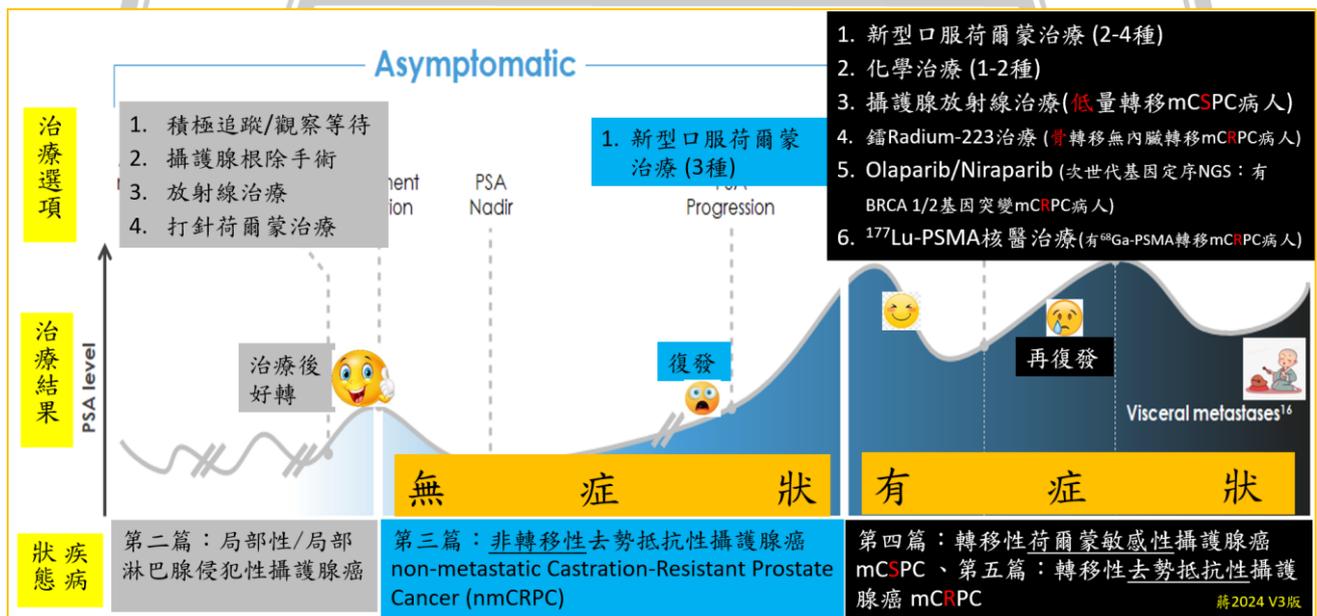


臺大醫院泌尿部、臺灣楓城泌尿學會 關心您
更多資訊: www.TMUA.org.tw



另外最重要的是臺灣健保給付規定如何。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成以上昂貴的新藥與新手術，這是臺灣民眾莫大的福氣。本系列會清楚介紹哪一些手術/藥物健保有給付，哪一些最新的手術/藥物是健保還跟不上最新學術研究結果與準則，選用時還需要自費(2024/5前)的完整介紹(本系列只是概略介紹，各醫院的狀況皆有些許差異，詳細自費金額還是要多尊重各醫院各自的考量，沒有全國一致的標準)。

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]。



● 圖 A. 攝護腺癌不同期別的簡要治療方法與疾病病程概略介紹。各期別詳細介紹與治療，請參閱本系列**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)』的最新治療與；**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。



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



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

一、 轉移性攝護腺癌 metastatic Prostate Cancer 簡介.....	1
二、 『轉移性去勢抵抗性攝護腺癌 metastatic Castration- Resistant Prostate Cancer (mCRPC)』 詳細治療介紹.....	1
A. 3 周 1 次化學.....	4
● 可降低化學治療(Docetaxel 歐洲紫杉醇)副作用、效果卻類似的成功嘗試.....	5
● 臺大醫院降低 Docetaxel 化療副作用的調整作法.....	6
B. 新型口服荷爾蒙藥物，「有化療過」的 mCRPC 病人.....	7
C. 新型口服荷爾蒙藥物「沒有化療過」的 mCRPC 病人.....	8
D. 6 次打針核醫 Radium 鐳-223	10
E. 二線化學治療 Cabazitaxel	11
F. 次世代基因定序(Next Generation Sequencing, NGS)：口服 PARP 抑制劑 Olaparib / Niraparib	13
G. 治療性 ¹⁷⁷ Lu-PSMA-617.....	20
H. 安寧緩和治療：攝護腺癌症最後一個階段的慈悲.....	22
三、 健保給付規定與需自費項目(~2024/6)	23
壹、 健保給付(表 2).....	24
貳、 自費使用(表 2).....	25
參、 安寧緩和.....	26
四、 『轉移性去勢抵抗性攝護腺癌 metastatic Castration- Resistant Prostate Cancer (mCRPC)』 治療總結與建議.....	26



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



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

一、轉移性攝護腺癌簡介

當攝護腺癌細胞遠端轉移至骨盆腔外淋巴結、臟器(例如肝臟、肺部)或是骨頭，即為轉移性攝護腺癌。最近 10 年因為醫藥的大幅進步，除了原本的長期打針荷爾蒙治療之外，多了數種新型口服荷爾蒙治療、化學治療、針對低量轉移 mCSPC 病人的攝護腺放射線治療、針對骨轉移 mCRPC 病人的鐳 Radium-223 核醫治療、次世代基因定序(Next Generation Sequencing, NGS)針對「有 BRCA1 或 BRCA2 基因變異」mCRPC 病人的口服 PARP 抑制劑 Olaparib / Niraparib 以及針對「診斷性 ^{68}Ga -PSMA 正子攝影 PET scan/電腦斷層 CT 確認有 PSMA 陽性」mCRPC 病人的治療性 ^{177}Lu -PSMA-617 核醫治療，皆可大幅增加轉移性攝護腺癌的治療效果並有效延長生命。

轉移性攝護腺癌分成兩大類：

1. 「初診斷還未治療就遠端轉移 synchronous metastasis」，或者是原本是「局部性/局部淋巴腺侵犯性攝護腺癌，經由攝護腺根除手術或放射線治療的局部治療(無荷爾蒙治療)後疾病不幸進展至骨頭或內臟的遠端轉移 metachronous metastasis」狀態，稱為『轉移性荷爾蒙敏感性攝護腺癌 metastatic Castration-Sensitive Prostate Cancer (mCSPC)』(請參照第四篇)；
2. 本篇(第五篇)要介紹由「nmCRPC 持續荷爾蒙治療但疾病進展成遠端轉移性疾病」，或是「mHSPC 但疾病惡化進展至荷爾蒙治療失效」，此狀態稱作『轉移性去勢抵抗性攝護腺癌 metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (mCRPC)』。

二、『轉移性去勢抵抗性攝護腺癌 metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer』



『(mCRPC)』詳細治療介紹

加拿大裔美國醫師 Charles Brenton Huggins 教授於 1941 年發現雙側睪丸切除方式的全身性荷爾蒙治療可以治療轉移性攝護腺癌，並獲得 1966 年諾貝爾醫學獎後，自此奠定全身性荷爾蒙治療作為轉移性攝護腺癌的標準治療方式，但在過去平均只有 3 年不到的總存活時間，著實讓人氣餒。所幸自 2004 年開始除了維持終身打針的全身性荷爾蒙治療之外，開始隨著新療法的加入，治療效果有了令人振奮的進步，以下依序介紹。

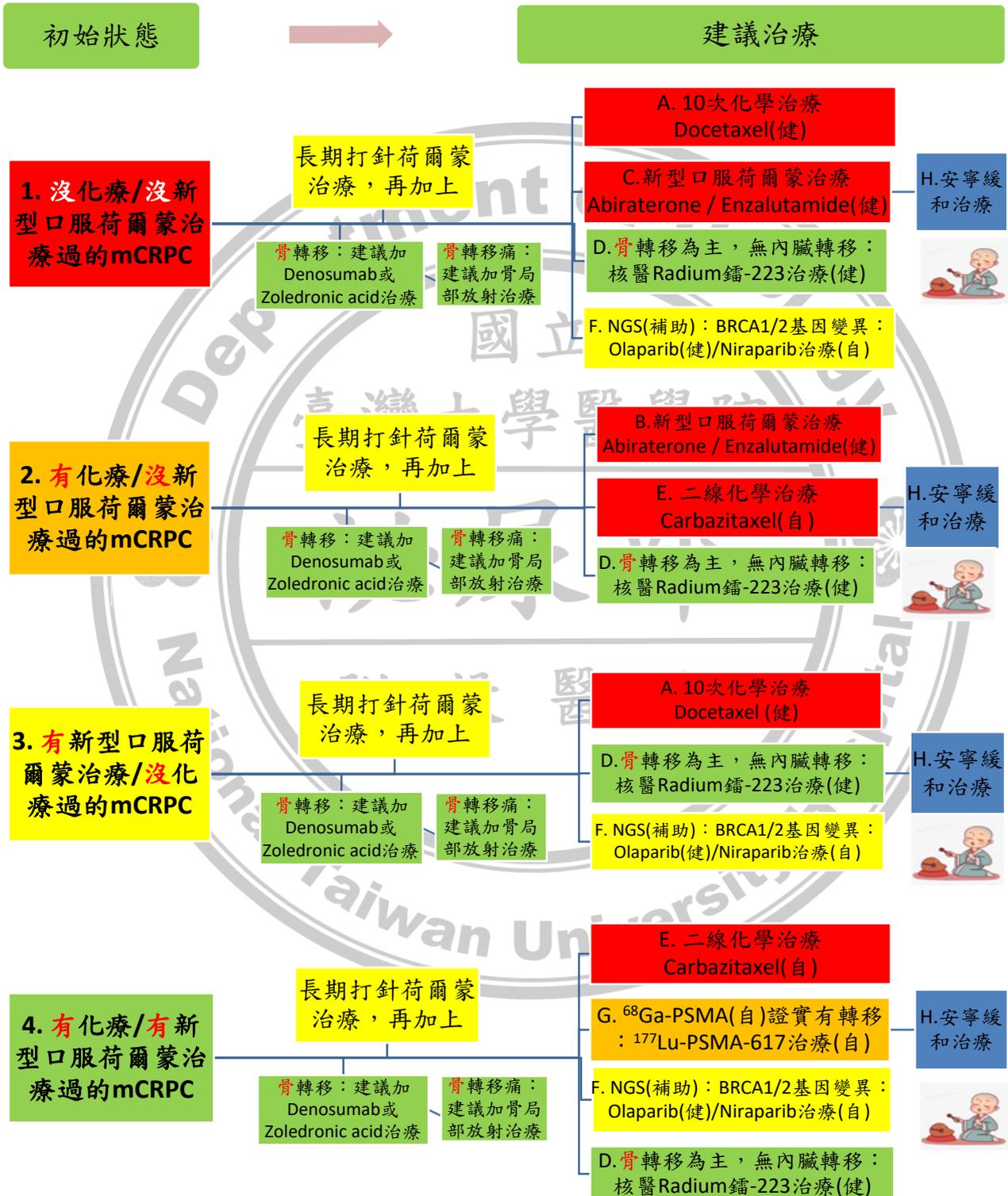
本篇介紹『轉移性去勢抵抗性攝護腺癌 metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (mCRPC)』2024 年的最新治療。

- 針對是否曾接受過化學治療或新型口服荷爾蒙治療，區分『轉移性去勢抵抗性攝護腺癌 metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC)』的四種狀態，美國最新國家癌症資訊網 NCCN 2024 年第四版治療指引原文如下 (註：因為 mCRPC 的治療種類繁雜眾多，本文盡量以證據力最強的 Category 1 來做說明)

 National Comprehensive Cancer Network®	NCCN Guidelines Version 4.2024 Prostate Cancer	美國攝護腺癌治療建議指南 2024年第四版	Guidelines Index Table of Contents Discussion
SYSTEMIC THERAPY FOR M1 CRPC / 轉移性去勢抵抗性攝護腺癌 metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (mCRPC)			
No prior docetaxel/no prior novel hormone therapy^{q9q} Preferred regimens ▶ Abiraterone ^{y,rrr} (category 1 ^{sss}) ▶ Docetaxel ^{lll} (category 1) ▶ Enzalutamide ^y (category 1) Useful in certain circumstances ▶ Niraparib/abiraterone ^{y,ill,ttt} for BRCA mutation (category 1) ▶ Olaparib/abiraterone ^{y,ill,rrr,uuu} for BRCA mutation (category 1) ▶ Pembrolizumab for MSI-high (MSI-H)/dMMR ^{lll} (category 2B) ▶ Radium-223 ^{u,vvv} for symptomatic bone metastases (category 1) ▶ Sipuleucel-T ^{lll,www} (category 1) ▶ Talazoparib/enzalutamide for HRR mutation ^{y,ill,xxx} (category 1) Other recommended regimens ▶ Other secondary hormone therapy ^y	1. 沒化療/沒新型口服荷爾蒙治療過	Progression on prior novel hormone therapy/no prior docetaxel^{q9q} Preferred regimens ▶ Docetaxel (category 1) ^{lll} ▶ Olaparib for BRCA mutation ^{yyy} (category 1) ▶ Rucaparib for BRCA mutation ^{zzz} (category 1) Useful in certain circumstances ▶ Cabazitaxel/carboplatin ^{lll,mmm} ▶ Niraparib/abiraterone ^{y,ill,ttt} for BRCA mutation (category 2B) ▶ Olaparib for HRR mutation other than BRCA1/2 ^{yyy} ▶ Pembrolizumab for MSI-H/dMMR ^{lll} (category 2B) ▶ Radium-223 ^{u,vvv} for symptomatic bone metastases (category 1) ▶ Sipuleucel-T ^{lll,www} ▶ Talazoparib/enzalutamide for HRR mutation ^{y,ill,xxx} (category 2B) Other recommended regimens ▶ Other secondary hormone therapy ^{aaaa}	3. 有新型口服荷爾蒙治療/沒化療過
Progression on prior docetaxel/no prior novel hormone therapy^{q9q} Preferred regimens ▶ Abiraterone ^{y,rrr} (category 1) ▶ Cabazitaxel ^{lll} ▶ Enzalutamide ^y (category 1) Useful in certain circumstances ▶ Cabazitaxel/carboplatin ^{lll,mmm} ▶ Mitoxantrone for palliation in symptomatic patients who cannot tolerate other therapies ^{lll} ▶ Niraparib/abiraterone ^{y,ill,ttt} for BRCA mutation ▶ Olaparib/abiraterone ^{y,ill,rrr,uuu} for BRCA mutation ▶ Pembrolizumab for MSI-H/dMMR ^{lll} (category 2B) ▶ Radium-223 ^{u,vvv} for symptomatic bone metastases (category 1) ▶ Sipuleucel-T ^{lll,www} ▶ Talazoparib/enzalutamide for HRR mutation ^{y,ill,xxx} Other recommended regimens ▶ Other secondary hormone therapy ^y	2. 有化療/沒新型口服荷爾蒙治療過	Progression on prior docetaxel and a novel hormone therapy^{q9q} Preferred regimens ▶ Cabazitaxel ^{lll} (category 1) ▶ Docetaxel rechallenge ^{lll} Useful in certain circumstances ▶ Cabazitaxel/carboplatin ^{lll,mmm} ▶ Lutetium Lu 177 vipivotide tetraxetan (Lu-177-PSMA-617) for PSMA-positive metastases ^{bbbb} (category 1) ▶ Mitoxantrone for palliation in symptomatic patients who cannot tolerate other therapies ^{lll} ▶ Olaparib for HRR mutation ^{yyy} (category 1) ▶ Pembrolizumab for MSI-H, dMMR, or TMB ≥10 mut/Mb ^{lll} ▶ Radium-223 ^{u,vvv} for symptomatic bone metastases (category 1) ▶ Rucaparib for BRCA mutation ^{zzz} Other recommended regimens ▶ Other secondary hormone therapy ^{aaaa}	4. 有化療/有新型口服荷爾蒙治療過



● 表 1. 四種『轉移性去勢抵抗性攝護腺癌 metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (mCRPC)』狀態 簡要中文翻譯治療流程圖如下 (英文字母排列介紹是依臨床試驗發表年依序排列)



以下依臨床試驗發表先後年份，依序介紹有/無化學治療、有/無新型口服荷爾蒙治療過的『轉移性去勢抵抗性攝護腺癌 metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (mCRPC)』的最新治療。且下列 A-H 治療，在額外加強的藥物之外，全身性荷爾蒙治療屬於必須常規維持的治療，且健保均有給付，因此就不贅述：

A. 3 周 1 次化療：

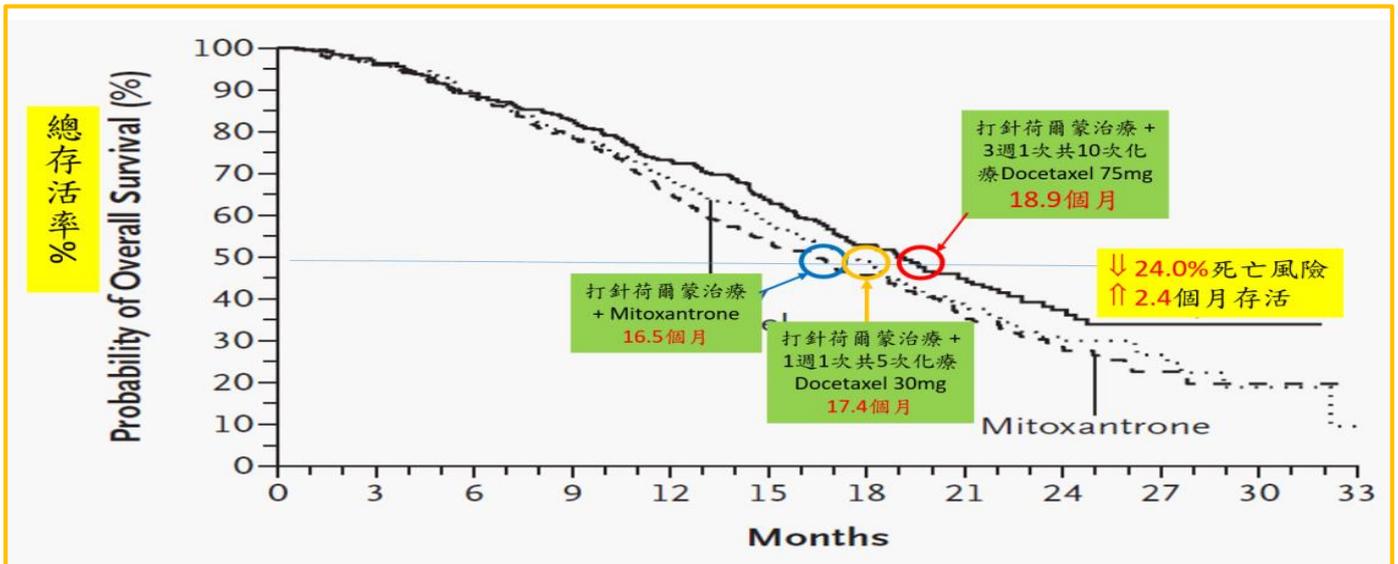
★ 10 次化學治療(Docetaxel 75 mg/m² 歐洲紫杉醇)(健)，可以讓 mCRPC 的病人，延長「總體存活期 2.4 個月」(從 16.5 個月延長到 18.9 個月)、降低「24.0%死亡風險」

針對攝護腺癌的最後一個階段 mCRPC，過去治療結果不盡理想，直到 2004 年世界排名第一的 N Engl J Med 雜誌發表 TAX 327 臨床試驗報告，收錄 1,006 位病人，隨機分為三組接受治療：當時的標準治療 3 周 1 次的打針 Mitoxantrone 12mg、1 周 1 次的低劑量化學治療(Docetaxel 30 mg/m² 歐洲紫杉醇)、與 3 周 1 次的化學治療(Docetaxel 75 mg/m² 歐洲紫杉醇)，發現給予 3 周 1 次的化學治療(Docetaxel 75 mg/m² 歐洲紫杉醇)加上 1 顆口服類固醇 Prednisolone 10 mg，可以延長 mCRPC 病人「總體存活期 Overall Survival 2.4 個月」(從 16.5 個月延長到 18.9 個月)，並降低「24.0%死亡風險」[圖 1]，這是第一次證明 3 周 1 次的化學治療(Docetaxel 75 mg/m² 歐洲紫杉醇)加上 1 顆口服類固醇 Prednisolone 10 mg 可以對 mCRPC 病患存活幫助[表 1]。

副作用部分，歐洲紫杉醇 Docetaxel 75mg/m² 化學(治療病人)與(對照組)相比，最常見嚴重副作用(grade 3-4)是嗜中性白血球低下(32% vs. 22%)、嗜中性白血球低下合併發燒(3% vs. 2%)、貧血 (5% vs. 2%)、血小板減少症 (1% vs. 1%)、疲勞 (5% vs. 5%)，其他比較輕微的副作用包括掉髮 (65% vs. 13%)、噁心嘔吐 (42% vs. 38%)、腹瀉 (32% vs. 10%)、指甲變形 (30% vs. 7%)與感覺神經異常 (30% vs. 7%)。然而，兩組直接因為藥物副作用而死亡的比例很低且類似(0.3% vs. 1.0%)。之後有各種低劑量多週期(類似分期付款概念)的臨床試驗，希望能有一樣的效果，並且



副作用可以降低，讓病人在治療耐受度上較可接受。2004 年 TAX 327 臨床試驗其實也有類似的想法[圖 8]，但是很可惜發現 1 週 1 次低劑量化療 Docetaxel 30 mg/m² 副作用雖然較低，但沒有存活助益。



- 圖 1. 2004 年 TAX 327 臨床試驗發現，針對 1,006 位 mCRPC 病人，給予 3 周 1 次的化學治療(Docetaxel 75 mg/m² 歐洲紫杉醇)加上 1 顆口服類固醇 Prednisolone 10 mg，可以延長 mCRPC 病人「總體存活期 2.4 個月」(從 16.5 個月延長到 18.9 個月)，並降低「24.0%死亡風險」。圖片引用自文獻 Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer. N Engl J Med.2004 Oct 7;351(15):1513-20.

- 可降低化學治療(Docetaxel 歐洲紫杉醇)副作用、效果卻類似的成功劑量設計

2013 年發現，如果 Docetaxel 劑量降低(75 mg/m² → 50 mg/m²)、給藥時間縮短(3 周 1 次 → 2 周 1 次)，也就是給予 2 周 1 次化學治療(Docetaxel 50 mg/m² 歐洲紫杉醇)加上 1 顆口服類固醇 Prednisolone 10 mg，總存活期與 3 周 1 次的化學治療(Docetaxel 75 mg/m² 歐洲紫杉醇)加上 1 顆口服類固醇 Prednisolone 10 mg 類似，但嚴重副作用(grade 3-4)就明顯的減少(兩周一 50mg/m² vs. 三周一 75mg/m²)，如嗜中性白血球低下症 (36% vs. 53%)、白血球減少症(22% vs. 51%)、嗜中性白血球低下合併發燒(4% vs. 14%)、嗜中性白血



球低下的感染(6% vs. 24%)，2 周 1 次 Docetaxel 50 mg/m² 化學治療副作用都會顯著的降低 [圖 2]。

雖然 2 周 1 次化學治療(Docetaxel 50 mg/m² 歐洲紫杉醇)副作用較低，但是病人/家屬每 2 周就必須到醫院報到一次，這就是此調整治療方式所需付出更多時間的代價 (類似零存整付的概念)。至於要選哪一種化學治療劑量/時間的方式，請與您的泌尿科/腫瘤科醫師互相討論再一起決定之。

B	說明：白血球中約40-60%是嗜中性白血球	2-weekly docetaxel 2周一次50mg/m ²		3-weekly docetaxel 3周一次75mg/m ²	
		Grade 1-2	嚴重副作用	Grade 1-2	嚴重副作用
Haematological					
Neutropenia 嗜中性白血球低下症	40 (24%)	61 (36%)	低	6 (3%)	93 (53%)
Leucopenia 白血球減少症	49 (29%)	22 (13%)	低	36 (20%)	51 (29%)
Anaemia	144 (85%)	1 (1%)		142 (81%)	1 (1%)
Thrombocytopenia	20 (12%)	1 (1%)		20 (11%)	0
Febrile neutropenia 嗜中性白血球低下合併發燒		6 (4%)	低	0	25 (14%)
Non-haematological					
Fatigue	125 (74%)	25 (15%)		137 (78%)	26 (15%)
Myalgia	59 (35%)	4 (2%)		62 (35%)	2 (1%)
Infection without neutropenia	50 (29%)	18 (11%)		53 (30%)	21 (12%)
Infection with neutropenia 嗜中性白血球低下的感染	0	11 (6%)	低	0	43 (24%)
Diarrhoea	61 (36%)	2 (1%)		77 (44%)	4 (2%)
Nausea	58 (34%)	2 (1%)		84 (48%)	2 (1%)
Vomiting	21 (12%)	1 (1%)		20 (11%)	0
Raised alkaline phosphatase concentration	70 (41%)	16 (9%)		82 (47%)	11 (6%)
Raised AST concentration	28 (16%)	1 (1%)		33 (19%)	1 (1%)
Arthralgia	50 (29%)	1 (1%)		67 (38%)	2 (1%)
Pain	109 (64%)	11 (6%)		113 (64%)	12 (7%)
Watery eyes	86 (51%)	3 (2%)		93 (53%)	3 (2%)

- 圖 2. 2013 年臨床試驗發現，跟 3 周 1 次歐洲紫杉醇 Docetaxel 75 mg/m² 相比，給予 mCRPC 病人 2 周 1 次歐洲紫杉醇 Docetaxel 50 mg/m²，效果類似副作用卻能明顯更少，但是必須多到醫院更多次。圖片引用自文獻 2-Weekly versus 3-weekly docetaxel to treat castration-resistant advanced prostate cancer: a randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2013 Feb;14(2):117-24.

● 臺大醫院降低 Docetaxel 化療副作用的調整作法

為了兼顧治療效果、合理門診次數與降低 Docetaxel 副作用之間的最佳平衡，臺大醫院針對體型較歐美略為瘦小的臺灣人，初始劑量會從 3 周 1 次 Docetaxel 75 mg/m² 略為降低成為 3 周 1 次共 10 次的 Docetaxel 70 mg/m² 或 65 mg/m²，初始劑量不太會降低至 60 mg/m² 或以下，因為每 3 周 1 次 60 mg/m² 或以下的劑量可能真的太低，為了追求低副作用但效果不佳，這樣就有點本末倒置。即使初始劑量降為 3 周 1 次 Docetaxel 70 mg/m² 或 65

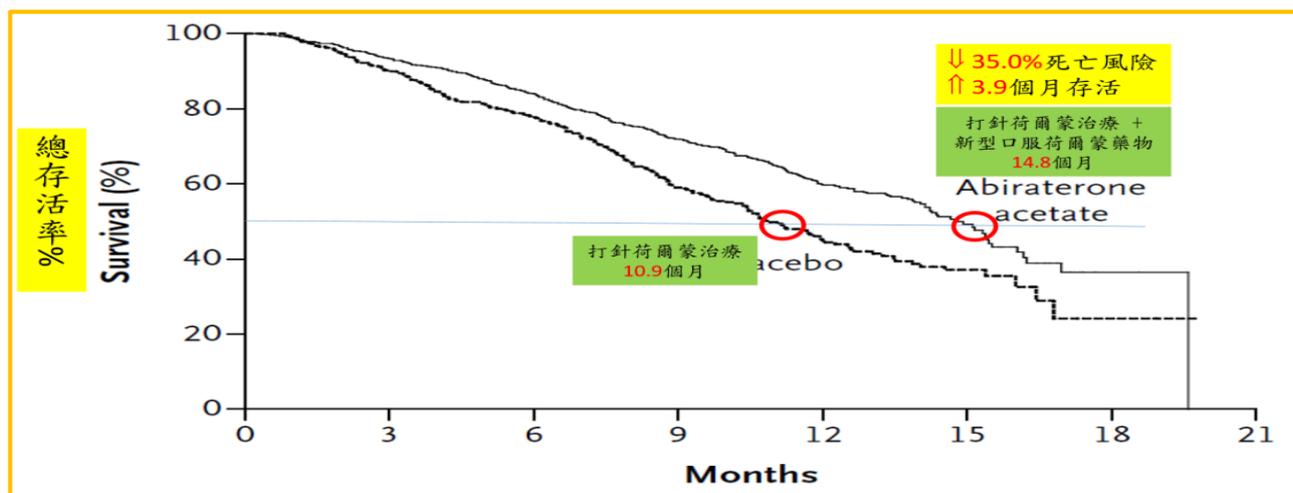


mg/m²，如果還是會有一些病人受不了各種副作用，這時可以將後續劑量略為再降低甚至暫停一次。然而，以上的數據和施打周期是相對參考使用，最終臨床實務上如何調整劑量和頻率，有經驗的泌尿科/腫瘤科醫師一定會針對病人狀況做對應的變通與調整。

B. 新型口服荷爾蒙藥物治療「有化療過」的 mCRPC 病人

★ 新型口服荷爾蒙藥物 Abiraterone (健) (+口服類固醇) (後續還有 Enzalutamide (健)) 可讓「有化療過」的 mCRPC 病人，延長「總體存活期 3.9 個月」(由原本的 10.9 個月延長到 14.8 個月)、降低「35.0% 死亡風險」

2011 年 N Engl J Med 雜誌 COU-AA-301 臨床試驗發現，針對 1,195 位「曾經化療過」mCRPC 病人，多加上新型口服荷爾蒙藥物 Abiraterone (+口服類固醇) 追蹤 12.8 個月後，證明可以讓「有化療過」mCRPC 的病人延長「總體存活期 3.9 個月」(由原本的 10.9 個月延長到 14.8 個月) 並降低「35.0% 死亡風險」[圖 3]，增加生存機會[表 1]。後續還有 2012 N Engl J Med 雜誌 AFFIRM 臨床試驗也發現，Enzalutamide 在類似的病人使用，同樣可延長「有化療過」mCRPC 病人的「總體存活期」並降低「死亡風險」。因此 2011 年後確立了加上新型口服荷爾蒙藥物 Abiraterone (+口服類固醇)/ Enzalutamide 可以延長「有化療過」mCRPC 病人的「總體存活期」並降低「死亡風險」。



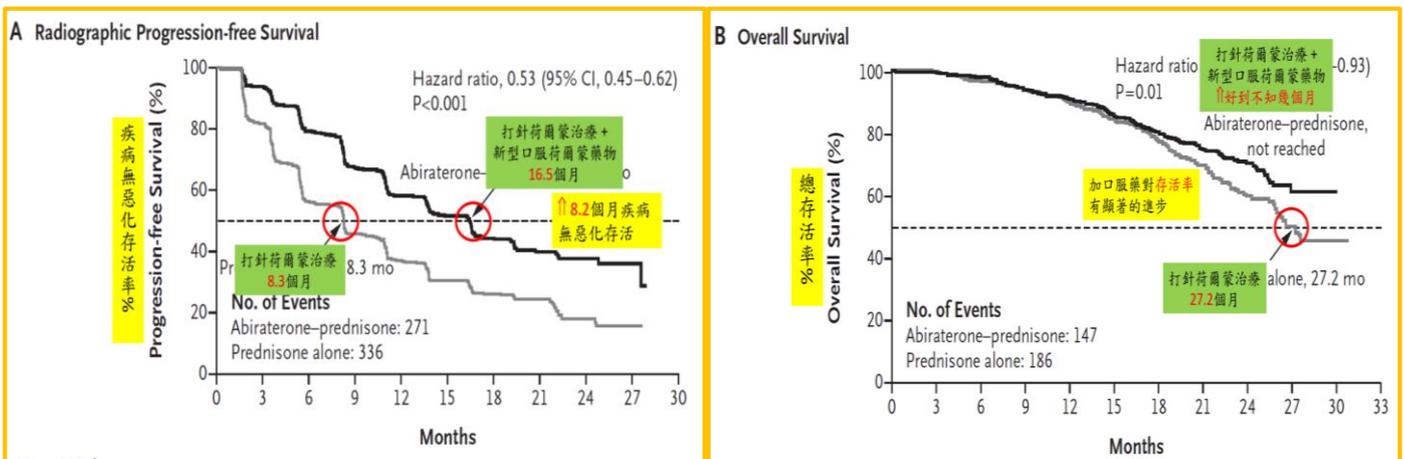
- 圖 3. 2011 年 COU-AA-301 臨床試驗發現，1,195 位「有化療過」mCRPC 病人加上新型口服荷爾蒙藥物 Abiraterone (+口服類固醇)，證明可以延長「有化療過」mCRPC 病人的「總體存活期 3.9 個月」(由原本的 10.9 個月延長到 14.8 個月) 並降低「35.0%死亡風險」。圖片引用自文獻 Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. N Engl J Med. 2011 May 26;364(21):1995-2005.

因為此類病人使用 Abiraterone (+口服類固醇)的時間比較短暫，副作用相對輕微，常見較嚴重的副作用(grade 3-4)是疲倦 (8.4% vs. 9.9%)、貧血 (7.5% vs. 7.4%)、背痛 (5.9% vs. 9.6%)、骨頭痛 (5.6% vs. 7.4%)，跟類固醇相關的液體滯留副作用為水腫 (2.3% vs. 1.0%)、低血鉀 (3.8% vs. 0.8%)與高血壓 (1.3% vs. 0.3%)；兩組各有 11%與 13%在給完最後一次藥物的 30 天內往生，主要是因為末期疾病的進程。

C. 新型口服荷爾蒙藥物治療「沒有化療過」的 mCRPC 病人

- ★ 新型口服荷爾蒙藥物 Abiraterone (健) (+口服類固醇) (後續還有 Enzalutamide (健))，可以讓「沒有化療過」的 mCRPC 病人，延長「總體存活期 3.4 個月」(由原本的 30.3 個月延長到 34.7 個月)、降低「19.0%死亡風險」

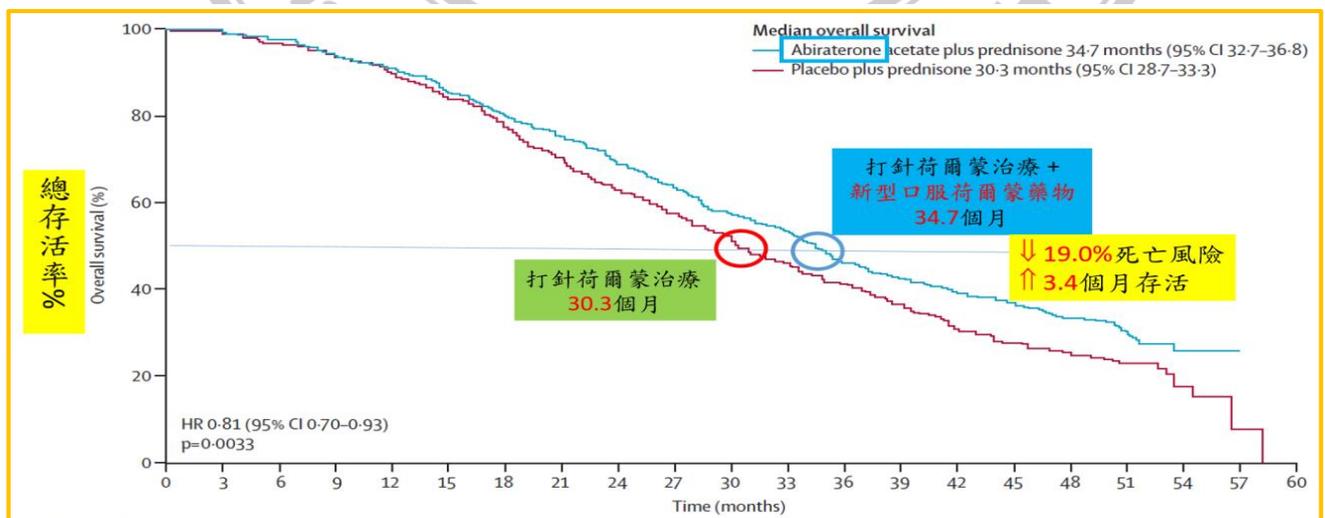
既然 2011 年 COU-AA-301 臨床試驗發現額外加上新型口服荷爾蒙藥物 Abiraterone (+口服類固醇)，證明可以延長「有化療過」mCRPC 病人的存活期，那 Abiraterone (+口服類固醇)對於「沒有化療過」mCRPC 病人是否也有助益呢？



- 圖 4. 2013 年 COU-AA-302 臨床試驗發現，合併使用標準長期打針全身性荷爾蒙治療 + 新型口服荷爾蒙藥物 Abiraterone(+口服類固醇)，可以讓 1,088 位「沒有化療過」mCRPC 的病人 (A) 延長「疾病無惡化存活率 8.2 個月」(由原本的 8.3 個月明顯延長到 16.5 個月)與(B)在截止統計的時候(追蹤 22.2 個月)「總體存活期」好到尚未達到能統計的狀態(50%病人死亡)。圖片引用自文獻 Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy. N Engl J Med. 2013 Jan 10;368(2):138-48.

為了回答這一個重要的問題，2013 年 N Engl J Med 雜誌 COU-AA-302 臨床試驗額外加上新型口服荷爾蒙藥物 Abiraterone (+口服類固醇)，證明可以讓 1,088 位「沒有化療過」mCRPC 的病人延長「疾病無惡化存活率 8.2 個月」(由原本的 8.3 個月明顯延長到 16.5 個月)[圖 4A]，「疾病無惡化存活率」時間延長，總存活期理論上也會延長。不過因為合併使用效果很好，在截止統計的時候(追蹤 22.2 個月)「總體存活期」好到尚未達到能統計的狀態(50%病人死亡)[圖 4B]。

COU-AA-302 臨床試驗延長追蹤到 49.2 個月後確定，額外合併使用新型口服荷爾蒙藥物 Abiraterone (+口服類固醇)，可以延長「沒有化療過」mCRPC 病人的「總體存活期 3.4 個月」(由原本的 30.3 個月延長到 34.7 個月)、降低「19.0%死亡風險」[圖 5][表 1]，2013 年後確立了額外加上新型口服荷爾蒙藥物 Abiraterone (+口服類固醇)，可以延長「沒有化療過」mCRPC 病人的「總體存活期」並降低「死亡風險」。無獨有偶，2014 年 N Engl J Med 雜誌 PREVAIL 臨床試驗也發現，Enzalutamide 在類似的病人使用，同樣可延長「沒有化療過」mCRPC 病人的「總體存活期」並降低「死亡風險」。



- 圖 5. 2015 年 COU-AA-302 臨床試驗確定，全身性荷爾蒙治療 + 新型口服荷爾蒙藥物 Abiraterone (+口服類固醇)，可以延長 1,088 位「沒有化療過」mCRPC 病人的「總體存活期 3.4 個月」(由原本的 30.3 個月延長到 34.7 個月)，並降低「19.0%死亡風險」。圖片引用自文獻 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 Feb;16(2):152-60.

因為這組病人服用新型口服荷爾蒙藥物 Abiraterone (+口服類固醇)時間較長(平均 49.2 個月)，類固醇相關的副作用會比較明顯，54%加上 Abiraterone (+口服類固醇)病人與 44%對照組病人曾發生過不同種類比較嚴重的副作用(grade 3-4)，最常見嚴重的副作用(grade 3-4)是心臟疾病 (8.3% vs. 4.3%)、高血壓 (4.6% vs. 3.1%)、低血鉀 (2.6% vs. 1.9%)、水腫 (1.1% vs. 1.7%)、肝功能 ALT 異常 (5.9% vs. 0.7%)、肝功能 AST 異常 (3.3% vs. 0.9%)、心房顫動(2.2% vs. 0.9%)；兩組都有直接因為藥物副作用必須停止服用藥物 (13% vs 10%)，但沒有直接因為藥物副作用而死亡 (0% vs. 0%)。

很高興根據上面一系列成功的臨床試驗，讓「沒有化療過」mCRPC 病人除了接受化學治療(Docetaxel 歐洲紫杉醇)[圖 1]之外，有機會可以選擇接受新型口服荷爾蒙藥物 Abiraterone (+口服類固醇) 或者 Enzalutamide 的治療，且同樣可延長「沒有化療過」mCRPC 病人的「總體存活期」並降低「死亡風險」[圖 5]。

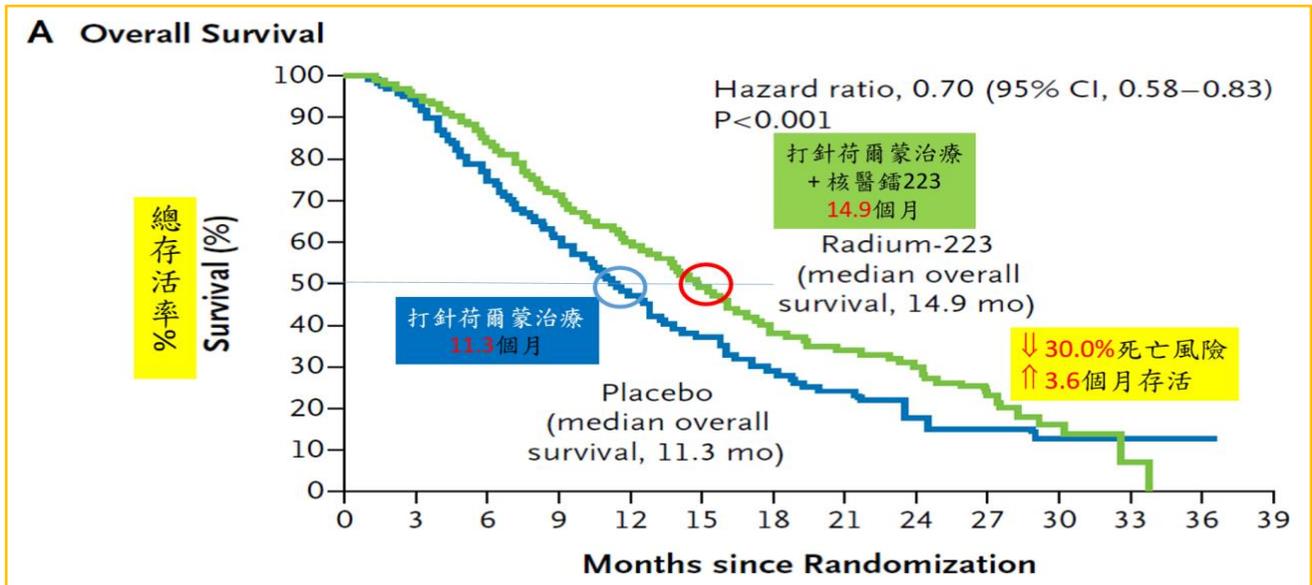
D. 6 次打針核醫 Radium 鐳-223

- ★ 6 次打針核醫 Radium 鐳-223 (健)，可以讓「骨頭轉移為主、無內臟轉移」的 mCRPC 病人，延長「總體存活期 3.6 個月」(由原本的 11.3 個月延長到 14.9 個月)、降低「30.0%死亡風險」

2013 年發表在 N Engl J Med 雜誌的 ALSYMPCA 臨床試驗發現，921 位合併使用標準長期打針全身性荷爾蒙治療 + 6 次打針核醫 Radium 鐳-223 治療，可以讓「骨頭轉移為主、無內臟轉



移」mCRPC 的病人延長「總體存活期 3.6 個月」(由原本的 11.3 個月延長到 14.9 個月)，並降低「30.0%死亡風險」[圖 6]。提供「骨頭轉移為主、無內臟轉移」mCRPC 病人一個更佳生存的機會[表 1]。



- 圖 6. 2013 年 ALSYMPCA 臨床試驗發現，921 位合併使用標準長期打針全身性荷爾蒙治療 + 6 次打針核醫 Radium 鐳-223 治療，可以延長「骨頭轉移為主、無內臟轉移」mCRPC 病人的「總體存活期 3.6 個月」(由原本的 11.3 個月延長到 14.9 個月)，並降低「30.0%死亡風險」。圖片引用自文獻 Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. N Engl J Med. 2013 Jul 18;369(3):213-23.

Radium 鐳-223 副作用相對輕微，56%加上 Radium 鐳-223 病人與 62%對照組病人曾發生過不同種類嚴重的副作用(grade 3-4)，最常見嚴重副作用(grade 3-4)是骨頭痛 (20.8% vs. 25.6%)、脊髓壓迫 (3.5% vs. 5.7%)、病理性骨折 (2.2% vs. 3.0%)[以上應是 Radium 鐳-223 的效果]、疲倦 (4.0% vs. 6.0%)、貧血 (12.7% vs. 13.3%)、血小板低下 (6.5% vs. 2.0%)、嗜中性白血球低下症 (2.2% vs. 0.7%)；兩組都有直接因為藥物副作用必須停止服用藥物 (16% vs 21%)，但沒有直接因為藥物副作用而死亡 (0% vs. 0%)。

E. 二線化學治療 Cabazitaxel

★ 二線化學治療 Cabazitaxel (自)比新型口服荷爾蒙藥物 Abiraterone/Enzalutamide 可以讓



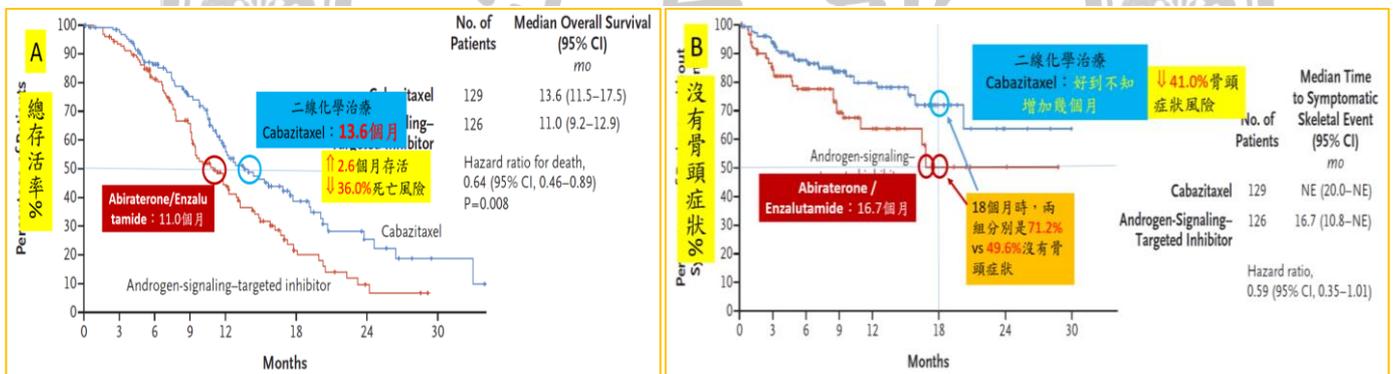
11
臺大醫院泌尿部、臺灣楓城泌尿學會 關心您
更多資訊: www.TMUA.org.tw



「有化療過」且「有接受過 Abiraterone/Enzalutamide」的 mCRPC 病人，再延長「總體存活期 2.6 個月」(從 11.0 個月延長到 13.6 個月)、降低「36.0%死亡風險」、減少「41.0%產生骨頭症狀風險」

「有 Docetaxel 化療過」且「有接受過 Abiraterone/Enzalutamide」的 mCRPC 病人，除了替換先前沒用過的(B)新型口服荷爾蒙藥物 Abiraterone (+口服類固醇) / Enzalutamide 之外，如果採改用(E)二線化學治療 Cabazitaxel，生存助益更佳。

2019 年 N Engl J Med 雜誌 CARD 臨床試驗 255 位「有 Docetaxel 化療過」且「有接受過 Abiraterone/Enzalutamide」的 mCRPC 病人追蹤 9.2 個月發現，如果給予每三周給一次二線化學治療 Cabazitaxel 25 mg/m² + 1 顆口服類固醇 Prednisolone 10 mg，比起給予先前未使用過的新型口服荷爾蒙藥物 Abiraterone (+口服類固醇)/Enzalutamide，二線化學治療 Cabazitaxel 可以讓病人再延長「總體存活期 2.6 個月」(從 11.0 個月延長到 13.6 個月)，並降低「36.0%死亡風險」[圖 7A]。



- 圖 7. 2019 年 CARD 臨床試驗發現，針對 255 位「有 Docetaxel 化療過」且「有接受過 Abiraterone/Enzalutamide」的 mCRPC 病人，對比新型口服荷爾蒙藥物 Abiraterone (+口服類固醇)/Enzalutamide，(A)二線化學治療 Cabazitaxel 可以再延長「有化療過」且「有接受過 Abiraterone/Enzalutamide」mCRPC 病人的「總體存活期 2.6 個月」(從 11.0 個月延長到 13.6 個月)，並降低「36.0%死亡風險」與，(B) 減少「41.0%產生骨頭症狀風險」；第 18 個月的時候，高達 71.2%使用 Cabazitaxel 的病人沒有骨頭症狀。圖片引用自文獻 Cabazitaxel versus Abiraterone or Enzalutamide in Metastatic Prostate Cancer. N Engl J Med. 2019 Dec 26;381(26):2506-2518.

除此之外，二線化學治療 Cabazitaxel 還能減少 41.0%產生骨頭症狀的風險；如果從時間軸來分析，第 18 個月的時候，高達 71.2%使用 Cabazitaxel 的病人沒有骨頭症狀，新型口服荷爾



蒙藥物 Abiraterone (+口服類固醇) / Enzalutamide 只有 49.6%的病人沒有骨頭症狀[圖 7B]。

副作用部分，二線化學治療 Cabazitaxel 與新型口服荷爾蒙藥物 Abiraterone (+口服類固醇)/ Enzalutamide 病人曾發生過不同種類比較嚴重副作用(grade 3-4)的機率類似 (56.3% vs. 52.4%)，Cabazitaxel 病人需要降低劑量的機會較低 (21.4% vs. 37.9%)，需要降低劑量的新型口服荷爾蒙藥物 Abiraterone (+口服類固醇)機會比 Enzalutamide 低 (29.0% vs. 45.0%)。

二線化學治療 Cabazitaxel 病人比較嚴重副作用(grade 3-4)比新型口服荷爾蒙藥物 Abiraterone (+口服類固醇)/ Enzalutamide 高的有：直接因為藥物必須停止服用藥物 (19.8% vs 8.9%)、虛弱/疲倦 (4.0% vs. 2.4%)、腹瀉 (3.2% vs. 0%)、周邊神經病變 (3.2% vs. 0%)、白血球減少症 Leukopenia (32.0% vs. 1.6%)、嗜中性白血球低下 Neutropenia (44.7% vs. 3.2%)、嗜中性白血球低下合併發燒(3.2% vs. 0%)、貧血 (8.0% vs. 4.8%)、血小板減少症 (3.2% vs. 1.6%)；

相反地，二線化學治療 Cabazitaxel 病人較嚴重副作用(grade 3-4)比較低包括：肌肉骨骼痛 (1.6% vs. 5.6%)、食慾減低 (0.8% vs. 2.4%)、腎臟疾病 (3.2% vs. 8.1%)、心臟疾病 (0.8% vs. 4.8%)、骨折 (0.8% vs. 1.6%)；二線化學治療 Cabazitaxel 病人最後一次藥物後 30 天內死亡的比例也比較低 (5.6% vs. 11.3%)。

F. 次世代基因定序(Next Generation Sequencing, NGS)：口服 PARP 抑制劑 Olaparib / Niraparib

儘管針對 mCRPC 的治療方法有所增加，但是新型口服荷爾蒙藥物 Abiraterone (+口服類固醇) / Enzalutamide 治療過後，難道就只剩化學治療了嗎？次世代基因定序(NGS)檢測在治療 mCRPC 有沒有角色？很幸運答案是有的。

Poly(adenosine diphosphate-ribose) polymerase (PARP)在 DNA 缺損之修復方面扮演著極為重要的角色，正在進行 DNA 複製的細胞發生雙鏈斷裂可以透過 Homologous Recombination Repair 基因 (HRR 基因- 這裡主要指 BRCA1/BRCA2 或 ATM 基因) 得到修復。如果有 HRR 基因(BRCA1/BRCA2 或 ATM 基因)突變，再將 PARP 的功能加以抑制，癌細胞將不能修復 DNA 缺



損，因而導致癌細胞死亡（類似於在已經緩慢漏氣的輪胎上再打孔的概念）。

Olaparib 是一種口服 PARP 抑制劑，可有效促使 BRCA1/BRCA2/ATM 基因有缺陷的癌細胞產生凋亡。2018 年 1 月美國 FDA 核准經基因測試確定「有 BRCA 基因突變」之轉移性乳癌病人，可以用 PARP 抑制劑 Olaparib 治療，這也是第一種用於治療「有 BRCA 基因突變」之轉移性乳癌病人的藥物。乳癌與攝護腺癌都是與「性荷爾蒙」相關的癌症，mCRPC 病患如果「有 BRCA 基因突變」使用 PARP 抑制劑 Olaparib/Niraparib 治療不知道結果會如何？

- 關於 Olaparib 有兩個最新最有代表性的臨床試驗：
 1. **PROfound 臨床試驗**：Olaparib 比較 vs 新型口服荷爾蒙藥物 enzalutamide 或是 abiraterone (無論是否接受過化學治療) - 發表在 2020 年 The New England Journal of Medicine (NEJM) 與 2024 年 Journal of Clinical Oncology
 2. **PROpel 臨床試驗**：Olaparib + 新型口服荷爾蒙藥物 abiraterone 比較 vs 新型口服荷爾蒙藥物 abiraterone (無論是否接受過化學治療) - 發表在 2023 年 Lancet Oncology
- 關於 Niraparib 有一個最有代表性的臨床試驗：
 1. **MAGNITUDE 臨床試驗**：Niraparib + 新型口服荷爾蒙藥物 abiraterone 比較 vs 新型口服荷爾蒙藥物 abiraterone (無論是否接受過化學治療或雄性激素受體阻斷劑類的新口服荷爾蒙藥物 enzalutamide, apalutamide, darolutamide) - 發表在 2023 年 Annals of Oncology

以下分別介紹關於這兩種 PARP 抑制劑 Olaparib/Niraparib 的三個重要臨床試驗

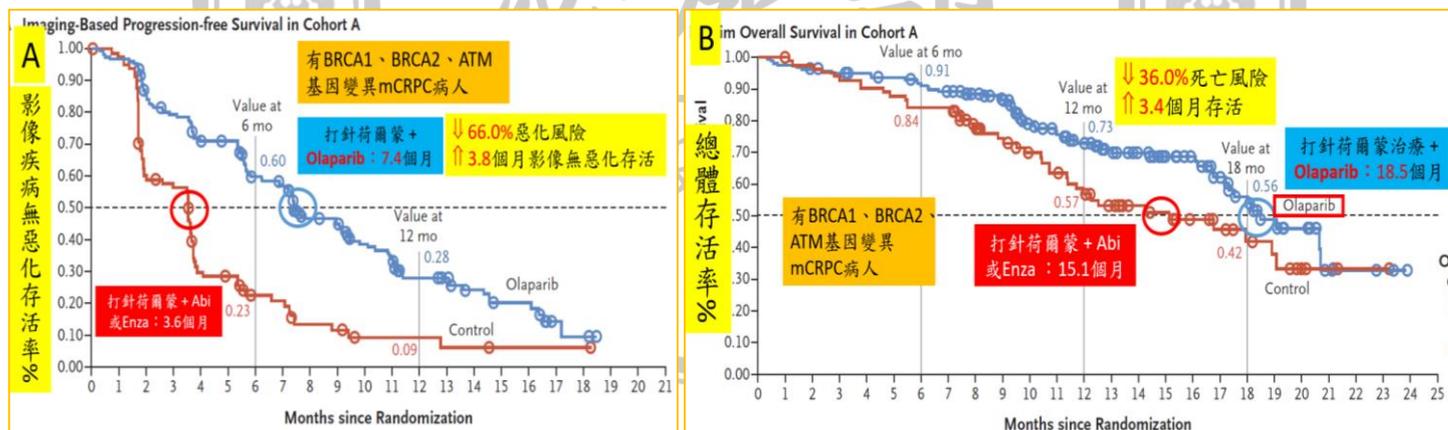
★ **PROfound 臨床試驗**：Olaparib 可以讓有「BRCA 1/2 基因變異」的 mCRPC 病人，增加



「影像學疾病無惡化存活 6.8 個月」(從 3.0 個月延長到 9.8 個月)、延長「總體存活期 Overall Survival 5.7 個月」(從 14.4 個月延長到 20.1 個月)、降低「37.0%死亡風險」

2020 年 N Engl J Med 雜誌 PROfound 臨床試驗根據基因檢測結果將 mCRPC 的病人分成兩組，A 組含有「BRCA1/2 或 ATM 基因變異」，B 組包含有「BRIP1, BARD1, CDK12, CHEK1, CHEK2, FANCL, PALB2, PPP2R2A, RAD51B, RAD51C, RAD51D, and RAD54L」共 12 個基因變異，比較單一 Olaparib 治療與單一新型口服荷爾蒙藥物 enzalutamide 或是 abiraterone (無論是否接受過化學治療)的療效。後來發現與預後有相關的是 A 組基因，所以研究專注在 A 組。

A 組(基因檢測發現「有 BRCA1/2 或 ATM 基因變異」)的 245 位 mCRPC 病人，對比新型口服荷爾蒙 Abiraterone (+口服類固醇)或 Enzalutamide 治療，發現給予 PARP 抑制劑 Olaparib 治療可以讓 A 組 mCRPC 病人增加「影像學疾病無惡化存活 2.8 個月」(從 3.6 個月延長到 7.4 個月)、減少「56.0%疼痛惡化機率」、延長「總體存活期 3.4 個月」(從 15.1 個月延長到 18.5 個月)、降低「36.0%死亡風險」[圖 8]。



● 圖 8. 2020 年 PROfound 臨床試驗發現，245 位接受過新型口服荷爾蒙 Abiraterone 或 Enzalutamide 治療 (不管有或沒有化療過)，基因檢測又發現同時有 BRCA1、BRCA2、或 ATM 基因變異的 mCRPC 病人，給予 PARP 抑制劑 Olaparib 治療，發現可以(A)下降「66.0%影像學惡化風險」、(B)延長「總體存活期 3.4 個月」、降低「36.0%死亡風險」。圖片引用自文獻 Olaparib for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. N Engl J Med.2020 May 28;382(22):2091-2102.

PARP 抑制劑 Olaparib 與對照組發生較嚴重副作用(grade 3-4)的總機率是 51% vs 38%，其他比較嚴重副作用(grade 3-4)包含貧血 (21% vs. 5%)、疲倦 (3% vs. 5%)、肺栓塞 (4% vs. 1%)、

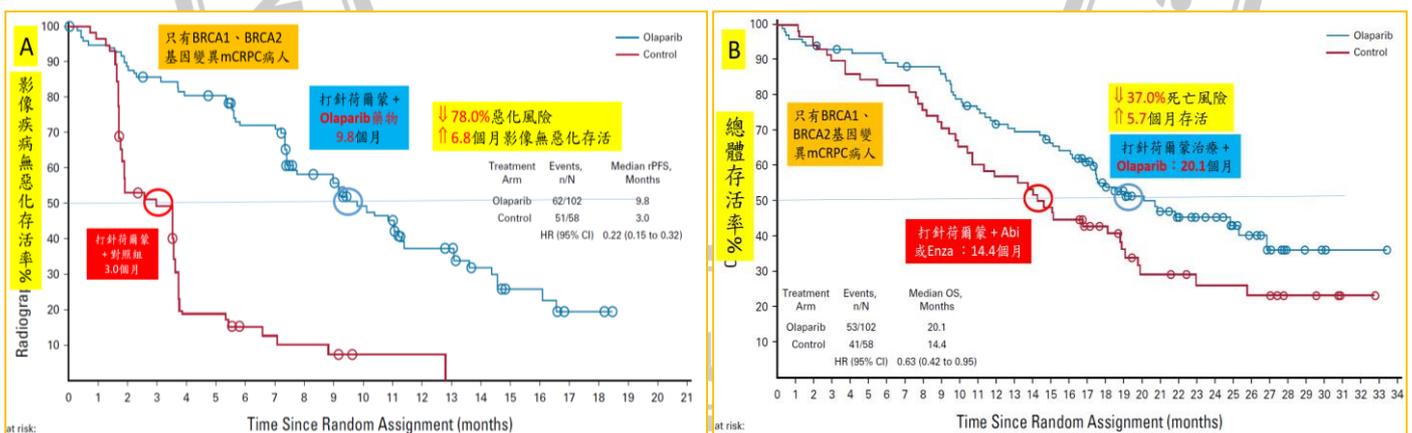


泌尿道感染 (2% vs. 4%)、噁心/嘔吐 (1.5% vs. <1%)，兩組都沒有病人因為 PARP 抑制劑 Olaparib 或對照組藥物因比較嚴重副作用(grade 3-4)而減劑量、中斷治療、甚至死亡。

由以上 PROfound 臨床試驗證明，PARP 抑制劑 Olaparib 在 A 組 (有 BRCA1/2 或 ATM 基因突變)的 mCRPC 病人身上的確有明顯療效，2022 年 5 月，美國 FDA 正式通過，基因檢測發現有「BRCA1/2 或 ATM 基因變異」的 mCRPC 病人，可以給予 PARP 抑制劑 Olaparib 的治療。

因為 BRCA1/2 基因的影響非常顯著，作者從 PROfound 臨床試驗 245 位病人中特別挑選出 160 位只有 BRCA1/2 基因變異的 mCRPC 病人做次分析，分析結果發現，對比新型口服荷爾蒙 Abiraterone (+口服類固醇)或 Enzalutamide 治療，給予 PARP 抑制劑 Olaparib 治療可以讓這群只有 BRCA1/2 基因變異的 mCRPC 病人增加「影像學疾病無惡化存活 6.8 個月(3.0M => 9.8M)」(影像學惡化風險下降 78.0%)，延長「總體存活期 Overall Survival 5.7 個月」(降低「37.0%死亡風險」)[圖 9]。

如果再細分只有 BRCA1 或 2 基因變異可以發現，BRCA1 基因變異(13 位病人)病人效果比較差，若只有 BRCA2 基因變異(128 位病人)效果最好：可以達到增加「影像學疾病無惡化存活 7.4 個月(3.5M => 10.8M)」，降低「41.0%死亡風險」。



● 圖 9. 2024 年 PROfound 臨床試驗次分析發現，160 位接受過新型口服荷爾蒙 Abiraterone 或 Enzalutamide 治療 (不管有或沒有化療過)，基因檢測又發現只有 BRCA1/2 基因變異的 mCRPC 病人，給予 PARP 抑制劑 Olaparib 治療，發現可以(A)下降「78.0%影像學惡化風險」、(B)延長「總體存活期 5.7 個月」、降低「37.0%死亡風險」。圖片引用自文獻 Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer and Alterations in BRCA1 and/or BRCA2 in the PROfound Trial. J Clin Oncol. 2024 Feb 10;42(5):571-583.

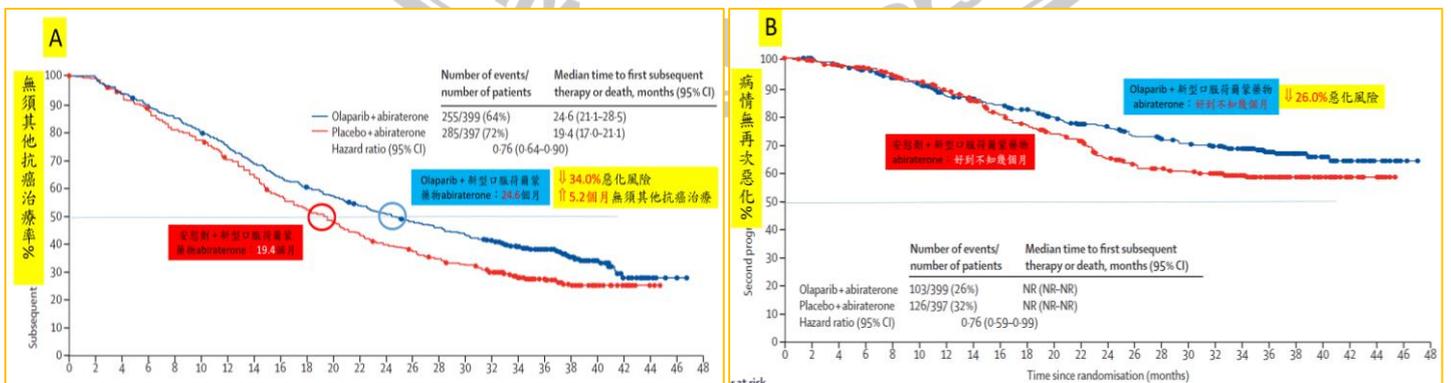


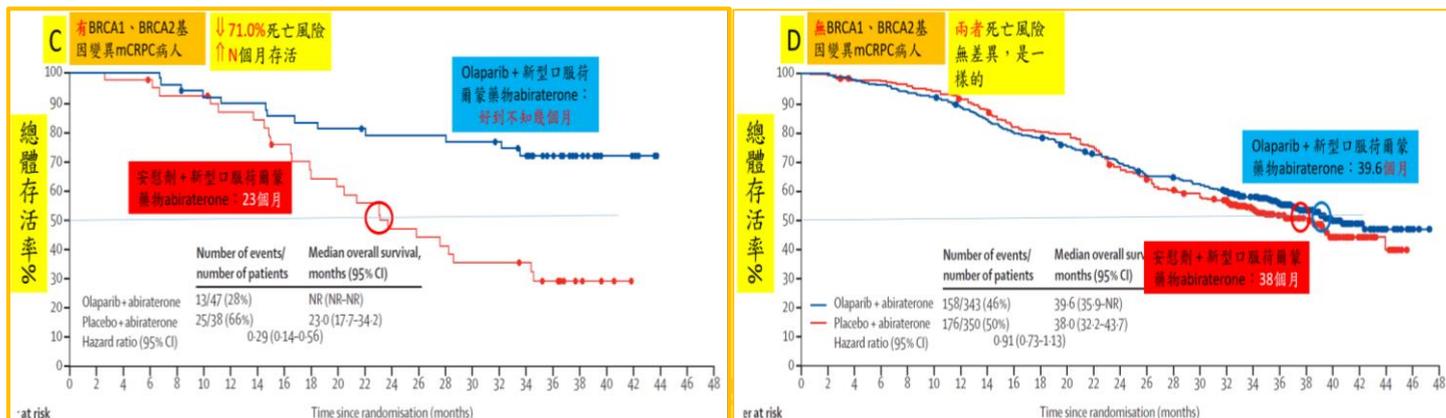
由 2024 年 PROfound 臨床試驗次分析確定，對不管有或沒有化療過的 mCRPC 病人，單一 PARP 抑制劑 Olaparib 的治療效果優於單一新型口服荷爾蒙 Abiraterone (+口服類固醇)或 Enzalutamide。

★ PROpel 臨床試驗：Olaparib 可以讓「有 BRCA 1/2 基因變異」的 mCRPC 病人，增加 5.2 個月「無須其他抗癌治療比例」、降低 26%「病情無再次惡化比例」、明顯延長總體存活率、降低「71.0%死亡風險」

2023 年 Lancet Oncology 雜誌 PROpel 臨床試驗檢測 mCRPC 病人共 14 個基因(ATM, BRCA1, BRCA2, BARD1, BRIP1, CDK12, CHEK1, CHEK2, FANCL, PALB2, RAD51B, RAD51C, RAD51D, and RAD54L)，比較 Olaparib + 新型口服荷爾蒙藥物 abiraterone 與安慰劑 + 新型口服荷爾蒙藥物 abiraterone 的療效。

就Subsequent anti-cancer treatment-free survival無須其他抗癌治療率與Second progression-free survival病情無再次惡化比例而言，Olaparib + 新型口服荷爾蒙藥物abiraterone的治療效果明顯優於安慰劑 + 新型口服荷爾蒙藥物abiraterone [圖10A、B]，大家最關心的overall survival rate總體存活率，若將病人分為有/無BRCA 1/2基因變異mCRPC病人可以非常明顯的發現，有BRCA 1/2基因變異mCRPC病人以Olaparib + 新型口服荷爾蒙藥物abiraterone治療，總體存活率明顯優於對照組 (可降低「71.0%死亡風險」)[圖10C]，相反的，無BRCA 1/2基因變異mCRPC病人以Olaparib + 新型口服荷爾蒙藥物abiraterone治療，總體存活率與對照組一樣[圖10D]。





- 圖 10. 2023 年 PROpel 臨床試驗比較 Olaparib + 新型口服荷爾蒙藥物 abiraterone 與安慰劑 + 新型口服荷爾蒙藥物 abiraterone 的療效發現，(A) 有 Olaparib 治療組，無須其他抗癌治療比率明顯優於對照組、(B) 有 Olaparib 治療組，病情無再次惡化比率明顯低於對照組、(C) 有 BRCA1、BRCA2 基因變異 mCRPC 病人以 Olaparib + 新型口服荷爾蒙藥物 abiraterone 治療，總體存活率明顯優於對照組 (可降低「71.0% 死亡風險」)、(D) 無 BRCA1、BRCA2 基因變異 mCRPC 病人以 Olaparib + 新型口服荷爾蒙藥物 abiraterone 治療，總體存活率與對照組一樣。圖片引用自文獻 Olaparib plus abiraterone versus placebo plus abiraterone in metastatic castration-resistant prostate cancer (PROpel): final prespecified overall survival results of a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2023 Oct;24(10):1094-1108.

- 補充說明: 在 2023 ASCO Genitourinary Cancers Symposium 的國際會議中 (https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2023.41.6_suppl.LBA16)，最終分析顯示，Olaparib + 新型口服荷爾蒙藥物 abiraterone 的治療顯著延長了放射學評估的無惡化生存期(風險降低 34%)。總體生存率上雖然沒有達到統計顯著性，但展現合併治療存活益處的趨勢 (42.1 個月比上 34.7 個月，延長超過七個月的存活期)。

★ **MAGNITUDE 臨床試驗**：Niraparib 治療可以讓「有 BRCA1/2 基因變異」的 mCRPC 病人，增加「影像學疾病無惡化存活 45%」、疾病惡化的時間下降 46%、需要其他抗癌治療的時間延後 44%、延長「總體存活期」(降低「46.0% 死亡風險」)

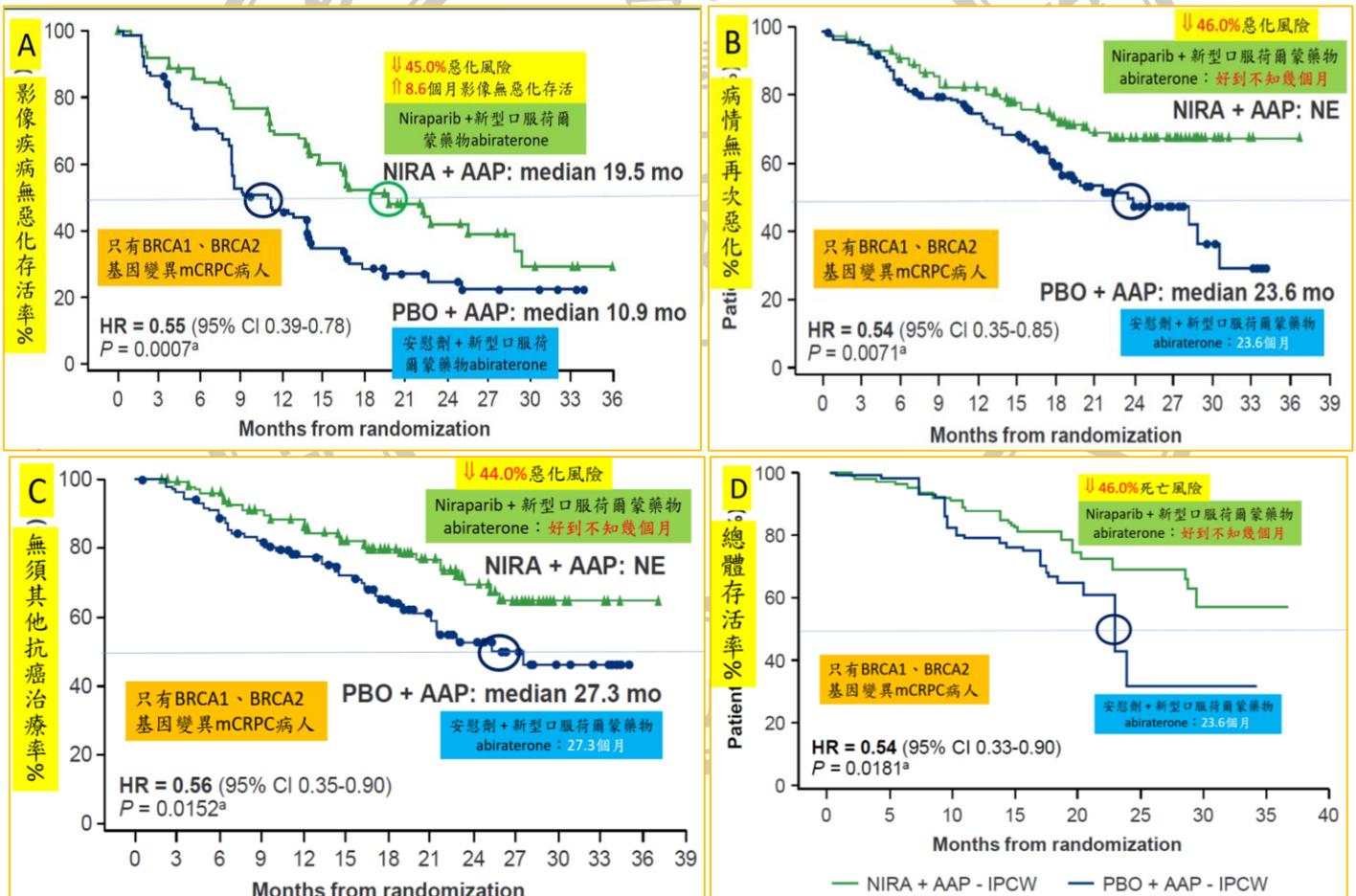
2023 年 *Annals of Oncology* 雜誌的 MAGNITUDE 臨床試驗對於「無論是否接受過化學治療或雄性激素受體阻斷劑類的新型口服荷爾蒙藥物 enzalutamide, apalutamide, darolutamide」，且基因檢測發現「有 BRCA1/2 基因變異」的 mCRPC 病人，比較 PARP 抑制劑 Niraparib+新型口服荷爾蒙藥物 abiraterone 與安慰劑+新型口服荷爾蒙藥物 abiraterone 的治療效果。

統計結果發現，多給予 Niraparib 治療，病人的 radiographic progression-free survival 影像



疾病無惡化存活風險下降 45%(增加 8.6 個月)、time to symptomatic progression 疾病惡化的時間下降 46%、time to initiation of cytotoxic chemotherapy 需要其他抗癌治療的時間延後 44%[圖 11 A-C]，最重要的是，Overall survival 總體存活率有大幅進步，死亡風險降低 46% [圖 11D]。

「治療組」PARP 抑制劑 Niraparib+新型口服荷爾蒙藥物 abiraterone 與「對照組」安慰劑+新型口服荷爾蒙藥物 abiraterone 發生較嚴重副作用(grade 3/4)的總機率是 57.1%/15.1% vs 43.1%/6.2%，其中比較嚴重副作用(grade 3/4)包含貧血 (28.8%/1.4% vs. 8.5%/0%)、高血壓 (15.6%/0% vs. 12.3%/0%)、疲倦 (3.8%/0% vs. 5.8%/0%)，因藥物副作用而暫時中斷、減量、完全停用的機率分別是「治療組」49.1%, 20.3%, and 15.1%與「對照組」27.5%, 3.8%, and 5.7%，兩組病人治療期間的死亡率分別為 13.7%與 10.9%。



● 圖 11. 2023 年 MAGNITUDE 臨床試驗，發現有 BRCA1、BRCA2 基因變異 mCRPC 病人以 Niraparib + 新型口服荷爾蒙藥物 abiraterone 治療，病人的 (A) radiographic progression-free survival 影像疾病無惡化存活風險下降 45%(增加 8.6 個月)、(B) 疾病惡化的時間下降 46%、(C) 需要其他抗癌治療的時間延後 44%、(D) 總體存活率



有大幅進步，死亡風險降低 46%。圖片引用自文獻 Niraparib plus abiraterone acetate with prednisone in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer and homologous recombination repair gene alterations: second interim analysis of the randomized phase III MAGNITUDE trial. Ann Oncol. 2023 Sep;34(9):772-782.

總結來說，根據 2024 年 PROfound 臨床試驗 (Olaparib 比較 vs 新型口服荷爾蒙藥物 enzalutamide)、2023 年 PROpel 臨床試驗 (Olaparib+ 新型口服荷爾蒙藥物 abiraterone 比較 vs 安慰劑 + 新型口服荷爾蒙藥物 abiraterone)與 2023 年 MAGNITUDE 臨床試驗 (Niraparib + 新型口服荷爾蒙藥物 abiraterone 比較 vs 安慰劑 + 新型口服荷爾蒙藥物 abiraterone)同樣都發現，只要有 BRCA 1/2 基因變異的 mCRPC 病人，給予 PARP 抑制劑 Olaparib/ Niraparib 對於總存活率都有正面的益處，再次印證次世代基因定序 (Next Generation Sequencing, NGS) 精準診斷對於癌症治療的重要性。

國外 mCRPC 病人約 30% 有 HRR 的基因變異，大約只有 20% 不到有 BRCA1/2 的變異。對於 mCRPC 的病人，若使用過新型賀爾蒙後惡化，先接受次世代基因定序確認有 BRCA1/2 基因變異，這時候給予 PARP 抑制劑 olaparib/rucaparib 單獨療法治療，或是沒接受過新型賀爾蒙的 mCRPC 病人，合併新型賀爾蒙加上 Olaparib/ Niraparib 來延長疾病惡化或是利用次世代基因定序確認有 BRCA1/2 基因變異增加總存活率，都有證據支持相關的益處。

G. 治療性 ¹⁷⁷Lu-PSMA-617

- ★ 可以讓「有接受過新型口服荷爾蒙 + 一/二線化學治療」+「確認有診斷性 ⁶⁸Ga-PSMA 正子攝影 PET Scan/電腦斷層 CT 陽性」(自)的 mCRPC 病人，下降「60.0% 影像學惡化風險」、減少「50.0% 第一次發生骨骼症狀機率」、延長「總體存活期 4.0 個月」(從 11.3 個月延長到 15.3 個月)、降低「38.0% 死亡風險」

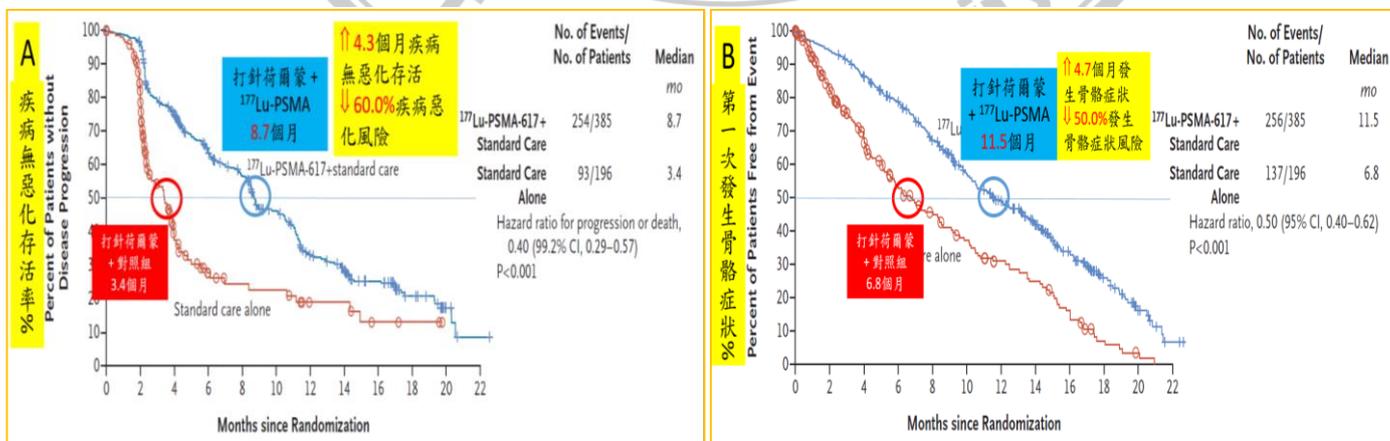
mCRPC 病人有接受過新型口服荷爾蒙 (Abiraterone 或 Enzalutamide 或 Apalutamide) + 一/

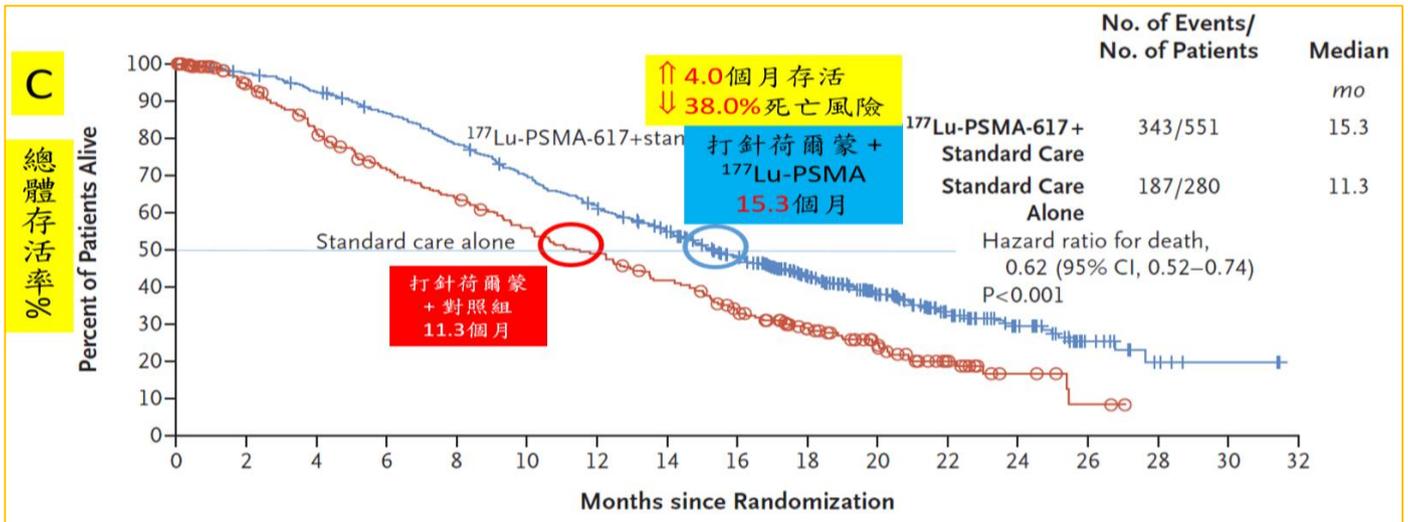


二線化學治療(Docetaxel 或 Carbazitaxel 或 Paclitaxel)後這樣重度治療的狀況，還有其他機會嗎？答案當然是有的！攝護腺特定膜抗原 (PSMA) 在多數 mCRPC 中高度表現。Lutetium-177(¹⁷⁷Lu)-PSMA-617 是一種核子醫學療法，可將 β 粒子輻射傳遞至有表現 PSMA 的 mCRPC 細胞和周圍的微環境，讓帶有 PSMA 的 mCRPC 細胞死亡達到治療的效果。

2021 年 N Engl J Med 雜誌 VISION 臨床試驗，在 1,179 位病人中選出「有接受過新型口服荷爾蒙(Abiraterone 或 Enzalutamide 或 Apalutamide) + 一/二線化學治療(Docetaxel 或 Carbazitaxel 或 Paclitaxel)」，而且經由「診斷性 ⁶⁸Ga-PSMA 正子攝影 PET scan/電腦斷層 CT 確認有 PSMA 陽性」的 831 位 mCRPC 病患，給予每六周一次預計先 4 次的治療性 ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 劑量 7.4 GBq(200 mCi)核醫治療 (中間如果無效就停止)，4 次之後由醫師評估，如果有效可以再加 2 次治療共 6 次治療。

VISION 臨床試驗結果發現，治療性 ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 治療可以增加「疾病無惡化存活 4.3 個月」(從 3.4 個月延長到 8.7 個月)[圖 12A]、減少「50.0%第一次發生骨骼症狀機率」[圖 12B]、延長「總體存活期 4.0 個月」(從 11.3 個月延長到 15.3 個月)、降低「38.0%死亡風險」[圖 12C]，對於這一類接受過重度且多重治療的 mCRPC 病人來說，實在是很不錯的結果。2022 年 3 月，美國 FDA 正式通過「有接受過新型口服荷爾蒙 + 化學治療」，而且經由「確認有診斷性 ⁶⁸Ga-PSMA 正子攝影 PET Scan/電腦斷層 CT 陽性」的 mCRPC 病患，可以接受治療性 ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 的核醫治療。





- 圖 12. 2021 年 VISION 臨床試驗發現，對於「有接受過新型口服荷爾蒙(Abiraterone 或 Enzalutamide 或 Apalutamide) + 一/二線化學治療(Docetaxel 或 Carbazitaxel 或 Paclitaxel)」，而且經由「診斷性(^{68}Ga)-PSMA 正子 PET/電腦斷層 CT 確認有 PSMA 陽性」的 831 位 mCRPC 病患，接受治療性 $^{177}\text{Lu-PSMA-617}$ 核醫治療，可以(A)增加「疾病無惡化存活 4.3 個月」(從 3.4 個月延長到 8.7 個月)、(B)減少「50.0%第一次發生骨路症狀機率」、(C)延長「總體存活期 4.0 個月」(從 11.3 個月延長到 15.3 個月)、降低「38.0%死亡風險」，而且無重大副作用，實在是一大好消息。圖片引用自文獻 Lutetium-177-PSMA-617 for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. N Engl J Med. 2021 Sep 16;385(12):1091-1103.

接受治療性 $^{177}\text{Lu-PSMA-617}$ 治療的病人平均接受 5 次治療/7.6 個月，對照組平均只接受 2 次治療/2.1 個月就無效而停止治療；治療性 $^{177}\text{Lu-PSMA-617}$ 治療組與對照組治療發生比較嚴重副作用(grade 3-4)的總機率是 52.7% vs 38.0%，其他臨床部分比較嚴重副作用(grade 3-4)包含貧血(12.9% vs. 4.9%)、疲倦(5.9% vs. 1.5%)、背痛(3.2% vs. 3.4%)、食慾下降(1.9% vs. 0.5%)，血液學較嚴重副作用(grade 3-4)包含血小板減少症(7.9% vs. 1.0%)、淋巴細胞減少症(7.8% vs. 0.5%)、白血球減少症(2.5% vs. 0.5%)；因副作用而減低劑量(1.9% vs 0%)、因副作用而中斷治療(7.9% vs 0%)、因副作用而停止治療(7.0% vs 0%)、因副作用而導致死亡(3.6% vs 2.9%)。由以上統計發現，治療性 $^{177}\text{Lu-PSMA-617}$ 對生活品質沒有太大的影響。

H. 安寧緩和治療：攝護腺癌症最後一個階段的慈悲

當攝護腺癌進展到轉移性去勢抵抗性攝護腺癌 metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (mCRPC)時，就是攝護腺癌症的最後一個階段，當各種標準治療 (一/二線化學治療



Docetaxel/Cabazitaxel、新型口服荷爾蒙治療 Abiraterone (+口服類固醇)/Enzalutamide、核醫鐳 Radium-223 治療、PARP 抑制劑 Olaparib 治療、治療性核醫 ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 的效果逐漸無效時，甚至可能的臨床試驗也沒機會參與，表示已經到達目前人類醫學治療的極限[表 1]。

安寧緩和醫療照顧是為癌症末期病患及家屬提供專業團隊服務，經由完整的身、心、靈之關懷與醫療，肯定生命，視死亡為自然的過程，不會加速也不會延後死亡，積極提供疼痛及其他窘迫症狀的緩解，提供支持系統，幫助病人盡可能提升生命品質，幫助家人度過病人生病與其身後期間所遭遇的種種壓力，陪伴病患安詳走完人生最後一程，協助家屬面對病患死亡，達到生死兩相安的境界。

三、 健保給付規定與需自費項目(~2024/6)

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/手術，這是臺灣民眾莫大的福氣。

- 表 2. 臺灣健保關於『轉移性去勢抵抗性攝護腺癌 metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC)』的給付現況 (~2024/6)

有	Apalutamide、Darolutamide Enzalutamide	Abiraterone ² 、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 mCRPC	
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	• 新診新高風險病人 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
ECOG	0,1	無限制	0,1
新件準備資料	<input type="checkbox"/> 病理報告 <input type="checkbox"/> 使用雄性素去除療法紀錄 <input type="checkbox"/> 系列 PSA <input type="checkbox"/> 辜固酮數據 <input type="checkbox"/> 三個月內影像報告 證明無遠端轉移	<input type="checkbox"/> 病理報告 <input type="checkbox"/> 影像學報告 <input type="checkbox"/> 治療紀錄	<input type="checkbox"/> 病理報告 <input type="checkbox"/> 影像學報告 <input type="checkbox"/> 系列 PSA <input type="checkbox"/> 辜固酮數據 <input type="checkbox"/> 用藥紀錄 <input type="checkbox"/> 三個月內影像報告 證明無臟器轉移
續(每3個月)條件	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！ <input type="checkbox"/> PSA < 2ng/ml <input type="checkbox"/> 影像學無疾病惡化	
療程	無限制	上限 24 個月	無限制



根據[表 1]美國最新國家癌症資訊網 NCCN 2024 年第三版針對『轉移性去勢抵抗性攝護腺癌 metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (mCRPC)』治療指引，治療方式有八種，再配合台灣健保給付規範給予分類，其中全身性荷爾蒙治療屬於必須常規維持的治療，因此就不贅述：

壹：健保給付(表 2)

1. 治療方式一、3 周 1 次共 10 次化學治療(Docetaxel 75 mg/m² 歐洲紫杉醇)：無須特定條件的 mCRPC 病患，即可申請打化學治療 Docetaxel 歐洲紫杉醇。
2. 治療方式二、「有化療過」的 mCRPC 病人，可使用新型口服荷爾蒙藥物 Abiraterone 或 Enzalutamide 之一：若病患 1. 有持續使用手術或打針全身性荷爾蒙治療；2. 打過 ≥2 次化學治療 Docetaxel 歐洲紫杉醇有嚴重副作用或是無效的 mCRPC 病患，且 3. 之前未曾使用過健保新型口服荷爾蒙藥物(註一)，即有機會可申請申請健保新型口服荷爾蒙藥物 Abiraterone 或 Enzalutamide 兩者之一，不能再互換。

(註一) 詳細說明：如果 nmCRPC 階段申請用過 Apalutamide、Enzalutamide 或 Darolutamide、或 mCSPC 階段申請用過 Abiraterone 或 Apalutamide 或 Enzalutamide，那 mCRPC 階段就不能再申請 Abiraterone 或 Enzalutamide。如果 nmCRPC 與 mCSPC 階段都沒有申請過 4 種新型口服荷爾蒙藥物任一種藥物，mCRPC 時符合條件則有機會可申請健保 1. Radium 鐳-223、2. 口服荷爾蒙藥物 Abiraterone 或 Enzalutamide 之一與 3. 化學治療 Docetaxel，以上三者無先後順序，但不能同時使用。

3. 治療方式三、「沒有化療過」的 mCRPC 病人，可使用新型口服荷爾蒙藥物 Abiraterone 或 Enzalutamide 之一：「沒有化療過」的 mCRPC 病人，必須符合 1. 有持續使用手術或打針全身性荷爾蒙治療；2. 全身性荷爾蒙治療需 ≥ 12 個月(因為如果全身性荷爾蒙治療 12 個月內就失效，預期新型口服荷爾蒙藥效果不良)、或是當初攝護腺切片病理報告的格里森分數 < 8 (健保優先給付給病理分化相對較不嚴重者)；3. 沒有常規使用重度止痛藥，屬輕度疼痛；4. 不能有臟器轉移，符合以上 4 條件即可申請健保新型口服荷爾蒙藥物 Abiraterone 或 Enzalutamide 兩者之一，不能再互換。

4. 治療方式四、「骨頭轉移為主、無內臟轉移」的 mCRPC 病人：可使用 6 次打針核醫



Radium 鐳-223：申請健保時須檢附 3210 原則：1. 3 個月內影像學報告證明骨轉移 ≥ 2 處、2. 有症狀的骨轉移且須常規使用 1 種止痛藥證明、3. 三個月內影像學報告 0 處內臟轉移的 mCRPC 病人，4. 不得同時使用新型口服荷爾蒙藥物 Abiraterone 或 Enzalutamide。

5. 治療方式五、次世代基因定序 (Next Generation Sequencing, NGS) 證明有 BRCA 1/2 基因變異的 mCRPC 病人，可以健保給付單用 PARP 抑制劑 Olaparib：只要 NGS 證明有 BRCA 1/2 基因變異的 mCRPC，且先前接受過新型賀爾蒙藥物治療後惡化的病人，給予 PARP 抑制劑 Olaparib 對於總存活率都有正面的益處。此時選用 Olaparib 有健保給付。

貳：自費使用(表 2)

6. 治療方式六、根據台灣 tFDA 核准的適應症，Olaparib 在 mCRPC 有兩種使用方式的許可適應症。第一種是治療方式五提到健保有給付的單一療法。另一種則是考慮 PARP 抑制劑合併新型口服賀爾蒙藥物。在台灣，目前僅有 olaparib 與 niraparib 合併 abiraterone 的組合具有 tFDA 適應症。Olaparib 併用 abiraterone 及 prednisone 或 prednisolone，用於治療轉移性去勢療法抗性攝護腺癌，且尚未需要使用化學治療的成人病人（注意這裡並不限定基因變異）。符合上述條件並且需具有 BRCA1 或 2 基因變異，則可使用 Niraparib 併用 abiraterone 及 prednisone 或 prednisolone。臨床上，Olaparib 併用 abiraterone 及 prednisone 或 prednisolone，雖然 BRCA1/2 突變患者群會獲得更顯著的益處，然而攝護腺病患組織取得不易加上 NGS 檢測需要自費，不篩選特定基因突變，同樣可延長患者無疾病惡化存活期。而 Niraparib 併用 abiraterone 及 prednisone 或 prednisolone，雖希望能不篩選特定基因突變，但目前證據看起來具有 BRCA1 或 2 基因變異族群治療效果較顯著。因此，在決定使用 PARP 抑制劑治療的方式時，可以考慮的方式是期望達到的治療效果，建議與醫師討論是否進行基因突變檢測，可能自費或健保來與醫師共同選擇最適切的治療策略。
7. 治療方式七、「有一線化療(Docetaxel 歐洲紫杉醇)過」且「接受過新型賀爾蒙過」的



mCRPC 病人，可自費選用二線化學治療 Cabazitaxel：2019 年 CARD 臨床試驗發現，「有 Docetaxel 化療過」且「接受過新型賀爾蒙過」的 mCRPC 病人，對比新型口服荷爾蒙藥物 Abiraterone 或 Enzalutamide，二線化學治療 Cabazitaxel 可以再延長「有化療過」mCRPC 病人的「總體存活期 2.6 個月」、降低「36.0%死亡風險」與減少「41.0%產生骨頭症狀風險」。雖然二線化學治療 Cabazitaxel 可以合理合法但需自費使用，健保尚未給付。

8. 治療方式八、「有接受過新型口服荷爾蒙 + 一/二線化學治療」的 mCRPC 病人，可以自費使用治療性 ¹⁷⁷Lu-PSMA-617(自)的核醫治療：這類重度治療的 mCRPC 病人，若先經由自費「確認有診斷性 ⁶⁸Ga-PSMA 正子攝影 PET Scan/電腦斷層 CT 陽性」(自費約需 3.7 萬-6.2 萬元)，可以自費選用治療性 ¹⁷⁷Lu-PSMA-617(自)的核醫治療(自費收費一次大約自費 70 多萬，看治療反應約需治療 4-6 次)。

參：安寧緩和

9. 治療方式八、安寧緩和治療：安寧緩和醫療照顧是為癌症末期病患及家屬提供專業團隊服務，提供支持系統，幫助病人盡可能提升生命品質，幫助家人度過病人生病與其身後期間所遭遇的種種壓力，陪伴病患安詳走完人生最後一程，協助家屬面對病患死亡，達到生死兩相安的境界。根據病情狀況使用藥物或所需治療，多有健保給付。

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

當疾病進展到 mCRPC，就是攝護腺癌的最後一個階段，各種額外治療的效果可能不像疾病早期那麼顯著。

	A. 化學治療 Docetaxel 75 mg/m ²	B. Abiraterone / Enzalutamide 「有化療過」	C. Abiraterone / Enzalutamide 「沒有化療過」	D. 核醫 Radium 鐳-223	E. 二線化療 Cabazitaxel 25 mg/m ²	F. 單用 PARP 抑制劑 Olaparib	G. 併用 PARP 抑制劑 Olaparib / Niraparib 與 Abiraterone	H. 治療性 ¹⁷⁷ Lu-PSMA-617
試	2004 年 TAX	Abiraterone	Abiraterone	2013 年	2019 年	2020 年	2023 年	2021 年



驗年份	327 研究	(2011 COUAA-301 臨床試驗)、 <u>Enzalutamide</u> (2012 AFFIRM 臨床試驗)	(2013/2015 COUAA-302 臨床試驗)、 <u>Enzalutamide</u> (2014 PREVAIL 臨床試驗)	ALSYMPCA 臨床試驗	CARD 臨床試驗	PROfound 試驗 (<u>Olaparib</u>)	PROpel 試驗 (<u>Olaparib</u>) /2023 年 MAGNITUDE 試驗 (<u>Niraparib</u>)	VISION 臨床試驗
對象	mCRPC 病人	「有化療過」的 mCRPC 病人	「沒有化療過」的 mCRPC 病人	「骨頭轉移為主無內臟轉移」的 mCRPC 病人	「有化療過」且「有接受過 Abiraterone/Enzalutamide」的 mCRPC 病人	次世代基因定序(NGS)證明有 BRCA 1/2 基因變異的 mCRPC 病人, Olaparib vs Abiraterone/Enzalutamide	PROpel 試驗收錄不分基因型的 mCRPC 的病人, Olaparib + abiraterone 比較 vs 安慰劑 + abiraterone/ MAGNITUDE 試驗 (Niraparib) 針對次世代基因定序(NGS)證明有 BRCA 1/2 基因變異的 mCRPC 病人 Niraparib + abiraterone 比較 vs 安慰劑 + abiraterone	「有接受過新型口服荷爾蒙 + 一/二線化學治療」+「確認有診斷性 ⁶⁸ Ga-PSMA 正子攝影 PET Scan/電腦斷層 CT 陽性」的 mCRPC 病人
效果	化學治療 Docetaxel 可以 延長 「總存活期」2.4 個月(從 16.5 個月延長到 18.9 個月), 並降低 24.0% 的死亡風險 [圖 1]	化學治療後 Abiraterone / Enzalutamide 可以 延長 「總存活期」3.9 個月(由原本的 10.9 個月延長到 14.8 個月)、降低 35.0% 的死亡風險[圖 3]	化學治療前 Abiraterone / Enzalutamide 可以 延長 「總存活期」3.4 個月(由原本的 30.3 個月延長到 34.7 個月)、降低 19% 的死亡風險[圖 4、5]	核醫 Radium 鐳-223 可以 延長 「總存活期」3.6 個月(由原本的 11.3 個月延長到 14.9 個月)、降低 30% 的死亡風險[圖 6]	二線化療 Cabazitaxel Abiraterone / Enzalutamide 能 再延長 「有化療過」mCRPC 病人的「總存活期」2.6 個月(從 11.0 個月延長到 13.6 個月)、降低 38% 的死亡風險[圖 7]	Olaparib 增加 6.8 個月 「無須其他抗癌治療比例」、 降低 78% 「病情無再次惡化比例」、明顯延長總體存活期 5.7 個月、「 降低 37.0% 死亡風險 」[圖 9]	Olaparib 增加 11.2 個月 「無疾病惡化存活期」、 降低 39% 「病情無再次惡化比例」、明顯延長總體存活率、「 降低 71.0% 死亡風險 」 Niraparib 針對 BRCA1/2 基因突變病患 增加 5.7 個月 「無疾病惡化存活期」、 降低 47% 「病情無	治療性 ¹⁷⁷ Lu-PSMA-617 下降「60.0% 影像學惡化風險」、減少「50.0% 第一次發生骨路症狀機率」、 延長 「總體存活期 4.0 個月」(從 11.3 個月延長到 15.3 個月)、降低「38.0% 死亡風險」[圖 13]



							[圖 10-12]	
比較嚴重副作用 (grade 3-4)	<ul style="list-style-type: none"> ● 死亡 0.3% ● 嗜中性白血球低下 32% ● 嗜中性白血球低下合併發燒 3% ● 貧血 5% ● 血小板減少症 1% ● 疲勞 5% ✓ 比較輕微的副作用 ● 掉髮 65% ● 噁心嘔吐 42% ● 腹瀉 32% ● 指甲變形 30% ● 感覺神經異常 30% 	<ul style="list-style-type: none"> ● 高血壓 1.3% ● 低血鉀 3.8% ● 水腫 2.3% ● 疲倦 8.4% ● 貧血 7.5% ● 背痛 5.9% ● 骨頭痛 5.6% 	<ul style="list-style-type: none"> ● 發生率 54% ● 高血壓 4.6% ● 低血鉀 2.6% ● 肝功能 ALT 異常 5.9% ● 肝功能 AST 異常 3.3%) ● 心臟疾病 8.3% ● 水腫 1.1% 	<ul style="list-style-type: none"> ● 發生率 56% ● 停止治療 16% ● 骨頭痛 20.8 ● 脊髓壓迫 3.5% ● 病理性骨折 2.2% ● 疲倦 4.0% ● 貧血 12.7% ● 血小板低下 6.5% ● 嗜中性白血球低下 2.2% 	<ul style="list-style-type: none"> ● 發生率 56.3% ● 降低劑量 21.4% ● 停止治療 19.8% ● 最後一次藥物後 30 天內死亡 5.6% ● 白血球減少症 32.0% ● 嗜中性白血球低下 44.7% ● 嗜中性白血球低下合併發燒 3.2% ● 貧血 8.0% ● 血小板減少症 3.2% 	<ul style="list-style-type: none"> ● 發生率 25.0% ● 減低劑量、中斷治療、死亡：0% ● 貧血 21% ● 疲倦 3% ● 肺栓塞 4% ● 泌尿道感染 2% ● 噁心/嘔吐 1.5% 	<ul style="list-style-type: none"> ● 發生率 50.0% ● 減低劑量、中斷治療、死亡：0% ● 貧血 21% ● 疲倦 3% ● 肺栓塞 4% ● 泌尿道感染 2% ● 噁心/嘔吐 1.5% 	<ul style="list-style-type: none"> ● 發生率 52.7% ● 減低劑量 1.9% ● 中斷治療 7.9% ● 停止治療 7.0% ● 死亡 3.6% ✓ 臨床部分 ● 貧血 12.9% ● 疲倦 5.9% ● 背痛 3.2% ● 食慾下降 1.9% ✓ 血液學部分 ● 血小板減少症 7.9% ● 淋巴細胞減少症 7.8% ● 白血球減少症 2.5%
附加說明	2013 年發現，劑量降低時間拉長成 2 周 1 次共 15 次的 Docetaxel 50 mg/m ² ，效果類似但可以明顯降低副作用[圖 2]							

筆者要特別提醒，本文力求在藥物發展和試驗發表的歷史脈絡中，提供中文化的翻譯，讓想深入理解的民眾可方便參考，雖然力求完整呈現試驗所提的疾病診斷要件(criteria)，難免有疏漏不完善之處。需要病人、家屬與醫師三者在国外臨床試驗的結果，與國內健保系統下之醫療常規中，共同討論出符合條件同時適合病人的治療。此外，本文整理的數據或表格，**切記不能夠在不同的臨床試驗間直接比較**，因為雖然可能是同樣或者類似的疾病狀態，但不同試驗收錄的病人族群或組成，以及追蹤方式和時間，或甚至是統計方式等還是存在差異，因此**絕對不能夠直接拿兩者的數字做比較**，甚至錯誤認為數字高的試驗藥物就是較好的藥。期盼本文有助於各類新型治療的深入了解，可以在和醫療團隊溝通配合之下，更快速方便了



解自身的疾病和治療情形。

