

攝護腺癌的 荷爾蒙治療和其他治療

撰文◎泌尿科主治醫師 莊德彥



癌症治療前，要先知道癌症的分期，針對不同侵犯程度、不同階段的腫瘤給予相應且適合的治療，才能最大程度地移除或控制腫瘤的生長、延長患者的存活期，同時盡可能地保留患者的生活機能與生活品質。

在攝護腺癌的治療方面，當癌細胞仍侷限於攝護腺內且尚未轉移之前，主要的治療方式為手術治療或放射治療，目的是完全地將癌細胞移除乾淨。但當癌細胞已經不只是存在於攝護腺本身，甚至轉移至淋巴結或其他器官時，治療的方式就會從原本的局部性治療進入到全身性治療的階段。

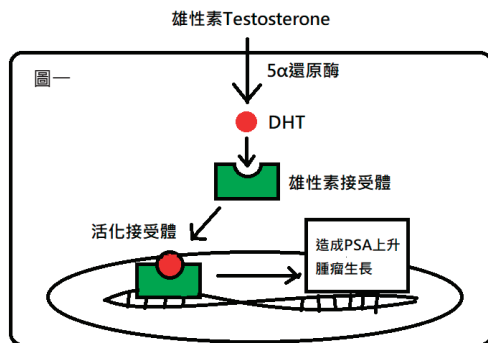
大多數癌症的全身性治療是以化學治療為主，藉由化療藥物的作用來破壞癌細胞的生長週期，藉此殺死癌細胞。但有少數幾種癌症如乳癌或攝護腺癌，癌細胞的生長會受到人體荷爾蒙的影響，故可藉由控制荷爾蒙與癌細胞之間的作用來抑制癌症的進展，達到治療癌症的目的。

回顧整個攝護腺癌荷爾蒙治療的發展，最早甚至可以追溯到十八世紀晚期。當時科學家在研究動物的攝護腺時，發現攝護腺的大小並非是固定的，而是會隨著季節的變化而有所不同。在十九世紀的時候，人們更是發現了通過手術去勢，可以改善年老的狗排尿阻塞的問題。

正式將攝護腺癌與雄性荷爾蒙（雄性素）連結在一起則是要等到 1940 年代 Charles Huggins 等

人的研究。他們發現，患有轉移性攝護腺癌的病人在接受了手術去勢後，臨床症狀可以獲得顯著的改善。相反地，若是注射雄性素至該類病人體內，則會使得攝護腺癌的症狀更為加劇。自此，荷爾蒙療法為攝護腺癌的治療開啟了新的一頁，而 Charles Huggins 也因為這重要的貢獻獲頒 1966 年的諾貝爾生理學暨醫學獎。

隨著更多的研究，人們發現雄性素能促使攝護腺癌生長，是因為攝護腺癌的上皮細胞存在著雄性素接受體（Androgen receptor, AR）。當體內的雄性素與癌細胞的雄性素接受體結合之後，便會「活化」接受體，使其進入細胞核內調控腫瘤的生長，如圖一。因此，抑制腫瘤生長的關鍵，



就在於如何降低體內的雄性素，以減少其與癌細胞作用的機會，或是阻斷雄性素接受體的活化，與被活化後所開啟的一系列反應。

攝護腺癌的荷爾蒙治療又稱為雄性素剝奪療法（Androgen deprivation therapy, ADT）。依照不同的作用機轉，ADT 又可再區分為幾種不同的類別（表一），但目的都是為了要阻止「雄性素接受體活化」。其中最直接的 ADT 就是手術去勢，直接切除病患的睪丸，等同於直接拆除了雄性素的製造工廠。後來，隨著醫學發展，人們不只研發了能阻斷 AR 的藥物，也發現雄性素的製造乃是透過大腦的下視丘與腦下垂體的內分泌調控，只要透過藥物來抑制上游的下視丘與腦下垂體，便可減少下游雄性素的釋放，一樣可以達到去勢的目的，而抑制下視丘－腦下垂體－性腺這條內分泌軸的藥物，為現今 ADT 治療的主幹。時至今日，依然持續不斷地研發出新的荷爾蒙相關藥物，讓我們能夠針對不同階段的攝護腺癌，進行多種的治療選擇。

表一、不同攝護腺癌荷爾蒙治療的作用機轉和應用

ADT 種類	作用機轉	常見藥物範例	臨床的實際應用
雙側睪丸切除術（手術去勢）	阻斷睪丸製造雄性素		最原始的第一線 ADT，能在十二小時內快速壓低血中雄性素，但現今病人接受度較低。
Antiandrogens	與雄性素競爭雄性素接受體，使接受體無法被活化	1.Flutamide 2.Bicalutamide 3.Cyproterone acetate	第一線 ADT，基本不作為單一治療手段，多合併 GnRH agonist 作為抑制雄性素陡增所帶來的症狀。
GnRH agonist	刺激腦下垂體釋放 LH，以負回饋抑制下視丘釋放 GnRH	1.Leuprolide 2.Goserelin 3.Triptorelin	第一線 ADT，為治療轉移性攝護腺癌的主幹，須長期使用。使用初期少數病人可能會因為暫時性升高雄性素使臨床症狀加劇。
GnRH antagonist	直接阻斷腦下垂體接收 GnRH 的刺激，減少 LH 釋放	Degarelix	第一線 ADT，同樣需長期使用，與 GnRH 不同的是不會造成暫時性的雄性素上升。
新型荷爾蒙藥物（雄性素合成抑制劑）	阻斷 CYP17，使腎上腺無法製造雄性素	Abiraterone acetate（需合併類固醇使用）	第二線 ADT，目前主要應用於轉移性攝護腺癌，甚至與化學治療合併用於治療高風險轉移性去勢敏感性攝護腺癌。
新型荷爾蒙藥物（雄性素接受體抑制劑）	除了可抑制雄性素與接受體結合，也能阻斷接受體活化腫瘤細胞的進展	Enzalutamide	第二線 ADT，目前主要應用於轉移性攝護腺癌，亦可用於治療高風險轉移性去勢敏感性攝護腺癌與非轉移性去勢抗性攝護腺癌。



綜觀整個攝護腺癌治療的流程，ADT 可以應用的範圍非常廣，從侷限性攝護腺癌至轉移性攝護腺癌都有它的角色。有時，甚至會依照不同病人的年紀、身體狀況而有不同的選擇，但整體攝護腺癌治療的方向大致上根據以下兩個面向來決定：

一、腫瘤的侵犯程度

當腫瘤被侷限在攝護腺包膜內，尚未侵犯至周圍器官或轉移至遠處時，治療的優先選擇為手術切除攝護腺或是攝護腺放射治療。若病人選擇以放射治療為主且為中度風險族群以上（病理分期 $> T2b$ ，格里森分數 8 分，攝護腺癌指數 (PSA) > 10 ，三項當中至少符合兩項），合併 ADT 治療將對病人的存活率有所幫助。

當腫瘤侵犯至攝護腺周圍的器官如直腸、膀胱或骨盆腔壁等，手術治療可能已經無法將腫

瘤完全清除乾淨，這時則以放射治療為主並合併 ADT 為主要治療。倘若腫瘤已經遠端轉移至其他器官，手術與放射治療都不足以完全清除癌細胞時，則以 ADT 為主要的治療方式。

二、腫瘤對於 ADT 治療是否存在抗性

依照攝護腺癌對於 ADT 的反應，我們可以簡單將攝護腺癌分為兩個階段。第一個階段是所謂的「去勢敏感性攝護腺癌 (CSPC)」。絕大多數的攝護腺癌細胞在從未接觸過 ADT 治療之前，對於 ADT 都是有療效的，然而，在平均一至兩年的療程之後，癌細胞會逐漸適應體內的環境，通過突變、篩選或分化等不同方式對 ADT 產生抗性。在這個階段，即使持續使用 ADT 將體內的雄性素壓制在非常低的數值，腫瘤細胞也能在缺乏雄性素刺激的情況之下自我活化，繼續生長。從此，便進入攝護腺癌的第二個階段，「去勢抗性攝護

腺癌（CRPC）」。當攝護腺癌進展到 CRPC 之後，我們依然要使用傳統的 ADT 維持血漿中低雄性素的環境，並且要再額外加上其他的治療方式，例如化療藥物歐洲紫杉醇（Docetaxol）、臺灣常見的新型抗荷爾蒙藥物如 Abiraterone acetate（商品名：澤珂錠 Zytica，為一種雄性素合成抑制劑）及 Enzalutamide（商品名：安可坦 Xtandi，為一種雄性素接受體抑制劑）。除此之外，針對部分帶有特殊癌症相關基因突變的病患，還有標靶治療與免疫治療可以作為治療的選擇。

臺灣從 2019 年開始，對於已進展為 CRPC 且合併有症狀的骨頭轉移且未有臟器轉移的病人，多了一種治療的武器，鐳 -223（Radium-223）。鐳 -223 為一種藥物，透過靜脈注射後會進入骨組織，由於攝護腺癌轉移至骨骼之後所造成的破壞會促進骨頭增生，故多數的鐳 -223 便會聚集至攝護腺癌侵犯的區域。此時，藉由釋放帶 α 粒子的放射線，便能殺死癌細胞，且由於 α 粒子放射的範圍較小，也較不會傷害到周圍正常的組織。目前鐳 -223 的治療約為四週注射一次，連續六次為一個療程。研究指出，使用鐳 -223 治療骨轉移攝護性癌可延長病患總存活期，且延後發生骨骼相關症狀的時間。

近年來，隨著愈來愈多的臨床研究，我們發現針對轉移性攝護腺癌且高風險族群的病患，如果在全身性治療的早期，也就是尚未進展到 CRPC 的時候，便提早投入歐洲紫杉醇或新型抗荷爾蒙藥物，可以降低超過三成的死亡率、延長

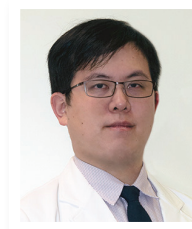
病患的總存活期、與延後癌症的進展約一年多的時間，甚至延後從 CSPC 進展到 CRPC 的時間。因此新型抗荷爾蒙藥的角色在攝護腺癌的治療當中也愈來愈重要。

最後必須說明 ADT 可能會有的副作用，包含性慾減少、性功能障礙或外觀上的問題，如肌肉量變少、身體變胖等，同時也可能會出現一些代謝性的問題，如增加糖尿病或骨折的機會、心血管疾病的發生等等。然而，臨床上實際出現副作用影響用藥的患者並不多，所以 ADT 還是屬於相當安全的治療方式，對於攝護腺癌的治療有不可取代的地位。



參考資料：

1. Campbell Urology 12th edition
2. NCCN guideline, Prostate cancer
3. J Clin Oncol. 2018 Apr 10;36(11):1080-1087. doi: 10.1200/JCO.2017.75.3657. CHAARTED trial
4. N Engl J Med 2017; 377:352-360. DOI: 10.1056/NEJMoa1704174. LATITUDE trial
5. N Engl J Med 2019; 381:121-131. DOI: 10.1056/NEJMoa1903835. ENZAMET trial
6. N Engl J Med 2013; 369:213-223. DOI: 10.1056/NEJMoa1213755. ALSYMPCA trial



作者介紹

莊德彥 泌尿科主治醫師

專長：軟式輸尿管鏡碎石手術、經皮腎造瘻取石手術、內視鏡泌尿腫瘤切除手術、腹腔鏡泌尿腫瘤切除手術、傳統與腹腔鏡疝氣修補手術、攝護腺肥大傳統刮除手術與雷射手術、男性結紮手術、傳統包皮手術與新型包皮槍手術