

知っておくべき

前立腺がん治療



日時:平成29年9月21日(木)19:00~

場所:広島市立広島市民病院 中央棟10階 講堂

平成29年度 日医生涯教育講座 広島県医師会認定

2時間2単位 カリキュラムコード(0・7・9・10)

座長:

広島市立広島市民病院 泌尿器科 主任部長 江原 伸

《プログラム》

「前立腺癌の手術療法」

広島市立広島市民病院 泌尿器科 部長 枝村 康平

「前立腺癌の薬物療法」

広島市立広島市民病院 泌尿器科 平田 武志

「前立腺癌の放射線治療」

広島市立広島市民病院 放射線治療科 廣川 淳一

※研修会に参加された全ての医師の方に受講証をお渡します。

※医療技術職等の方で受講証をご希望の場合は、当日受付にお申し出ください。

後日、受講証をお渡します。

3

前立腺癌の手術療法

広島市立広島市民病院

泌尿器科 部長

枝村 康平

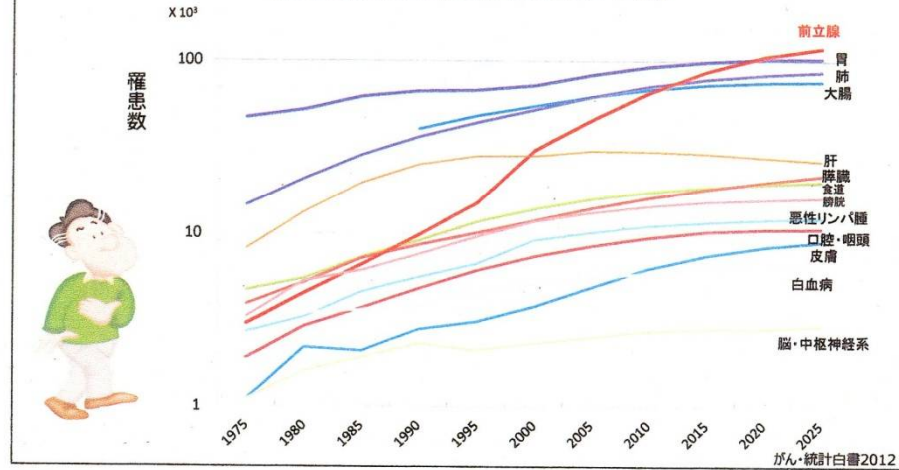
広島市立広島市民病院 地域がん診療連携拠点病院(K-net)
第72回「医療者がん研修会」

知っておくべき前立腺がん治療 「前立腺癌の手術療法」

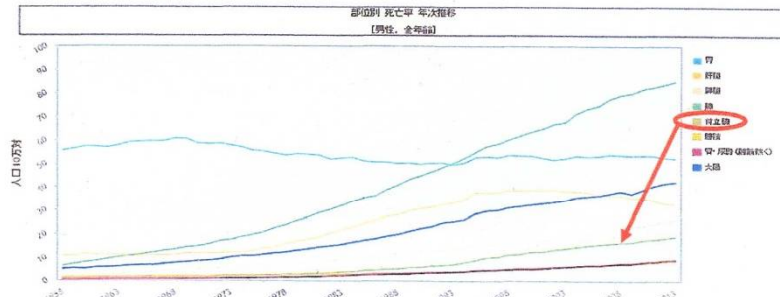
広島市立広島市民病院 泌尿器科
部長 枝村 康平

④

前立腺がんの罹患数と将来予測



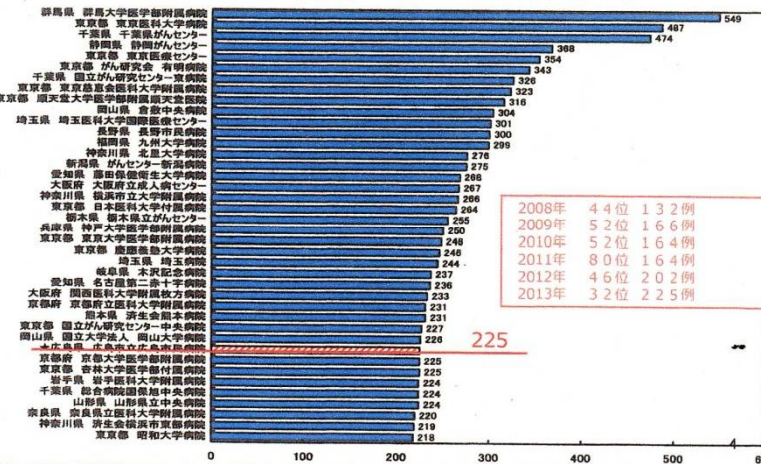
部位別死亡率年次推移 男性



前立腺癌は進行が比較のおそい
でも過去約40年間で死亡率は上昇

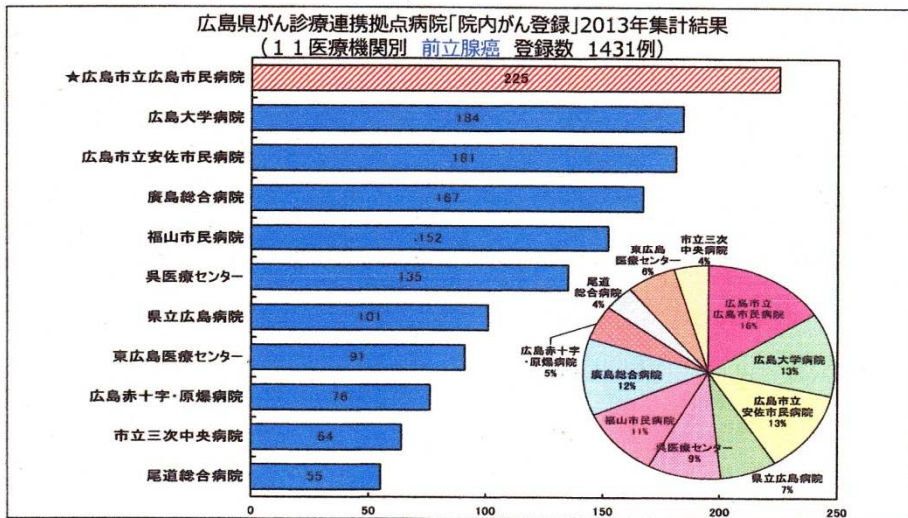


全国がん診療連携拠点病院「院内がん登録」2013年集計結果 (409医療機関別 前立腺癌 登録数 48297例) 上位40位



2008年 44位 132例
2009年 52位 166例
2010年 52位 164例
2011年 80位 164例
2012年 46位 202例
2013年 32位 225例

225



根治的前立腺全摘除術

前立腺と精嚢を摘出し、膀胱と尿道を縫合する手術

特徴

- 早期であれば根治が期待できる
- 手術時間は通常2-3時間程度
→ 2週間程度の入院
- 術後1日目より、歩行、経口摂取可能

適応(目安)

- 限局期 (T1 ~ T2) の患者さんが主体
* 全身状態が良好で、75歳以下の方

主な合併症

- 尿漏れ、勃起不全など

前立腺全摘除術の変遷

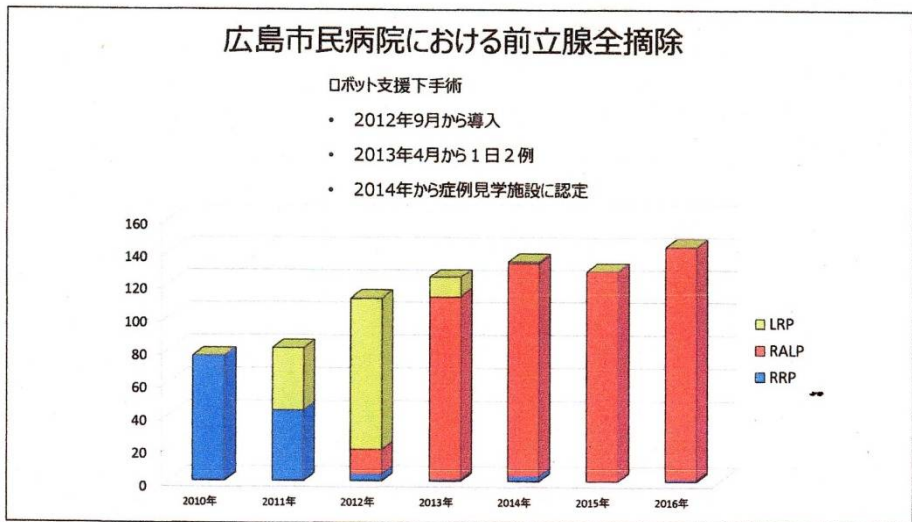
恥骨後式前立腺摘除
腹腔鏡下前立腺摘除
ロボット支援下前立腺摘除

開腹全摘除 (RRP)

一般的開腹術
もう日本だけ
世界標準

腹腔鏡下全摘除 (LRP)

ロボット支援 (RALP)



6

広島市民病院における前立腺全摘術はどのような位置に？

全国ランキング

病院	手術数	(ロボット)	(単腔鏡)
1 東成医科大学	237	237	0
2 熊本中央病院	211	0	0
3 新村病院	147	118	0
4 大阪医科大学病院	141	72	6
5 広島市民病院	134	130	1
5 藤田保健衛生大学病院	134	134	0
7 清天堂大学清天堂医院	125	125	0
8 名古屋大学病院	124	123	1
9 慈恵会札幌病院	123	123	0
10 福島県立医科大学病院	118	115	1
11 関西医科大学秋田病院	117	117	0
12 聖路加国際病院	114	114	0
12 がん研有明病院	114	14	0
14 済生会熊本病院	112	107	5
15 広島大学病院	110	110	0
16 長野市民病院	107	101	0
17 高松赤十字病院	105	105	0
18 名古屋国立大学病院	102	102	0
19 栃木県立がんセンター	101	0	0
19 天理よろず相談所病院	101	72	29
21 名古屋第二赤十字病院	100	92	0



手術数でわかるいい病院2016
週刊朝日MOOK

da Vinci Surgical System



da Vinci Surgical System



da Vinci Surgical System

- 高性能 3次元画像
- 人間の手を凌駕する関節を有する鉗子
- 手の震えを吸収する機能
- 術者とアームの動きの比率を調整する機能

➢ 出血量の減少・機能温存・確実な癌のコントロール

外科手術手技の革命！



7

ロボット手術に期待できるものは？

- ✓ **安全性**
合併症の軽減, 出血量の減少など
- ✓ **確実性**
良好な治療成績
- ✓ **機能温存**
手術前と同等の機能保持など
- ✓ **低侵襲**
痛みの軽減, 早期の社会復帰など

これらの項目を普遍的に達成できる可能性

要するに誰でも高度な手技が可能ということ

周術期成績 - 腹腔鏡・開腹全摘との比較 -

中央値	広島市民	ロボット	腹腔鏡	開腹
症例数	530	400	612	1000
手術時間 (分)	168	186	205	165
出血量 (ml)	20	164.2	291.5	818
輸血 (%)	0.2	1.6	2.8	20.1
合併症 (%)	1.9	10.3	12.1	9.1

尿失禁成績

- 腹腔鏡・開腹全摘との比較 -

中央値		広島市民	ロボット	腹腔鏡	開腹
症例数		380	325	550	1213
尿禁制(%)	6ヶ月	85	87.5	81.1	55.6
	12ヶ月	92	92	84.8	79

*: based on the comparative studies; Eur Urol. Vol 55, 1037-1063, 2009.

ご清聴ありがとうございました。



①

前立腺癌の薬物療法

広島市立広島市民病院

泌尿器科

平田 武志

2017/9/21 K-net 研修会
前立腺癌の薬物療法



広島市立広島市民病院
平田 武志

薬物療法の適応

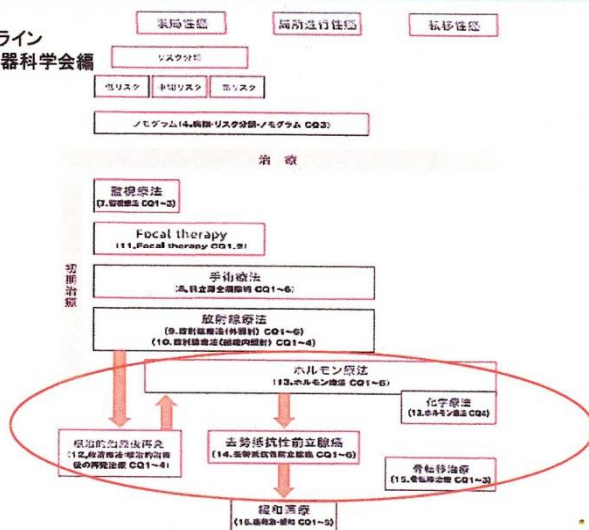
②

	若年者(75歳以下)	高齢者(75歳以上)
癌が前立腺に限局している状態	手術 放射線	薬物療法
すでに転移している状態	薬物療法	薬物療法

手術や放射線治療後に再発した症例も薬物治療の適応になる

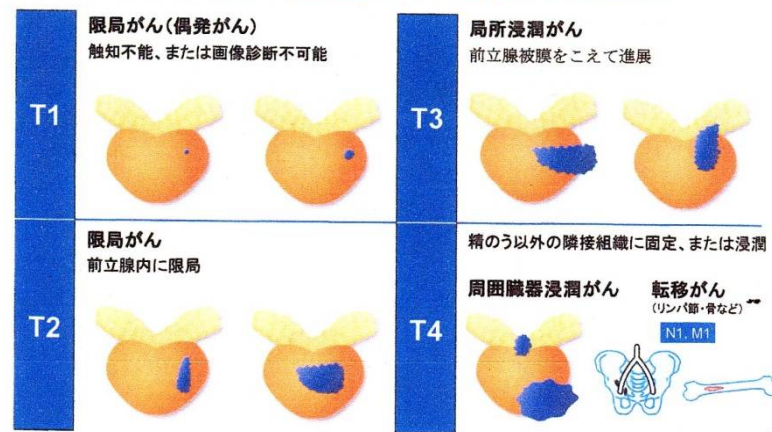
前立腺癌治療のアルゴリズム

前立腺癌診療ガイドライン
2016年版 日本泌尿器科学会編
より引用



前立腺がんの病期分類

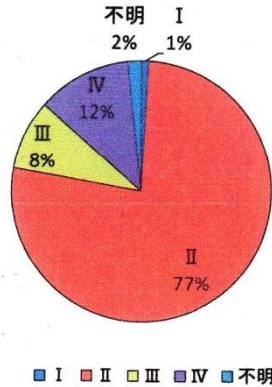
TNM分類 [T: 原発腫瘍 N: リンパ節転移 M: 遠隔転移]



UICC TNM悪性腫瘍の分類 第7版 日本語版, 金原出版, pp230-234, 2010.

病期別割合 (2015年)

病期	患者数	%
I	2	1
II	176	77
III	20	9
IV	27	12
不明	4	2
計	229	100



病期別生存率

③

stage	5年実測生存率(%)
I	91.0
II	93.6
III	87.3
IV	52.8
計	87.1

公益財団法人 がん研究振興財団「がんの統計'16」全国がん(成人病)センター協議会加盟施設における5年生存率(2006~2008年診断例)より引用

薬物療法の種類

□内分泌療法

▶古典的なホルモン治療薬

- LH-RHアゴニスト
- 抗アンドロゲン剤
- 女性ホルモン剤

▶新規ホルモン治療薬

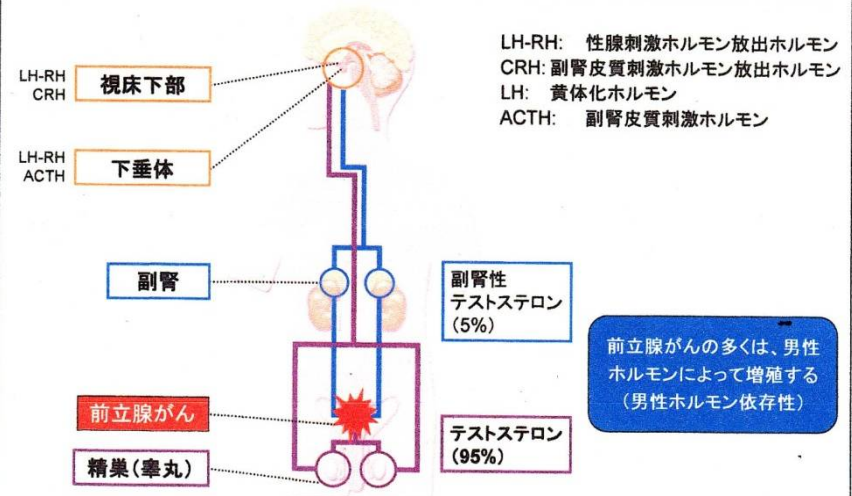
- エンザルタミド
- アピラテロン

□抗がん剤

- ドセタキセル
- カバジタキセル

古典的なホルモン治療薬が効かなくなったら

男性ホルモンとの関係



内分泌療法(ホルモン療法)

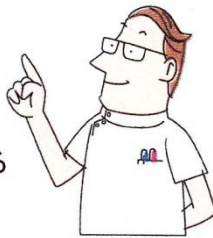
男性ホルモンの働きを抑えて、前立腺がん細胞の増殖を抑制する“全身的”な治療法

特徴

- 多くの患者さんに有効
- 身体への負担が少ない

適応

- 進行期、転移期を中心に幅広く用いることができる
- 手術や放射線治療の前後に組み合わせることもある



内分泌療法の方法

④

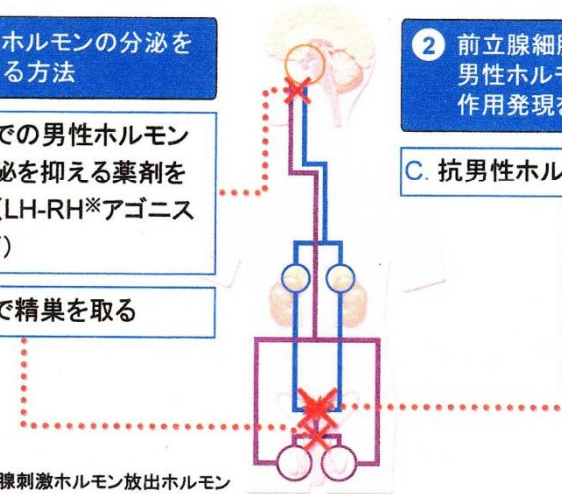
1 男性ホルモンの分泌を抑える方法

A. 精巣での男性ホルモンの分泌を抑える薬剤を投与(LH-RH※アゴニストなど)

B. 手術で精巣を取る

2 前立腺細胞内で、男性ホルモンの作用発現を抑える方法

C. 抗男性ホルモン剤を投与



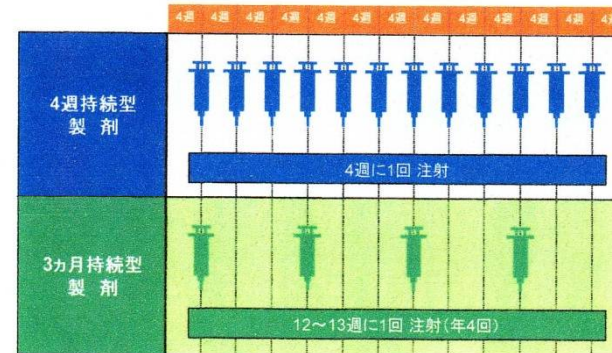
※LH-RH: 性腺刺激ホルモン放出ホルモン

主な内分泌療法の種類

	男性ホルモンの分泌を抑制			男性ホルモンの作用を抑制
種類	除睾術	LH-RHアゴニスト 4週持続型/3ヵ月持続型	女性ホルモン	抗男性ホルモン剤 (抗アンドロゲン剤)
方法	 手術で辜丸を取り除く	 外来で皮下注射	 毎日経口投与	 毎日経口投与
主な副作用	性機能の低下、ほてりなど	ほてり、性機能の低下など(投与直後に一過性の骨痛増強・排尿困難などがみられることがある)	浮腫、女性化乳房、性機能の低下、長期投与による心血管系の副作用、肝機能障害など	女性化乳房、ほてり、性機能の低下、肝機能障害など

LH-RH: 性腺刺激ホルモン放出ホルモン

LH-RHアゴニストについて



LH-RH: 性腺刺激ホルモン放出ホルモン

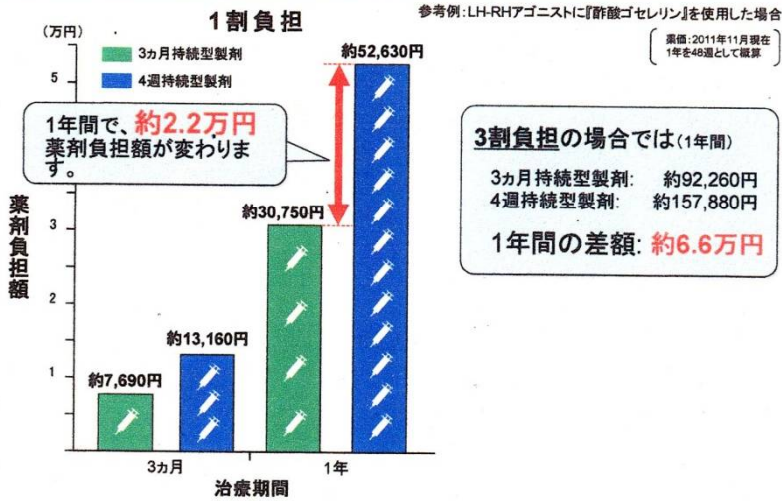
3ヵ月持続型製剤を使うことで注射の回数を約3分の1に減らし薬剤費負担も軽減できます

効果や安全性は同等です

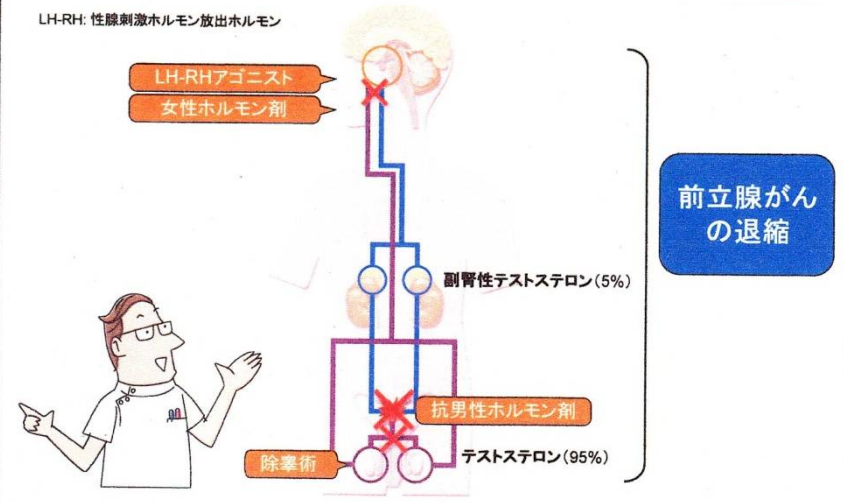


Debruyne FM, et al: J Urol 155, 1352-1354, 1995.

LH-RHアゴニストの薬剤費負担



内分泌療法の作用メカニズム



内分泌療法の併用療法について

主な組み合わせ

LH-RHアゴニスト

精巣からの男性ホルモンの分泌を抑制

抗男性ホルモン剤

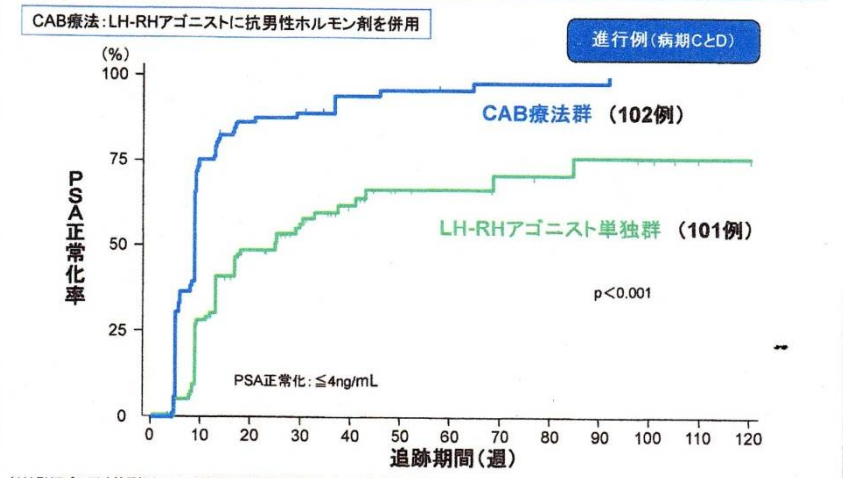
前立腺内における男性ホルモンの働きをブロック

精巣と副腎から分泌される男性ホルモンの影響を最大限に抑え、治療効果を高めることを目的に行われている

CAB療法 (MAB療法)

LH-RH: 性腺刺激ホルモン放出ホルモン
 CAB: Combined Androgen Blockade

CAB療法の治療成績/PSAの正常化率



(LH-RHアゴニストと抗男性ホルモン剤併用の国内第III相試験における全症例の解析)
 対象: 未治療の病期CまたはDの進行前立腺がん患者 追跡期間: 中央値 127週以上
 Akaza H, et al: Proc ASCO, Abstr #4648, 2005.

内分泌療法の副作用対策

ホットフラッシュ

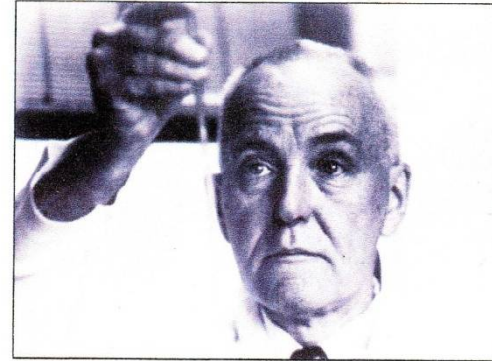
- 漢方薬を試みる、
- 休薬して様子を見る など

骨密度低下

- カルシウム、ビタミンD摂取(日光浴)
- 運動する
- ビスホスホネート製剤の投与など

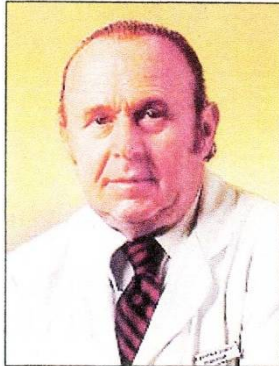


転移性前立腺癌にはまず去勢 ⑥



Charles Brenton Huggins (1901-1997)
1966年度ノーベル生理学・医学賞

転移性前立腺癌にはまず去勢



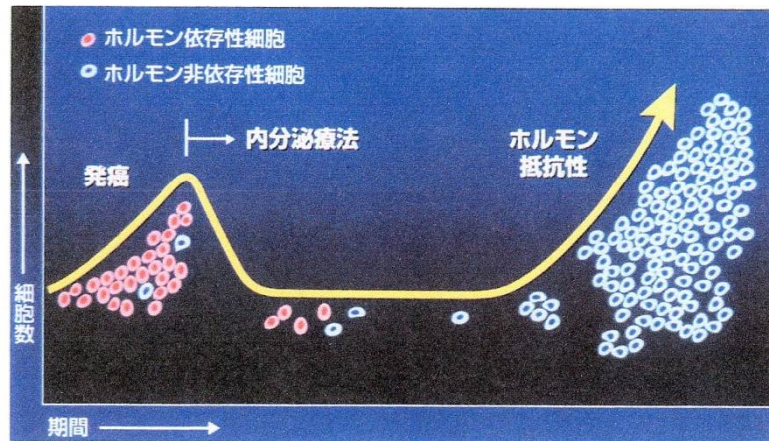
Andrzej Viktor "Andrew" Schally (1926~)
1977年 ノーベル生理学・医学賞

内分泌療法は効かなくなる

内分泌療法によって男性ホルモン値がしっかり抑えられているにもかかわらず、PSAが上昇が上昇する状態

去勢抵抗性前立腺癌

去勢抵抗性前立腺癌



去勢抵抗性前立腺癌

⑦

転移性前立腺癌では、CAB療法開始後平均3年。

つい最近まで、去勢抵抗性になったら有効な治療法はありませんでした。

前立腺癌薬物治療の歴史

- 1941 Huggins 外科的去勢により転移性前立腺癌の進行を抑制
- 1971 Shally 黄体形成ホルモン放出ホルモン(LH-RH)の単離
- 1979 Wang PSAの分離精製
- 1982 Labrie 抗アンドロゲン薬の併用
- 2008 **ドセタキセル**
- 2012 デガレリクス
- 2014 **エンザルタミド アピラテロン カバジタキセル**

薬物療法の種類

□内分泌療法

➤古典的なホルモン治療薬

- LH-RHアゴニスト
- 抗アンドロゲン剤
- 女性ホルモン剤

➤新規ホルモン治療薬

- エンザルタミド
- アピラテロン

□抗がん剤

- ドセタキセル
- カバジタキセル

古典的なホルモン治療薬が効かなくなったら

新規ホルモン治療薬

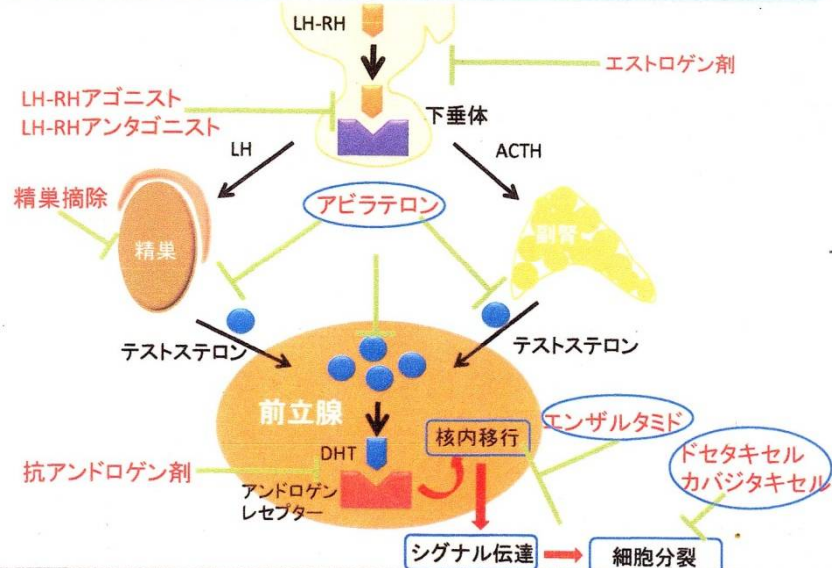
- **アビラテロン** → コレステロールから男性ホルモン(アンドロゲン)生成する過程を阻害
- **エンザルタミド** → アンドロゲンがアンドロゲンレセプターに結合するのをより強力にブロック

抗がん剤

(A)

- **ドセタキセル** → タキサン系の抗癌剤 微小管に結合して細胞分裂を阻害
- **カバジタキセル** → 同じくタキサン系の抗癌剤だが、ドセタキセルの側鎖を修飾した薬剤であり、ドセタキセル後にも効果がある。

各種薬剤の作用機序



当科における前立腺癌薬物治療フローチャート



新規薬剤の副作用

- アビラテロン： 肝機能障害、高血圧、体液貯留
ステロイドの併用が必須
- エンザルタミド： 疲労感、悪心、食欲不振
高齢者は副作用が出やすい
- ドセタキセル： 疲労、悪心、下痢、好中球減少
- カバジタキセル： 好中球減少が必発
G-CSFの一次予防投与が必要

9

ご静聴ありがとうございました。

前立腺癌の放射線治療

広島市立広島市民病院

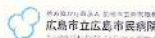
放射線治療科

廣川 淳一

平成29年9月21日(木)
地域がん診療連携拠点病院(K-net)

前立腺癌の放射線治療

広島市立広島市民病院
放射線治療科 廣川淳一



本日の内容

②

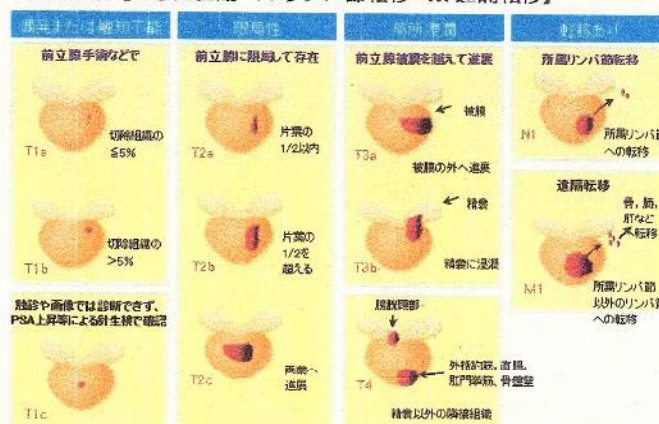
- 前立腺癌における放射線治療の役割
- 放射線治療の副作用
- 最近のトピックス

前立腺癌における放射線治療の役割

- 限局性前立腺癌の根治的放射線治療
- 前立腺全摘術後の術後放射線治療
- 前立腺全摘術後PSA再発の救済放射線治療
- 骨転移に対する緩和的放射線治療

前立腺癌のTNM分類

TNM分類【T:原発腫瘍 N:リンパ節転移 M:遠隔転移】



限局性前立腺癌の治療方針

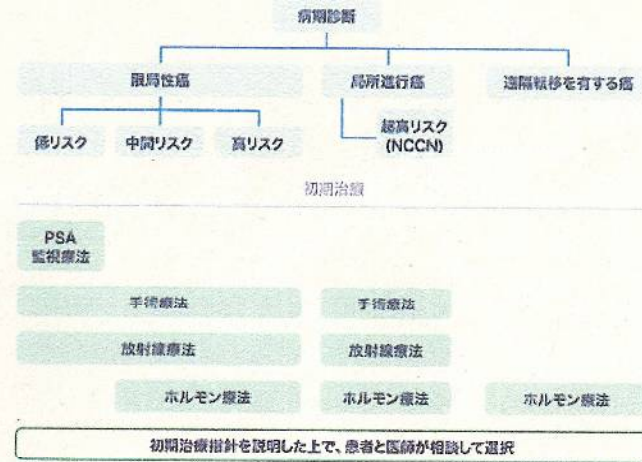
T因子・グリソスコア(GS)・PSA値でリスク分類

リスク分類に従った治療方針の決定

D' Amico のリスク分類

低リスク群	中リスク群	高リスク群
T1 - T2a and GS \leq 6 and PSA \leq 10	T2b or GS = 7 or 10 < PSA < 20	T2c - T3 or 8 \leq GS or 20 \leq PSA

前立腺癌診療アルゴリズム ③

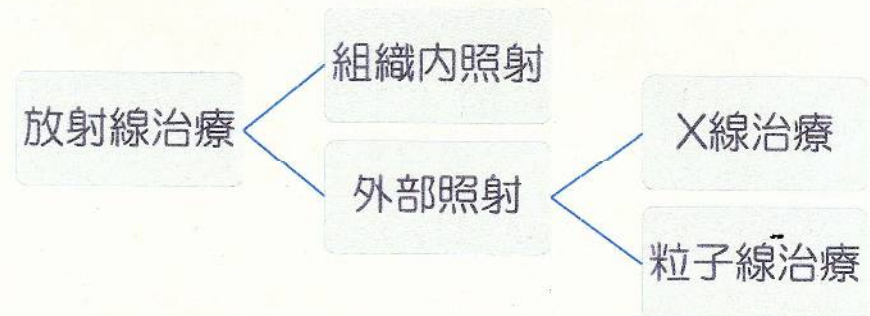


前立腺癌診療ガイドライン

前立腺癌における放射線治療の役割

- 限局性前立腺癌の根治的放射線治療
- 前立腺全摘術後の術後放射線治療
- 前立腺全摘術後PSA再発の救済放射線治療
- 骨転移に対する緩和的放射線治療

放射線治療の種類



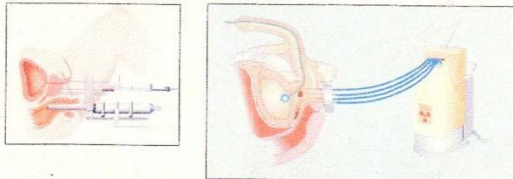
放射線治療の種類

• 組織内照射

- 低線量率 (I-125)
- 高線量率 (Ir-192)

• 外部照射

- X線治療：3D-CRT (3次元原体照射) ・ IMRT (強度変調放射線治療)
- 粒子線治療：陽子線治療 ・ 重粒子線治療



リスク別の放射線治療

④

• 低リスク群

- 外部照射 ・ 組織内照射 (低線量率)

• 中リスク群

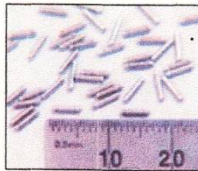
- 外部照射+ホルモン療法 (6カ月) ・ 外部照射+組織内照射 (低線量率)

• 高リスク群

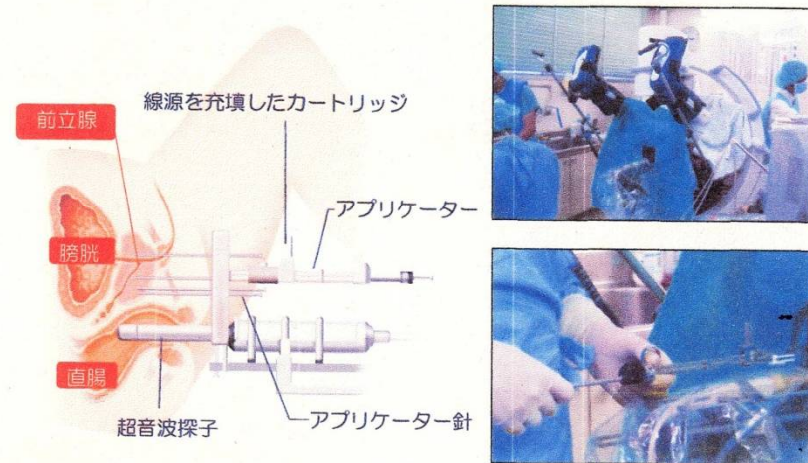
- 外部照射+ホルモン療法 (2年)

組織内照射 (低線量率) *老白*

- アメリカでは1970年代から開始 *(1) 在米*
- 日本では2003年から開始 *(2) 聖路が*
- 低リスク群 ・ 中リスク群が適応 *で行*
- 中リスク群では外部照射を併用 *・ 市外はやって*
- 前立腺に線源 (I-125) を永久刺入 (50~100個) *の存在*
- 半減期: 59日

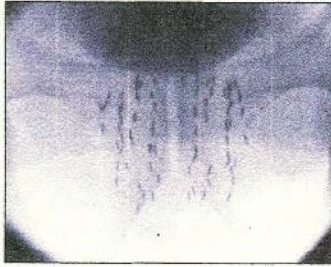


組織内照射 (低線量率)

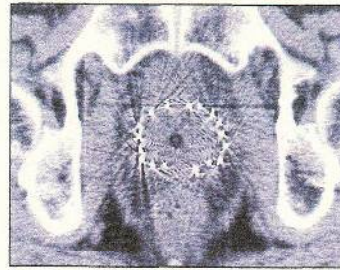


組織内照射(低線量率)

X線画像



CT画像



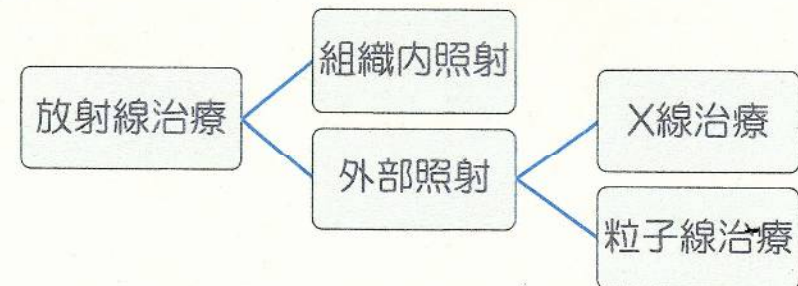
組織内照射(低線量率) ⑤

- 約4日間の入院が必要
- 前立腺に直接線源を埋め込むので前立腺の位置移動の心配がない
- I-125の半減期は59日であり、線源の管理上、刺入後1年以内に亡くなった場合、摘出が原則

外部照射と組織内照射の違い

外部照射		組織内照射
なし	麻酔	あり
可	外来通院	不可
長い	治療期間	短い
直腸>尿路	副作用	尿路>直腸

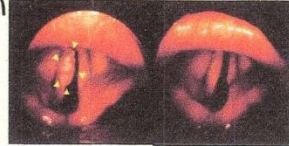
放射線治療の種類



放射線治療で「切らずに治す」

- 小さい腫瘍は 治しやすい
- 放射線感受性が高い腫瘍は 治しやすい
- 周囲に放射線に弱い臓器がない腫瘍は 治しやすい
- 移動が小さい腫瘍は 治しやすい
- 見える腫瘍は 治しやすい

喉頭癌は放射線で治しやすい

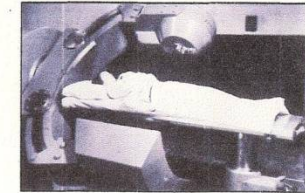


治療前

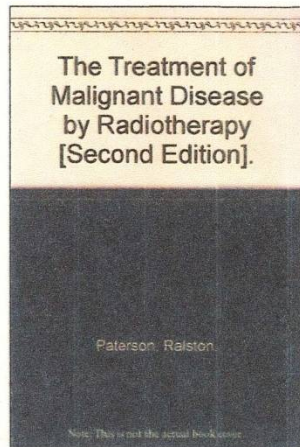
治療後

前立腺癌は放射線治療には不向き？

- 放射線感受性が低く、高い線量が必要
- 周囲に放射線に弱い臓器（直腸・膀胱）がある
- 直腸・膀胱の内容による移動が大きい
- 前立腺も前立腺癌も見えない



前立腺癌は放射線では治らなかった



1963年に出版されたアメリカの放射線治療の教科書には、前立腺癌に関する記載は全くない

外部照射の課題

前立腺に高線量を照射する方が治療効果が高い



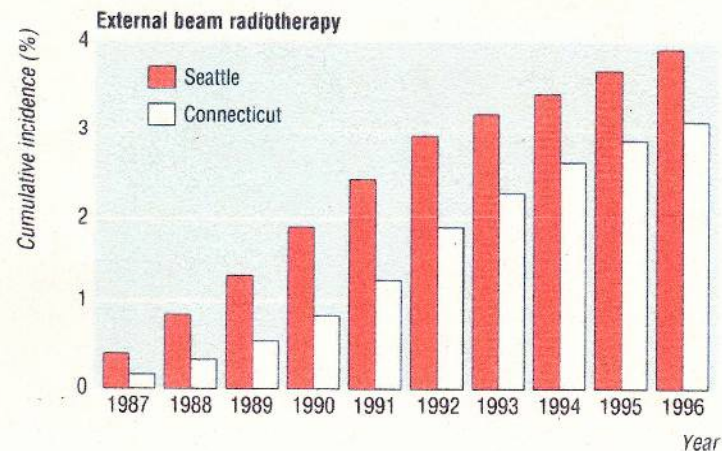
放射線に弱い臓器である直腸・膀胱の照射線量も増加

前立腺への高線量投与と正常臓器への線量抑制

新しい技術で新たな展開

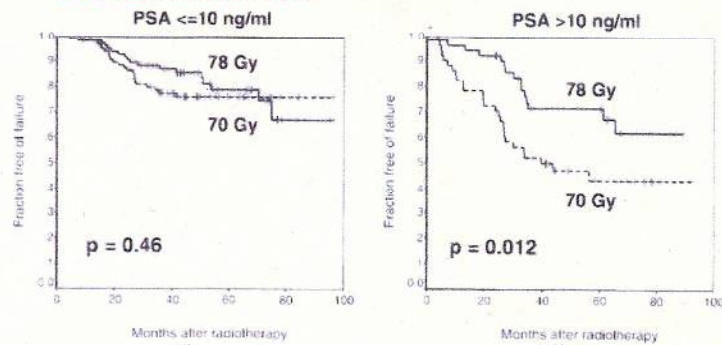
- PSA検診により前立腺に局限した早期癌が増加
- 高線量を安全に照射する放射線治療技術の進歩
 - ・ 周囲の放射線に弱い臓器を避ける
 - ・ 前立腺の動きに合わせる・抑える

前立腺癌の放射線治療は急増 ⑦



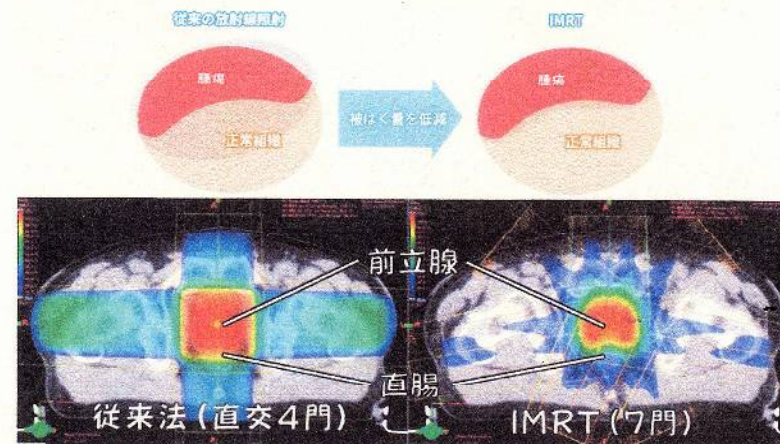
線量増加で局所制御率が改善

アメリカでは2000年頃に無作為比較試験の結果がいくつも報告され線量増加研究に勢いがついた



Pollack A, Zagars, GK, Starkschall G, et al. Prostate cancer radiation dose response: results of the M.D. Anderson phase III randomized trial. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2002;53:1097-105

放射線治療技術の進歩

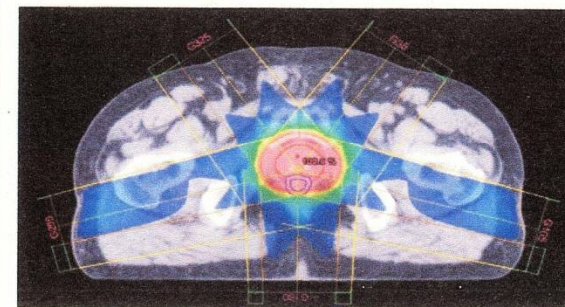
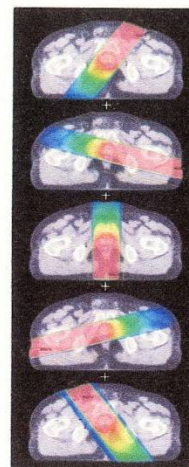


IMRT (強度変調放射線治療)

- IMRTとは
 - 放射線の強度(Intensity)を変調させた(Modulated)
 - 放射線治療(Radiation Therapy)
- 照射中にマルチリーフコリメーター(MLC)を動かすことで放射線の強度を変える
- 正常臓器(直腸・膀胱)を避けて前立腺に高線量を照射可能
 - 2008年4月～保険適応

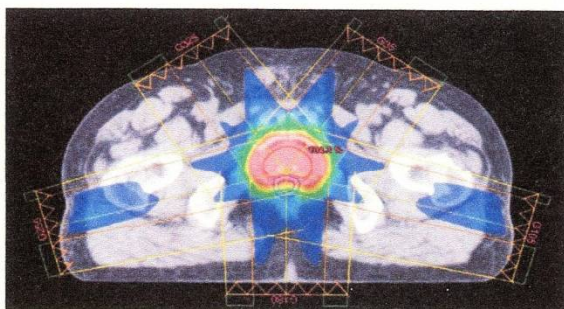
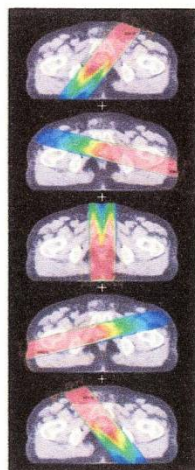
3D-CRTの治療計画

④



照射強度が均一なビームを単に足し算して線量分布を作成

IMRTの治療計画



作りたい線量分布に対して照射強度が不均一なビームをコンピュータが逆算

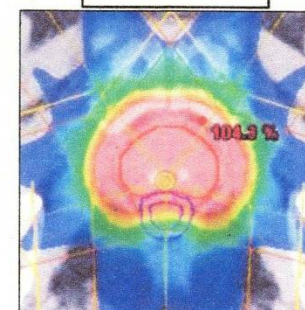
3D-CRTとIMRTの違い

3D-CRT



直腸の広範囲が高線量域に含まれている

IMRT



高線量域は前立腺の形状に一致している

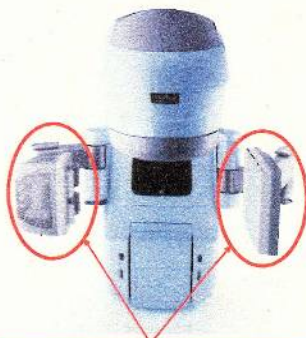
外部照射の治療方針

- 低リスク群:74Gy/37回
- 中リスク群:74Gy/37回+ホルモン療法(6カ月)
- 高リスク群:78Gy/39回+ホルモン療法(2年)

外部照射における対策

- 60分前排尿排便
- ガスコン・マグラックス内服
- 腸管ガスがたまっている場合、浣腸をすることもある
- IGRT (画像誘導放射線治療) の活用

IGRT (画像誘導放射線治療)



CBCT(Cone Beam CT)

- Image-guided Radiotherapy
- 位置ずれの補正技術
- 当院ではCBCTを毎回撮影
- 前立腺の位置に合わせ込んで照射可能
- 直腸ガスや膀胱容量を確認

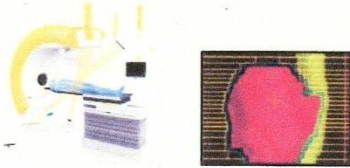
VMAT (強度変調回転放射線治療)

- Volumetric Modulated Arc Therapy
- 回転型IMRT
- 照射時間の短縮
- それにより照射中の位置変動などが少なくなる
- 患者被ばくの低減も可能

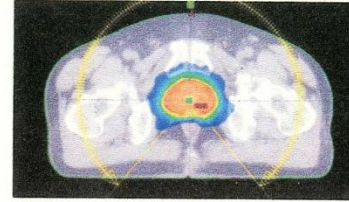
TrueBeamSTx



- 2016年10月に放射線治療装置TrueBeamSTxを導入
- ExacTracシステム/CBCT
- 1mm以下の精度で位置誤差検出・補正
- 2.5mmマルチリーフコリメーター(MLC)

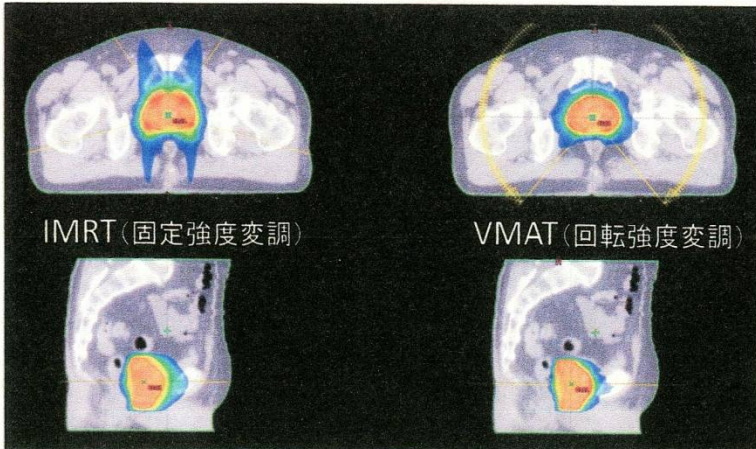


VMAT(強度変調回転放射線治療) ^⑩



- 2016年10月に放射線治療装置TrueBeamSTxを導入
- 前立腺癌のVMAT開始
- 2017年8月現在で17例施行

IMRTとVMATの線量分布の比較

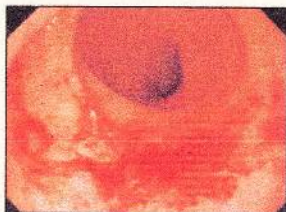


寡分割照射

- 1回線量を増やして照射期間を短縮する試み
- NCCNガイドラインでは1回2.4~4Gyの寡分割照射を治療選択肢のひとつとして推奨
- 臨床試験が行われているが、現時点では寡分割照射の有用性は明確ではない

放射線治療の副作用

- 尿路障害
 - 頻尿
 - 排尿時痛
 - 血尿
- 直腸障害
 - 排便時痛
 - 直腸出血
- 性機能障害



IMRT/VMATによりこれらの副作用を軽減

前立腺癌は放射線治療で治る時代に^{①②}

- IMRT/VMATなどの放射線治療技術の進歩により
正常臓器(直腸・膀胱)の線量を低減しつつ前立腺に
高線量投与が可能になった
- IGRTにより前立腺の移動に合わせて照射可能

前立腺癌における放射線治療の役割

- 限局性前立腺癌の根治的放射線治療
- 前立腺全摘術後の術後放射線治療
- 前立腺全摘術後PSA再発の救済放射線治療
- 骨転移に対する緩和的放射線治療

前立腺全摘術後の放射線治療

- 前立腺全摘術後の術後照射
 - 術後病理で再発高リスク群(被膜外浸潤・断端陽性・精嚢浸潤などで照射を考慮)
- 前立腺全摘術後PSA再発に対する救済放射線治療
 - CTやMRIなどで明らかな再発がない症例
 - 一般にPSA>0.2ng/mlでPSA再発と診断

PSA再発から遠隔転移まで:8年
遠隔転移から亡くなるまで:5年

術後照射をするべきかPSA再発を確認して
救済放射線治療をするべきかは明らかに
なっていない

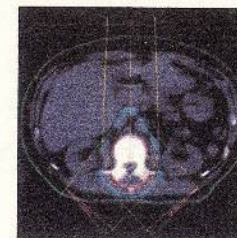
前立腺癌における放射線治療の役割

- 限局性前立腺癌の根治的放射線治療
- 前立腺全摘術後の術後放射線治療
- 前立腺全摘術後PSA再発の救済放射線治療
- 骨転移に対する緩和的放射線治療

骨転移に対する放射線治療

12

- 前立腺癌の骨転移発現率は65~75%
- 疼痛緩和が主な目的
- 外部照射
- 内用療法
 - 塩化ストロンチウム(Sr-89)・・・メタストロン
 - 塩化ラジウム(Ra-223)・・・ゾーフィゴ



ゾーフィゴ

- 塩化ラジウム(Ra-223)
- 塩化ストロンチウム(Sr-89)と同じくカルシウムと同族元素
- 2016年5月11日～保険適応
- 世界初のアルファ線放出放射線医薬品
- 生命予後も延長



ゾーフィゴの適応

- 適応
 - 骨転移のある去勢抵抗性前立腺癌
 - 骨髄抑制・炎症性腸疾患(クローン病・潰瘍性大腸炎など)は慎重投与
- 用法・容量
 - 1回 55kBq/kgを静注
 - 4週間隔で最大6回まで投与可能
 - 1バイアル 6160kBq (5.6ml)

最後に

- 前立腺がん治療において放射線治療は根治的治療から緩和的治療まで様々な役割を果たします
- なにかお困りのことがあれば気軽にご相談下さい

ご清聴ありがとうございました

13

