

中華民國九十九年十月一日出刊

第三十一期

國泰藥訊

發行人：黃清水 總編輯：黃婉翠 主編：吳淑英/林惜燕

中華民國八十一年七月一日創刊

本期要目

1. 標靶治療應用於晚期非小細胞肺癌 p.1~14
2. 骨質疏鬆的新治療選擇 p.15~26

標靶治療應用於晚期非小細胞肺癌

化療組 陳盈穎藥師

前言

根據衛生署統計資料，肺癌是近幾年國人十大癌症死亡排行的第一名，¹可區分為小細胞肺癌（small cell lung cancer, SCLC）和非小細胞肺癌（non-small cell lung cancer, NSCLC）。在台灣，NSCLC 約佔所有肺癌的 85%，依其組織型態又可區分出腺癌、鱗狀細胞癌、大細胞癌等，其中以腺癌佔多數，也是不吸菸族群中最常見的類型。

依據美國聯合癌症委員會（American Joint Committee on Cancer, AJCC）所公佈第七版 TNM 肺癌分期，將 NSCLC 分為一至四期（表 1）。早期 NSCLC（AJCC 分期 I-III A）是屬於可切除的腫瘤，手術為主要治療方式，且術後還必須視病情給予輔助性化學治療，以提高治癒率；而晚期 NSCLC（AJCC 分期 IIIB 及 IV），外科切除不再成為治療選項，轉而改採化療、標靶治療和放射線治療等。臨床上，約 70% 的病人在初次確診時就已呈局部擴散或發生遠端轉移，預後不佳，五年存活率極低，平均存活時間僅 6 至 8 個月。²

目前，針對晚期 NSCLC 的治療尚無標準模式！原則上，第一線的治療建議是使用含鉑類的細胞毒藥品

（如：cisplatin 或 carboplatin），再加上另一類抗癌藥物（如：paclitaxel、gemcitabine 或 vinorelbine），此包括兩種藥品（platinum-doublet）的化學藥物治療，是適合體力與活動力較佳的病人（即 ECOG 評分介於 0-1；ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group），給予 4 至 6 個療程的治療。而當第一線化療無效或復發時，則可改採第二線化療（如：pemetrexed 或 docetaxel）或選用標靶治療（如：gefitinib、erlotinib）（表 2）。^{3,4}

標靶治療藥物

針對 NSCLC 的標靶治療藥物，現共有 3 類，即上皮細胞生長因子接收器-酪胺酸酶抑制劑（epidermal growth factor receptor - tyrosine kinase inhibitor, 簡稱 EGFR-TKI）、EGFR 的單株抗體（monoclonal antibodies targeting EGFR），以及抗血管內皮生長因子單株抗體（monoclonal antibodies targeting angiogenesis by binding vascular endothelial growth factor）。其中僅 EGFR-TKI，包括 gefitinib、erlotinib，有取得衛生署核准用於 NSCLC 的適應症（附錄 1）；至於 EGFR 的單株抗體與抗血管內皮生長因子單株抗體，則是美國臨床腫瘤學會的建議，可分別與化療併用在晚期 NSCLC 的治療。^{4,5}

上皮細胞生長因子接收器-酪胺酸酶抑制劑 (epidermal growth factor receptor - tyrosine kinase inhibitor, EGFR-TKI)

EGFR 是一種蛋白質，位於上皮細胞的細胞膜表面，常見於固態腫瘤，在 NSCLC 中約有 40~80% 的表現量。EGFR 可將會促使腫瘤細胞生長、繁殖、及抗凋亡的訊號，由細胞外傳遞到細胞內，結果加速了腫瘤細胞的增殖或成熟、血管新生、對化療及放射治療產生抗藥性，及轉移等。EGFR-TKI 正是和 adenosine triphosphate 競爭位於 EGFR 上的 tyrosine kinase 鍵結位置，藉以阻斷腫瘤細胞的訊息傳遞 (圖 1)。EGFR-TKI 類藥物現有兩種：gefitinib 和 erlotinib。⁶

Gefitinib 是第一個被用於 NSCLC 的標靶治療藥物，在過去幾年中，gefitinib 以兩個 phase II study (IDEAL 1, IDEAL 2; Iressa Dose Evaluation in Advanced Lung Cancer, IDEAL)，在美國取得快速核准上市。IDEAL 1 及 IDEAL 2 的研究結果，病人平均存活時間分別為 7.6 個月及 6.5 個月，一年存活率超過 25%，比起不適合接受化療者的平均存活時間長；又比較 gefitinib 500 mg/day 與 250 mg/day 的療效，病人的反應率並未因劑量調高而相對提升，反倒是 500 mg/day 組的副作用發生率增多了 (Evidence level: 2b; 證據等級係依據 Oxford Centre for Evidence-based Medicine - Levels of Evidence, March 2009, 附錄 2)。另外，IDEAL 1 還發現日本人的反應率較白種人佳 (27.5% vs. 10.4%, $p=0.0023$)。^{7,8}

但接著往下的 phase III study — Iressa Survival Evaluation in Lung Cancer (簡稱 ISEL)，則未能顯著改善病人的存活期。這個隨機、與安慰劑比較、多家醫學中心共同進行的研究，總共收集 1692 名曾接受過第一線或第二線治療的病人，分別給予 gefitinib 250 mg/day 或安慰劑。結果給予 gefitinib 的病人存活期為 5.6 個月，安慰劑是 5.1 個月，兩者間沒有統計學差異 ($p=0.087$)。不過，次族群分析發現，在未抽煙者中，兩組存活期為 8.9 個月 vs. 6.1 個月 ($p=0.012$)；而在亞洲人，兩組存活期為 9.5 個月 vs. 5.5 個月 ($p=0.01$)。因而推論針對從未抽煙者和亞洲人，給予 gefitinib 似乎是有益於延長病人的存活時間 (Evidence level: 1b)。⁹ 依據上述的發現，亞洲國家因而較傾向使用 gefitinib；而美國食品藥物管理局則重新規定，只有一開始服用 gefitinib 有效的病人才可繼續使用，至於之前用過 gefitinib 但無效的病人，則不應再服用該藥。

由於先前的研究發現，即未抽煙、亞洲人對於 EGFR TKI 會有較佳的臨床反應，於是有了針對東方人、比較 gefitinib 與化療差異的研究 — Iressa Pan-Asia study (簡稱 IPASS)。此研究主要在亞洲九個國家進行，共收納 1217 位晚期 NSCLC 病人，納入條件為先前未接受過化療、腺癌、未吸煙或輕度吸煙的亞洲人，分別投予 gefitinib (250 mg/day) 或 carboplatin (AUC 5 或 6)/ paclitaxel (200 mg/m²) 每三週一次，做為第一線治療，並檢測病人的 EGFR 有無突變。就整體結果而言，比較一年無疾病惡化率，

gefitinib 組優於化療組，為 24.9% vs. 6.7% ($p < 0.001$)；在不良事件方面，若依據美國國家癌症學會所公佈之毒性參考準則 (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, NCI-CTCAE)，嚴重程度大於第 3 級以上的發生率，gefitinib 組低於化療組，為 28.7% vs. 61% ($p < 0.001$)，而因副作用不能繼續療程的比率，gefitinib 組也比較低，為 6.9% vs. 13.6%。此外，若依 EGFR 是否突變來看無疾病進展存活期 (progression-free survival, PFS)，則有 EGFR 突變的病人，gefitinib vs. 化療是 9.5 vs. 6.3 個月 ($p < 0.001$)；而對於 EGFR 野型 (未突變) 的病人，gefitinib vs. 化療是 1.5 vs. 5.5 個月 ($p < 0.001$)，結果完全相反 (Evidence level: 1b)！該作者遂建議，針對 EGFR 突變型之第一線治療可以 gefitinib 為主，而 EGFR 野型則可選擇化學治療。EGFR 突變，被視為是使用 EGFR-TKI 治療 NSCLC 最重要的預後因子之一，故 NSCLC 病人選用 gefitinib 治療前，應先檢測 EGFR 有無突變。¹⁰

還有一個在日本進行，也是比較 gefitinib 與化療的臨床試驗，共納入 230 位第 IV 期 NSCLC 且有 EGFR 突變、先前沒有接受過化療的病人，分別給予 gefitinib (250 mg/day) 或 carboplatin (AUC 6) / paclitaxel (200 mg/m²) 每三週一次。結果分析，gefitinib 組 vs. 接受化療組，在 PFS 方面為 10.8 個月 vs. 5.4 個月 ($p < 0.001$)，反應率為 73.7% vs. 30.7% ($p < 0.001$, NNT= 3)，整體存活期為 30.5 個月 vs. 23.6 個月 ($p = 0.31$)。與 gefitinib 相關的副作用，主要為皮疹 (71.1%)、肝指數上

升 (55.3%)；化療組的副作用則為血液毒性 (白血球減少佔 77%，貧血 64.6%)，神經毒性 (54.9%)。達到 NCI-CTCAE 第 3 級和第 4 級的不良反應，gefitinib vs. 化療為 41.2% vs. 71.7% ($p < 0.001$)。所以，相對於傳統化學治療，針對 EGFR 突變的病人，選擇以 gefitinib 作為第一線治療，較有利於延長 PFS (Evidence level: 1b)。¹¹ 除此之外，相繼發表的回溯性研究，也歸納出亞洲人、女性、腺癌、ECOG 0-1，及未抽菸族群，不論是第一線或第二線使用 gefitinib，相較於其他族群，都有較佳的反應率、PFS 和存活期。不過很湊巧地，研究者事後又發現這群人 (亞洲人、女性、腺癌、未抽菸)，在 EGFR 的突變率也是較高的。

與 ISEL 試驗的同時，另一個 EGFR-TKI 藥物—erlotinib，也在進行 phase III 研究即 BR21。BR21 是個多中心、隨機、雙盲、與安慰劑相比的臨床試驗，共納入 731 位先前至少接受過一次化學治療的晚期 NSCLC 病人，將其分為 erlotinib 組及安慰劑組。就療效方面來看，接受 erlotinib 的治療 vs. 安慰劑，反應率為 8.9% vs. < 1% ($p < 0.001$, NNT= 13)，存活期為 6.7 個月 vs. 4.7 個月 ($p < 0.001$)，一年存活率 31% vs. 22% ($p < 0.001$, NNT= 11)；至於因副作用而停止治療者，分別為 5% vs. 2% ($p = 0.02$, NNH= 33) (Evidence level: 1b)。¹² 因此，美國食品藥物管理局核准 erlotinib 做為第二線或第二線以後的 NSCLC 治療，而其他歐美國家亦相繼以 erlotinib 取代 gefitinib 於非小細胞肺癌的治療。

近來還有一個全球性、多中心、隨機、phase III 臨床試驗—Sequential Tarceva in Unresectable NSCLC

(SATURN trial)，是納入完成第一線 platinum-doublet 化療 4 個 cycle 後的病情穩定者，隨機分派為兩組，分別投予 erlotinib 150 mg/day 或安慰劑進行維持治療，直到疾病惡化或產生不可耐受的副作用。分析試驗結果，就療效方面，若以 6 個月的 PFS 來看，erlotinib 組為 25% (95% CI 21%-29%) vs. 安慰劑組為 15% (95% CI 12%-19%)；再比較最佳腫瘤反應率，即完全反應 (complete responses, CR) 及部份反應 (partial response, PR) 的機率，erlotinib 組為 11.9%，安慰劑組為 5.4%， $p=0.0006$ 。而在副作用方面，以嚴重度達 NCI-CTCAE 3 級以上而言，erlotinib 組相對於安慰劑組，皮疹多了 9%，腹瀉則僅多 2%。於是作者建議，為有效延長病人的無疾病進展期，在第一線 platinum-doublet 化療 4 個 cycle 後，可使用 erlotinib 做為維持治療 (Evidence level: 1b)。¹³ 而美國國家癌症資訊網 (National Comprehensive Cancer Network, NCCN) 的治療指引也已有建議，晚期 NSCLC 病人在完成 4-6 個 cycle 的第一線化療後，可以 erlotinib 150 mg/day 繼續維持治療。此外，關於 erlotinib 做為 EGFR 突變者第一線治療的臨床試驗則正進行中！

至於將 EGFR-TKI 與化療合併，就 NSCLC 的治療是否還有可能擦出不同的火花？在 gefitinib 和化療併用的兩個隨機試驗 (INTACT 1、INTACT 2；Iressa NSCLC Trial Assessing Combination Treatment, INTACT)，

皆顯示此舉無法提升反應率、PFS 與整體存活率 (Evidence level: 1b)。^{14,15}

另一方面，erlotinib 合併化療 carboplatin / paclitaxel 的隨機臨床試驗 (Tarceva responses in conjunction with paclitaxel and carboplatin, TRIBUTE)¹⁶，或與 cisplatin/ gemcitabine 合併使用 (the Tarceva lung cancer investigation trial, TALENT)¹⁷，結果都與 gefitinib 一樣，erlotinib 也無法加強第一線化療的效果 (Evidence level: 1b)。

建議劑量與用法

Gefitinib 建議劑量為口服 250 mg/day，可空腹或與食物併用，且不需依體重、肝腎功能來調整劑量。治療期間，若因藥物引起之腹瀉或皮膚不良反應而難以耐受時，可藉著短期中斷治療 (直到 14 日) 來解決，待症狀減輕後，再以 250 mg/day 重新開始。¹⁸

Erlotinib 針對 NSCLC 的建議劑量為口服 150 mg/day；雖與食物併用會增加 erlotinib 的吸收率，但為了降低 erlotinib 的副作用，廠商仍建議於飯前 1 小時或飯後 2 小時給藥。另外，erlotinib 的代謝速率在吸菸者會提高，所以應積極鼓勵病人戒菸。當難以忍受藥物引起之嚴重腹瀉或皮膚不良反應時，可考慮降低劑量或暫停給藥。通常，劑量的調降原則是依病人的耐受程度，以每次 50 mg 逐步減量。¹⁹

交互作用

Gefitinib 及 erlotinib 皆由 CYP3A4 代謝，因此，併用 CYP 3A4 inducer (如 phenytoin、carbamazepine、rifampin 等)，會降低 gefitinib 及 erlotinib 的藥物血中濃度，進而影響療效；而 CYP 3A4 inhibitor (如 ketoconazole、clarithromycin，及葡萄柚汁等) 則會增加 gefitinib 及 erlotinib 在病人血液中的濃度，使毒性反應發生率上升。另外，omeprazole 或 ranitidine、cimetidine、famotidine 等，可能使胃液 pH>5 的藥物，會導致 gefitinib AUC 降低達 47% (對 erlotinib 的影響仍未知)，故目前並不建議服用 EGFR-TKI 時併服胃藥。^{18,19}

副作用

病人在開始使用 EGFR TKI 後，通常兩週內就會感覺症狀減輕，其緩解病狀之速度較傳統化療要來得快。副作用以皮疹和腹瀉最常見，其他還有皮膚龜裂、癢、脫屑、甲溝發炎、睫毛亂長或結膜炎、疲倦、噁心等，多在服藥後 7-14 天開始出現，皆為可逆性，至於間質性肺炎 (interstitial lung disease, ILD) 則較少發生。此外，erlotinib 還可能造成暫時性肝功能異常，建議定期監測相關實驗室數值如 GOT、GPT、bilirubin、alkaline phosphate 等，一旦肝功能持續變差，就必須考慮減量或停藥。

皮疹常發生在使用初期，多為可逆，停藥後症狀緩解；若皮膚組織已有損傷，必要時，可給予抗生素或短效的 corticosteroid 治療。有研究指出，EGFR inhibitor 的療效，似乎與皮膚紅疹相關，當皮疹的副作用愈嚴重，效

果也就越好。有腹瀉狀況時，可給予口服 loperamide 來緩解。但若藥物不良反應已達到 NCI-CTCAE 之常見不良事件評估標準的 3-4 級 (屬較嚴重) 時，則應衡量病狀予以降低藥物劑量或停藥，待不良反應減輕後再視情況重新使用。ILD 的發生率 <1%，此不良反應也可能是致命的因素，故接受 EGFR-TKI 治療期間，若病人被診斷出非感染性肺炎、間質性肺炎、肺臟纖維化、成人呼吸窘迫症候群等，須強烈懷疑與藥物相關，此時最好先停止用藥並評估是否為藥物引起的間質性肺部疾病。^{18,19}

EGFR 單株抗體 (monoclonal antibodies targeting EGFR, Anti-EGFR mAb)

Cetuximab 是基因重組的單株 IgG1 抗體，作用於 EGFR。NSCLC Phase III 研究—First-Line Erbitux in Lung Cancer (簡稱 FLEX)，為一多中心、隨機、雙盲、與安慰劑相比的臨床試驗，收取了 1125 名先前未接受化療的 stage IIIB 及 IV 病人。針對基因檢測 EGFR-positive 的病人，當第一線使用 cetuximab (400 mg/m² initial dose then 250 mg/m² weekly) 合併化療 cisplatin (80 mg/m² on day 1) / vinorelbine (25 mg/m² on days 1 and 8)，和標準化療相比，可以使反應率由 29% 增加至 36% (p=0.010)，存活期由 10.1 個月增加到 11.3 個月 (p=0.044)。新的療法雖在各種組織型態的 NSCLC 中都有延長存活期的效果，但也增加了一些副作用！使用 cetuximab 合併化療 vs. 標準化療，≥ 第 3 級皮疹發生率為 10% vs. <1%，≥

第 3 級腹瀉的機率为 5% vs. 2%
(Evidence level: 1b)。²⁰

在 2010 年美國 NCCN 的非小細胞肺癌臨床指導方針³，建議針對基因檢測 EGFR-positive 的病人，可第一線使用 cetuximab (每週給藥) 合併化療 (cisplatin/vinorelbine, 每三週給藥, 共施打 6 個 cycle)。在化療完成後, cetuximab 仍每週持續施打直到癌病惡化為止。不過, 國內目前尚未核准 cetuximab 用於 NSCLC 的治療。

Cetuximab 起始劑量为 400 mg/m², 建議輸注 120 分鐘; 之後, 每週劑量为 250 mg/m², 建議輸注時間 60 分鐘。輸注時可能發生的相關反應, 包括發燒、寒顫、噁心、嘔吐、頭痛、暈眩或呼吸困難等, 故每回給藥前可先給予抗組織胺類藥品來預防, 若仍無法防止輸注相關的反應, 則可降低輸注速率以減輕症狀。此外, 約 80% 的病人會出現皮膚反應, 主要是瘡瘡狀紅疹、搔癢、皮膚乾燥、多毛症或指甲病變等。²¹

抗血管內皮生長因子單株抗體
(monoclonal antibodies targeting angiogenesis by binding vascular endothelial growth factor)

Bevacizumab 為一種人類基因重組單株抗體, 主要和血管內皮細胞生長因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 結合, 進而抑制與腫瘤相關的血管新生作用。這類藥品的臨床角色在於與化療併用, 藉以提高癌症的緩解率並延長病人的生命。目前, 國內衛生署核准 bevacizumab 的適

應症, 僅轉移性大腸或直腸癌。不過, bevacizumab 用於治療晚期 NSCLC 的研究, 也有顯示當與化療併用比單用化療, 可使病人多延長半個月至兩個月的壽命。美國藥物食品管理局, 則已核准該藥用於晚期 NSCLC 的治療。

Eastern Cooperative Oncology Group trial (ECOG E4599), 共收取 878 名非鱗狀細胞之 NSCLC 病人, 隨機分成兩組, 一組是採 6 個療程的 paclitaxel/ carboplatin 的標準化學療法, 另一組則是以相同的標準化療再加上 bevacizumab。研究發現, 在 stage IIIB 及 IV 的病人, 併用標靶治療 bevacizumab 與化療確實有好處, 治療組的存活期延長至 12.3 個月, 而控制組僅 10.3 個月 (p=0.003); 又治療組病人中腫瘤縮小一半或以上者佔 35%, 而對照組僅 15% 達到此治療效果 (p<0.001, NNT=5); 至於 PFS 方面, 則兩組分別為 6.2 個月與 4.5 個月 (p<0.001)。所以, 併用 bevacizumab 與 paclitaxel/carboplatin 會比單獨只用化療者, 更有助於延長病人的生命。²² (Evidence level: 1b)

新近發表的 AVAiL 隨機分配 Phase III 研究, 共有 1043 名先前未接受治療之非鱗狀細胞晚期非小細胞肺癌病人參加。該研究是將不同劑量的 bevacizumab (分別是 7.5 mg/kg 及 15 mg/kg, 每三週一次) 併化療 gemcitabine/cisplatin, 與單獨使用化療的病人做比較。Bevacizumab 的加入實可明顯改善晚期 NSCLC 病人的 PFS, 且副作用的部分也沒有因 bevacizumab 的加入而明顯增加。進一步分析不同劑量 bevacizumab 的療效差異性, 結果

兩組達到相同的臨床效益，換言之，投予較高劑量的 bevacizumab，既未得到特別的好處，也沒有觀察到新的或非預期的不良反應。²³ (Evidence level: 1b)

美國藥物食品管理局已於 2006 年 10 月核准 bevacizumab 與 paclitaxel/ carboplatin 併用在第一線治療無法切除之局部晚期、復發或轉移之非鱗狀非小細胞肺癌。原則上，一開始為配合化療周期給藥，然而化療經 4~6 cycle 後會暫停，bevacizumab 則仍維持每三週注射一次，直到病情惡化為止。在 2007 年美國 NCCN 的 NSCLC 臨床指導方針，也建議晚期肺癌病人，凡符合體能狀態佳、非鱗狀細胞癌、無咳血及腦轉移，且沒有使用治療性抗凝血劑者，可予 bevacizumab 併 paclitaxel/carboplatin 做為標準之第一線治療。³

藥物相關的不良事件，除了噁心、嘔吐、疲倦及身體不適等，血壓升高亦為 bevacizumab 常見的副作用，此可能與劑量有關，故建議治療期間應監測血壓，且一旦出現高血壓的情形，可給予降血壓藥物治療。當發生嚴重的不良反應，如胃腸穿孔、嚴重出血（3-4 級出血）、腎病變（如 4 級尿蛋白）、高血壓危象、嚴重的動脈血管栓塞及咳血等，應立即終止治療。至於開刀病人，應於重大手術後至少 28 天或手術傷口完全癒合後再開始進行治療。²⁴

結論

有別於傳統的細胞毒藥品，標靶治療提供了 NSCLC 病人不同的治療選擇。直接作用於癌細胞的標靶治療藥物，雖少了傳統全身性化學治療對正常細胞之傷害，但也可能衍生出嚴重的副作用，如皮疹、間質性肺病、血管栓塞等，使用期間亦須小心監測藥物不良反應，以便即時調整用藥。另由藥物經濟學的層面來看，雖此類藥物可延長病人的生命，但終究有限！當選擇自費使用 erlotinib、gefitinib，其花費約 5-7 萬元/月；而合併化療使用 cetuximab、bevacizumab，每個月的費用更上看 15-20 萬元。臨床上應如何抉擇，需要醫病雙方多加思考與討論。

參考資料

1. 衛生署癌症發生率及死亡率統計資料。行政院衛生署。網址：
【http://www.doh.gov.tw/CHT2006/DM/DM2_2.aspx?now_fod_list_no=10238&class_no=440&level_no=1】
2. Goldstraw P, Crowley J, Chansky K, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for the revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (seventh) edition of the TNM Classification of malignant tumours. *J Thorac Oncol* 2007; 2(8):706-714.
3. NCCN (National Cancer Comprehensive Network) 非小細胞肺癌臨床指導方針 V.2. 2010. 網址:

- 【http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp】
4. Azzoli CG, Baker S Jr, Temin S, et al. American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline update on chemotherapy for stage IV non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27(36): 6251-6266.
 5. 陳育民, 彭瑞鵬. 使用於非小細胞肺癌的標靶治療. *中華民國癌症醫學會雜誌* 2006;22(3):1-34.
 6. Gerber DE. EGFR inhibition in the treatment of non-small cell lung cancer. *Drug Dev Res.*2008;69(6):359-372.
 7. Fukuoka M, Yano S, Giaccone G, et al. Multi-institutional randomized phase II trial of gefitinib for previously treated patients with advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21(12): 2237-2246.
 8. Kris MG, Natale RB, Herbst RS, et al. Efficacy of gefitinib, an inhibitor of the epidermal growth factor receptor tyrosine kinase, in symptomatic patients with non-small cell lung cancer: a randomized trial. *JAMA* 2003; 290(16): 2149-2158
 9. Thatcher N, Chang A, Parikh P, et al. Gefitinib plus best supportive care in previously treated patients with refractory advanced non-small-cell lung cancer: results from a randomised, placebo-controlled, multicentre study (Iressa Survival Evaluation in Lung Cancer). *Lancet* 2005; 366(9496): 1527-1537.
 10. Mok TS, Wu YL, Yang CH, et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med* 2009; 361(10):947-957.
 11. Maemondo M, Inou A, Kobayashi K, et al. Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR. *N Engl J Med* 2010; 362(25): 2380-2388.
 12. Shepherd FA, Rodrigues Pereira J, Ciuleanu T, et al. Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2005; 353(2): 123-132.
 13. Cappuzzo F, Ciuleanu T, Stelmakh L, et al. Erlotinib as maintenance treatment in advanced non-small-cell lung cancer: a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2010;11(6): 521-529.
 14. Giaccone G, Herbst RS, Manegold C, et al. Gefitinib (ZD1839) in combination with gemcitabine and cisplatin in advanced non-small-cell lung cancer: a phase III trial (INTACT 1). *J Clin Oncol* 2004; 22(5): 777-784.
 15. Herbst RS, Giaccone G, Schiller JH, et al. Gefitinib (ZD1839) in combination with paclitaxel and

- carboplatin in advanced non-small-cell lung cancer: a phase III trial (INTACT 2). *J Clin Oncol* 2004; 22(5): 785-794.
16. Herbst RS, Prager D, Hermann R, et al. TRIBUTE: A phase III trial of erlotinib hydrochloride (osi-774) combined with carboplatin and paclitaxel chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23(25): 5892-5899.
17. Gatzemeier U, Pluzanska A, Szczesna A, et al. Phase III study of erlotinib in combination with cisplatin and gemcitabine in advanced non-small-cell lung cancer: The Tarceva Lung Cancer Investigation Trial. *J Clin Oncol* 2007;25(12):1545-1552.
18. Gefitinib (Iressa) 藥品仿單
19. Erlotinib (Tarceva) 藥品仿單
20. Pirker R, Pereira JR, Szczesna A, et al. Cetuximab plus chemotherapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer (FLEX): An open-label randomised phase III trial. *Lancet* 2009; 373(9674):1525-1531.
21. Cetuximab 藥品仿單
22. Sandler A, Gray R, Perry MC, et al. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2006; 355(24):2542-2550.
23. Reck M, von Pawel J, Zatloukal P, et al. Phase III trial of cisplatin plus gemcitabine with either placebo or bevacizumab as first-line therapy for nonsquamous non-small-cell lung cancer: AVAIL. *J Clin Oncol* 2009; 27(8):1227-1234.
24. Bevacizumab 藥品仿單

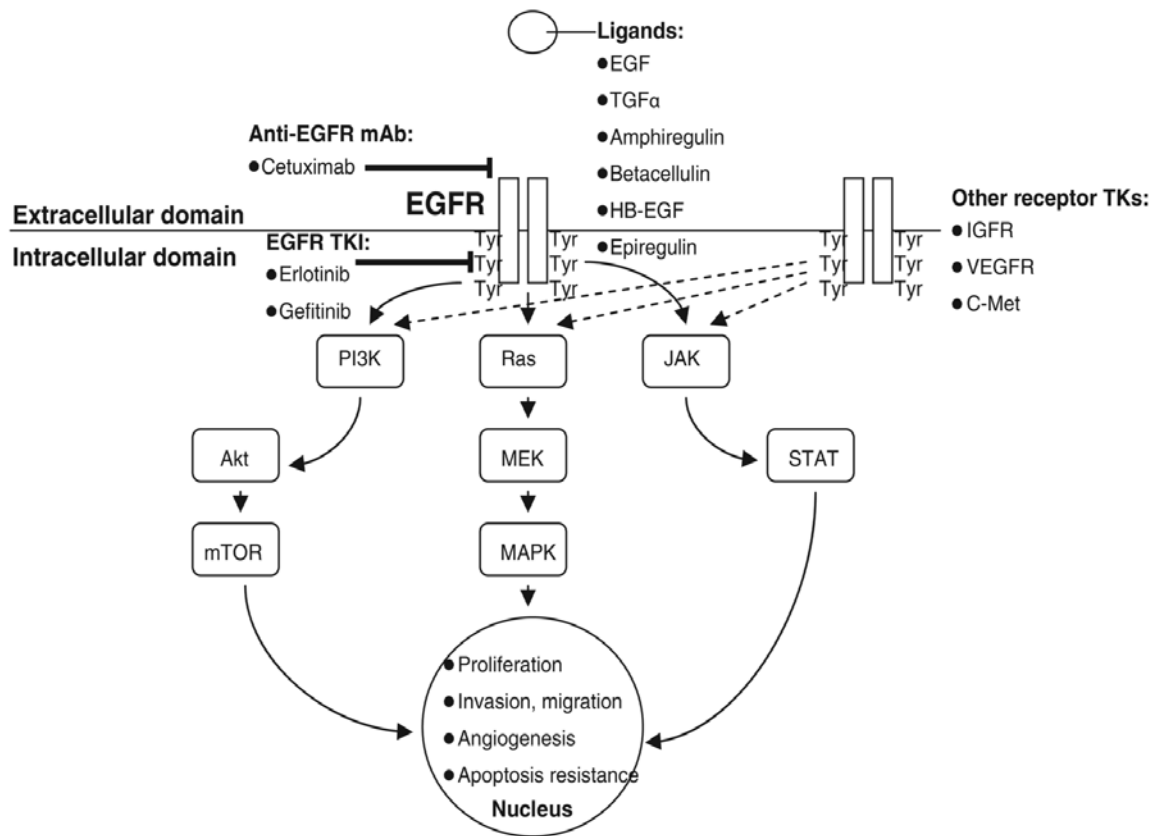


圖 1. Anti-EGFR mAb 與 EGFR-TKI 的藥理作用機轉。Anti-EGFR mAb (cetuximab) 是基因重組的單株 IgG1 抗體，直接作用於 EGFR；EGFR-TKI (gefitinib、erlotinib) 與細胞膜內的 tyrosine kinase 結合，阻斷腫瘤細胞的訊息傳導。⁶

表 1. 肺癌 TNM 分期系統 (第七版)²

TNM Stage	Primary Tumor	Regional Lymph Node	Distant Metastasis	5-year Survival(%)
Stage IA	T1a-b	N0	M0	67
Stage IB	T2a	N0	M0	57
Stage IIA	T1a-T2a	N1	M0	55
	T2b	N0	M0	
Stage IIB	T2b	N1	M0	39
	T3	N0	M0	
Stage IIIA	T1a-T3	N2	M0	23
	T3	N1	M0	
	T4	N0-N1	M0	
Stage IIIB	T4	N2	M0	3
	Any T	N3	M0	
Stage IV	Any T	Any N	M1	1

原發腫瘤 (Primary tumor, T)

T1a: 腫瘤直徑 ≤2 cm

T1b: 腫瘤直徑 >2 cm 但 ≤3 cm

T2a: 腫瘤直徑 >3 cm 但 ≤5 cm

T2b: 腫瘤直徑 >5 cm 但 ≤7 cm

T3: 腫瘤直徑 >7 cm 或具以下情形:

* 直接侵犯以下部位: 胸壁、橫膈膜、橫膈膜神經、縱膈胸膜 (mediastinal pleura)、壁層心包膜 (parietal pericardium)、主支氣管距離隆凸 (carina) 2 公分以內 (不包括 carina)。

* 整個肺部出現膨脹不全 (atelectasis) 或阻塞性肺炎 (obstructive pneumonitis)。

* 同一肺葉中有分離的腫瘤結節 (separate tumor nodules)。

T4: 任何大小的腫瘤侵犯到縱隔、心臟、大血管、氣管、喉返神經 (recurrent laryngeal nerve)、食道、椎體 (vertebral body)、隆凸、或不同側肺葉有分離的腫瘤結節。

局部淋巴結 (Regional lymph nodes, N)

N0: 無局部淋巴結轉移。

N1: 轉移到同側氣管周圍及/或同側肺門淋巴結及肺內淋巴結。

N2: 轉移到同側縱膈及/或氣管隆凸下淋巴結。

N3: 轉移到對側縱膈、對側肺門、同側或對側斜角肌、或鎖骨上淋巴結。

遠處轉移 (M)

M0: 無遠處轉移。

M1a: 在對側肺葉有分離的腫瘤結節; 惡性胸腔積液、心包積液或胸膜結節。

M1b: 遠端的轉移。

表 2. 晚期 NSCLC 化學治療的臨床指引（美國臨床腫瘤學會, 2009）⁴

A. 第一線化學治療	
建議 A1	第IV期非小細胞肺癌且 ECOG 0-1 的病人建議使用化療，而 ECOG 2 的病人可能有些也可使用化療。
建議 A2	ECOG 0-1 的病人，第一線治療建議為使用兩種化療藥物的組合。含鉑（platinum）的組合優於未含鉑的組合，因為反應率與整體存活期較佳。對含鉑類藥品有使用禁忌的病人，才選用不含鉑的組合治療。另外根據建議 A8 和 A9，考慮加入 bevacizumab 或 cetuximab 做為第一線治療。
建議 A3	對於 ECOG 2 的病人建議使用單一藥物的化學治療，因為研究未發現使用兩種化療藥物組合會優於單一化學藥物治療。
建議 A4	對於第一線化療藥物的選擇，沒有依據年齡的特定建議。
建議 A5	含鉑化療組合，鉑類藥物可以選擇 cisplatin 或 carboplatin，另一藥物則可選擇 docetaxel, gemcitabine, irinotecan, paclitaxel, pemetrexed 或 vinorelbine。Cisplatin 組合比 carboplatin 組合有較高的反應率及存活率，但 carboplatin 組合較少發生噁心、腎毒性和神經毒性等，不過，較容易引起血小板減少。
建議 A6	病情持續進展或經 4 個周期的化療仍不見反應者，應停止一線治療。兩藥併用的化療不得超過 6 個周期。病情穩定或對一線治療有反應者，證據並不支持仍一直維持該化療或開始不同的化療。
建議 A7	Erlotinib 或 gefitinib 不應併用化療做為一線治療。若有 EGFR mutations 的病人，可以考慮第一線使用 gefitinib。在未經挑選的病患，仍建議使用化療作為第一線治療。
建議 A8	根據一個大型隨機對照 phase III trial 的結果，可考慮每 3 週 bevacizumab 15 mg/kg 併用化療 carboplatin/paclitaxel，但以下病人除外：鱗狀細胞癌，腦轉移，顯著咳血，器官功能衰弱，ECOG> 1，接受抗凝血藥物治療，或嚴重的心血管疾病、無法控制的高血壓。而 bevacizumab 可以繼續使用至疾病惡化為止。
建議 A9	根據一個大型隨機對照 phase III trial 的結果，EGFR-positive 病人可以考慮第一線使用 cetuximab 加上 cisplatin/vinorelbine。而 cetuximab 可以繼續使用至疾病惡化為止。
B. 第二線化學治療	
建議 B1	於一線治療期間或之後，對疾病持續進展但體能狀況尚可者，可選擇 docetaxel, erlotinib, gefitinib, 或 pemetrexed 等做為二線治療。
建議 B2	沒有依據年齡的特定建議。
C. 第三線化學治療	
建議 C1	對於先前沒有使用過 erlotinib 或 gefitinib 且 ECOG 0-3 的病人，可以考慮使用 erlotinib。
建議 C2	對於第 3 線化學治療的選擇，目前沒有良好的建議。
D. 分子學分析（molecular analysis）	
建議 D1	常規檢測分子標記以決定治療方式之相關證據仍不足。
建議 D2	為更正確的組織分類或為研究目的，取較多的組織是被允許的。

附錄 1、EGFR TKI 之衛署適應症與健保給付規定

衛署適應症：

Gefitinib 適用於先前已接受過化學治療後，但仍局部惡化或轉移之肺腺癌病患之第二線用藥。

Erlotinib 適用於先前已接受過化學治療後，但仍局部惡化或轉移之肺腺癌病患之第二線用藥。

健保給付規定：

Gefitinib (如 Iressa):

1. 限單獨使用於

(1) 先前已使用過第一線含鉑化學治療，或 70 歲(含)以上接受過第一線化學治療，但仍局部惡化或轉移之腺性非小細胞肺癌之第二線用藥。

(2) 先前已使用過 platinum 類及 docetaxel 或 paclitaxel 化學治療後，但仍局部惡化或轉移之腺性非小細胞肺癌之第三線用藥。

2. 需經事前審查核准後使用，每三個月需再次申請。

3. 醫師每次開藥以兩週為限，每兩週應回門診追蹤一次。

4. 本藥品與 erlotinib (如 Tarceva) 不得併用。

5. 若使用本藥品治療失敗或無法忍受其副作用，不得替換使用 erlotinib。

Erlotinib (如 Tarceva)：

1. 限單獨使用於

(1) 先前已使用過第一線含鉑化學治療，或 70 歲(含)以上接受過第一線化學治療，但仍局部惡化或轉移之腺性非小細胞肺癌之第二線用藥。

(2) 先前已使用過 platinum 類及 docetaxel 或 paclitaxel 化學治療後，但仍局部惡化或轉移之非小細胞肺癌之第三線用藥。

2. 需經事前審查核准後使用，每次申請事前審查之療程以三個月為限。

3. 醫師每次開藥以兩週為限，每兩週應回門診追蹤一次。

4. 本藥品與 gefitinib (如 Iressa) 不得併用。

5. 若使用本藥品治療失敗或無法忍受其副作用，不得替換使用 gefitinib。

附錄 2、Oxford Centre for Evidence-based Medicine Levels of Evidence

Level	Therapy/Prevention, Aetiology/Harm
1a	SR (with homogeneity) of RCTs
1b	Individual RCT (with narrow Confidence Interval)
1c	All or none
2a	SR (with homogeneity) of cohort studies
2b	Individual cohort study (including low quality RCT; e.g., <80% follow-up)
2c	"Outcomes" Research; Ecological studies
3a	SR (with homogeneity) of case-control studies
3b	Individual Case-Control Study
4	Case-series (and poor quality cohort and case-control studies)
5	Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or "first principles"

骨質疏鬆的新治療選擇

住院調劑組 黃慧慈 藥師

前言

骨質疏鬆症是導因於骨頭強度變差，並進而增加骨折危險的骨骼相關性疾病，依致病原因大致可區分為『原發性』及『續發性』兩大類。

原發性的骨質疏鬆症，主要與生理的改變或老化有關，例如停經後及老年型骨質疏鬆症。介於停經前後的婦女，骨質會加速流失，這是因為雌激素的缺乏，會增強蝕骨細胞（osteoclast）的增生、分化及活性，並延長成熟蝕骨細胞的存活期，其主要影響以小樑骨（trabecular bone）為主的部位，例如脊椎骨、腕骨；老年型骨質疏鬆症，則是由於荷爾蒙、鈣質及vit. D的缺乏，結果不僅加速骨頭的代謝速率，還降低了造骨細胞的骨質生成速度，會受到波及的包含了小樑骨與皮質骨，而對病人的傷害最常見的就是髖骨骨折。至於因為疾病或藥物所導致的『續發性骨質疏鬆症』，則不受限於病人的性別或年齡，相關的疾病如甲狀腺機能亢進、第一型糖尿病、風濕性關節炎...等，而可能誘發骨質疏鬆症的藥物，如類固醇長期使用（全身性）、抗癲癇藥物、細胞毒藥品、cyclosporine、長期 proton pump inhibitor治療...等。¹

骨密度（bone mineral density；BMD）的數值，是診斷骨質疏鬆症的重要依據。根據世界衛生組織（world health organization；WHO）的定義，

當T-score低於-2.5標準差時可評為骨質疏鬆，而T-score介於-1~-2.5之間則為骨質缺乏（表1）。全身各部位骨骼當中，以腰部的脊椎骨及兩側髖關節內的骨質含量最具代表性。雙能量X光骨質吸收儀（dual-energy X-ray absorptiometry；DEXA）是適合的檢測工具，可用於初次診斷、追蹤治療或定期檢查；而超音波裝備雖簡便且易於移動，礙於它只能測量跟骨、指骨、或橈骨密度，以致無法成為診斷骨質疏鬆之標準儀器，僅能供做大量篩檢之用途。

防止骨折的發生，是治療骨質疏鬆症的主要目的。日常生活中，病人並不會感受到骨質的流失，常見的症狀只是腰酸背痛、變矮或駝背等。美國國家骨質疏鬆症基金會（National Osteoporosis Foundation，NOF）的臨床指引指出，停經後婦女和≥50歲的男性，若出現以下任一情形便可考慮開始治療，包括：一、出現一個髖骨或脊椎骨折（clinical or morphometric）；二、經過正確的評估並排除其他疾病因素後，股骨頸和脊椎的T-score ≤ -2.5；三、低骨量（股骨頸和脊椎的T-score介於 -1.0 ~ -2.5），且10年內發生髖骨骨折的風險≥3%/或者10年內罹患骨質疏鬆相關骨折的可能性≥20%；四、當評估10年內骨折風險正好接近預測值之上或之下者，則取決於臨床醫師的判斷及/或病人本身的意願。²

骨質疏鬆症的治療，是依據骨折與否、骨密度檢測值，及病人的性別等，來制定治療計劃（圖1-1，1-2），包括非藥物及藥物治療兩部份。非藥物治療，係指調整生活形態、飲食中適當補充鈣質及維生素D；而藥物治療方面，即藉由抑制蝕骨細胞的骨再吸收作用，及刺激骨頭中成骨細胞的生成等，使骨質狀況不致持續惡化。

2

藥物治療

關於骨質疏鬆症的用藥，除了荷爾蒙製劑外，現還有抗溶蝕性（antiresorptive）藥物、同化性（anabolic）藥物，及 strontium ranelate 等，可供做為治療的選項。

1、抗溶蝕性（Antiresorptive）藥物

其主要作用機轉為抑制蝕骨細胞溶蝕骨骼之過程，以減少骨骼的汰舊換新。這類的藥物，例如雙磷酸鹽類（bisphosphonate）、選擇性雌激素受體調節劑（selective estrogen receptor modulator, SERM）、抑鈣素（calcitonin），及荷爾蒙療法。

A. 雙磷酸鹽類

雙磷酸鹽類藥物，通常是骨質疏鬆症的第一線選擇用藥。^{2,3} 它是一種 P-C-P 骨架之化合物，會與 HMG-CoA 還原酶路徑中的 FPP 合成酶（farnesyl pyrophosphate synthase）結合，抑制 FPP 合成酶的功能，進而影響蝕骨細胞的活性，包括抑制蝕骨細胞吸著於骨骼表面、縮短蝕骨細胞之壽命，及改變骨骼或骨礦物質等來降低骨質流失。此類藥物有 alendronate、risedronate、

ibandronate、zoledronic acid 等，均有試驗佐證可減少脊椎壓迫性骨折。目前多為口服劑型且作用時間長，每週或每月服藥一次即可；若無法忍受口服雙磷酸鹽或有嚴重服藥順從性的問題時，注射雙磷酸鹽藥物也是另一種選擇。² 使用雙磷酸鹽類藥物後所產生的常見副作用，如噁心、腹瀉、肌痛、關節痛、發燒及類流感症候群。

關於 alendronate 用於男性骨質疏鬆症的隨機、雙盲、與安慰劑比較、於多中心進行的臨床試驗，總共有 241 名病人參與、年齡介於 31-87 歲（平均 63 歲）。主要納入條件，包括：股骨頭的 BMD 落在標準參考值兩個標準差以下，且腰椎骨密度至少在一個標準差以下；或者股骨頭的 BMD 在標準參考值一個標準差以下，且至少有一個脊椎異常（vertebral deformity），或具骨質疏鬆性骨折病史。排除條件，是病人本身具有可能導致骨質疏鬆症的續發性因素（不包含血清中游離型睪固酮低下），包括：用藥或疾病會造成骨質流失、其他骨頭疾病、vit. D 缺乏（血中 25-hydroxyvitamin D 濃度 < 25 ng/mL）、腎臟病（血中 creatinine > 1.6 mg/dL）、嚴重心臟病、癌症病史（皮膚基底細胞癌除外）、近幾年內有消化性潰瘍或食道疾病或會延緩食道排空的相關疾病，及無法遵照指示服用研究用藥者。所有參加試驗的病人，固定每日補充鈣（碳酸鈣 500 mg）及 vit. D（400-450 IU），並以 3:2 的比例、隨機分派方式，分別給予 alendronate 10 mg QD 或安慰劑。研究期間，受試者會被定期評估 BMD、脊椎骨折、生化相關數值等，追蹤時間以兩年為限。就療效而言，以腰椎 BMD 來看，相對

於基礎值，alendronate組平均增加7.1% ($\pm 0.3\%$)，而安慰劑組僅增加1.8% ($\pm 0.5\%$)；另外，在股骨頸BMD及總體骨密度 (total-body bone mineral density) 方面，alendronate組也都有所增加，分別為2.5% ($\pm 0.4\%$) 及2% ($\pm 0.2\%$)，安慰劑組則沒有顯著改變；比較脊椎骨折的發生率，alendronate vs. 安慰劑組為0.8% vs. 7.1% ($p=0.02$, NNT= 16)。至於嚴重不良事件的發生率、藥物相關不良反應、受試者退出試驗的理由與研究用藥相關等，則兩組並無顯著差異性。⁴ (Evidence level: 1b; 證據等級係依據Oxford Centre for Evidence-based Medicine - Levels of Evidence, March 2009) 不過，近年來嚴重藥物不良事件—顎骨缺血性壞死 (osteonecrosis of the jaw, ONJ)，陸續有案例被報導出來，特別是針對具危險因子的病人，如拔牙、植牙、假牙不合、服用類固醇、癌症及接受抗癌治療等，應儘可能避免選用口服的雙磷酸鹽類藥物。

Zoledronic acid (Aclasta[®]) 是新一代靜脈注射劑型雙磷酸鹽類化合物，衛署核准的適應症為治療骨佩吉特氏病 (Paget's disease of bone)、停經後婦女的骨質疏鬆症，可以降低發生髌關節、脊椎與非脊椎性骨折的機率，並增加BMD。在一項為期3年的隨機、雙盲、與安慰劑比較的臨床試驗，對象為停經後的骨質疏鬆症病人，共納入7765位受試者。以隨機方式將病人分派到兩組，然後在一開始、第12個月、第24個月，分別給予注射Aclasta[®] 5 mg (共3889位受試者) 或安慰劑 (共3876位受試者)，於完成給藥計劃後，

再追蹤至第36個月。該研究結果的主要觀測點，包括新發生的腰椎骨折 (只分析期間未併服其他治療骨質疏鬆症藥物者) 與髌骨骨折 (分析所有病人)；次要觀測點，則包括BMD、骨代謝指標，及安全性等。以脊椎骨折來看，zoledronic acid可以降低70%的骨折風險，治療組 vs. 安慰劑組的發生率為3.3% vs. 10.9% ($p<0.001$, NNT= 13)；而在髌骨骨折方面，治療組 vs. 安慰劑組的發生率為1.4% vs. 2.5% ($p=0.002$, NNT= 91)。就整體不良事件的表現，治療組會比對照組有更多的給藥後反應 (3天內發生)，如發燒、肌肉關節疼痛、頭痛、類似感冒症狀等 ($p<0.001$)；不過值得一提的是，zoledronic acid組有較多病人發生嚴重心房纖維顫動 ($p<0.001$, NNH= 125)。⁵ (Evidence level: 1b)

B. 選擇性雌激素受體調節劑 (selective estrogen receptor modulator, SERM)

SERM對於雌激素受體具高度親和性及鍵結力，且會依不同標的器官，表現雌激素促進劑 (agonist) 或拮抗劑 (antagonist) 特性。新一代SERM的代表性藥物—raloxifene，在骨組織表現雌激素活性，有助於防止骨質流失、改善骨密度，並降低脊椎骨折風險，故對預防婦女停經後的骨質疏鬆症，也是適合的選擇用藥。

在一多中心、隨機、盲性、以安慰劑做為控制組的大型臨床試驗，總共有7705位年齡介於31-80歲婦女參與，分別來自25個國家，皆至少已停經2年且符合世界衛生組織所定義的骨質疏鬆症。所有病人先區分出兩

組，第一組為股骨頸或腰椎BMD之T-score數值 <-2.5 ；第二組為低骨密度且具 ≥ 1 處中至重度脊椎骨折，或有 ≥ 2 處輕度脊椎骨折，或者不考量BMD，病人至少有兩處中度骨折。接著，再分別細分出三組，分別給予raloxifene 60 mg/d或120 mg/d，或安慰劑；所有病人在受試期間，皆固定補充calcium (500 mg/day) 及vit. D (400-600 IU/day)。定期進行主要觀測療效的評估，包括脊椎骨折（於一開始、第24個月、第36個月）、非脊椎骨折（每6個月）、BMD（每年）。以新出現 ≥ 1 處脊椎骨折的機率，就所有病人進行分析，安慰劑組 vs. raloxifene 60 mg/d vs. raloxifene 120 mg/d 為10.1% vs. 6.6% vs. 5.4% ($p=0.001$ ，raloxifene 60 mg/d的NNT= 29，raloxifene 120 mg/d的NNT= 21)；若分別看兩組病人的結果，相對於安慰劑組，無論是raloxifene 60 mg/d或120 mg/d，皆可有意義地降低脊椎骨折發生率（第一組病人，raloxifene 60 mg/d的NNT= 46，raloxifene 120 mg/d的NNT= 59；第二組病人，raloxifene 60 mg/d的NNT= 16，raloxifene 120 mg/d的NNT= 10）。至於非脊椎骨折發生率，則未呈現統計學差異。在不良事件方面，例如感冒症狀、熱潮紅、腿抽筋、周邊水腫等，治療組的發生率大於安慰劑組 ($p<0.05$)；反之，高血壓、高脂血症及血尿等，則是安慰劑組的發生率大於治療組 ($p<0.05$)。需要特別提醒的是，嚴重的藥物不良反應—靜脈栓塞（深部靜脈栓塞與肺栓塞），治療組有較高的發生率（安慰劑組 vs. raloxifene 60 mg/d vs. raloxifene 120 mg/d= 0.3% vs. 1% vs. 1%， $p<0.01$ ）。

⁶ (Evidence level : 1b)

此外，raloxifene在乳房所呈現的抗雌激素作用，則有利於降低乳癌的發生風險。一國際性、多中心、隨機、雙盲、以安慰劑當控制組的比較性臨床試驗，主要評估停經後骨質疏鬆症婦女使用raloxifene後於心血管事件及乳癌的發生風險。該研究共納入10,101位停經至少一年以上，並具有冠心病 (coronary heart disease, CHD) 或CHD風險的婦女，每日分別投予raloxifene 60mg或安慰劑，平均追蹤5.56年。結果病人因心血管事件而導致的死亡或住院，兩組並沒有統計學差異；而就乳癌的風險，raloxifene組在侵犯性乳癌 (invasive breast cancer) 的發生率較低，特別是雌激素受器陽性 (estrogen-receptor-positive) 的乳癌，以絕對風險的下降值來看，大約是1.2人/1000人-年（即平均每1000名婦女治療1年可減少1.2人罹患侵犯性乳癌）。不過，raloxifene的使用也增加了靜脈血栓事件 (venous thromboembolic event) 的發生率，其絕對風險上升值為1.2人/1000人-年。⁷ (Evidence level : 1b)

C. 抑鈣素(Calcitonin)

Calcitonin的藥理作用機轉，主要是藉由結合並活化位於破骨細胞上的G蛋白偶合受體 (G protein-coupled receptors)，以降低蝕骨細胞的活性並進而減少骨質流失。臨床上主要用於治療蝕骨細胞活性過高的各相關疾病，如Paget's disease、骨質疏鬆症與高鈣血症等；除此之外，它還具有輕度的止痛效果，推測可能的作用機制，包括抑制prostaglandin活性、降低

血鈣而改變疼痛閾值、刺激 beta-endorphin 生成、也可能是 calcitonin 參與控制疼痛的神經傳導物質等。由於 calcitonin 屬胜肽類 (peptide)，不能採口服給藥方式，目前市面上所提供的劑型僅皮下注射或鼻腔噴劑兩種，另長期使用則會有藥效漸減之虞。^{8,9}

在多中心、隨機雙盲、以安慰劑做為控制組的臨床試驗，共有受試者 1255 位婦女。納入條件包括，至少停經 1 年並且被試驗中心評估曾有 1 到 5 處的胸或腰椎壓迫性骨折、正常婦女但腰椎 BMD 落在標準參考值兩個標準差以下且沒有髖骨骨折病史。至於本身的疾病或長期用藥會影響骨頭代謝或骨頭質量的測量，或在進入本研究前 3 個月內曾經接受其他藥物治療，如 calcitonin、estrogens、fluorides，或 24 個月內曾持續服用 bisphosphonates 至少 3 個月，亦或是，18 個月內曾周期性使用 bisphosphonates 等，則列為排除條件。凡符合條件進入試驗的病人，以隨機方式分成四組，分別給予 calcitonin 100 IU、200 IU、400 IU 和安慰劑，且受試期間為確保 calcium 與 vit. D 的攝取量至少皆能達到最低建議量，每日均固定口服補充 OS-CAL[®] 錠劑 2 顆 (相當於 calcium 1000 mg) 及 Centrum[®] 錠劑 1 顆 (相當於 vit. D 400 IU)。各項觀測指標的評估，分別在第 1、3、6、9、12 個月進行，及之後每 6 個月一次，直到第 60 個月。受試者當中，完成 3 年治療的有 783 人，完成 5 年者則有 511 人。分析治療藥物於預防骨折的成效，以病人至少發生 1 處脊椎骨折來看，與對照組比較，治療組中僅 calcitonin 200 IU 具統計學之差異，

該劑量可減少 33% 新發生脊椎骨折的風險 (安慰劑組 vs. calcitonin 200 IU 為 26% vs. 18%， $p = 0.03$ ， $NNT = 13$)；而在降低非脊椎骨折方面，則反而是 calcitonin 100 IU 可降低骨折風險 ($p < 0.05$)，這一點真的有些吊詭。在不良事件方面，除了治療組有較高的鼻炎發生率 (22% vs. 15%， $p < 0.01$ ， $NNH = 14$)，其餘部份治療組與對照組是相近的。¹⁰ (Evidence level: 2b)

D. Estrogen/progestin therapy

此法雖可增加 BMD，但也會提高乳癌、子宮內膜癌、深部靜脈血栓及冠心症等的發生率，故針對停經後婦女的骨質疏鬆症，此已不再是主流。

2、同化性 (Anabolic) 藥物

這類藥物可刺激造骨細胞、促進骨質生成，例如：類副甲狀腺素—teriparatide。

A. Teriparatide

它是一種基因重組的人類副甲狀腺素 (recombinant human parathyroid hormone)，經由不同的給藥模式，會導致接受者迥然不同的治療結果！持續輸注 teriparatide，會增強蝕骨細胞的活性、促成骨質疏鬆；而每日皮下注射的給藥方式，藥物對於刺激成骨細胞的作用會大於蝕骨細胞，反而達到骨質增生的目的。Teriparatide 可以增加骨質密度、降低骨折發生率，亦可以改變骨骼的結構，使骨骼略為粗大。

一項針對停經後骨質疏鬆症婦女的隨機、雙盲，與安慰劑比較的臨床試驗，總共納入 1637 名之前曾發生脊椎骨折的受試者。隨機分派為 3 組，分別以皮下注射方式每日給予

teriparatide 20 µg或40 µg，或安慰劑，另亦補充鈣1000 mg/d及vit. D 400-1200 IU/d，平均治療時間約18個月。結果以比較至少發生一件脊椎骨折的機率，無論是teriparatide 20 µg 或 40 µg的預防效果，皆優於安慰劑組 ($p < 0.001$)；而非脊椎骨折的發生率，治療組也都低於安慰劑組，teriparatide 20 µg組的NNT= 29，40 µg組的NNT= 25。¹¹ (Evidence level: 1 b)

另亦有針對類固醇相關骨質疏鬆誘發骨折高風險族群，比較teriparatid與alendronate的臨床試驗，teriparatide在提升脊椎及髖骨BMD、降低新脊椎骨折比率等，效果會優於alendronate，且具統計學之顯著差異，至於非脊椎骨折的發生率則兩組相近。¹²

併用兩類不同藥理作用機制即抗溶蝕性與同化性藥物，是否有可能達到最佳的臨床效益？研究顯示，teriparatide和雙磷酸鹽類同時使用，結果療效不彰，可能是teriparatide的同化性作用被雙磷酸鹽類減弱；然而改變治療策略，即先給teriparatide一年，之後的一年改成雙磷酸鹽類，這樣的階段性先後給藥方式，或許才是值得期待的做法。而teriparatide若和雌激素或選擇性雌激素受體調節劑併用，teriparatide的同化性作用不會被削減，骨質密度的增加會大於teriparatide的單獨使用。¹³

Teriparatide係採皮下注射於大腿或腹部，建議劑量為20 µg，一天一次。使用後最常見的不良反應，包括噁心、頭暈與腿部痙攣；少數病人會有暫時性姿態性低血壓，通常出現在開始給藥的前幾次，症狀在投藥後4小時

內發生，然後數分鐘至數小時內會自行緩解。

3、Strontium ranelate

Strontium ranelate聲稱兼具刺激骨質生成與抑制骨質流失的作用，這可能是與調節骨細胞中OPG (osteoprotegerin)與RANKL (receptor activator of NFκB ligand)的生成量、活化鈣離子感應接受器 (calcium-sensing receptor, CaSR)、促進骨細胞的分裂，及延長骨細胞的壽命等有關。¹⁴

在隨機、雙盲、以安慰劑做為對照的臨床試驗，總共有1649名停經後骨質疏鬆症的婦女參加，以隨機分配方式給予strontium ranelate或安慰劑，然後持續追蹤4年，主要療效評估為新發生的脊椎骨折，另也分析受試者的BMD及生活品質。經過4年的治療，strontium ranelate可以降低33%新發生脊椎骨折的機率 (RR= 0.67; 95% CI= 0.55-0.81, $p < 0.001$)，換算 NNT= 11；另若就原有≥2處脊椎骨折的較嚴重族群來看，strontium ranelate則可以減少36%新的脊椎骨折機率 (RR= 0.64; 95% CI= 0.5-0.81, $p < 0.001$)。¹⁵ (Evidence level: 1b)

在另一針對預防非脊椎骨折的臨床試驗—TROPOS (treatment of peripheral osteoporosis)，共納入5091名停經後婦女，平均年齡77歲，其股骨頸(femoral neck) BMD $< 0.6 \text{ g/cm}^2$ ，並曾有骨折病史。每天給予口服strontium ranelate 2 g或安慰劑，持續追蹤3年。結果相較於對照組，strontium ranelate組可減少16%新發生的非脊椎骨折機率 ($p = 0.04$)；而對於股骨骨折的高危

險族群（即 ≥ 74 歲且股骨頸BMD T score ≤ -3 ，或符合NHANES參考值 -2.4 ），治療組的髖骨骨折機率相對於對照組可降低危險性約36% (p=0.046)。¹⁶ (Evidence level: 1b)

Strontium ranelate會是治療骨質疏鬆症的新希望？其實專家們還有不同層面的考量！Strontium（鋇）畢竟是稀有元素，此成份現於美國仍屬保健食品，在臺灣則尚未取得健保給付，又平心而論，上述的試驗亦有僅呈現臨界性統計學意義的結果，故關於strontium ranelate的療效及其延伸的相關議題，端賴更深入地研究與討論。

Strontium ranelate建議劑量為每日一次（睡前或餐後兩小時服用），每次一包（2 g），先加水使成口服懸液劑再服用。常見副作用為腸胃道不適（如腹瀉）、頭痛等，通常症狀輕微且短暫。Strontium ranelate也曾引起罕見的藥物疹合併嗜伊紅性白血球症及全身症狀，通常在用藥初期3-8週出現，主要特徵為發燒、皮膚炎、器官之侵犯，嚴重時可致死，故應提醒病人於治療期間若出現任何皮膚過敏症狀，應立即停藥並儘速回診。

結論

骨質疏鬆症的治療，應包括健康的生活習慣、補充鈣質與vit. D，及藥物治療。健康的生活習慣，即適度運動、戒煙、避免過度飲酒、預防跌倒；鈣質和vit. D的每日建議劑量，分別約1000-1200毫克及400-800 IU，再依個別性做調整；藥物的治療，則取決於是否已出現骨折、BMD、十年內發生

骨折的風險等。

各種治療骨質疏鬆症的藥物，大都能降低脊椎骨折的發生率，但在預防非脊椎的骨折則較難突顯其臨床效益。口服的雙磷酸鹽，是最常被選用的藥品，但需要留心可能發生的嚴重藥物不良事件—顎骨缺血性壞死，特別是針對具危險因子的病人。

參考資料

1. O'Conenll MB, Vondracek SF. Osteoporosis and other metabolic bone diseases. In: Pharmacotherapy: A pathophysiologic approach, 7th edition. The McGraw-Hill Companies. 1483-1504
2. Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis; REVISED January 2010. National Osteoporosis Foundation (NOF).
網址：
[http://www.nof.org/professionals/Clinicians_Guide.htm]
3. Compston J, Cooper A, Cooper C, et al. Guideline for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women and men from the age of 50 years in the UK. Maturitas 2009; 62(2):105-108
4. Orwoll E, Ettinger M, Weiss S, et al. Alendronate for the treatment of osteoporosis in man. N Engl J Med 2000; 343(9):604-610
5. Black DM, Delmas PD, Eastell R, et al. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal

- osteoporosis. *N Engl J Med* 2007; 356(18):1809-1822
6. Ettinger B, Black DM, Mitlak BH, et al. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene: results from a 3-year randomized clinical trial. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) Investigators. *JAMA* 1999; 282:637–645
 7. Barrett-Connor E, Mosca L, Collins P, et al. Effects of raloxifene on cardiovascular events and breast cancer in postmenopausal women. *N Engl J Med* 2006; 355(2):125–137
 8. Drug Dex under the title of calcitonin. Micomedex® Inc. 2010
 9. Liu AS, Weissmann A, Tashjian AH Jr. Pharmacology of bone mineral homeostasis, In: Principles of pharmacology: the pathophysiologic basis of drug therapy 2005. Lippincott Williams & Wilkins. 473-487
 10. Chesnut CH 3rd, Silverman S, Andriano K, et al. A randomized trial of nasal spray salmon calcitonin in postmenopausal women with established osteoporosis: the prevent recurrence of osteoporotic fracture study. *Am J Med* 2000; 109:267-276
 11. Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, et al. Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2001; 344(19):1434-41.
 12. Saag KG, Shane E, Boonen S, et al. Teriparatide or alendronate in glucocorticoid-induced osteoporosis. *N Engl J Med* 2007; 357(20):2028-2039.
 13. Pinkerton JV, Dalkin AC. Combination therapy for treatment of osteoporosis: A review. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 197(6):559-565.
 14. Brennan TC, Rybchyn MS, Green W, et al. Osteoblasts play key roles in the mechanisms of action of strontium ranelate. *Br J Pharmacol* 2009; 157(7):1291–1300
 15. Meunier PJ, Roux C, Ortolani S, et al. Effects of long-term strontium ranelate treatment on vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis. *Osteoporos Int* 2009; 20(10):1663–1673
 16. Reginster JY, Seeman E, De Vernejoul MC, et al. Strontium ranelate reduces the risk of nonvertebral fractures in postmenopausal peripheral osteoporosis (TROPOS) study. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90(5):2816-2822

表 1、世界衛生組織(WHO)之骨質疏鬆症分級方式

硬度值 QUI/Stiffness T-score	分級	定義
$T\text{-score} \geq -1.0$	正常	在標準參考值 ± 1 個標準差以內
$-1.0 > T\text{-score} > -2.5$	低骨量，骨質缺乏症 (osteopenia)	介於標準參考值 -1 個標準差以上至 -2.5 個標準差以內
$T\text{-score} \leq -2.5$	骨質疏鬆症 (osteoporosis)	小於或等於標準參考值-2.5 個標準差
$T\text{-score} < -2.5$	重度骨質疏鬆症 (severe or established osteoporosis)	小於標準參考值-2.5 個標準差以上，病 人出現一處或多處易碎性骨折

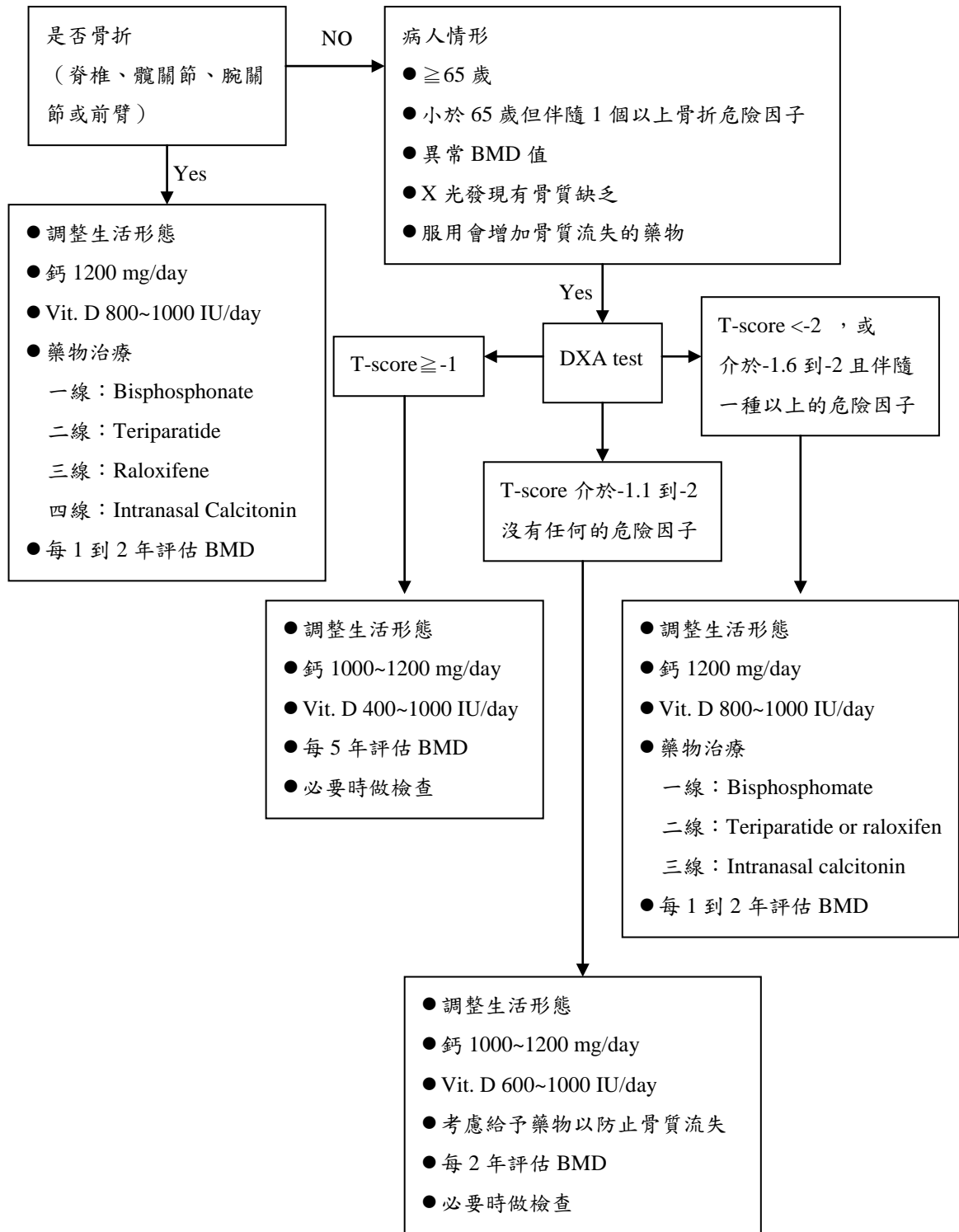


圖 1-1、骨質疏鬆治療流程圖（停經後婦女）

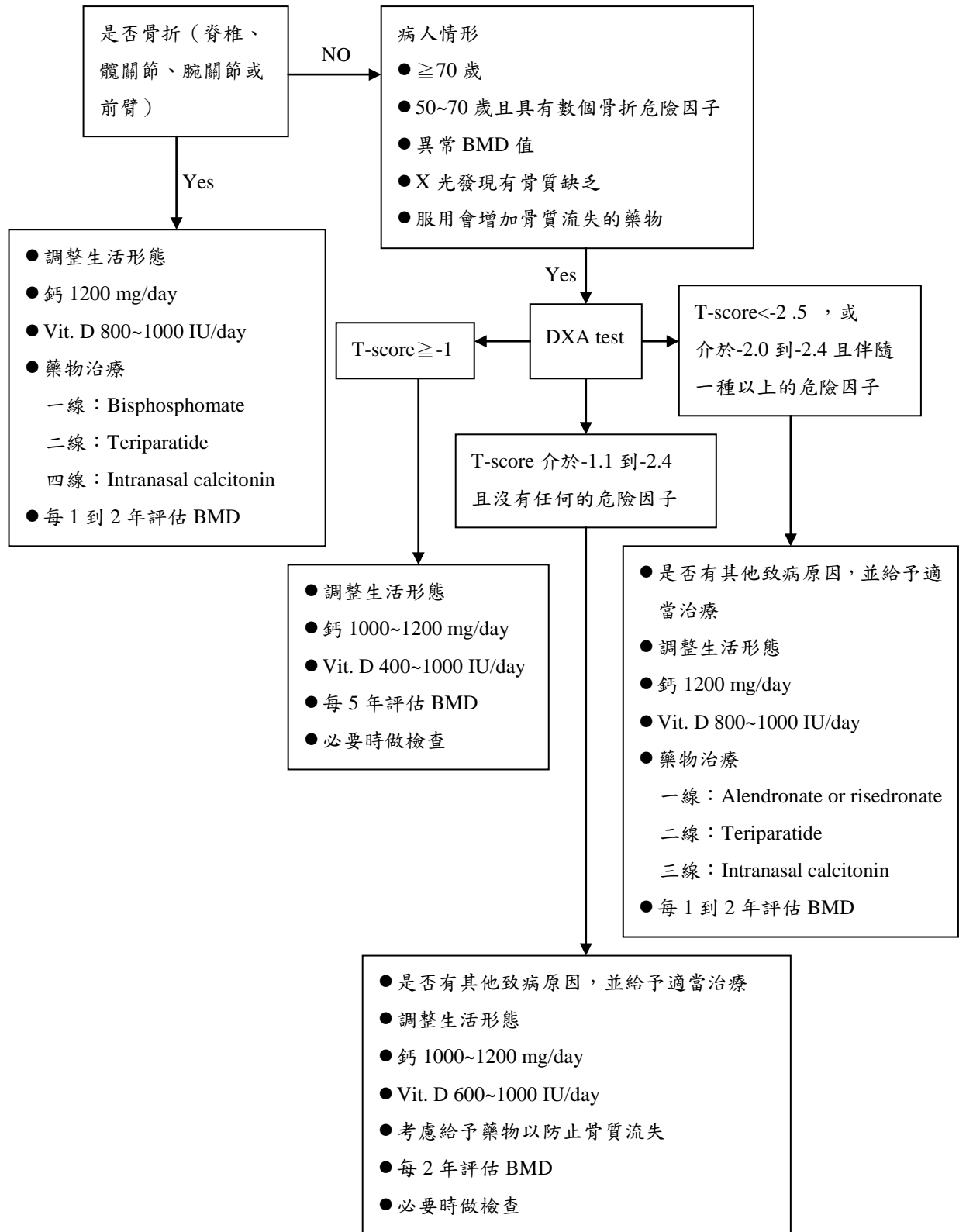


圖 1-2、骨質疏鬆治療流程圖（男性）

附錄 1、本院骨質疏鬆用藥健保規範

藥名	商品名	給付規定
Raloxifen	Evista	1.停經後婦女因骨質疏鬆症引起之脊椎壓迫性骨折或髖骨骨折病患（需於病歷詳細記載）。 2.每日最大劑量 60 mg。 3.本藥品不得併用 bisphosphonates、calcitonin、活性維生素 D3 等藥物及雌激素等藥物。
Teriparatide	Forteo for injection	1.適用於因嚴重骨質疏鬆症而造成二個（含）以上脊椎或一個髖骨骨折之患者。 2.使用期限不得逾 18 個月。 3.以 X 光或 DXA 形態測定時，應將壓迫性程度記錄於報告中。 4.本藥品不得併 bisphosphonates、calcitonin、raloxifene 及活性維生素 D3 等藥物併用。
Calcitonin Nasal Calcitonin inj	Miacalcic Nasal Miacalcic inj	限惡性疾病之高血鈣症或變形性骨炎（Paget's disease）或停經後骨質疏鬆症引起之骨折。
Alendronate	Fosamax	1.需同時符合下列各項規定者： (1)停經後婦女或男性因骨質疏鬆症引起之脊椎壓迫性骨折或髖骨骨折病患（需於病歷詳細記載）。(93/8/1) (2)血清肌酸酐（serum creatinine）小於或等於 1.6mg/dl 的患者。 2.藥品不得併用 calcitonin、raloxifene 及活性維生素 D3 等藥物。
Zoledronic acid 5mg	Aclasta 5mg/100mL Solution for infusion	限同時符合下列各項規定： 1.形性骨炎(Paget's disease)或停經後婦女因骨質疏鬆症（BMD T score < -2.5 SD）引起之脊椎壓迫性骨折或髖骨骨折（需於病歷詳細記載）。 2.肌酸酐小於或等於 1.6 mg/dL。 3.不得併用其他骨質疏鬆症治療藥。
Ibandronic acid 3mg/3ml	Bonviva	限同時符合下列各項規定： (1)停經後婦女因骨質疏鬆症（BMD TSCORE < -2.5 SD）引起之脊椎壓迫性骨折（需於病歷詳細記載）。 (2)血清肌酸酐（serum creatinine）小於或等於 2.3mg/dl 的患者。 (3)本藥品不得併用 calcitonin、raloxifene 及活性維生素 D3 等藥物。
Strontium ranelate	Protos	目前無健保給付，需自費。