

台灣肺癌骨轉移治療現況

李日翔¹、吳采玲^{2,3}、王悅心^{2,3}

¹ 國立臺灣大學醫學院附設醫院腫瘤醫學部化學治療科, 台北, 台灣

² 國立臺灣大學藥學院臨床藥學研究所, 台北, 台灣

³ 生物醫學編輯部, 台北, 台灣

壹、前言

根據衛生福利部 104 年國人死因統計結果，肺癌為十大癌症死亡率之首，但隨著近十年標靶治療以及免疫療法的進步，肺癌死亡率呈現下降趨勢，在晚期肺癌的病人平均餘命則延長為約兩年，也增加臨床上觀察到晚期肺癌病人骨轉移的案例，而骨骼轉移對於癌症病人存活率的影響目前仍是爭議，乳癌的研究顯示骨轉移的病人，其餘命相較於沒有骨轉移的病人短¹，但在晚期非小細胞肺癌的研究，骨轉移與否並不影響其餘命²，然而，不可否認其卻會嚴重影響病人的生活品質以及造成經濟負擔，故加深了此議題的重要性。

貳、肺癌骨轉移於台灣的現況

在台灣約有四成肺癌病人在初診斷時已有骨轉移，其比例與是否具有表皮生長因子受體 (Epidermal growth factor receptor, EGFR) 基因突變無關³，不過會隨著病程惡化而增加骨轉移的比例，常見的轉移部位為脊椎

(50.0%)、肋骨 (27.1%)、髖骨 (10.0%)、薦骨 (7.1%)，其他較少見的部位分別為股骨、頭蓋骨、肱骨、肩胛骨以及胸骨²。一旦病人發生骨轉移，則有相當高的比例會併發「骨骼相關事件 (Skeletal-related events, SRE)」，在一項前瞻性的日本研究中統計，肺癌病人在骨轉移後發生 SRE 的中位數時間約為 9.5 個月⁴。

SRE 一詞是源自臨床試驗中複合終點 (composite endpoints) 之總稱，包含以下四項骨骼事件：1. 骨骼放射治療 (Radiation to the bone events)、2. 骨骼手術 (Surgery to the bone events)、3. 病理性骨折 (Pathologic fracture) 以及 4. 脊椎壓迫 (Spinal cord compression)，非小細胞肺癌病人則以發生「接受骨頭放射線治療」最為常見，佔所有骨骼相關事件的七至八成⁵。在四項骨骼事件中，進行放療或手術目的皆是為預防病人最終併發病理性骨折以及脊椎壓迫，也因為各骨骼事件是存在一定關聯性，故對於試驗結果的判讀與應用也須格外謹慎。

通訊作者：李日翔 醫師
電話：886-2-2312-3456
傳真：886-2-2371-1174
地址：100 台北市中山南路 7 號
E-mail：leejihhsiang@ntu.edu.tw

參、骨轉移的治療選擇

目前臨床上骨轉移的治療選擇，可大致分為雙磷酸鹽類與 RANKL 抑制劑，其各別比較已整理於「表格一」。雙磷酸鹽類為最早通過食藥署核可用於治療骨轉移的藥物，其中 Pamidronate (Aredia[®]，雷狄亞) 為最早研發的含氮雙磷酸鹽藥物，而 Zoledronic acid (Zometa[®]，卓骨祉) 則為新一代的含氮雙磷酸藥物，是目前已知最強的蝕骨細胞骨質再吸收作用的抑制劑，兩者皆可預防惡性腫瘤之骨轉移後 SRE 的發生。Denosumab (Xgeva[®]，癌骨瓦) 則為一單株抗體，會與 RANKL 結合以

抑制蝕骨細胞，在三項跨國、隨機、雙盲大型臨床試驗，已證實在轉移性乳癌、轉移性去勢抗性前列腺癌 (CRPC, Castration-resistant prostate cancer) 以及轉移性實質腫瘤 (其中非小細胞肺癌約佔四成)，Denosumab 在主要終點意即首度發生 SRE 之時間是不劣於活性對照組 Zoledronic acid⁶⁻⁸，又若合併此三項臨床試驗在主要終點做次分析，可發現 Denosumab 主要的優勢在於能降低「接受骨頭放射線治療，HR 0.76 (95% CI 0.68-0.86)」以及「病理性骨折，HR 0.86 (95% CI 0.76-0.97)」此兩個骨骼事件，並在較優性的統計檢定，總合三項試驗結果是有達到顯著差異⁹。

Denosumab 的上市為骨轉移治療提供另一新的選擇，由於目前對於 SRE 的發生沒有準確的預測因子，可分別考量價格、骨轉移部位以及年齡為病患選擇適合的藥物。在價格的部分，Denosumab 雖然在美國的藥品價格相較於台灣高出許多，但仍是具有成本效益⁵，在台灣，目前僅 Denosumab 有給付於肺癌骨轉移的患者，若要使用 Zoledronic acid，病患是需要自費的；另外需要考量的是病患骨轉移的部位，各部位的轉移頻率已在第二部分提及，前三常見部位分別為脊椎、肋骨與髌骨，而脊椎的轉移最需進行積極的治療，以避免對脊椎神經產生壓迫；最後，需注意的是病患的年紀亦會影響其餘命、腎功能以及藥物偏好。綜合以上的考量，Denosumab 早期給與蝕骨性骨轉移的肺癌患者，是合適的選擇。

cell lung cancer, SCLC) 最易發生惡性高血鈣。

Denosumab 為 RANKL 抑制劑，故可抑制此惡性循環，不過目前在台灣仍屬於非適應症用藥 (Off-label use)，Denosumab 其小型試驗是收納惡性高血鈣 Grade 3 以上之病患，基礎校正後鈣濃度值之中位數為 13.6 mg/dL，並分別在第 1、8、15 以及 29 天投藥，爾後則是延長給藥頻率至每四周一次，約在給藥後第十天可觀察到明顯的降鈣效果，約有八成的患者，其校正後鈣濃度小於等於 11.5 mg/dL，其中約有 67% 的病患達到完全反應，藥效效果持續的中位數達 26 天¹⁰。

表格一、臨床上常用於肺癌骨轉移治療藥物

	Pamidronate (Aredia [®] , 雷狄亞)	Zoledronic acid (Zometa [®] , 卓骨祉)	Denosumab (Xgeva [®] , 癌骨瓦)
作用機轉	屬於雙磷酸鹽類，可抑制蝕骨細胞之再吸收作用。	屬於雙磷酸鹽類，可抑制蝕骨細胞之再吸收作用。	與 RANKL 結合之單株抗體，使得蝕骨細胞之形成、功能與存活受到抑制。
成分含量	15 mg/vial (60、90 mg/vial 藥證已註銷)	4 mg/vial	120 mg/vial
適應症	1. 惡性腫瘤之骨轉移 2. 惡性腫瘤之高血鈣症。	1. 惡性腫瘤之骨轉移。 2. 惡性腫瘤之高血鈣症。	固體腫瘤之骨轉移。並不適用於預防多發性骨髓瘤患者之 SRE。
骨轉移之建議劑量	90 mg IV Q3W*-Q4W (* 可與標準癌症療程併用。)	4 mg IV Q3W*-Q4W (* 可與標準癌症療程併用。)	120 mg SC Q4W
健保給付規定	骨轉移 1. 惡性腫瘤之蝕骨性骨轉移病患，在使用嗎啡、可待因等止痛劑後仍不易控制者 2. 多發性骨髓瘤、乳癌以及前列腺癌併有蝕骨性骨轉移之病患。 高血鈣 血清鈣濃度超過 2.75mmol/L (11.0mg/dL) 或游離鈣大於 5.6mg/dL 者。	骨轉移 多發性骨髓瘤、乳癌以及前列腺癌併有蝕骨性骨轉移之病患。 高血鈣 血清鈣濃度超過 2.75mmol/L (11.0mg/dL) 或游離鈣大於 5.6mg/dL 者。	骨轉移 乳癌、前列腺癌以及肺癌併有蝕骨性骨轉移之病患。

肆、惡性腫瘤引起之高血鈣症治療

腫瘤引起之惡性高血鈣症 (Hypercalcemia of malignancy, HCM) 是一種腫瘤急症。主要的症狀從輕微到嚴重會以噁心嘔吐、腎衰竭、胰臟炎、或甚至昏迷等表現，而造成惡性高血鈣的機轉為腫瘤細胞會分泌 PTHrP (Parathyroid hormone-related protein)，此激素會使得成骨細胞不斷的釋放 RANKL，又 RANKL 會刺激在蝕骨細胞上的 RANK，使得蝕骨細胞活化而溶解骨頭中的磷酸鈣及鈣離子，並對腎臟在鈣離子的排泄造成負擔。在不同的肺癌類型中，以鱗狀細胞癌 (Squamous-cell carcinoma, SCC) 以及小細胞肺癌 (Small

由於藥物動力學性質以及作用機轉的不同，使得 Denosumab 相較於雙磷酸其藥效產生所需的時間較長，且對於多數難治型或合併腎功能不良的惡性高血鈣病患都有反應，可提供臨床上治療惡性高血鈣的另一個選擇，然而有關 Denosumab 最佳的使用時機，目前仍未有定論，期待未來能有更多的研究能作為參考。

伍、問題與討論

1. Denosumab 對於已發生 SRE 的病人，其對於骨頭癒合的效果？

A：雖然 Denosumab 在老鼠實驗中，會延後骨骼復原時的移除軟骨以及骨痂再塑形，但並不會影響骨骼的機械完整性或是骨折的復原，目前於人體的效果未知，仍需要更多的研究去證實這樣的假說，實務上仍要以處理腫瘤的治

療為主。

2. Denosumab 造成的低血鈣是否會限制其使用？

A：骨轉移病人使用 Denosumab 後造成的低血鈣通常會是沒有症狀的，偶有個案會有立即性的危險，使用前後，宜多注意血鈣濃度的變化，對於心臟不佳的病患可定期追蹤其心電圖。

引用文獻

1. Coleman RE. Clinical Features of Metastatic Bone Disease and Risk of Skeletal Morbidity. *Clinical Cancer Research* 2006; 12: 6243s-6249s.
2. Tsuya A, Kurata T, Tamura K, Fukuoka M. Skeletal metastases in non-small cell lung cancer: A retrospective study. *Lung Cancer* 2007; 57: 229-232.
3. Chen Y-M, Lai C-H, Rau K-M et al. Advanced non-Small cell lung cancer patients at the extremes of age in the era of epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors. *Lung Cancer* 2016; 98: 99-105.
4. Katakami N, Kunikane H, Takeda K et al. Prospective Study on the Incidence of Bone Metastasis (BM) and Skeletal-Related Events (SREs) in Patients (pts) with Stage IIIB and IV Lung Cancer—CSP-HOR 13. *Journal of Thoracic Oncology* 2014; 9: 231-238.
5. Stopeck A, Rader M, Henry D et al. Cost-effectiveness of denosumab vs zoledronic acid for prevention of skeletal-related events in patients with solid tumors and bone metastases in the United States. *Journal of Medical Economics* 2012; 15: 712-723.
6. Fizazi K, Carducci M, Smith M et al. Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind study. *Lancet* 2011; 377: 813-822.
7. Stopeck AT, Lipton A, Body J-J et al. Denosumab Compared With Zoledronic Acid for the Treatment of Bone Metastases in Patients With Advanced Breast Cancer: A Randomized, Double-Blind Study. *Journal of Clinical Oncology* 2010; 28: 5132-5139.
8. Henry DH, Costa L, Goldwasser F et al. Randomized, Double-Blind Study of Denosumab Versus Zoledronic Acid in the Treatment of Bone Metastases in Patients With Advanced Cancer (Excluding Breast and Prostate Cancer) or Multiple Myeloma. *Journal of Clinical Oncology* 2011; 29: 1125-1132.
9. Lipton A, Fizazi K, Stopeck AT et al. Superiority of denosumab to zoledronic acid for prevention of skeletal-related events: A combined analysis of 3 pivotal, randomised, phase 3 trials. *European Journal of Cancer* 2012; 48: 3082-3092.
10. Mimi I, Hu IG, Sophie Leboulleux, Karl Insogna, Rasim Gucalp, Waldemar Misiorowski, Bennett Yu, Wendy Ying and Rajul K. Jain. Denosumab for Patients With Persistent or Relapsed Hypercalcemia of Malignancy Despite Recent Bisphosphonate Treatment. *Journal of the National Cancer Institute* 2013; 105: 1417-1420