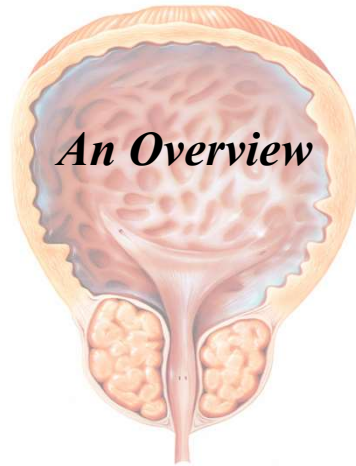
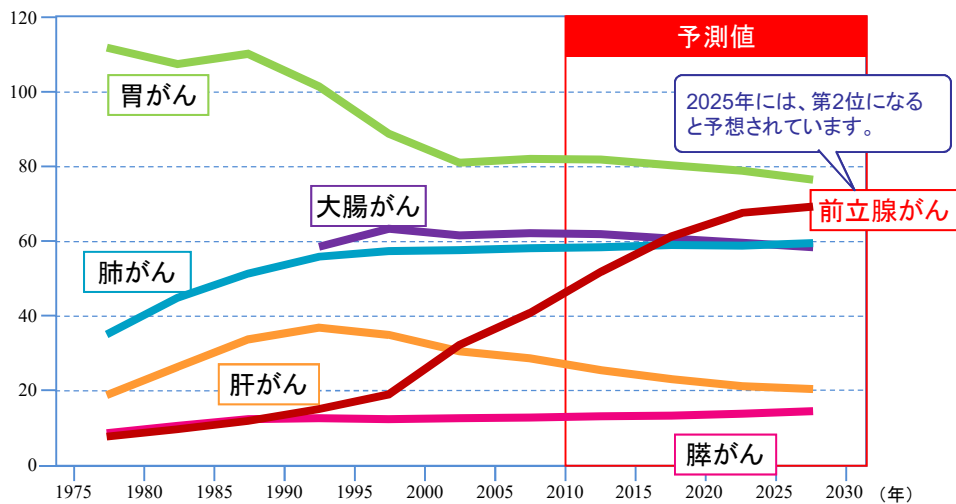


# 前立腺癌 Prostate Cancer (adenocarcinoma)



## 前立腺がんの罹患率の推移

男性がんの部位別年齢調整罹患率 (人口10万対)



・雑賀久美子 他:がん・統計白書2012, 徳原出版社(2012), p.63-81

## 前立腺がん増加の原因

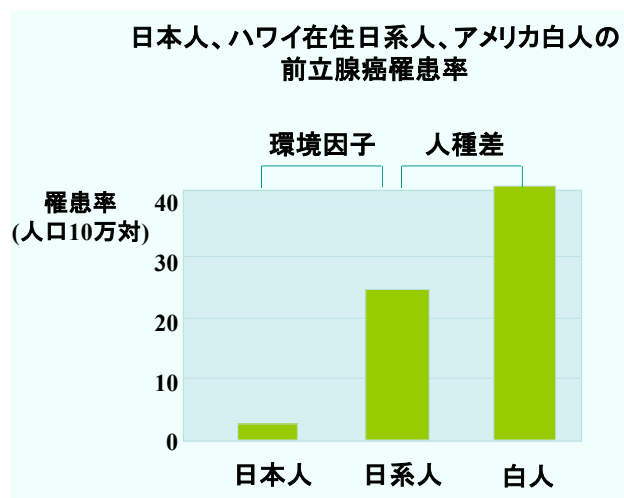
人口の高齢化  
食生活の欧米化  
診断技術の進歩



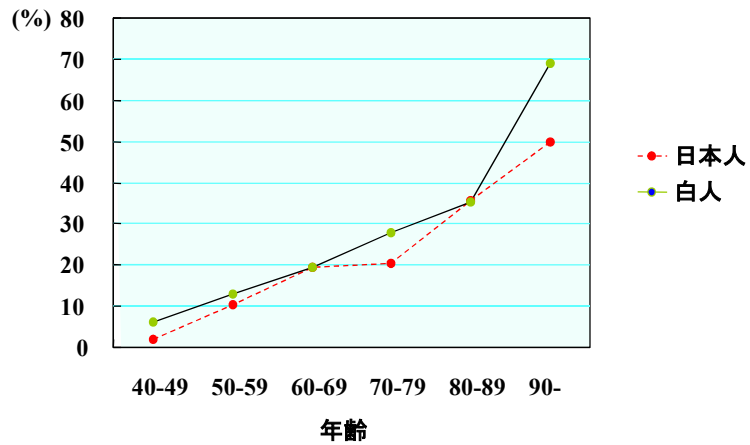
## 前立腺癌の病因

### ◆ リスクファクター

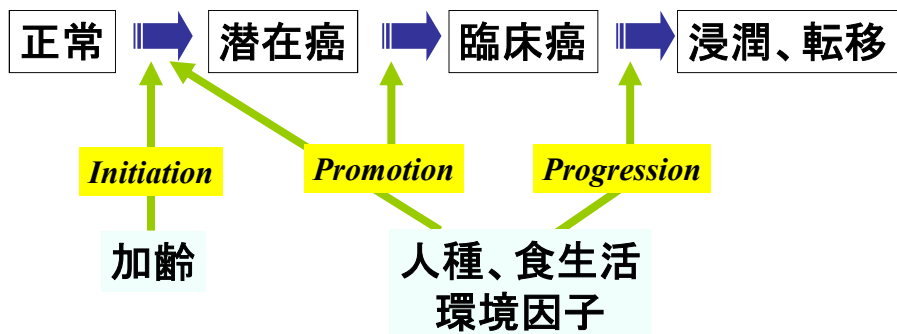
- 加齢
- アンドロゲン
- 人種
- 家族歴
- 環境因子



## 潜在癌 (ラテント癌)

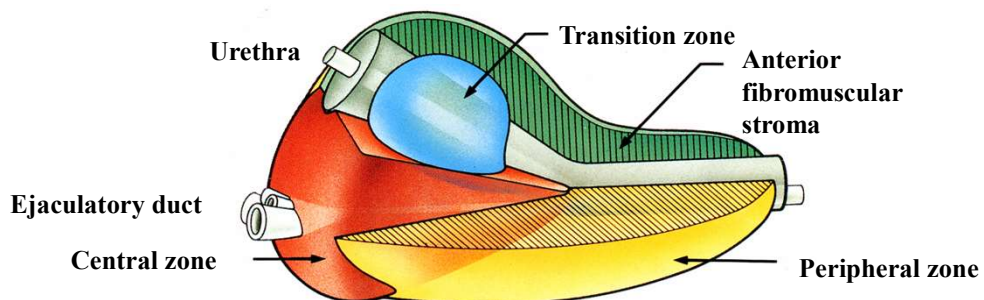


## 前立腺癌の発生、進展



## 前立腺癌の病態生理の理解のために (1)

### 正常前立腺のzonal anatomy



## 前立腺癌の病態生理の理解のために (2)

前立腺肥大症と前立腺癌の発生母地は異なる

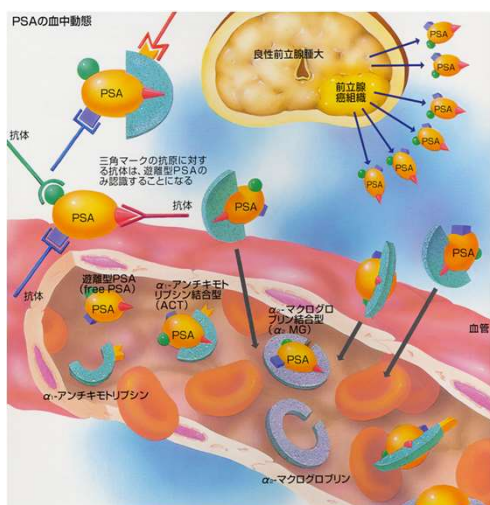
- ★ 前立腺肥大症 (腺腫) ・ Transition zoneより発生
- ★ 前立腺癌 (腺癌)
  - ・ Peripheral zoneより発生 (70%)
  - ・ Transition zoneより発生 (20%)
  - ・ Central zoneより発生 (10%)

★ 前立腺肥大症が進行して前立腺癌になるわけではない

## 前立腺癌の診断

- 自覚症状の評価 (IPSS、転移巣の症状)
  - 癌に特徴的な症状はない。無症状。
- 直腸診
  - 癌は石様の硬結として触れる。T1c癌の存在。
- PSA (前立腺特異抗原、prostate specific antigen)
- TRUS (Transrectal ultrasonography)

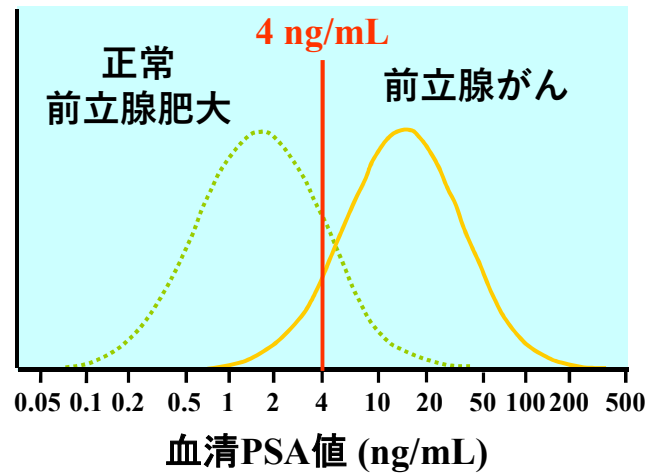
## PSAの動態および測定



### PSA form

- Free PSA
- Complex PSA
  - $\alpha$ 1-antichymotrypsin
  - $\alpha$ 2-macroglobulin

## 血清PSA値の分布

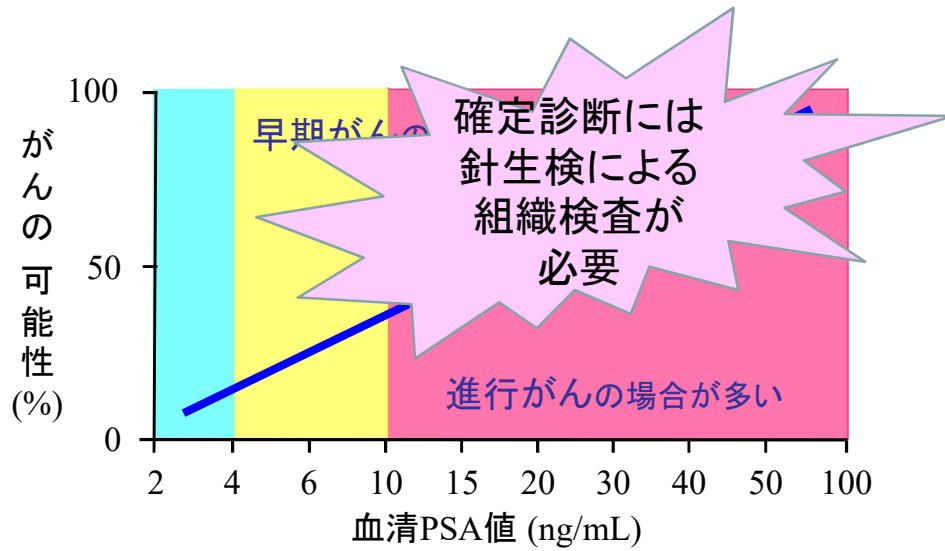


## 血清PSA値と前立腺癌の関係

前立腺癌患者の約90%がPSA高値を示す  
(感度が高い)

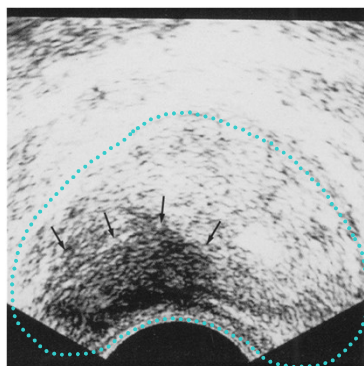
血清PSA値	陽性反応的中率 (癌である可能性)	病期
4.0-9.9 ng/ml	10-30%	早期癌の場合が多い
10 ng/ml以上	50-60%	進行癌の場合が多い

## PSA検査と前立腺がんの可能性

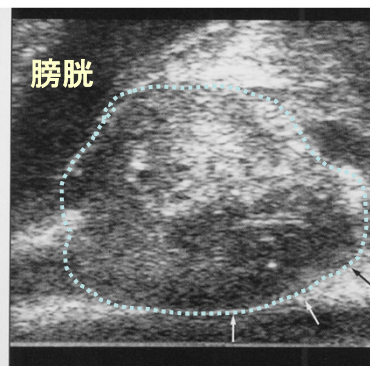


## 前立腺超音波検査 (TRUS)

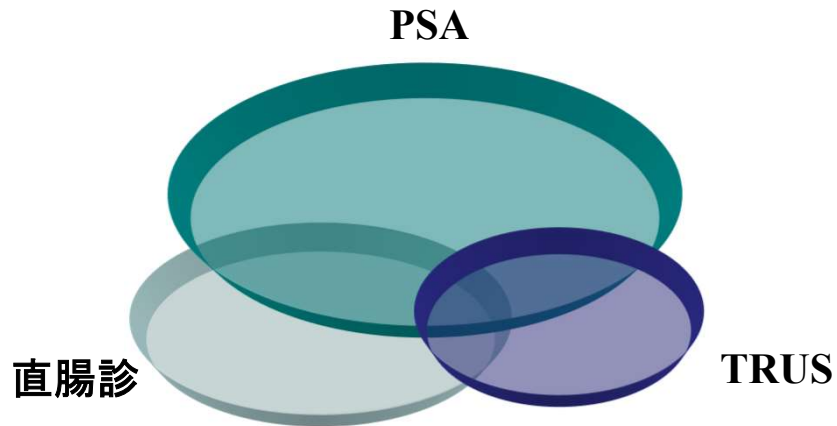
水平断



矢状断



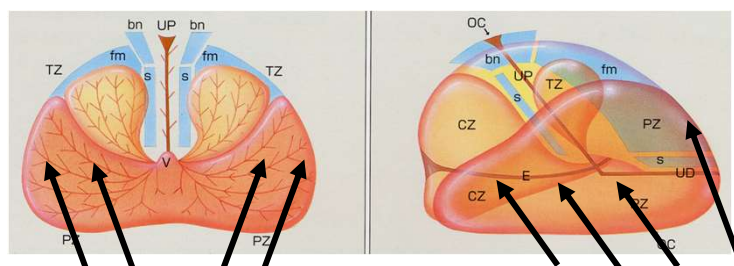
## PSA、直腸診、TRUSは相補的に 前立腺癌の発見に寄与する



## 前立腺がんの確定診断

生検による組織学的検査が必要

### 系統的生検



再生検ではTZからの採取も考慮される



## PSAグレイゾーン症例における前立腺生検の効率を高めるために (1)

1. PSA密度 (PSA density、PSAD)  
PSA/前立腺体積 0.15 ng/ml/cc以上
2. 年齢階層別PSA (age-specific reference range)

40-49	2 ng/ml以上
50-59	3 ng/ml以上
60-69	4 ng/ml以上
70-79	6 ng/ml以上

## PSAグレイゾーン症例における前立腺生検の効率を高めるために (2)

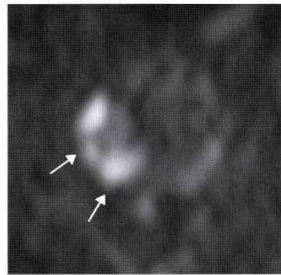
3. Free/total PSA比 (fT ratio)  
前立腺癌ではfree PSAの割合が小さくなる  
0.20以下
4. PSA速度 (PSA velocity、PSAV)  
前立腺癌ではPSAの増加の速度が速い  
0.75 ng/ml/年以上  
生検陰性症例に対する再生検の適応の決定  
(再生検により30-50%に癌が発見される)

# MRI検査

## PI-RADS (ver. 2)スコアシステム (prostate imaging-reporting and data system)

MRI撮像の標準化と読影の標準化を図ります

辺縁領域は、拡散強調画像を評価

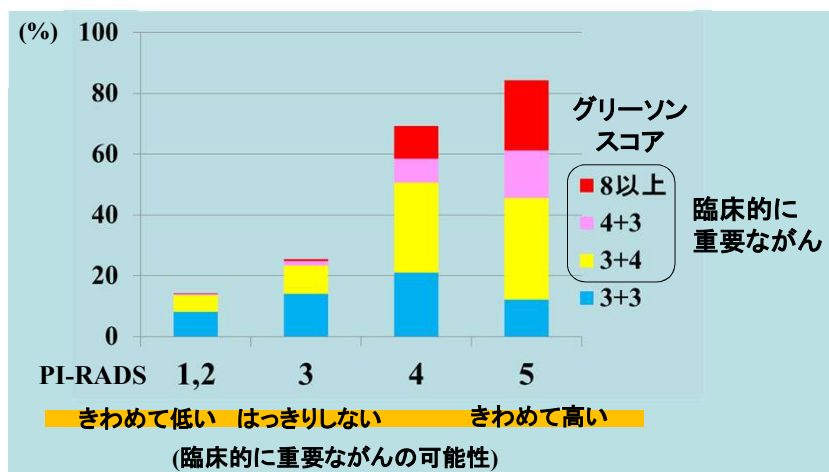


移行領域は、T2強調画像を評価



舛森資料

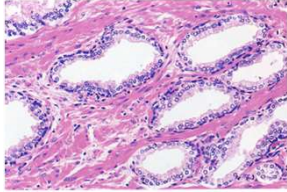
## PI-RADS v.2による前立腺がん検出



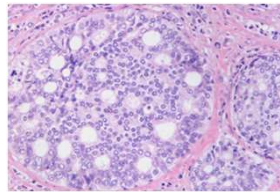
Barkovich EJ, et al. AJR 212, 847, 2019.

## 前立腺癌の組織型

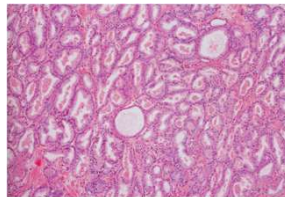
正常



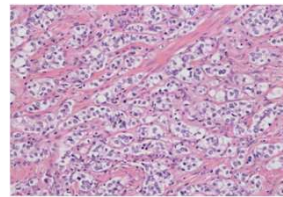
中分化



高分化



低分化



## Gleason分類

組織構築と浸潤形式により分類  
(異型度は加味しない)

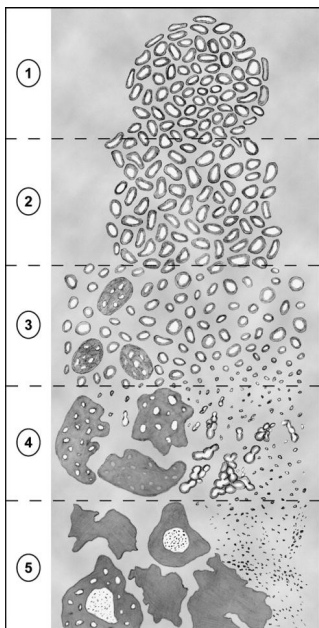
**Gleason grade**

**Primary grade (1-5)**

**Secondary grade (1-5)**

**Gleason score**

**(2-10)**



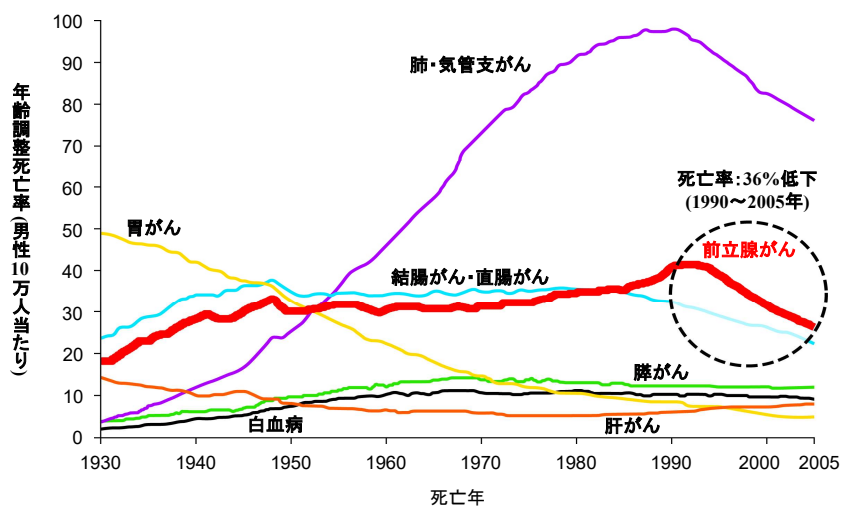
## 前立腺がんのスクリーニング

- 50歳以上の男性
- PSAの測定
- 早期がんの発見に寄与
- 死亡率の減少につながるのか？



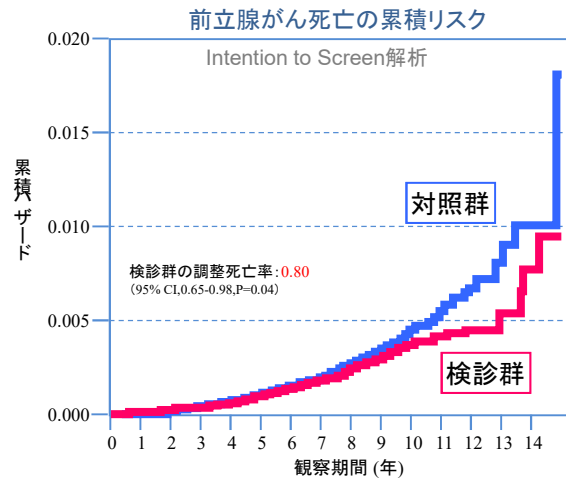
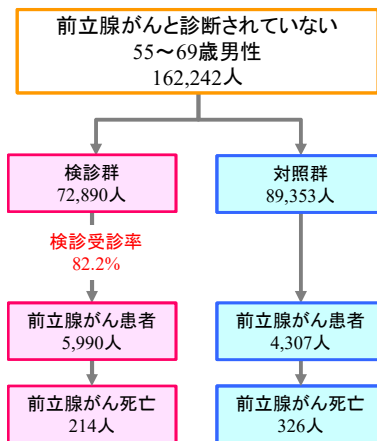
## 米国の前立腺がん死亡率の変化

米国ではPSA検診の普及により、前立腺がんによる死亡率が低下しています



(財)前立腺研究財団編:前立腺PSA検診受診の手引き, p3

## PSA検診による前立腺がん死亡率減少効果 (ヨーロッパにおけるERSPC研究)



Schroder FH, et al. N Engl J Med 2009; 360: 1320-8

## 前立腺がん検診に関する 日本泌尿器科学会の見解

### 〈推奨〉

日本泌尿器科学会は、前立腺がんのわが国における現状と将来予測、検診の受診による利益と不利益を広く住民に啓発した上で、受診希望者に対して最適な前立腺がん検診システムを提供し、50歳以上の男性のPSA検診を推奨する。

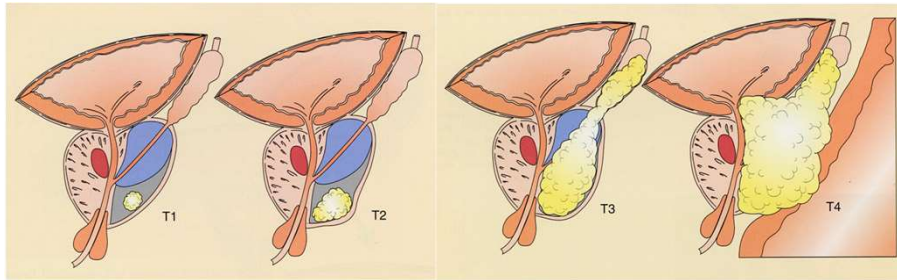
## 臨床病期の決定 (局所浸潤の程度、Tカテゴリー)

**T1**

**T2**

**T3**

**T4**



偶発がん

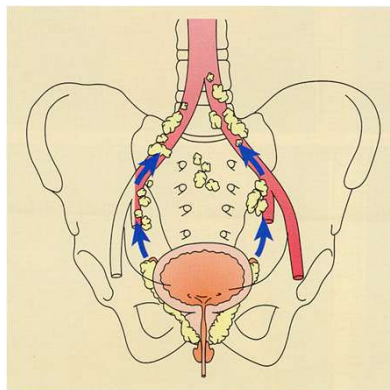
前立腺内に限局

被膜外進展  
精嚢浸潤

膀胱頸部、  
外尿道括約筋、  
直腸に浸潤

\* T1c (針生検により確認)

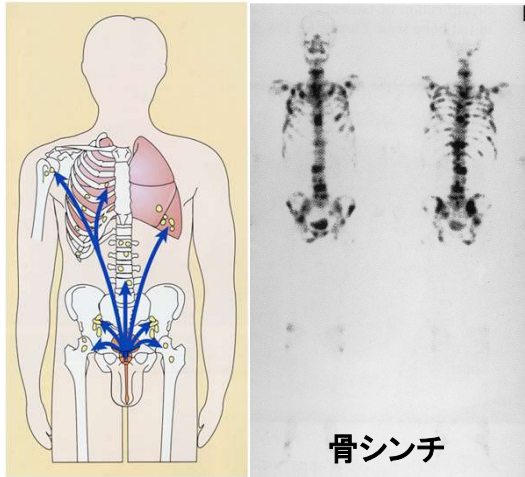
## 臨床病期の決定 (リンパ節転移の有無、Nカテゴリー)



所属リンパ節

- 閉鎖リンパ節
- 内腸骨リンパ節
- 外腸骨リンパ節

## 臨床病期の決定 (遠隔転移の有無、Mカテゴリー)



- ★骨転移が最も多い。  
造骨性>破骨性  
腰痛が主訴でがんが発見される場合もある
- ★肺転移:癌性リンパ管症



## 前立腺癌取り扱い規約における臨床病期

• 病期A (偶発癌)	A1	限局、高分化
	A2	複数、中、低分化
• 病期B (限局癌)	B0	直腸診陰性、PSA高値
	B1	片葉内単発
	B2	片葉全体または両葉
• 病期C (浸潤癌)	C1	被膜外浸潤
	C2	膀胱頸部あるいは尿管閉塞
• 病期D (転移癌)	D1	所属リンパ節転移
	D2	その他のリンパ節転移、遠隔転移
	D3	D2に対する内分泌療法後の再燃

## 前立腺癌の初回治療の原則

### 標準的治療法

病期A1	無治療
病期A2、B	根治的前立腺摘除術+骨盤内リンパ節郭清 放射線療法 ± 骨盤内リンパ節郭清
病期C	内分泌療法 ± 放射線療法
病期D	内分泌療法

\*化学療法は一般的には初回治療としては使用されない  
(今後、ドセタキセル+内分泌療法が考慮される可能性あり)

## 監視療法 (active surveillance)

### 適応となる人

限局性前立腺がんのうち、生物学的悪性度が低い  
腫瘍

3～6か月ごとのPSA測定、1～3年ごとの生検

病勢の悪化が認められれば、根治治療に移行

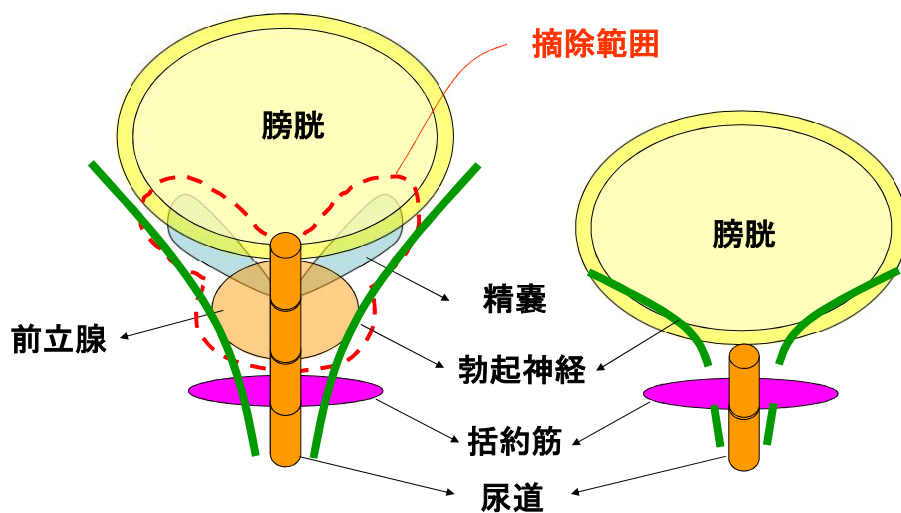
**過剰治療による不利益を避けることができます**



## 根治的前立腺摘除術の適応症例 (Radical prostatectomy)

- ◆ 臨床的な限局癌 (病期A2、B症例)
- ◆ 70才以下 (10年以上の生存が期待される症例)
- ◆ 合併症のない70-74才の症例

## 根治的前立腺摘除術



## 根治的前立腺摘除術の合併症

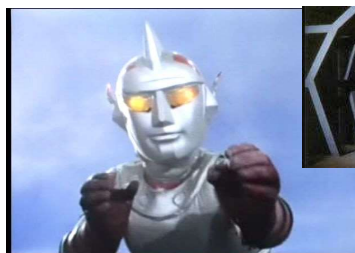
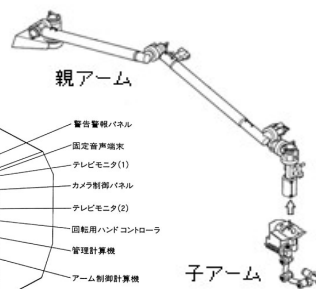
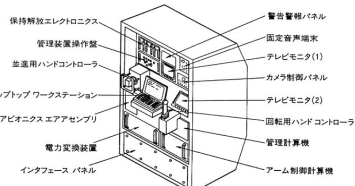
手術中

出血  
直腸損傷

手術後

腹圧性尿失禁  
勃起障害 (ED)  
尿道狭窄  
そけいヘルニア

## ロボット？



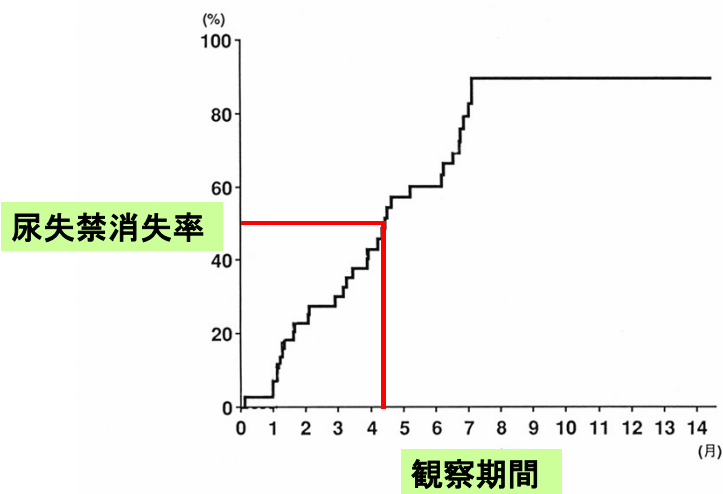
## ロボット支援下前立腺全摘術 (ダヴィンチ)



3次元での視野  
精緻な操作

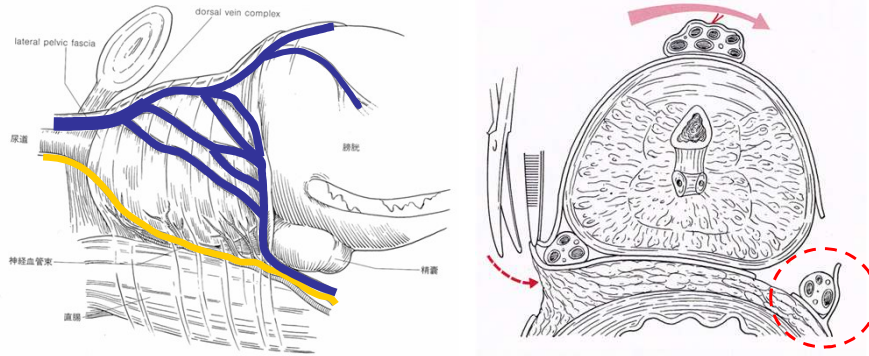


## 腹圧性尿失禁の改善

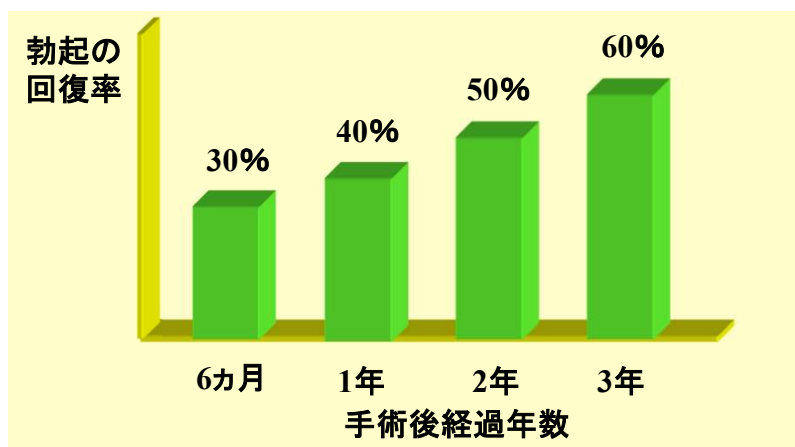


札幌医大泌尿器科

## 神経温存根治的前立腺摘除術



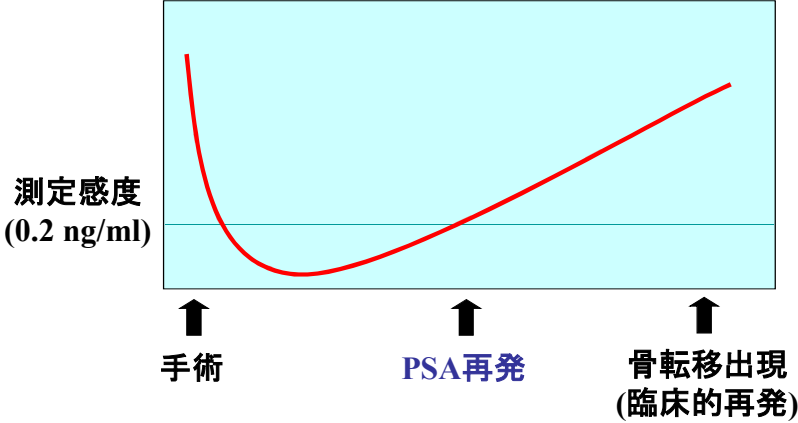
## 根治的前立腺摘除術後の勃起能の回復 -両側神経温存症例での検討-



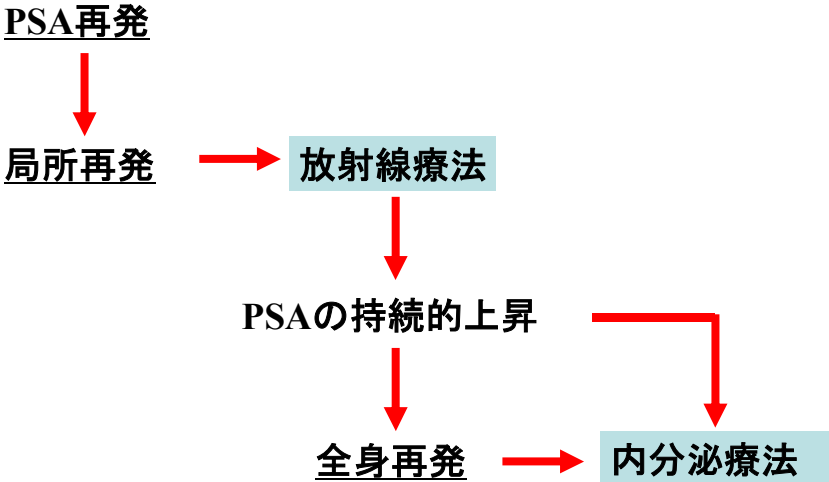
Scardino et al J.Urol. 164

# 根治的前立腺摘除後の再発

## PSA再発 (biochemical failure)の定義

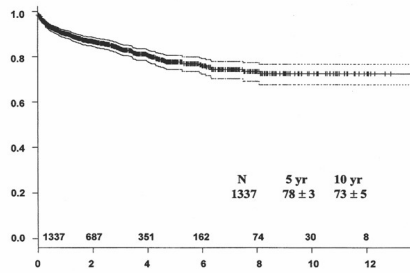


## 再発後の治療



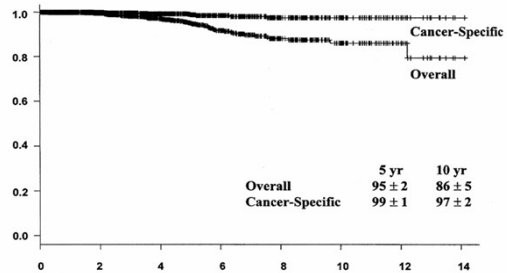
## 根治的前立腺摘除後の予後 (1)

### PSA再発



経過観察年数

### 生存率

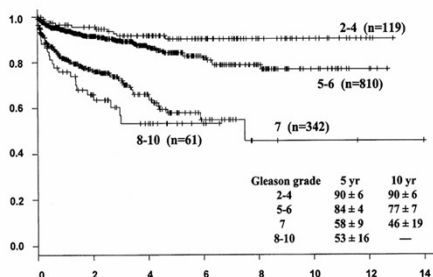


経過観察年数

Chodak et al, NEJM

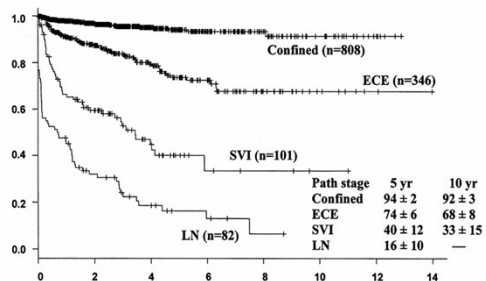
## 根治的前立腺摘除後の予後 (2)

### Gleason score



経過観察年数

### 組織学的進展度



経過観察年数

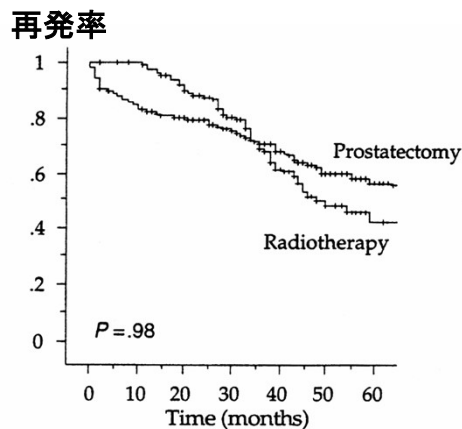
Chodak et al, NEJM

## 放射線療法

- ★外照射 対向二門照射、振子照射など  
原体照射 (conformal radiotherapy)  
強度変調放射線治療 (IMRT)  
陽子線、重粒子線
- ★組織内照射 (Brachytherapyなど)

## 放射線治療後の予後 -根治的前立腺摘除術との比較-

### RCTの欠如が問題



**再発の定義**  
前立腺全摘: > 0.2 ng/ml  
放射線: Nadirの後、2回連続  
のPSAの上昇

Kupelian et al, Cancer J Sci Am

## 外照射放射線療法の利点と欠点

### 利点

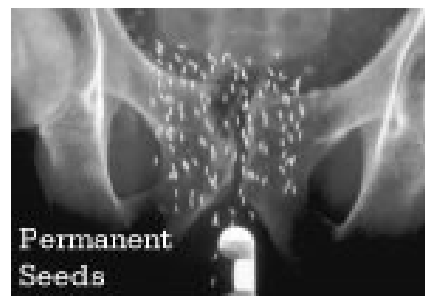
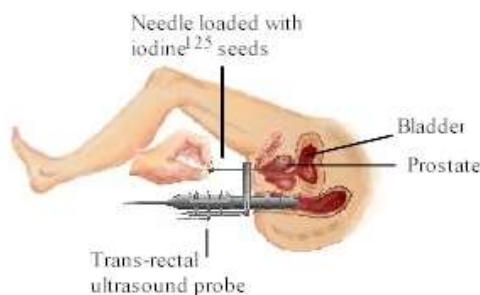
短期的に見た場合、副作用 (尿失禁、勃起障害)が少なく、QOLの低下が少ない

### 欠点

前立腺の組織学的情報が得られない  
治療に時間がかかる (7週間)

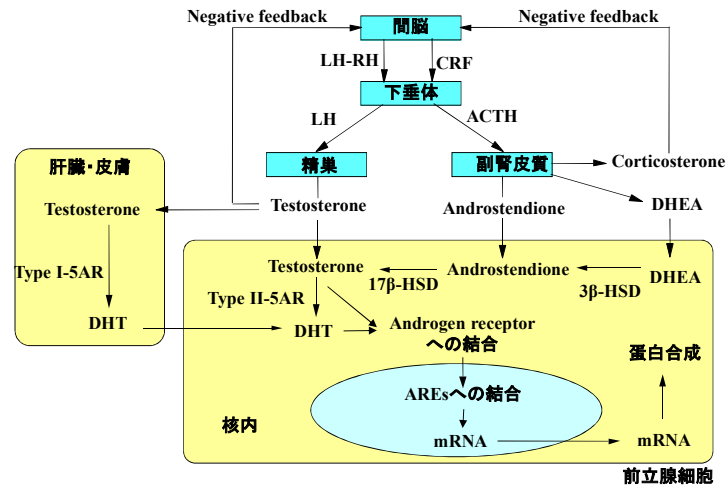
## ブラキセラピー (組織内照射)

- ★ 密封小線源 ( $^{125}\text{I}$ ) 80-120本
- ★ 高い線量分布 (144Gy)
- ★ 治療が一回ですむ





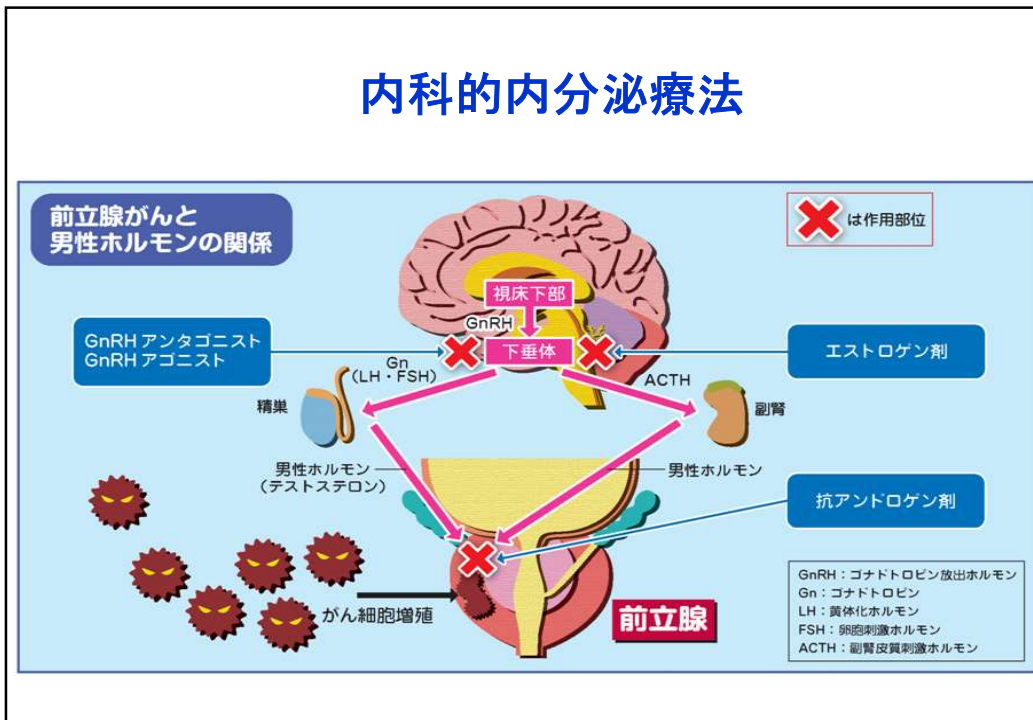
## アンドロゲン標的臓器としての前立腺



## 内分泌療法の変遷

- ◆ エストロゲン製剤の使用減少 ➡ 副作用 (心血管系)
- ◆ 外科的去勢術の減少 ➡ 精神的苦痛
- ◆ 薬物療法
  - LH-RHアナログ
  - Pure anti-androgen (flutamide, bicalutamide)
  - LH-RHアンタゴニスト

## 内科的内分泌療法



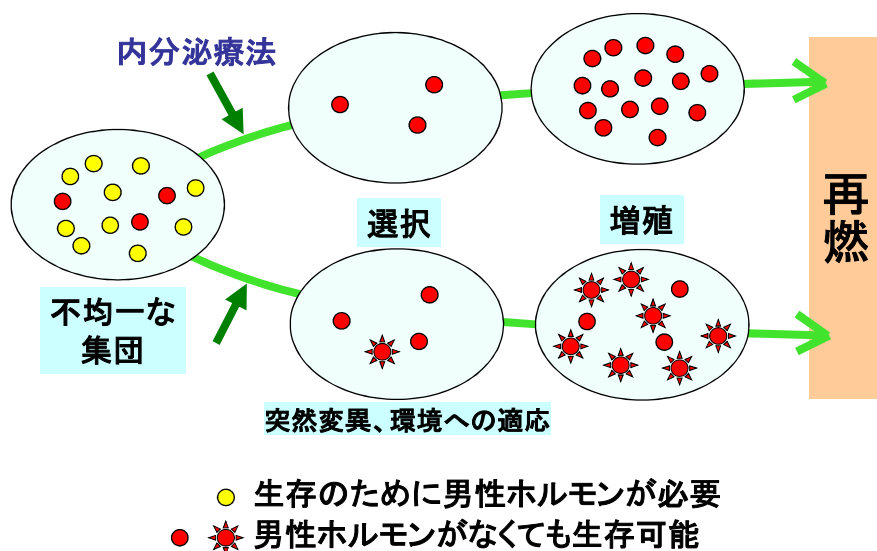
## 各種内分泌療法の作用機序

方法	主な作用機序	LH	T	副作用
<b>去勢術</b>				<b>勃起障害</b>
テストステロンの低下				
外科的去勢	テストステロン産生臓器の除去	↑	↓	不可逆、精神的苦痛
内科的去勢				
LH-RHアナログ	LH-RH受容体のdesensitization	↓	↓	Flare up
LH-RHアンタゴニスト	LH-RH受容体との結合阻害	↓	↓	局所皮膚反応
エストロゲン製剤	間脳へのnegative feedback作用	↓	↓	心血管系副作用
<b>抗アンドロゲン製剤</b>				
間脳へのnegative feedback作用				
ステロイド系	アンドロゲン受容体との結合阻害	↓	↓	勃起障害
非ステロイド系	アンドロゲン受容体との結合阻害	↑	↑	女性化乳房

## 内分泌療法の問題点

1. Anti-androgen Withdrawal Syndrome (AWS)  
アンドロゲン受容体の変異
2. 内分泌抵抗がんの存在 (10-20%)
3. 再燃 (relapse)  
内分泌療法により制がんされた症例の約半数が1-2年の経過で内分泌療法に反応しなくなる。  
再燃がんに対する有効な治療法はない  
(1年程度でがん死)

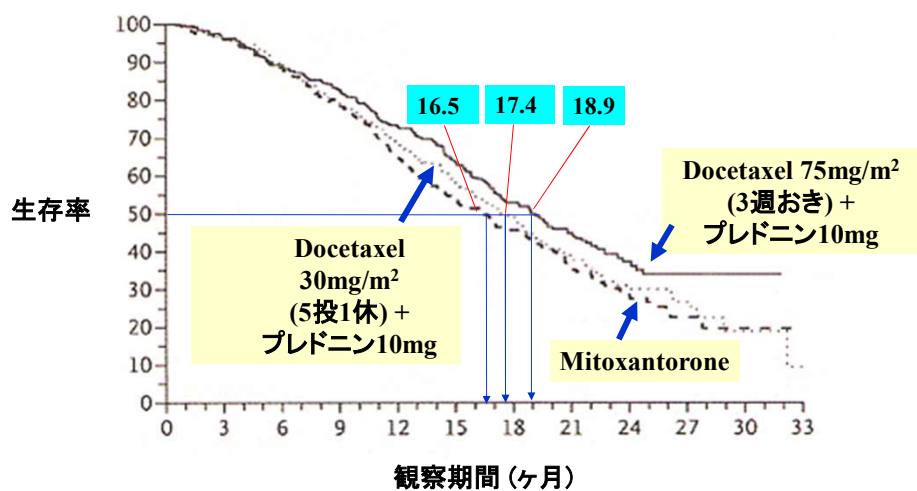
## なぜ内分泌療法が効かなくなるのか？



## 去勢抵抗性前立腺がんの治療

- 内分泌療法の種類をいろいろ変える
- 抗がん剤の使用 (タキソテール) を考慮する
- 骨転移のケアを行う  
(放射線、ゾメタ、ランマーク、鎮痛剤)

## 去勢抵抗性前立腺がんに対する 化学療法



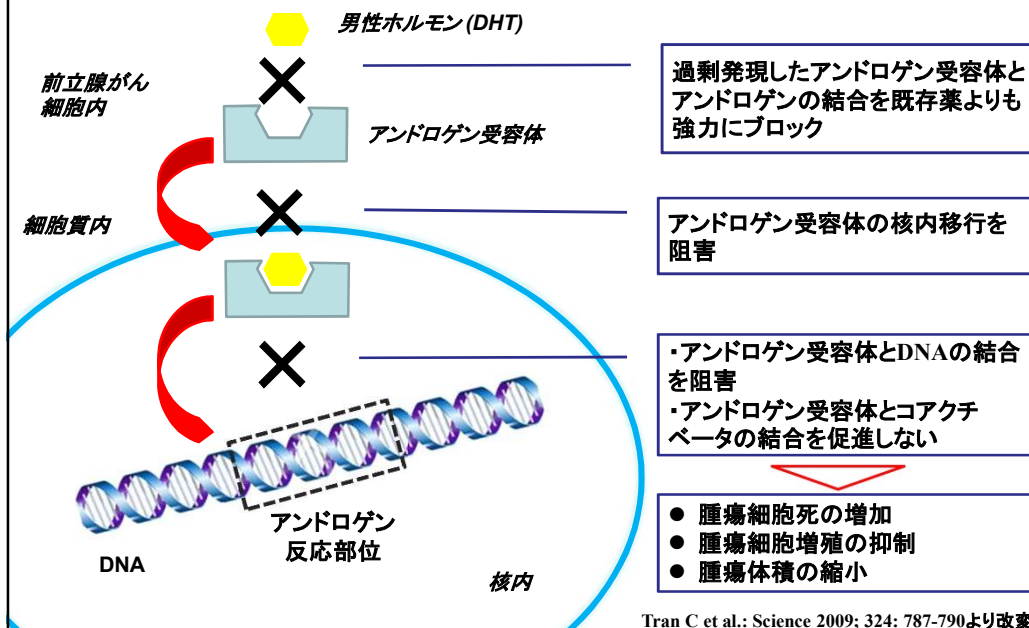
Tannock IF, et al: N Engl J Med 2004

## 2014年以降の (去勢抵抗性)前立腺癌の新薬

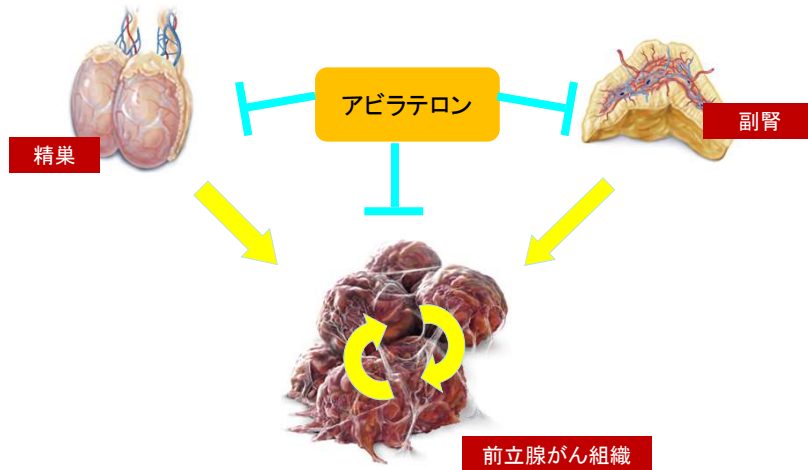
薬剤	作用	適応
アンドロゲン受容体 (AR)シグナル伝達経路標的薬		
エンザルタミド	ARシグナル伝達経路阻害	CRPC, mHSPC
アピラテロン	CYP17阻害	CRPC, ハイリスク mHSPC
アパルタミド	ARシグナル伝達経路阻害	nmCRPC, mHSPC
ダロルタミド	ARシグナル伝達経路阻害	nmCRPC
非ARシグナル伝達経路標的薬		
カバジタキセル	チューブリン脱重合阻害	CRPC
オラパリブ	PARP阻害薬	CRPC

HSPC: ホルモン感受性前立腺癌、CRPC: 去勢抵抗性前立腺癌

### エンザルタミド、アパルタミド、ダロルタミドの作用機序

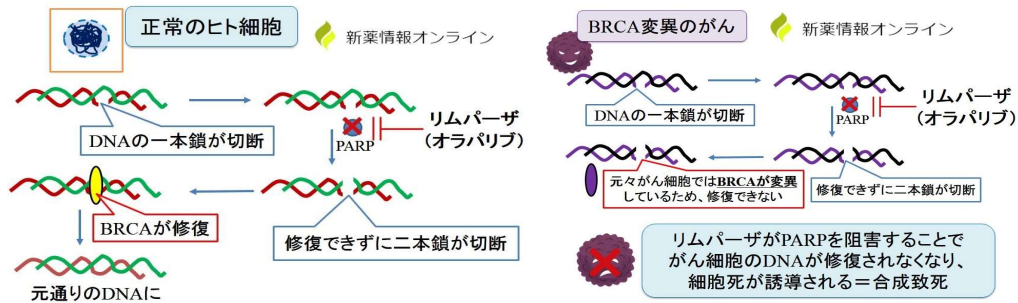


## アビラテロンによる精巣・副腎・前立腺がん組織のアンドロゲン合成抑制



Denmeade SR, et al.: Nat Rev Cancer 2: 389-396, 2002. Mostaghel E, et al.: Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 22: 243-258, 2008.より作図

## PARP阻害薬



## 骨転移巣に対する治療

- (1) 内分泌療法
- (2) 放射線療法 (病的骨折、疼痛予防)
- (3) 外科的治療 (病的骨折による脊髄圧迫)
- (4) 疼痛管理  
モルヒネなどによる疼痛のコントロール  
便秘、排尿障害、食欲不振、吐き気、眠気、など
- (5) ビスフォスフォネート製剤
- (6) 抗RANKL抗体製剤
- (7) ラジウム223

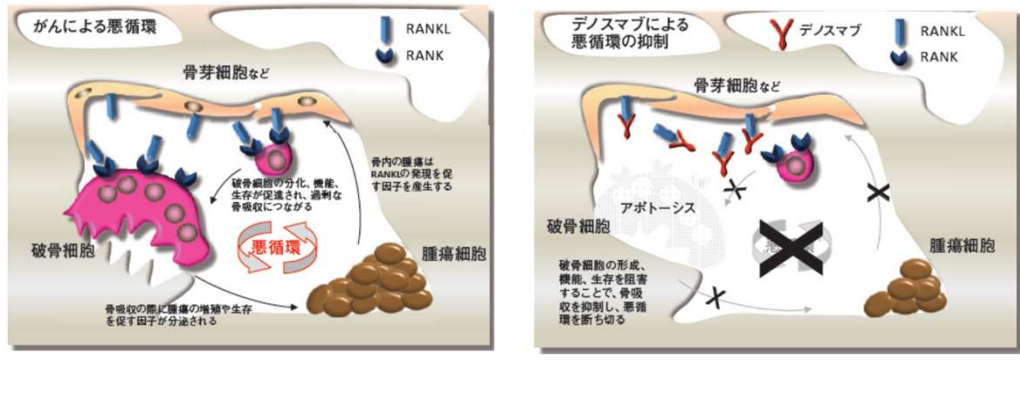
## ゾレドロン酸 (ゾメタ)

- 破骨細胞機能の抑制
- 骨転移による骨痛、骨折予防
- 去勢抵抗性前立腺癌の生存期間延長の可能性
- 骨転移出現抑制効果？

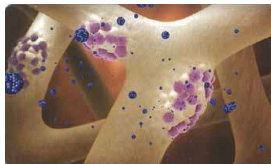
骨転移のある去勢抵抗性前立腺癌患者  
が良い適応症例

## デノスマブ (ランマーク)

- ヒト型抗RANKL抗体製剤
- 破骨細胞の抑制



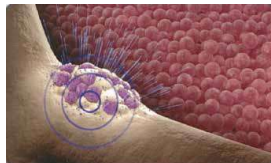
### 骨転移部位に集積



### α線を放出してDNA二重鎖切断



### α線の組織内飛程は100μm未満と短く、骨髄への影響は限定的



## Ra223の作用機序と効果

### ■ 全生存期間 (OS) [主要評価項目]

全登録患者921例(ゾーフィコ群614例、プラセボ群307例)を対象としたアップデート解析においても、ゾーフィコ群の全生存期間は、プラセボ群と比較し有意な延長を認めました(ハザード比:0.69, p=0.00005)。全生存期間の中央値は、ゾーフィコ群で14.9ヵ月、プラセボ群で11.3ヵ月でした。

