

前立腺癌における PSMA-PET の診断治療について

愛媛大学大学院医学系研究科泌尿器科学分野

菊川 忠彦*・雑賀 隆史

(受付日 : 2021 年 4 月 30 日)

抄録 :

前立腺癌に対する診断や治療は、全身 MRI の導入や新規治療薬の登場もあり進化の一途を辿っている。しかし、欧米からの有用性に関する報告が多くガイドラインでも推奨される PSMA (prostate specific membrane antigen) -PET は、本邦では未だ使用できない現状がある。PSMA-PET は、従来の画像診断に比較し高い癌検出率と特異度であり、primary staging、根治療法後の再発等の診断に有用であることが報告されている。さらに、PSMA はルテチウム、アクチニウムを使用した治療応用もなされており、診断治療を併せたアプローチもなされている。現在の画像診断で M0CRPC として診断されていた患者の多くは PSMA-PET にて遠隔転移を有する報告もあり、今後は治療への影響も考慮される。今後の早期導入と、導入後の邦人における有用性や安全性の検証が待たれる。
(西日泌尿. 83 : 65-69, 2021)

キーワード : 前立腺癌, PSMA-PET

はじめに

PET とは、Positron Emission Tomography (陽電子放出断層撮影) の略であり、陽電子を放出する放射性同位体を含む薬剤を投与し体内分布を画像化して診断を行う技術である。薬剤投与により細胞の活動状態を画像で確認できるため、これまでに多くの癌の診断に有効活用されている。現在、頻用されている¹⁸F-FDG (フルデオキシグルコース) はグルコースの 2 位の水酸基を¹⁸F で置換した誘導体であり、細胞内でグルコースとは異なり代謝を受けずリン酸化体として滞留する。癌においては細胞増殖が亢進し¹⁸F-FDG を多く取り込むため、PET 撮影にて癌の位置・大きさ及び活動の状況を診断できる。しかし、前立腺癌の診断においては、¹⁸F-FDG の有効性は十分に示されておらず PSMA-PET が欧米では頻用されている。

PSMA は 84-100 kDa の細胞膜に発現するタイプ II 膜貫通型糖タンパクである。発現部位は、前立腺に特異的ではなく乳癌、腎癌を含む多くの固形癌における近傍の新生血管や神経系の細胞等にみられるが、前立腺上皮細胞に発現した PSMA は前立腺癌において著明に発現上昇することが知られている。この前立腺癌に多く発現し

た PSMA と⁶⁸Ga や¹⁷⁷Lu 等の陽電子を放出する放射性同位元素を標識した低分子リガンドが結合して細胞内に取り込まれる。この取り込まれた薬剤の強い集積亢進を PET にて検出することで、前立腺癌の局所・転移に関する診断が可能となる。PET 製剤本体には上述のような¹⁸F-FDG とは異なり、PSMA は含まれていないが一般的に PSMA-PET と呼称されている。

本邦では、現在まで前立腺癌の画像診断は MRI, CT, 骨シンチが中心であり、診断時にはこれらの画像診断を用いたステージングに応じた治療を選択している。また、根治療法後の再発時には PSA のみが上昇し画像では確認出来ないまま治療選択を迫られるといったもどかしい現状がある。本稿では、今後導入が待たれる PSMA を用いた診断治療について、これまでの報告につき総括しその意義や未来の展望について考察する。

primary staging について

2012 年に 37 人の前立腺癌患者を対象とした⁶⁸Ga PSMA-PET が行われ、癌検出に有用で PSA 低値でも検出可能であるという革命的な臨床結果がドイツの Afshar-Oromieh ら¹⁾より初めて報告された。以降、PSMA-PET は急速に欧米で導入実施され、今日までに多くの報告がなされ多くの知見が集積している²⁾。

まず初めに、PSMA-PET の原発巣の primary staging としての有用性について述べる。Donato ら³⁾は、

* 〒791-0295 愛媛県東温市志津川 愛媛大学大学院医学系研究科
TEL 089-960-5356, FAX 089-960-5358
E-mail : takikuga@mehime-u.ac.jp

mpMRI 及び ^{68}Ga PSMA PET/CT を撮影後、前立腺全摘術を受けた 58 人の患者の病理学的に検出された 88 か所の癌病変のうち、術前画像における癌検出率は PET (78%) の方が、mpMRI (69%) より高かったとしている。また、Berger ら⁴⁾も同様の検討を 50 人の患者に施行し、81 か所の病変につき検討している。初期標的であった 50 個の病変検出は、PSMA-PET/CT は 100%、mpMRI は 94% であったが、病理組織学的に確認された 31 個の二次病変については、PET は 93.5%、mpMRI は 51.6% の検出結果であった。また、PSMA-PET は初期標的の局在に関しても mpMRI よりも優れた感度を示し (81.1 vs 64.8%), SUVmax は PSA 及び ISUP グレードと正の相関を示し原発巣の前立腺癌の分布や診断において有用であると述べている。PSMA は前立腺炎においては集積せず前立腺癌検出の特異度が高い特徴があり、原発巣診断には効果的である。更に、最近では PSMA-PET/MRI が正確な診断に寄与する報告もみられている⁵⁾。

次に、リンパ節転移の診断であるが、これは最も有用性があると云われており CT, MRI を凌駕する。リンパ節転移に対する ^{68}Ga PSMA-PET/CT と MRI の診断能について、1597 人の前立腺全摘術前の中高リスク患者を対象に 13 の研究を含んだメタアナリシスが行われ検討されている⁶⁾。PET/CT の感度と特異度は 0.65 と 0.94 であり、MRI の 0.41 と 0.92 と比較し有効であるとされ (図 1)、別の前向き試験では、36 人の高リスク前立腺癌患者のリンパ節転移につき検討し、MRI と比較して PSMA-PET/CT がより多くのリンパ節転移を検出している⁷⁾。また、PSMA-PET の診断能を拡大リンパ節郭清と比較検討するために、Kalmthout ら⁸⁾は、骨転移がなくリンパ節転移が MSKCC リスクにて 10% 以上可能性のある 103 人に対して検討を行っている。拡大リンパ節郭清を施行した 41 人中 85 個の LN 転移を検出し、PSMA-PET は 17 人が陽性と診断した。患者毎の感度

と特異度は 41.5% と 90.9% であり、13 人の患者は PET 結果を受けて治療変更を行ったと述べている。 ^{18}F -DCFPyL PET-CT を RALP + 拡大リンパ節郭清前に施行した 117 人の患者における検討においても、PET の骨盤内リンパ節検出の感度と特異度は 41.2% と 94.0% と前述同様の結果であった⁹⁾。これらの結果から、PSMA-PET は従来法より診断能が高いことには間違いないが、5mm 以下のリンパ節転移については診断的意義の拡大リンパ節郭清に代わるまでには至らず現状では見逃されている可能性があると言える。

遠隔転移については、オーストラリアの 10 病院において根治療法前に行った前向き無作為化多施設共同研究

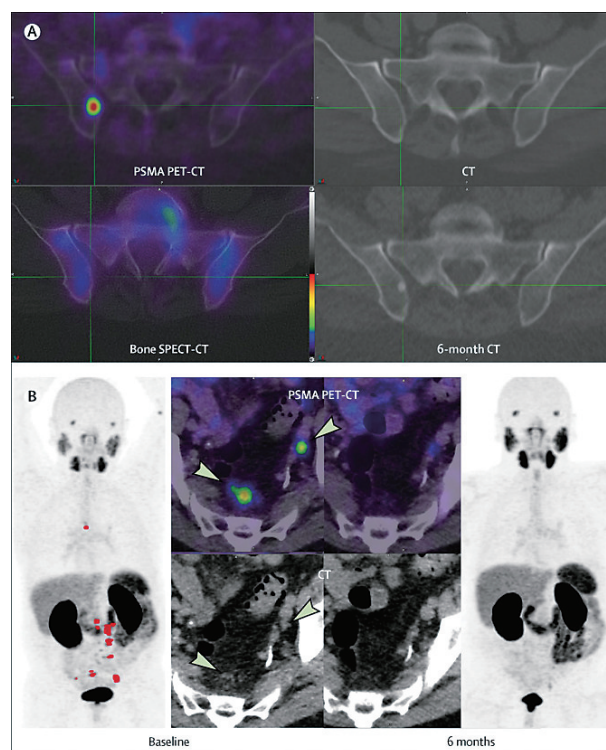


図 2 リンパ節、骨転移における従来画像と PSMA-PET/CT との比較

Hofman, M. S. et al.: Lancet. 395: 1208-1216, 2020.より引用

図 1 ^{68}Ga PSMA-PET/CT と MRI のリンパ節転移診断

Wu, H. et al.: World J. Mens Health. 38: 208-219, 2020.より引用

Summary of the parameters in ^{68}Ga -PSMA PET/CT and MRI groups

Modality	Study	Patients	Threshold effects (p-value)	Sensitivity (95%CI)	Specificity (95%CI)	LR + (95%CI)	LR- (95%CI)	DOR (95%CI)
^{68}Ga -PSMA	8	485	0.07	0.65 (0.49-0.79)	0.94 (0.88-0.97)	10.6 (5.1-21.9)	0.37 (0.24-0.58)	29 (10-80)
MRI	10	1,487	0.73	0.41 (0.26-0.57)	0.92 (0.86-0.95)	4.9 (3.1-7.6)	0.65 (0.51-0.83)	8 (4-13)

が報告されている。この研究では、被験者を無作為に2群に割付け、一方には従来のCT、骨シンチ、もう一方にはPSMA-PETを実施し、遠隔転移が3か所以上認めない場合にはもう一方の画像検査を行っている(図2)。結果の中で、追跡可能な295例のうち87例に骨盤内リンパ節転移または遠隔転移を認め、PSMA-PET群が感度、特異度共に高くサブグループ解析にても遠隔転移に対し精度の優越性を示すとともに、PSMA-PET群が41例の治療変更へと繋がる臨床的意義も示している¹⁰⁾。

根治療法後の再発について

通常、根治療法後の再発はPSA上昇に基づいて判定されるが、従来の画像では局所か遠隔転移かどうかを確認できず治療選択を行っており、PSMA-PET導入による影響が期待される。Caroliら¹¹⁾は、手術もしくは放射線による根治療法後でPSA中央値0.83 ng/mLのPSA再発した314人を対象とした研究において、⁶⁸Ga PSMA-PET/CTは197人の患者(67%)で陽性を示し、コリンPET/CTが陰性であった88人のうち、59人(67%)を陽性と判定している。また、前立腺全摘術後のPSA再発患者における⁶⁸Ga PSMA-PET/CTの検出率につき検討したメタアナライシスでは、PSA < 0.2 ng/mLで11.3~50%、PSA 0.20~0.49 ng/mLは20~72%、0.5~1 ng/mLの場合は25~87.5%とPSAが0.5 ng/mL以下でも多くの症例で検出されている¹²⁾。さらに、手術、放射線治療もしくは両治療後のPSA再発患者635人に対する前向き多施設共同研究では、⁶⁸Ga PSMA-PET/CTの検出率は、PSA < 0.5 ng/mLは38%、0.5~1.0 ng/mLは57%、1.0~2.0 ng/mLは84%、2.0~5.0 ng/mLは86%、PSA > 5.0 ng/mLで97%と増加していた¹³⁾。術後再発において、現状では摘出病理組織結果も参考にサルベージ放射線治療が行われているが、線量については均一にならざるを得ない。しかし、上記の結果からPSAが0.5 ng/mL以下であっても高い検出率があり再発部位が判明することは、サルベージ放射線治療の適応や照射部位に関しても大きな影響がありそうである。

また、PSMA-PETにて確認された精囊腺床の局所再発に対して専用プローベを使用しラジオガイド下に腫瘍切除する報告もみられる¹⁴⁾。42人中33人がサルベージ放射線治療後の患者に腫瘍切除を行い、1年後のPSA非再発率は62.2%であったという結果であり今後更なる治療の幅の広がりも予想される。

M0CRPC について

Fendlerら¹⁵⁾は、PSA 2 ng/mL以上の通常の画像診断で転移を認めないnmCRPCの中から、PSA倍加時間が10カ月以内の200例に対してPSMA-PETを実施した報告をしている。PSMA-PETは196例(98%)で陽性となり、48例(24%)が局所再発のみを認めた。骨盤内リンパ節転移は13例(7%)、局所再発+骨盤内リンパ節転移再発は26例(13%)で、骨盤内再発のM0症例は87例(44%)であった。遠隔転移は109例(55%)存在し、骨盤外リンパ節転移77例(39%)、骨転移47例(24%)、内臓転移12例(6%)との結果であった(図3)。PSMA-PETでM1と診断された症例の予測因子は、PSMA-PET施行時のPSAが5.5 ng/mL以上、手術時の病理学的所見リンパ節陽性、初期治療としての放射線治療、救済放射線療法の実施を挙げている。M0CRPCとして現在の画像で診断している前立腺癌は、PSMA-PET導入にて約半数のM1症例があることは興味深く治療法選択の再考が必要であるかもしれない。

PSMA による治療について

セラノスティクスは“therapeutics”と“diagnosis”を併せた造語であり、PSMAを用いたアイソトープ治療にもよく使用されている。PSMA-PETにて診断した癌病変に対し、PSMAリガンドを放出核種で標識することにより前立腺癌に対する治療が可能になる¹⁶⁾。つまり、 β 線のルテチウム-177や α 線のアクチニウム-225を組み合わせたPSMAに結合するリガンドがPSMA-PET/CTにて特定した病変部位までデリバリーされて転移性前立腺癌の治療に使用される。ドセタキセルで前治療を受けたmCRPC患者を対象にLu-PSMA

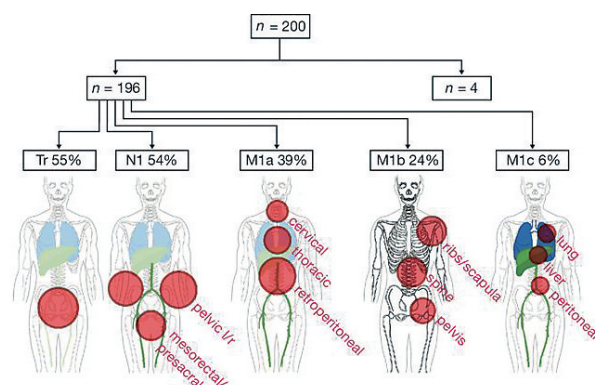


図3 nmCRPC 患者に対する PSMA-PET 診断の転移部位
Fendler, W. P. et al.: Clin. Cancer Res. 25: 7448-7454, 2019.
より引用

とカバジタキセルを比較したランダム化第Ⅱ相試験では、50%を超えるPSA低下が選択された患者においてはあるがLu-PSMAで優位と報告された¹⁷⁾。当治療に関する臨床使用による治療効果への期待は高いが、今のところ単一センターからの報告が多く、ランダム化比較試験の集積や骨髄へ影響等含めた副作用に関する今後の情報が待たれる。

今後の展望

これまでにPSMA-PETに多くは⁶⁸Gaを用いた報告が多くされてきたが、¹⁸Fを使用した報告もみられている¹⁸⁾¹⁹⁾。現在、これらの比較に関するデータはないが本邦においても⁶⁸Ga-PSMA-11、¹⁸F-PSMA-1007等を用いた臨床試験が既に進行中である。様々な製剤の中で、何れの診断精度が高く普及していくかは不明であり今後の動向に注視したい。

PSMA-PETの導入により従来の画像診断で診断された限局性の高リスク前立腺癌や局所進行性前立腺癌では、描出されていなかった骨転移やリンパ節転移が顕在化することが予想される。この際に、対象患者に対する局所治療のカットオフを決定することは容易ではない。これまでに蓄積されてきたエビデンスは従来の画像診断に基づくものであり、PSMA-PETにより新しく診断されたサブグループに対する治療選択は慎重に行う必要がある²⁰⁾。治療選択による苦慮はあるが、診断精度が上がることやこれまでに検出が出来なかったPSA再発患者の中にPSMA-PETにより治療選択への恩恵を受ける方がいることは疑いなく、本邦での早期導入が期待される。

文 献

- 1) Afshar-Oromieh, A. et al.: PET imaging with a [⁶⁸Ga]gallium-labelled PSMA ligand for the diagnosis of prostate cancer: biodistribution in humans and first evaluation of tumour lesions. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*. **40**: 486-495, 2013.
- 2) Maurer, T. et al.: Current use of PSMA-PET in prostate cancer management. *Nat. Rev. Urol.* **13**: 226-235, 2016.
- 3) Donato, P. et al.: Improved specificity with ⁶⁸Ga PSMA PET/CT to detect clinically significant lesions "invisible" on multiparametric MRI of the prostate: a single institution comparative analysis with radical prostatectomy histology. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*. **46**: 20-30, 2019.
- 4) Berger, I. et al.: ⁶⁸Ga-PSMA PET/CT vs. mpMRI for locoregional prostate cancer staging: correlation with final histopathology. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* **21**: 204-211, 2018.
- 5) Grubmüller, B. et al.: PSMA ligand PET/MRI for primary prostate cancer: staging performance and clinical impact. *Clin. Cancer Res.* **24**: 6300-6307, 2018.
- 6) Wu, H. et al.: Diagnostic performance of ⁶⁸Gallium labelled prostate-specific membrane antigen positron emission tomography/computed tomography and magnetic resonance imaging for staging the prostate cancer with intermediate or high risk prior to radical prostatectomy: a systematic review and meta-analysis. *World J. Mens Health.* **38**: 208-219, 2020.
- 7) Tulsyan, S. et al.: Comparison of ⁶⁸Ga-PSMA PET/CT and multiparametric MRI for staging of high-risk prostate cancer ⁶⁸Ga-PSMA PET and MRI in prostate cancer. *Nucl. Med. Commun.* **38**: 1094-1102, 2017.
- 8) van Kalmthout, L. W. M. et al.: Prospective validation of Gallium-68 prostate specific membrane antigen-positron emission tomography/computerized tomography for primary staging of prostate cancer. *J. Urol.* **203**: 537-545, 2020.
- 9) Jansen, B. H. E. et al.: Pelvic lymph-node staging with ¹⁸F-DCFPyL PET/CT prior to extended pelvic lymph-node dissection in primary prostate cancer-the SALT trial. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*. **48**: 509-520, 2021.
- 10) Hofman, M. S. et al.: Prostate-specific membrane antigen PET-CT in patients with high-risk prostate cancer before curative-intent surgery or radiotherapy (proPSMA): a prospective, randomised, multicentre study. *Lancet*. **395**: 1208-1216, 2020.
- 11) Caroli, P. et al.: ⁶⁸Ga-PSMA PET/CT in patients with recurrent prostate cancer after radical treatment: prospective results in 314 patients. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*. **45**: 2035-2044, 2018.
- 12) Luiting, H. B. et al.: Use of gallium-68 prostate-specific membrane antigen positron-emission tomography for detecting lymph node metastases in primary and recurrent prostate cancer and

- location of recurrence after radical prostatectomy : an overview of the current literature. *BJU Int.* **125** : 206-214, 2020.
- 13) Fendler, W. P. et al. : Assessment of ^{68}Ga -PSMA-11 PET accuracy in localizing recurrent prostate cancer : a prospective single-arm clinical trial. *JAMA Oncol.* **5** : 856-863, 2019.
 - 14) Knipper, S. et al. : Salvage surgery in patients with local recurrence after radical prostatectomy. *Eur. Urol.* **79** : 537-544, 2021.
 - 15) Fendler, W. P. et al. : Prostate-specific membrane antigen ligand positron emission tomography in men with nonmetastatic castration-resistant prostate cancer. *Clin. Cancer Res.* **25** : 7448-7454, 2019.
 - 16) Ballinger, J. R. : Theranostic radiopharmaceuticals : established agents in current use. *Br. J. Radiol.* **91** : 20170969, 2018.
 - 17) Hofman, M. S. et al. : TheraP : a randomized phase 2 trial of ^{177}Lu -PSMA-617 theranostic treatment vs cabazitaxel in progressive metastatic castration-resistant prostate cancer (Clinical Trial Protocol ANZUP 1603). *BJU Int.* **124** : 5-13, 2019.
 - 18) Wondergem, M. et al. : Early lesion detection with ^{18}F -DCFPyL PET/CT in 248 patients with biochemically recurrent prostate cancer. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* **46** : 1911-1918, 2019.
 - 19) Mena, E. et al. : Clinical impact of PSMA-based ^{18}F -DCFBC PET/CT imaging in patients with biochemically recurrent prostate cancer after primary local therapy. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* **45** : 4-11, 2018.
 - 20) Cornford, P. et al. : Prostate-specific membrane antigen positron emission tomography scans before curative treatment : ready for prime time ? *Eur. Urol.* **78** : e125-e128, 2020.

UTILIZATION OF PSMA-PET IN THE DIAGNOSIS AND TREATMENT OF PROSTATE CANCER

TADAHIKO KIKUGAWA AND TAKASHI SAIKA

Department of Urology, Ehime University Graduate School of Medicine, Toon, Japan

Abstract :

Diagnosis and treatment of prostate cancer are steadily evolving with the introduction of systemic MRI and new therapeutic agents. However, PSMA-PET, the usefulness of which has been reported in many countries and which is recommended in the guidelines, cannot be used in Japan. It has been reported that PSMA-PET has a higher sensitivity and specificity than conventional diagnostic imaging, and that it is useful for diagnosis of primary staging and recurrence after radical therapy. Furthermore, PSMA is used for targeted radionuclide therapy in the treatment of metastasis from prostate cancer. Currently, we are awaiting the approval of PSMA-PET in Japan. (Nishinohon J. Urol. **83** : 65-69, 2021)

key words : prostate cancer, PSMA-PET
