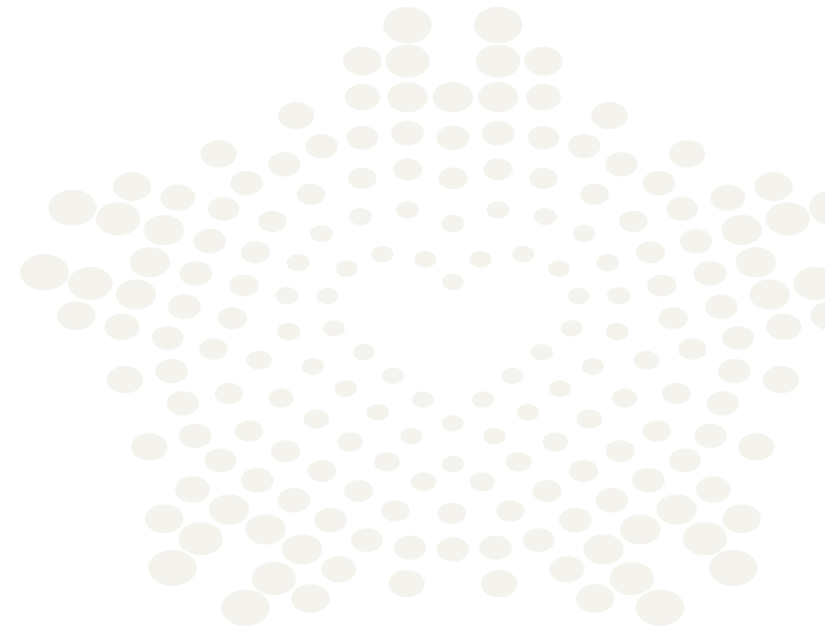




臺中榮民總醫院
Taichung Veterans General Hospital

認識骨轉移標靶治療藥物

臺中榮總 泌尿外科
陳卷書





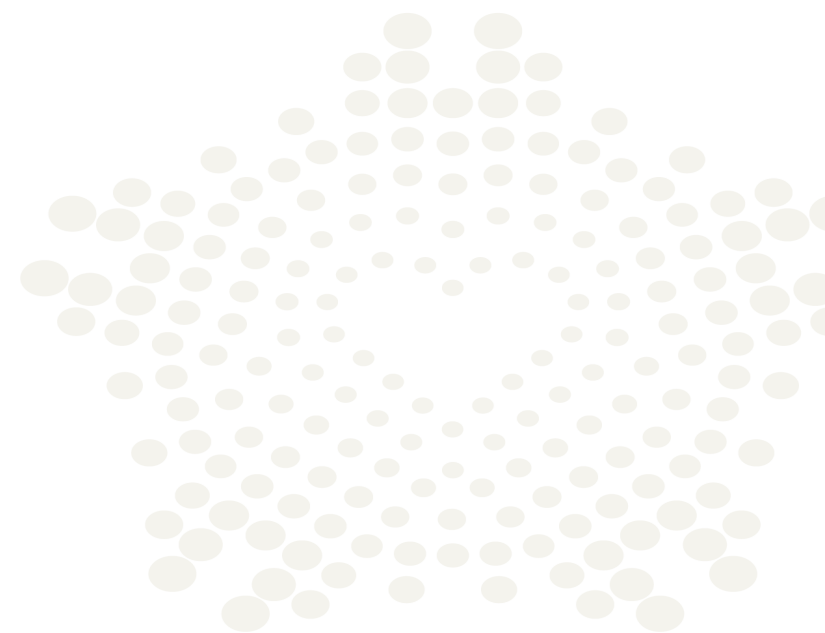
臺中榮民總醫院
Taichung Veterans General Hospital



中榮官網



中榮FB



愛心 · 品質 · 創新 · 當責
Compassion · Quality · Innovation · Accountability

本日演講綱要

- 癌症骨轉移簡介
- 骨轉移的成因
- 骨轉移的影響
- 骨轉移治療新進展

癌症是十大死因榜首

十大死因 癌症蟬聯32年榜首



各年齡層前3大死因

	嬰兒 0-1歲	青少年 1-14歲	青年 15-24歲	青壯年 25-44歲	中年 45-64歲	老年 65歲以上
第一名	先天畸形、畸形及染色體異常	惡性腫瘤	事故傷害	惡性腫瘤	惡性腫瘤	惡性腫瘤
第二名	源於圍產期的呼吸性疾患	事故傷害	自殺	事故傷害	心臟疾病 高血壓性疾病併發	心臟疾病 高血壓性疾病併發
第三名	與妊娠長短及胎兒生長有關	先天畸形、畸形及染色體異常	惡性腫瘤	自殺	慢性肝病及肝硬化	腦血管疾病

102年國人十大死因 發生時鐘示意圖

平均每日死亡人數／死亡時鐘



資料來源：衛生福利部統計室 製表：陳曉瑜

癌症是十大死因榜首

102年兩性十大死因死亡率



肺癌是癌症死亡率榜首



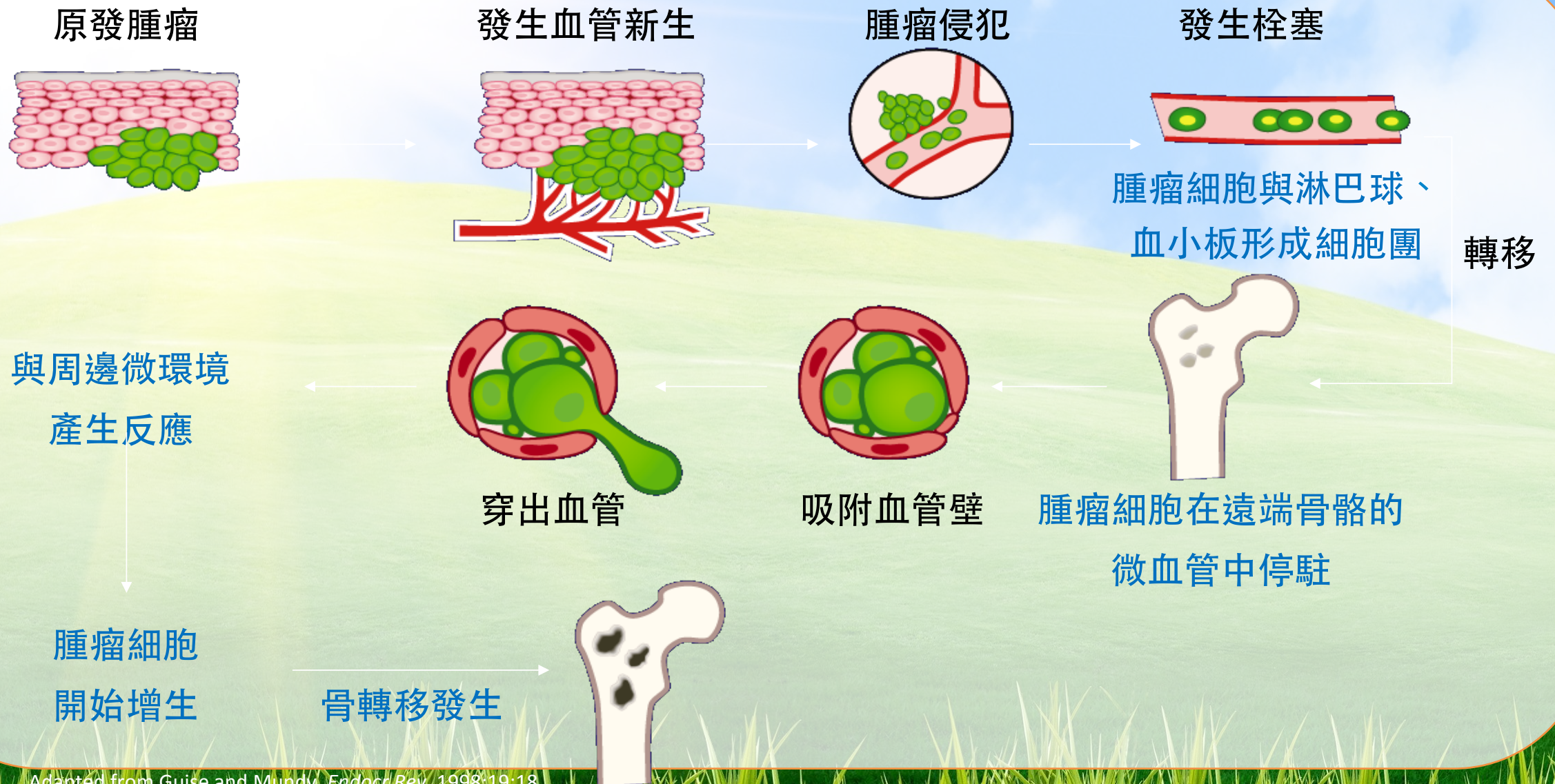
乳癌是女性癌症發生率榜首



攝護腺癌是男性泌尿系統發生率榜首



癌症骨轉移：發生原因及機轉



蝕骨性骨轉移

- 腫瘤細胞製造生長因子刺激骨骼分解
 - 如. **RANK** 配體
- 蝕骨細胞被活化，加速骨骼分解
- 成骨細胞生成骨骼速度跟不上破壞進度
- 骨質密度與強度降低；增高骨折風險



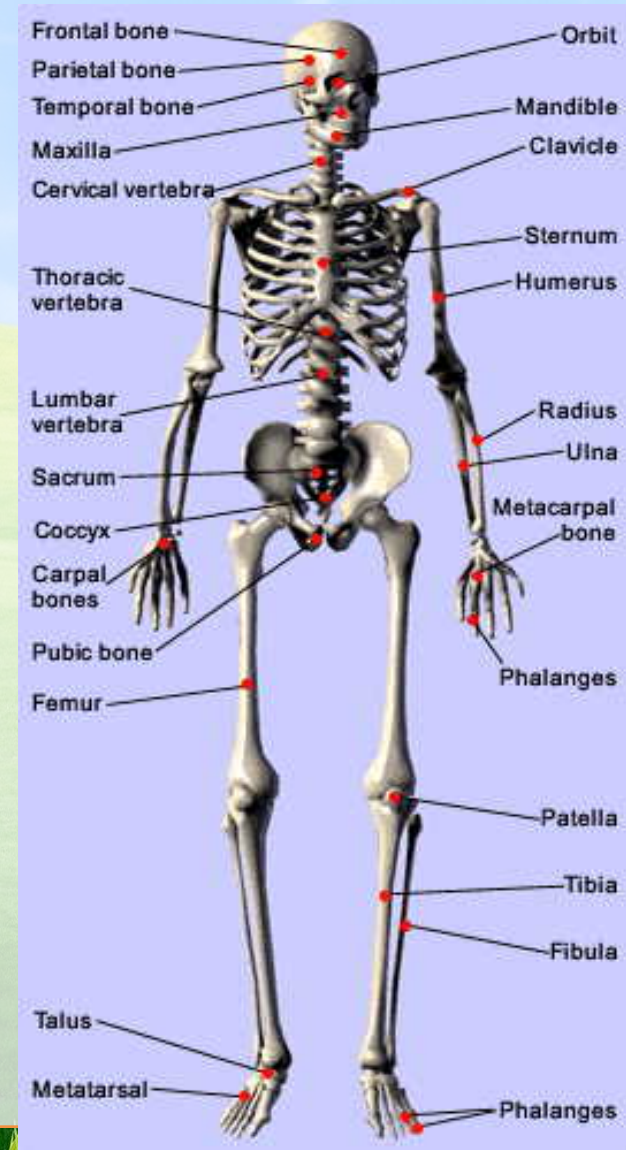
成骨性骨轉移

- 成骨細胞受到腫瘤細胞刺激製造新的骨骼
- 骨骼密度變得異常且脆
- 這些增生的骨骼，令人感到矛盾的容易骨折

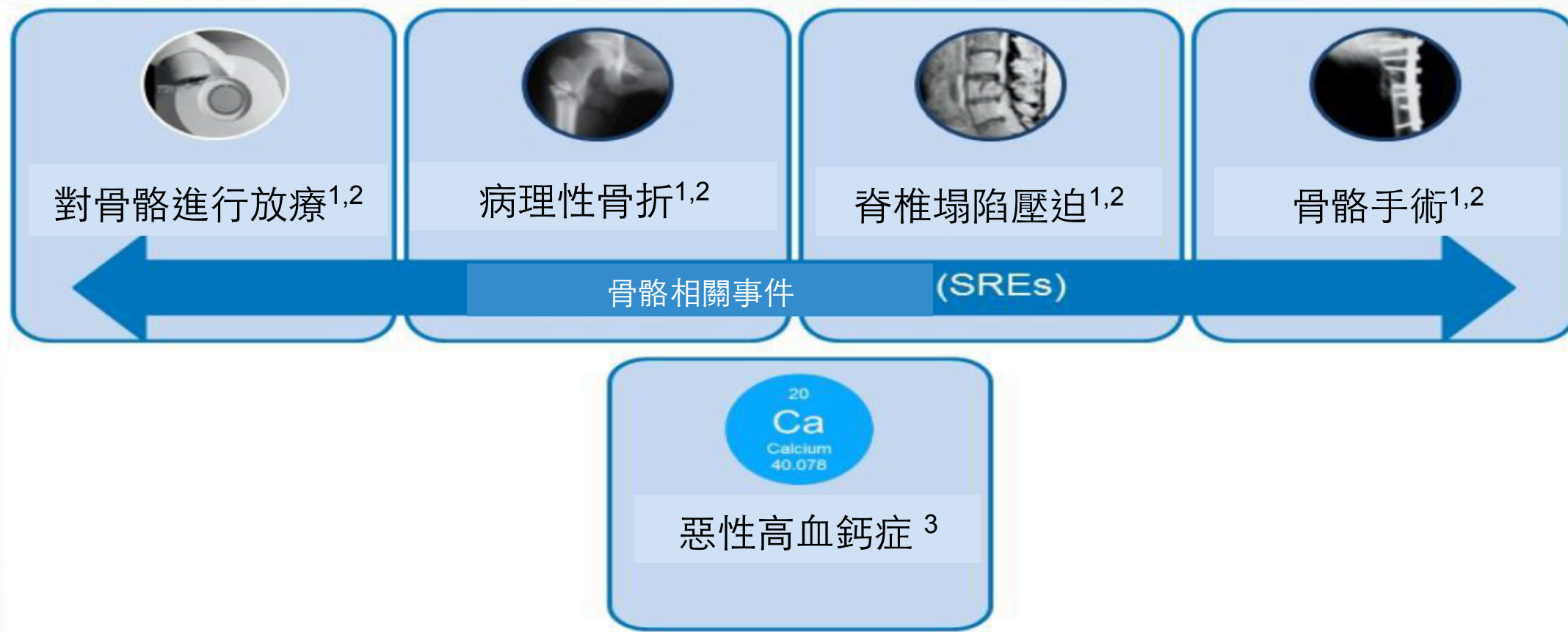


骨骼的功能

- 結構性
 - ✓ 支撐
 - ✓ 保護
 - ✓ 運動
- 儲存礦物質
 - ✓ 鈣
 - ✓ 磷



晚期癌症與骨轉移患者的骨骼相關事件



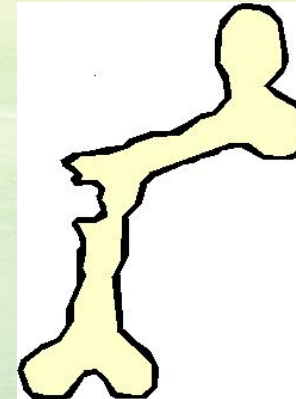
1. Saad F, et al. J Natl Cancer Inst 2004;96:879–82;

2. www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm071590.pdf (Accessed August 2015);

3. Grill V, et al. Rev Endocr Metab Disord 2000;1:253–63.

癌症骨轉移相關的症狀與併發症

- 疼痛
- “病理性”骨折 – 例如輕微碰撞骨頭就斷了
- 癌細胞侵犯骨髓(“血液製造廠”) -> 發生貧血
- 血鈣過高併發症: 意識不清, 困倦
- 壓迫神經
 - 疼痛
 - 脊椎塌陷引起癱瘓



治療的目標就是透過各樣手段減輕或去除所有的症狀

癌症骨轉移的發生率與預後

	5年全球盛行率 ，千次 ^[1]	晚期癌症骨轉移的 發生率,百分比 ^[2]	中位數存活期, 月 ^[2-5]
乳癌	4406	65-75	19-25
攝護腺癌	2369	65-75	12-53
肺癌	1369	30-40	6-7
膀胱癌	1110	40	6-9
黑色素瘤	643	14-45	< 6
腎癌	586	20-25	12
甲狀腺癌	531	60	48

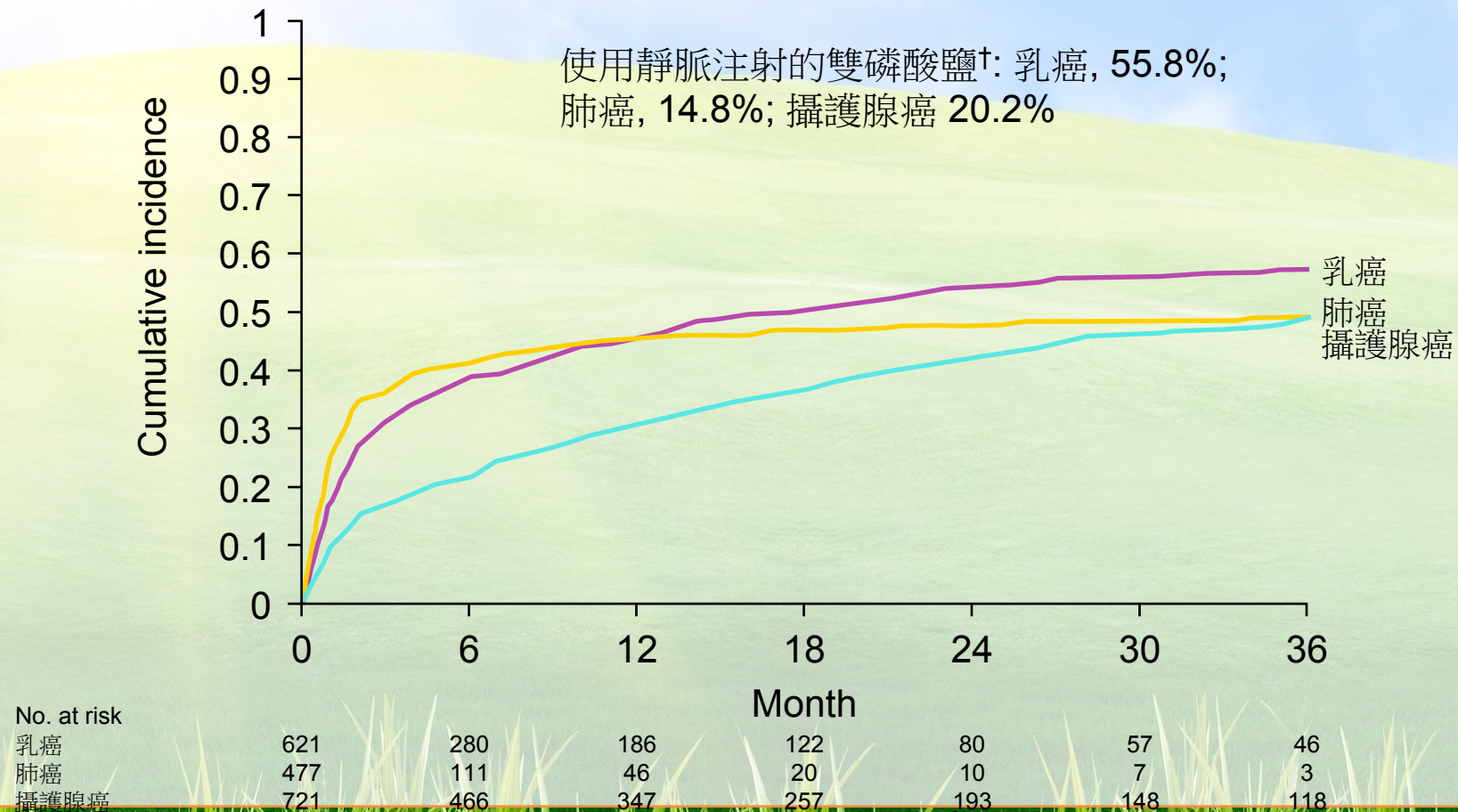
1. Ferlay J, et al. IARC Globocan 2002. Cancer Incidence, Mortality, and Prevalence Worldwide.

2. Coleman RE. Cancer Treat Rev. 2001;27:165-176. 3. Coleman RE. Cancer. 1997;80:1588-1594.

4. Zekri J, et al. Int J Oncol. 2001;19:379-382. 5. Chiappori A, et al. Oncology. 2005;68:382-390.

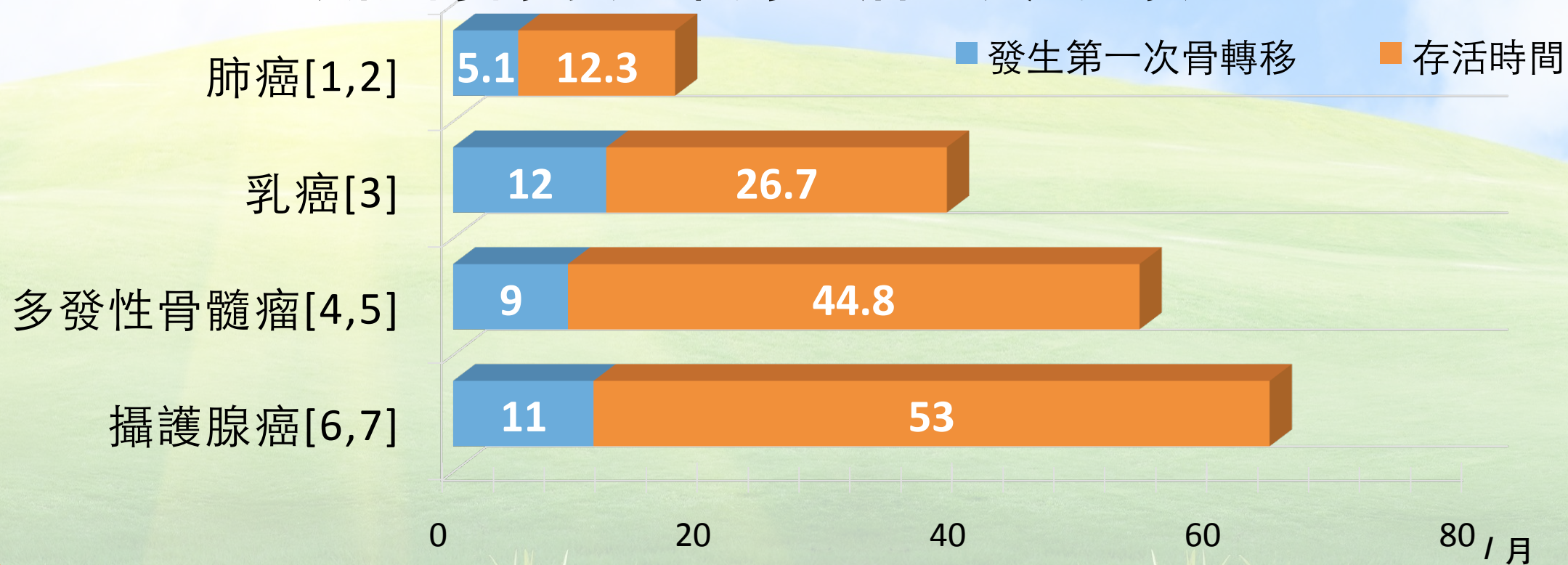
骨骼相關事件(SREs)是患有骨轉移的癌症患者常見的併發症

新診斷有骨轉移的癌症患者，在試驗中骨骼相事件(SREs)的累積發生率



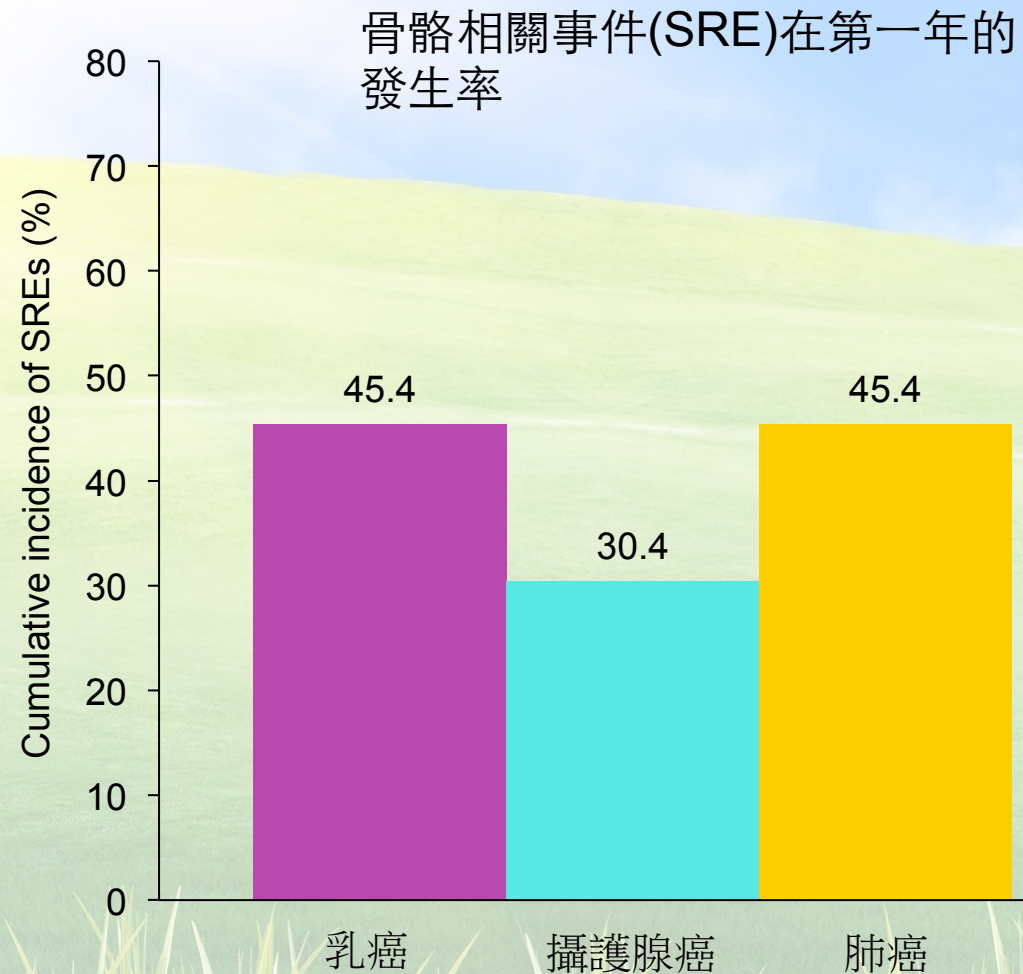
發生第一次骨轉移及存活時間

隨著癌症存活期的延長，
因此預防骨轉移是維持生活品質的關鍵

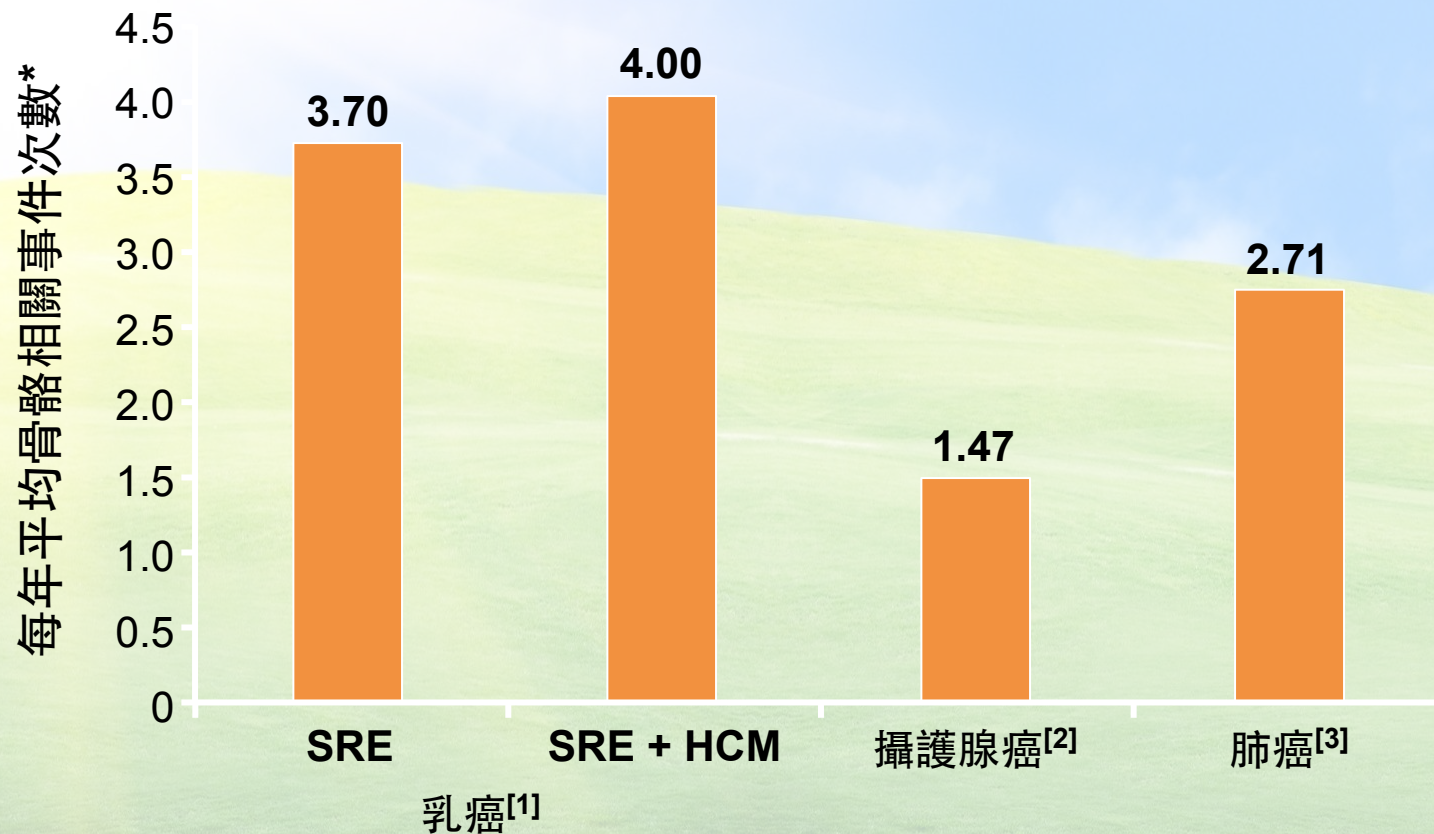


1. Rosen LS, et al. Cancer. 2004;100:2613-2621. 2. Sandler A, et al. N Engl J Med. 2006;355:2542-2550.
3. Kohno N, et al. J Clin Oncol. 2005;23:3314-3321. 4. Berenson JR, et al. N Engl J Med. 1996;334:488-493. 5. Kumar SK, et al. Blood. 2008;111:2516-2520. 6. Saad F, et al. J Natl Cancer Inst. 2004;96:879-892. 7. Coleman RE. Cancer. 1997;80(8 suppl):1588-1594.

骨骼相關事件(SREs)在骨轉移的癌症患者確診後的第一年，是相當常見的



未接受治療的患者會發生更多骨骼相關事件

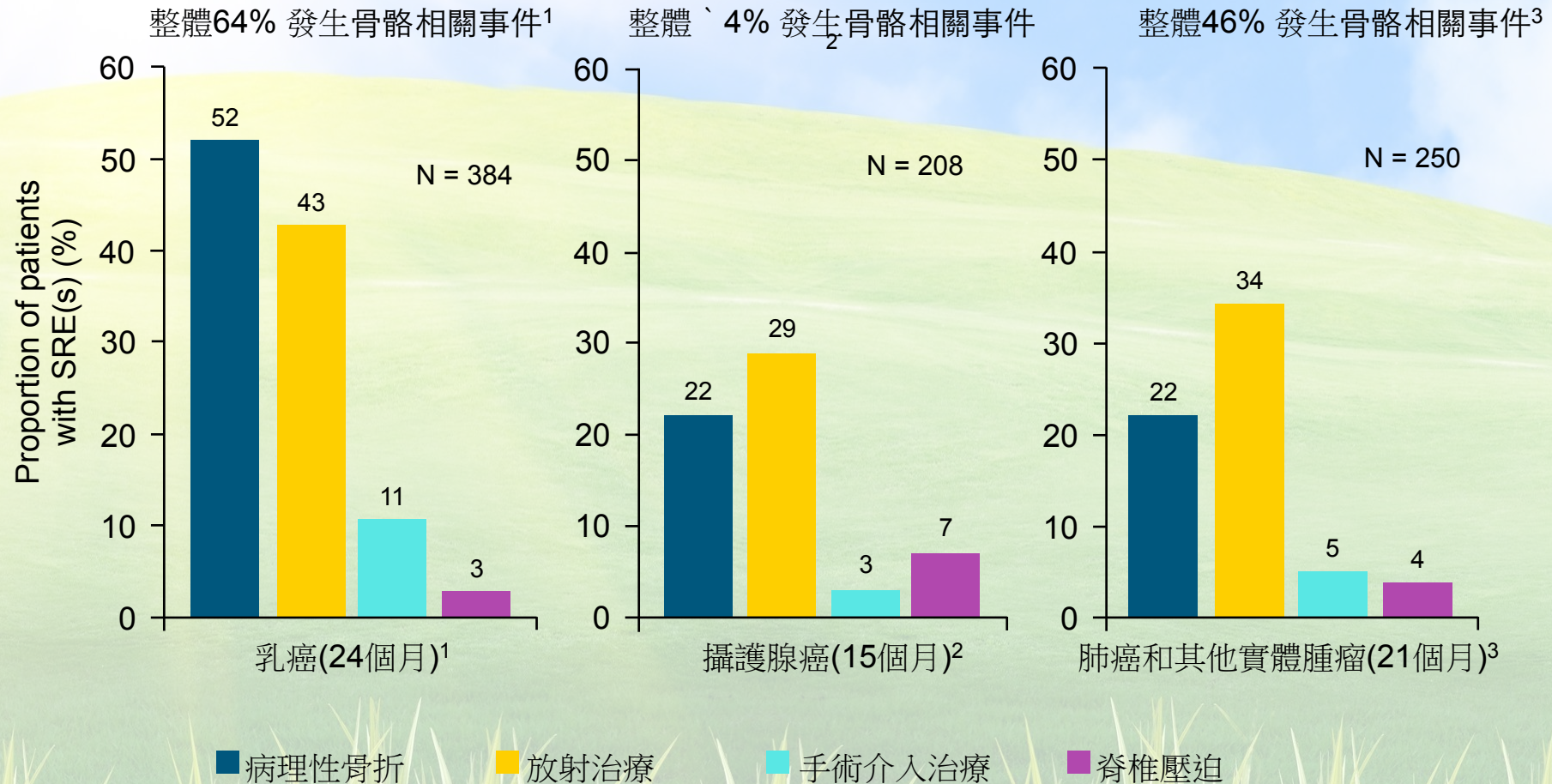


*Mean number of SRE per patient per yr.

1. Lipton A, et al. Cancer. 2000;88:1082-1090. 2. Saad F. Clin Prostate Cancer. 2005;4:31-37.
3. Rosen LS, et al. Cancer. 2004;100:2613-2621.

乳癌、攝護腺癌和肺癌之各種骨骼相關事件(SREs)的發生比率

患者會面臨多次的骨骼相關事件(SREs)

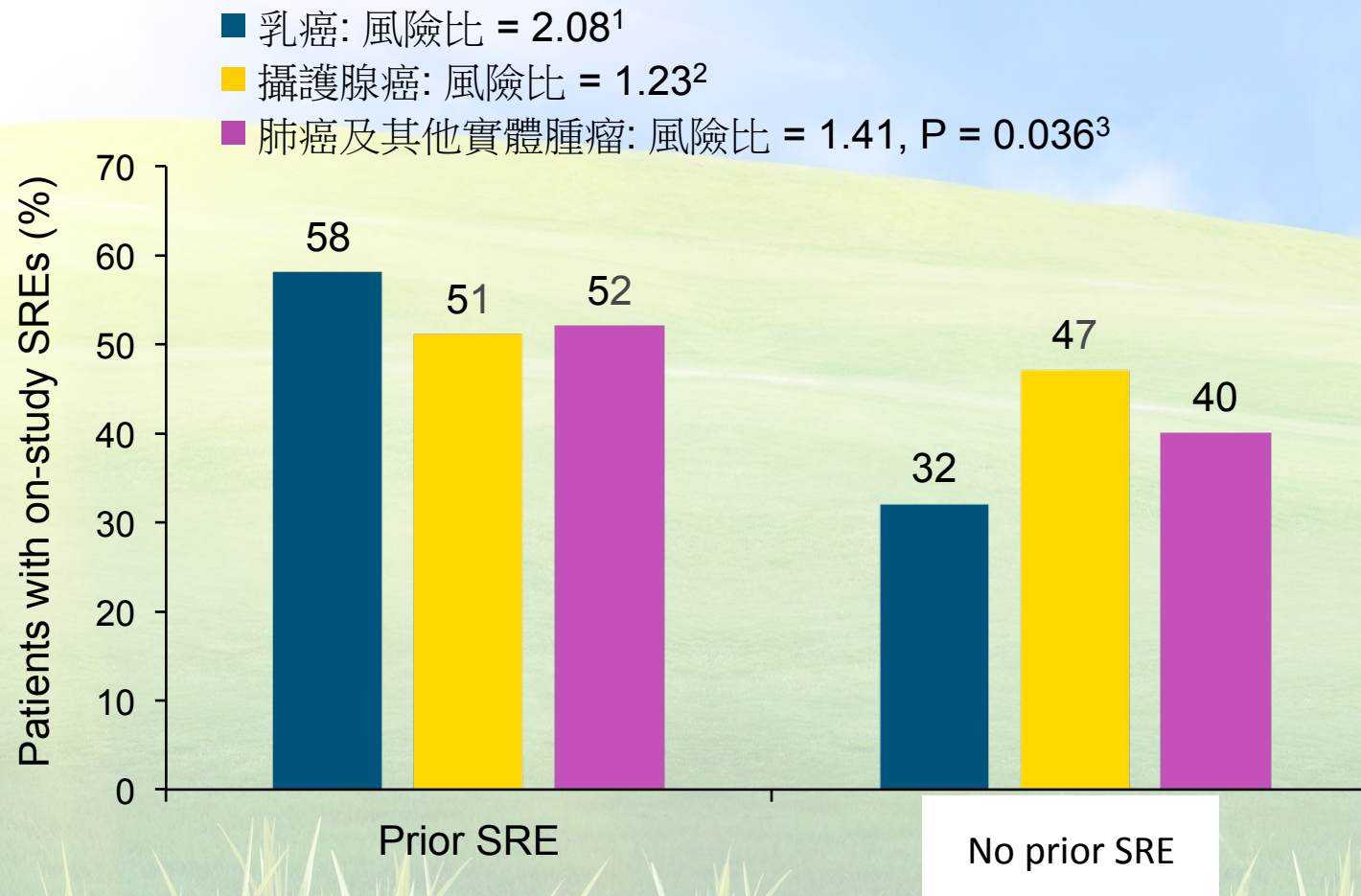


1. Upton A, et al. Cancer 2000;88:1082-90.

2. Saad F, et al. J Natl Cancer Inst 2002;94:1458-68.

• Data are from the placebo arms of 3 major trials of placebo vs IV bisphosphonate in different tumour types

一旦發生骨骼相關事件(SREs)，後續再發生的風險會更增加



- 1. Kaminski M, et al. Poster presented at ASCO 2004 [Abstract 857];
- 2. Saad F, et al. Clin Genitourin Cancer 2007;5:390-6;
- 3. Hirsh V, et al. Clin Lung Cancer 2004;6:170-4.

骨轉移等於預後不良？！

Lung Cancer 86 (2014) 78–84



Contents lists available at ScienceDirect

Lung Cancer

journal homepage: www.elsevier.com/locate/lungcan



Metastatic sites and survival in lung cancer



M. Riihimäki^{a,b,*}, A. Hemminki^c, M. Fallah^a, H. Thomsen^a, K. Sundquist^{b,d},
J. Sundquist^{b,d}, K. Hemminki^{a,b}

^a Division of Molecular Genetic Epidemiology, German Cancer Research Centre (DKFZ), 69120 Heidelberg, Germany

^b Center for Primary Health Care Research, Lund University, Malmö, Sweden

^c Cancer Gene Therapy Group, Transplantation Laboratory & Haartman Institute, University of Helsinki, 00290 Helsinki, Finland

^d Stanford Prevention Research Center, Stanford University School of Medicine, CA, USA



骨轉移等於預後不良？！

Table 3

Median survival and hazard ratio (HR) for death after diagnosis of metastatic (M1) lung cancer, by sex, age at diagnosis, metastatic site, and histological subtype. Only deceased patients with one distant metastasis are included.

Characteristic	N	Median survival (months)	Crude			Adjusted*			Fully adjusted**		
			HR	95% CI		HR	95% CI		HR	95% CI	
Total	3759	5									
Sex											
Men	2078	4	1.00			1.00			1.00		
Women	1681	5	0.89	0.84	0.95	0.90	0.85	0.97	0.92	0.86	0.98
Age at diagnosis											
<60	746	6	1.00			1.00			1.00		
60–64	694	5	1.06	0.96	1.18	1.06	0.96	1.18	1.05	0.95	1.17
65–69	723	5	1.12	1.01	1.24	1.11	1.00	1.23	1.07	0.96	1.18
70–74	630	4	1.19	1.07	1.32	1.18	1.06	1.31	1.16	1.04	1.30
≥75	966	3	1.35	1.23	1.49	1.32	1.20	1.46	1.26	1.14	1.39
Metastatic site											
Nervous system	1213	5	1.00			1.00			1.00		
Bone	858	5	1.20	1.10	1.31	1.16	1.06	1.27	1.16	1.06	1.27
Liver	414	3	1.57	1.41	1.76	1.51	1.35	1.69	1.53	1.36	1.71
Respiratory system	317	5	1.04	0.92	1.18	1.00	0.88	1.13	1.00	0.88	1.14
Adrenal gland	78	5	1.10	0.87	1.38	1.05	0.83	1.32	1.05	0.83	1.32
Other/unspecified	879	4	1.21	1.11	1.32	1.18	1.08	1.28	1.17	1.07	1.28
Histological subtype											
Adenocarcinoma	1609	5	1.00			1.00			1.00		
Squamous cell	548	4	1.16	1.05	1.28	1.11	1.01	1.23	1.10	2.00	1.21
Small cell	707	5	1.04	0.96	1.14	1.03	0.94	1.12	0.99	0.90	1.08
Large cell	659	4	1.16	1.06	1.27	1.14	1.04	1.25	1.13	1.03	1.24
Other	236	4	1.13	0.98	1.29	1.07	0.94	1.23	1.08	0.94	1.23

Bold HR = statistically significant at 0.05 level.

* Adjusted for sex, age, region, and socioeconomic index.

** Adjusted for above-mentioned variables plus histological subtype and metastatic site.

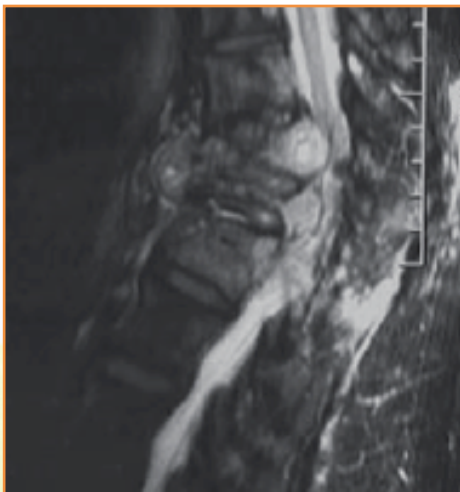
Median survival and HR of death

骨轉移的治療

雙磷酸鹽(卓骨祉, 羅立骨..)
與
單株抗體(Anti-RANKL)(癌骨瓦)

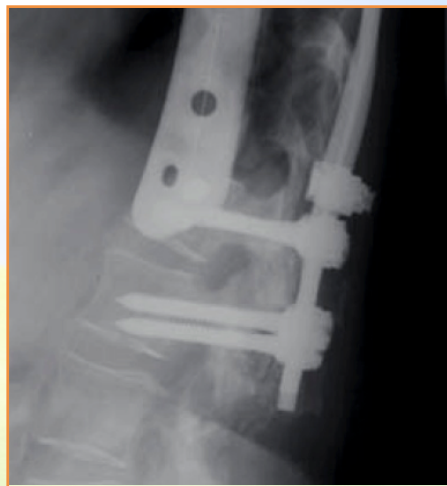
鐳223(鐳治骨)

骨骼相關事件(SRE)-癌症骨轉移患者常見的煩惱



脊椎塌陷壓迫³

脊椎塌陷的壓力會造成神經的損害致癱



骨骼手術³

治療骨折或預防脊椎塌陷壓迫所進行的手術



病理性骨折⁴

自發性或因輕微外力引起的骨折



對骨骼進行放療⁵

為了控制疼痛、預防病理性骨折或脊椎塌陷壓迫所進行的放射治療

- 全身性或可能可回復症狀：
 - 惡性高血鈣症(HCM)
 - 骨頭疼痛

1. Coleman RE. *Cancer*. 1997;80(8 suppl):1588-1594.

2. Lipton A. *Support Cancer Ther*. 2007;4:92-100.

3. Shehadi JA, et al. *Eur Spine J*. 2007;16:1179-1192. With permission from SpringerScience+Business Media.

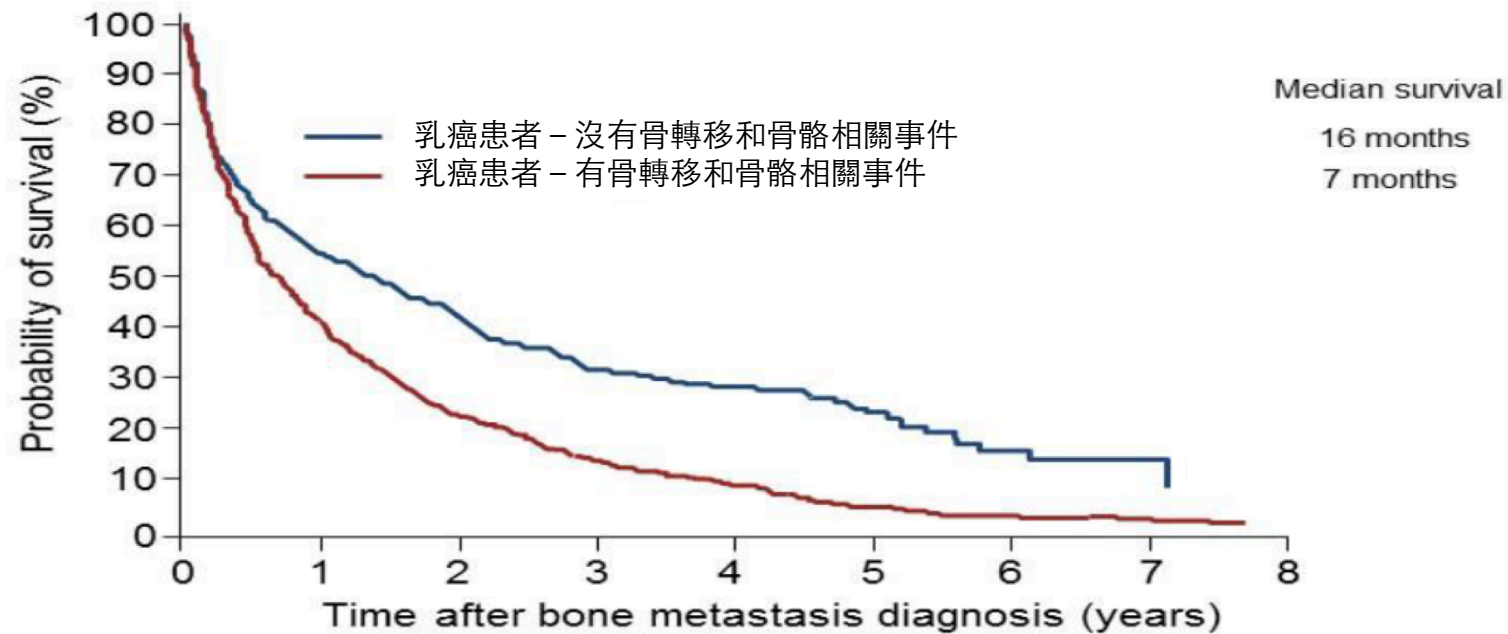
4. With permission of LUMEN - Loyola University Medical Education Network. Available at: http://www.meddean.luc.edu/lumen/medEd/Radio/curriculum/Surgery/Met_bone_list1.htm. Accessed Nov 3, 2010.

5. NCI. Understanding radiation therapy.

骨骼相關事件越多 = 預後越差

有骨轉移和骨骼相關事件的患者
比沒有骨骼相關事件的患者預後差

Survival curves for breast cancer patients with bone metastases (n = 2216) with and without SREs



如何處置骨轉移？

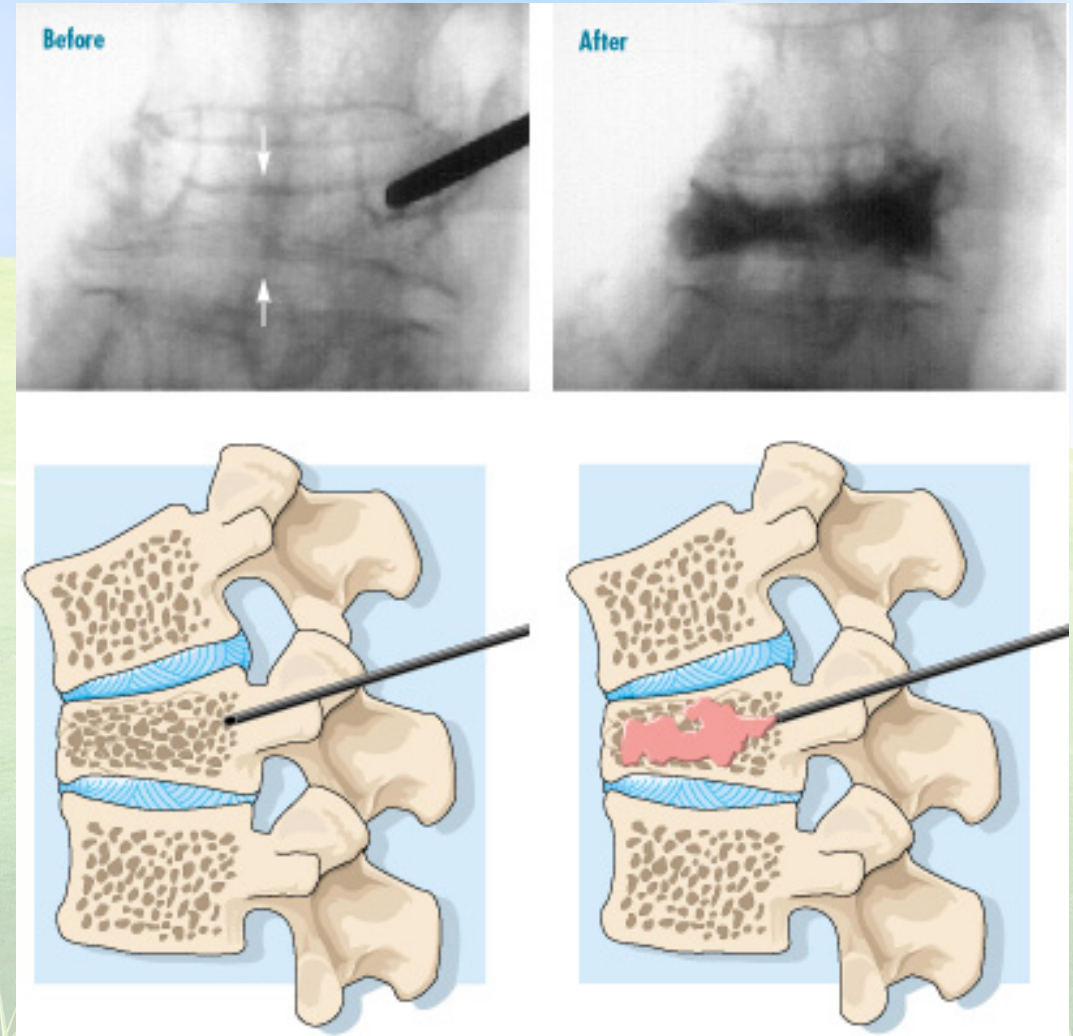
治療骨轉移 需要多種治療方式整合

- 放射治療
- 賀爾蒙治療
- 化學治療
- 骨科手術
- 疼痛控制
- 雙磷酸鹽類藥物
- 骨轉移標靶藥物
- 核醫治療
- 骨水泥
- 經皮射頻電燒
- 冷凍治療



侵入性影像檢查合併治療

- 椎體骨泥整形術 (Vertebroplasty) :
 - 注入骨水泥以支持受損骨骼
 - 能立即及持續地緩解骨骼疼痛
- 經皮氣球式椎體整形術 (Kyphoplasty) :
 - 在注入骨水泥前先用氣球支撐脊椎壓迫的部位
 - 用於壓迫性骨折



雙磷酸鹽(卓骨祉, 羅立骨..)
與
單株抗體(Anti-RANKL)(癌骨瓦)

雙磷酸鹽(卓骨祉, 羅立骨..) ^{42''}

與

單株抗體(Anti-RANKL)(癌骨瓦)

雙磷酸鹽(卓骨袍, 羅立骨..)

與

單株抗體(Anti-RANKL)(癌骨瓦)^{10''}

The RANKL/RANK/OPG Pathway:

OPG is the Natural Endogenous Inhibitor of RANK Ligand

RANK Ligand Is an Essential Mediator of Osteoclast Formation, Function, and Survival

RANKL: Receptor Activator for Nuclear Factor κ B Ligand

OPG: Osteoprotegerin



未活化的
蝕骨細胞

RANK

Differentiated
Osteoclast

骨骼的吸收與生成
在未停經婦女身上是正常的

RANK

OPG binds to
RANK Ligand

RANK Ligand

OPG

Oestrogen

Vitamin D

Oestrogen
limits the
expression
of RANK
Ligand

IL-6

IL-1

PTHrP

TNF- α

PGE₂

Glucocorticoids

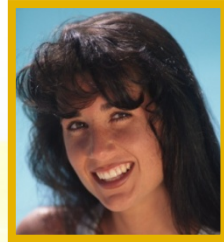
PTH

成骨細胞

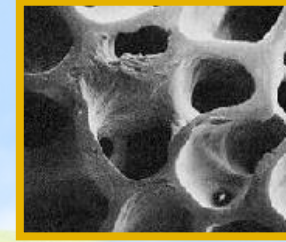
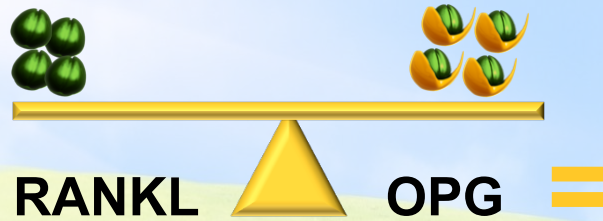
成骨細胞

活化的蝕骨細胞

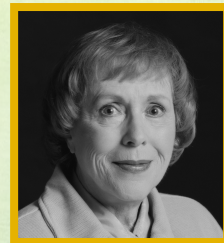
RANK Ligand/OPG 比值越大骨質流失越快



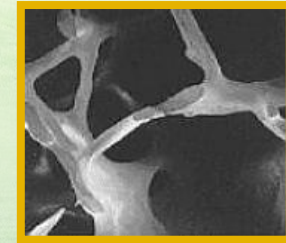
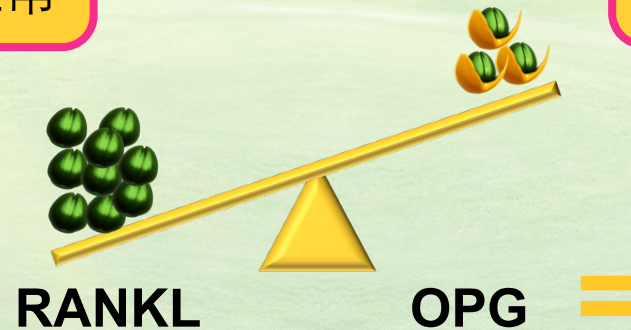
健康的未停經女性，
女性賀爾蒙分泌量正常



健康的骨骼

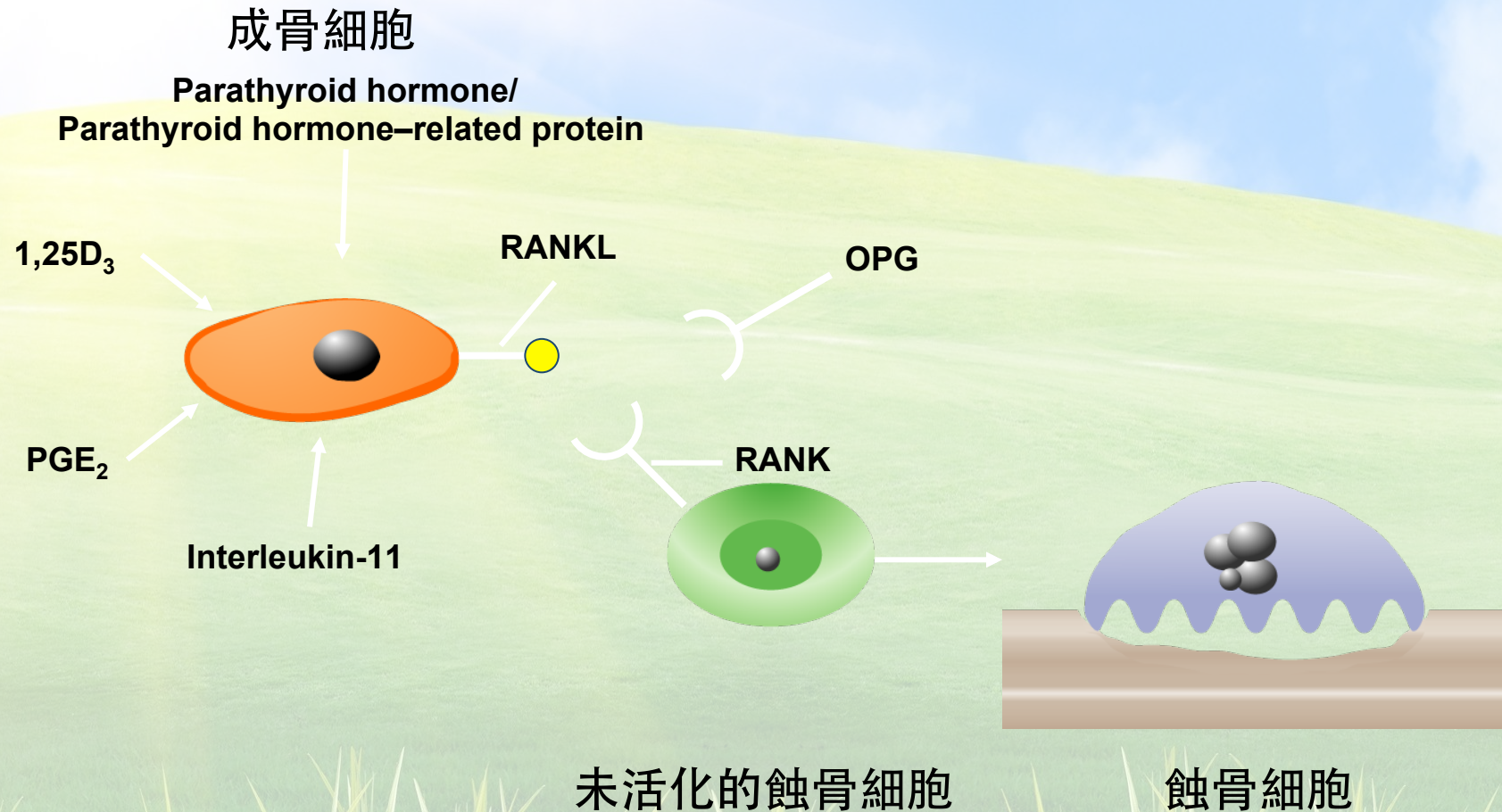


更年期婦女，女性
賀爾蒙分泌量低下

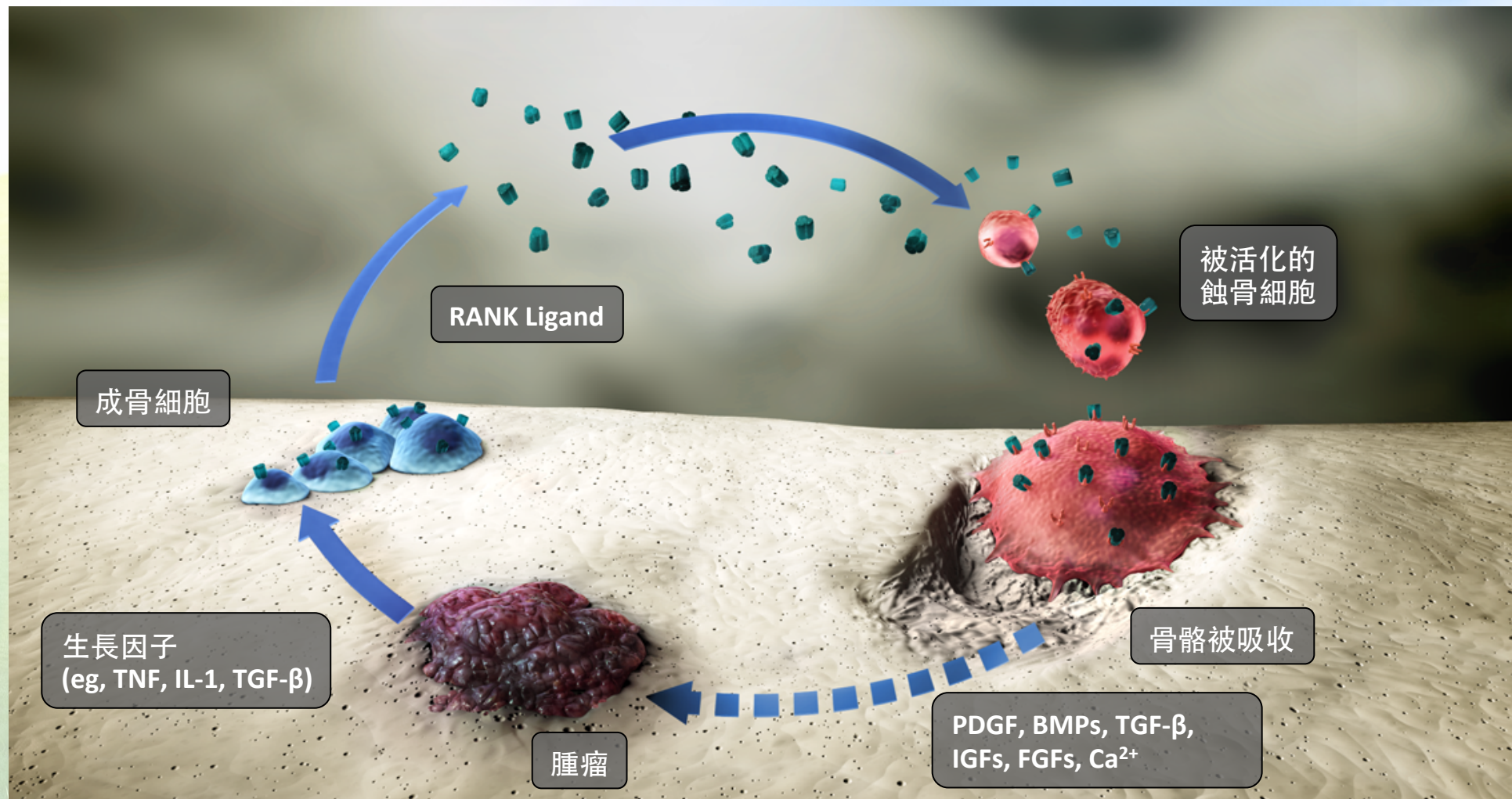


骨密度流失增加，
引起骨質疏鬆症

Receptor Activator of Nuclear Factor κ B Ligand (RANKL) and Osteoprotegerin (OPG)

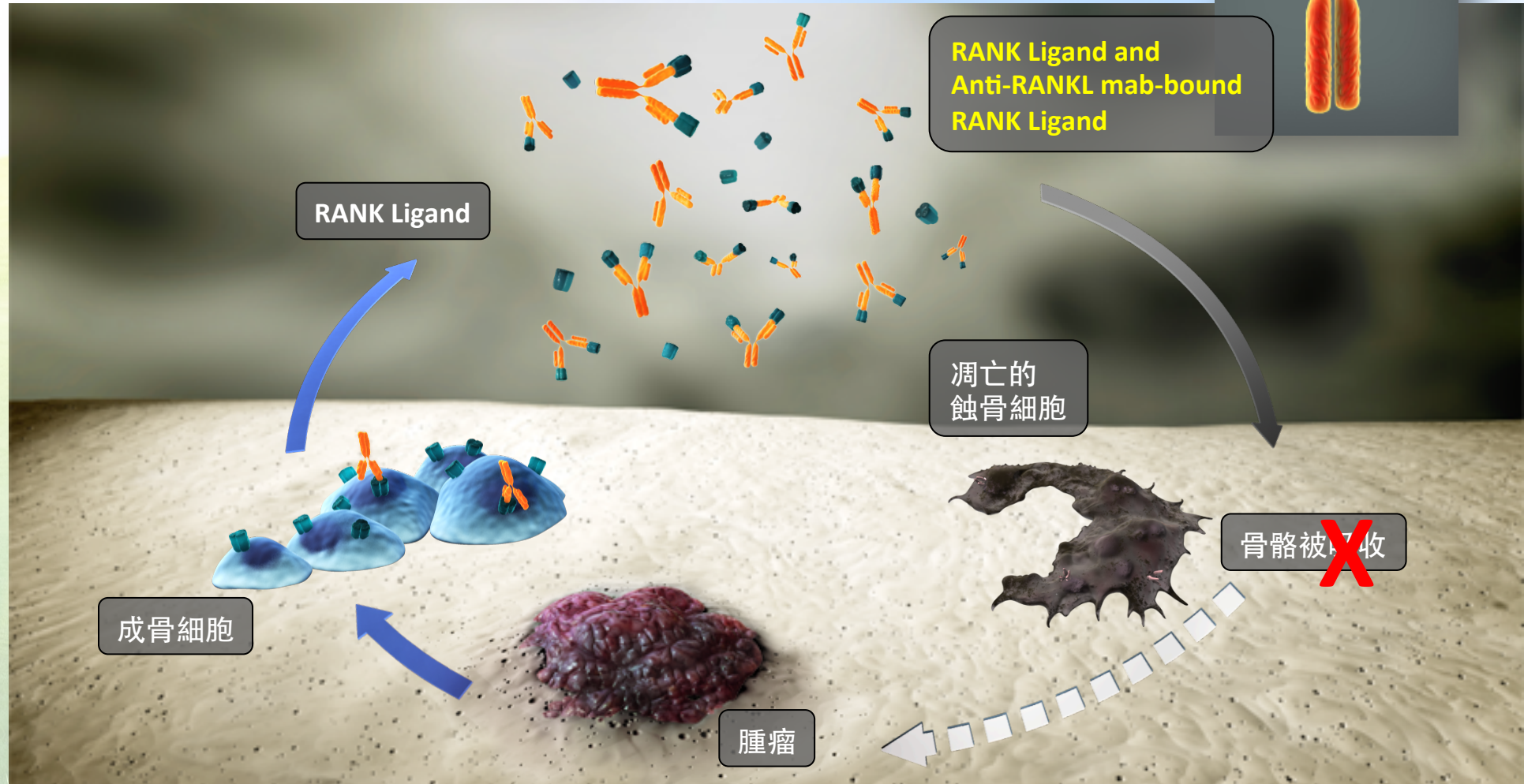


RANK Ligand是骨骼破壞惡性循環的關鍵



Adapted from: Boyle WJ, et al. *Nature*. 2003;423:337-342. 2. Roodman, GD. *N Engl J Med*. 2004;350:1655-1664.

單株抗體(Anti-RANKL)的作用機轉



治療的安全性

骨轉移治療藥物常見副作用

TABLE 4. Patient Incidence of Adverse Events

Event <i>n</i> (%)	Denosumab N = 406	Zoledronic Acid N = 395
All adverse events	393 (96.8)	377 (95.4)
Serious adverse events	268 (66.0)	288 (72.9)
Fatal adverse events	183 (45.1)	189 (47.8)
Adverse events of interest		
Hypocalcemia 低血鈣症	35 (8.6)	15 (3.8)
Osteonecrosis of the jaw 下顎骨壞死	3 (0.7)	3 (0.8)

N, number of patients who received ≥ 1 dose of active study medication.



JTO 2012

如何預防及處理低血鈣症

發生狀況	處理方式
治療前既有的低血鈣症或維他命D缺乏症	在開始骨轉移藥物治療前先進行補充
開始進行骨轉移藥物治療	每日口服補充 ≥ 500 mg 鈣 與 400 IU 維他命 D
嚴重腎功能不足(creatinine clearance < 30 mL/min) 或洗腎	經常監測血鈣濃度
治療中發生低血鈣症	增加短期鈣質補充直到恢復正常

如何預防及處理低血鈣症

定期監測血鈣濃度

- 在開始進行骨轉移藥物治療前，先矯治既有的低血鈣症。
- 藥物治療時應監測血鈣濃度，並視需要補充鈣、鎂及維生素 D。若與其他可能降低血鈣濃度的藥物併用，應更加頻繁監測血鈣濃度。
- 根據臨床試驗，腎功能不全患者的嚴重低血鈣症發生風險高於腎功能正常者。

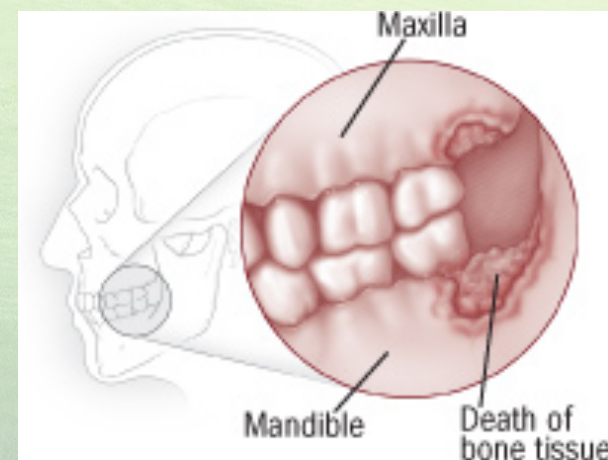


提醒患者要注意

- 應補充鈣質與維生素 D。
- 如果發生下列症狀，應盡速聯絡醫護人員：
 - ✓ 皮膚感覺異常
 - ✓ 肌肉僵硬、抽搐、痙攣或抽筋

關於下顎骨壞死 (ONJ)

- 什麼是下顎骨壞死？
 - 暴露出來的下顎骨傷口沒有癒合
 - 必須要接受手術或抗生素治療
 - 罕見的副作用: 大約佔乳癌患者接受骨轉移藥物治療的 5%
- 誰有可能發生下顎骨壞死？
 - 風險會隨治療累積而增加
 - 口腔衛生不良
 - 治療期間接受牙科治療，如
 - ✓ 拔牙
 - ✓ 接受植牙



關於下顎骨壞死 (ONJ)

- 如何預防下顎骨壞死？
 - 開始骨轉移治療前先接受牙醫評估
 - 接受預防性的牙科照護
 - 維持良好口腔衛生
- 疾病已穩定而在接受延長治療者，可考慮減低施打頻率



關於下顎骨壞死 (ONJ)

提高警覺顎骨壞死(ONJ)的症狀

- ✓ 發生ONJ的患者，其表現包括顎骨疼痛、骨髓炎、骨炎、骨骼腐蝕、牙齒或牙周感染、牙痛、齒齦潰瘍、或齒齦糜爛、牙科手術後口腔或顎骨持續疼痛或傷口癒合緩慢。
- ✓ 發生ONJ的患者79%有拔牙、口腔衛生不良或是使用牙科器材的病史。

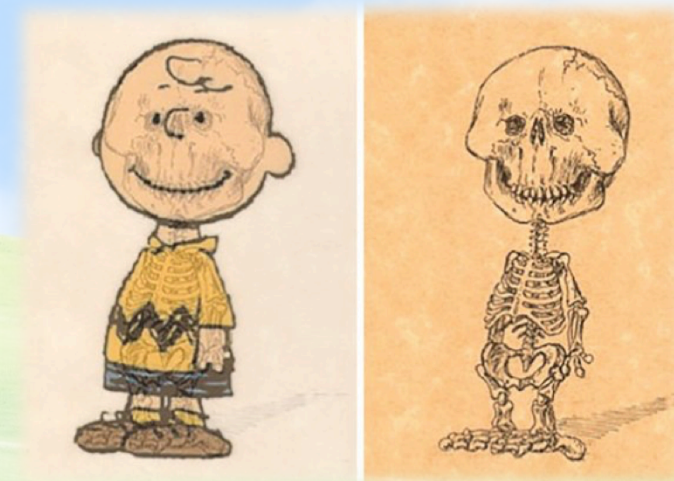


提醒患者要注意

- 務必保持良好的口腔衛生習慣，定期接受牙科照護。
- 骨轉移藥物治療期間應避免侵入性的牙科處置。
- 看牙醫時須先告訴醫師正在接受骨轉移藥物治療。
- 如果有使用骨鬆治療藥物，應先告知醫護人員
- 如果發生下列情況，應儘速聯絡醫護人員：
 - ✓ 顎骨、口腔或牙齒出現疼痛、麻木、腫脹或流出液體等現象。
 - ✓ 牙科手術後，口腔或顎骨持續感到疼痛或傷口癒合緩慢。

總 結

- 雙磷酸鹽類與單株抗體(Anti-RANKL)皆能有效
 - 預防骨骼相關事件與惡性高血鈣症
 - 解除骨轉移引起之疼痛
 - 預防骨骼疼痛發生
- 兩類藥物的區分



	雙磷酸鹽	單株抗體(Anti-RANKL)
常見副作用	類流感症狀, 發燒, 骨頭疼痛, 腎臟毒性	低血鈣症
給藥方式	靜脈點滴	皮下針劑

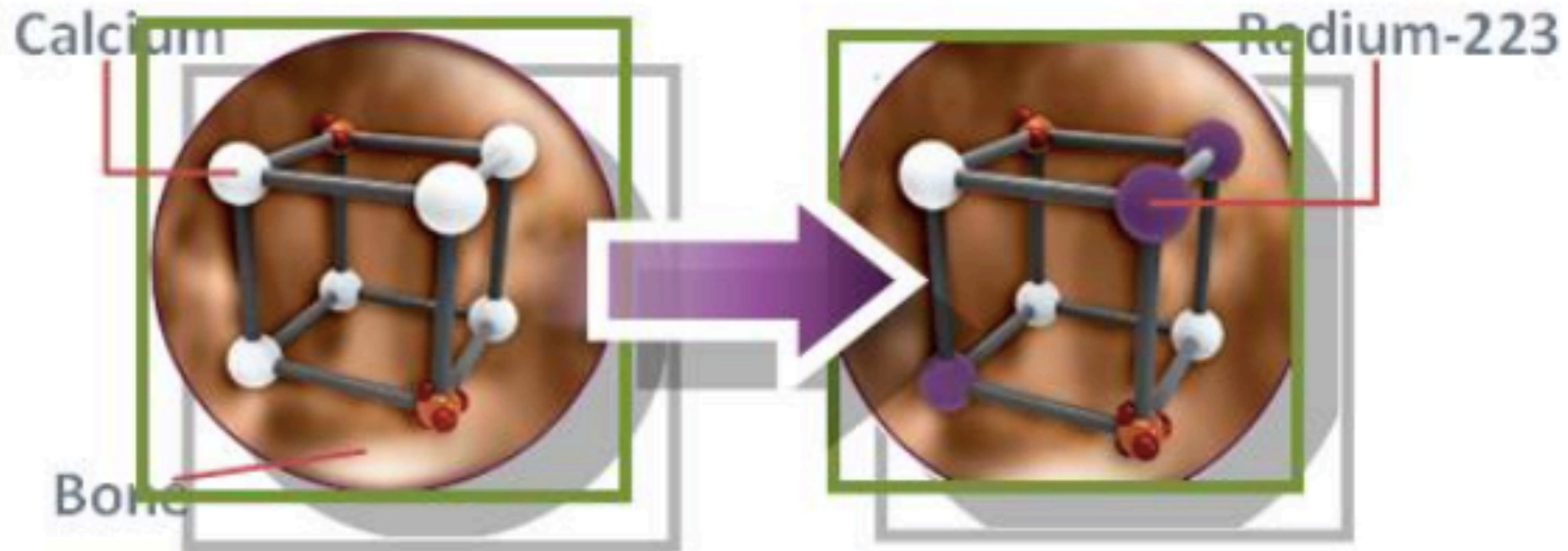
鐳223(鐳治骨)⁹



TCVGH

鐳-223的作用機轉

鐳-223發出的 α 粒子



TCVGH



鐳-223的治療療程

根據臨床試驗，鐳-223的建議療程為：

- 每4週一次於門診注射鐳-223，建議療程共6次
- 注射後可直接回家
- 注射後無須住輻射隔離病房
- 治療期間可正常社交活動如工作、旅遊等等
- 治療期間可搭大眾運輸工具



TCVGH



鐳-223治療的副作用

因鐳-223只能行進很短的距離（約50-80 μm 相當於2-10細胞），對正常細胞影響相對小，造成嚴重骨髓抑制的風險也較低。

在接受鐳-223者中最常見的副作用為：

- 腹瀉
- 噁心
- 嘔吐
- 四肢水腫
- 血球減少



TCVGH



Xofigo is indicated in patients with castration-resistant prostate cancer, symptomatic bone metastases and no known visceral metastatic disease.

- ✓ FDA approval is obtained in May 2013
- ✓ TFDA approval is obtained in 25th Jun 2015
- ✓ NHIA Reimbursement will be approved

4. 臨床特性

4.1 治療適應症

本品用於治療去勢抗性攝護腺癌(castration-resistant prostate cancer)病患，其合併有症狀的骨轉移且尚未有臟器轉移者。

4.2 劑量與給藥方式

Xofigo應於合格醫師為病患評估後，由處理放射性藥物的合格人員在指定的臨床場所(請參閱第6.6節)進行給藥。

劑量

Xofigo的劑量療程為每公斤體重給予55 kBq的放射活性，每隔4週給予，共6劑注射。

尚未針對注射Xofigo超過6劑的安全性與療效進行研究。

計算給藥體積的詳細說明請參閱第8節。

治療去勢抗性攝護腺癌(castration-resistant prostate cancer)病患，其合併有症狀的骨轉移且尚未有臟器轉移者等，且病患需符合下列三項條件：

1. 患者須合併有症狀之骨轉移且骨轉移 $\geq$ 2處
2. 每位患者最高使用六個療程
3. 須經事前審查核准後使用，申請時需檢附：
 - (1) 用藥紀錄(證明為有症狀的骨轉移、需常規使用止痛藥物)
 - (2) 三個月內影像報告證明骨轉移 $\geq$ 2處
 - (3) 三個月內影像報告證明無臟器轉移

4. 不得合併使用abiraterone、enzalutamide及其他治療因惡性腫瘤伴隨骨骼事件之藥品，如denosumab、bisphosphonates等。

PP-XOF-TW-0009-1 Approval Date 02.2019





臺中榮民總醫院

Taichung Veterans General Hospital



中榮官網



中榮FB

感謝聆聽

免費
參加



2019攝護腺癌病友會

護

～你安心

