

淺談攝護腺癌

國軍花蓮總醫院家醫科 陳 杰
慈濟大學醫學科學研究所

前言

攝護腺又稱前列腺(prostate)；攝護腺癌好發年齡在50歲以上的西方男性，攝護腺癌是男性中常見的癌症之一^[1]；攝護腺在解剖學上主要分為4個區域，包括peripheral zone、transitional zone、central zone及anterior-fibromuscular stroma，65~75%的攝護腺癌發生在peripheral zone；而良性攝護腺肥大(benign prostate hyperplasia, BPH、又稱良性攝護腺增生)則大多發生於transitional zone^[2]；在美國每年有超過160,000個新病例被診斷出來，而有366,000人死於攝護腺癌。攝護腺癌早期通常不太會有臨床症狀，以至於診斷時通常都是癌症晚期，但攝護腺癌仍然是男性癌症死亡原因的第三大原因^[1]。

Key words : prostate cancer, metastatic castration resistant prostate cancer(mCRPC), benign prostatic hyperplasia(BPH), prostate specific antigen(PSA), neuroendocrine prostate cancer(NEPC).

臨床症狀及流行病學

臨床上良性攝護腺增生常以下泌尿道症狀(lower urinary tract symptoms, LUTS)來表現，這些症狀又分為排尿症狀(voiding symptoms)和儲尿症狀(storage symptoms)兩種類型；排尿症狀包括：排尿延遲、尿流細小無力、用力才能解尿、尿解不乾淨等；儲尿症狀則包括：頻尿、急尿，夜尿等；當懷疑攝護腺癌時，每半年應該做一次肛門指診的理學檢查，及檢驗血清PSA(prostate specific antigen)，而攝護腺組織切片仍然是診斷的黃金標準，如果家族中有人患有攝護腺癌，則應提早自45歲起每年檢查一次。

根據衛生福利部統計，臺灣國內男性攝護腺癌的發生率與死亡率，近年來均呈逐年增加情形，近5年內國內，每年有超過一千位攝護腺癌新病例被診斷出來，2002年初次診斷為攝護腺惡性腫瘤者，已高達2,189人，佔全部惡性腫瘤發生個案數的3.43%，發生率的排名於男性癌症的第六位；而1995年當年度國人有371位男性因攝護腺癌死亡，1998年則有540人死亡，2002年死因為攝護腺腫瘤者也高達750人，死亡率的排名於男性癌症十大死因第七位，佔全部惡性腫瘤死亡人數的2.18%。

比較1998年~2002年的攝護腺癌患者，年齡標準化發生率增加幅度達15.52%^[3]；近年來由於醫學診斷技術進步，絕大多數攝護腺癌為典型的腺泡狀線癌(acinar adenocarcinoma)表型，經由早期的診斷及各種有效的治療，攝護腺癌的五年存活率可達70%左右；但，有一種神經內分泌攝護腺癌(neuroendocrine prostate cancer, NEPC)非常惡性，比起攝護腺的腺泡狀腺癌更容易轉移，由於癌細胞生長緩慢，患者在臨床初期，診斷上幾乎無法辨識而經常被忽視，然而在治療後復發的前列癌當中，卻常常可以觀察到這一類癌細胞的存在。

NEPC對荷爾蒙療法幾乎沒有反應，並與預後極差的去勢抗性前列腺癌(castration-resistant prostate cancer(mCRPC)，或稱為hormone-refractory prostate cancer)的轉移性發展有關^[4]；目前對NEPC癌細胞轉移的遺傳驅動因子，和激活途徑了解甚少，使得對病人的治療受到部分限制，導致疾病的治療和預後不佳。

攝護腺癌是男性全球前五大癌症發生機率中，第二常見的癌症；攝護腺癌因為在早期沒有太明顯的症狀，並且通常病程發展相當緩慢，可能需要透過主動篩檢以及監測，才能早期發現。

根據GLOBOCAN 2018年的估計^[5]，2018年時全球報告了1,276,106例攝護腺癌新診斷病例，以開發中國家的罹病率更高；2018年國人的主要死因統計，仍是以癌症位居榜首，死於癌症的總死亡人數約為42,559人，佔全國所有死亡人數的28%^[5]，標準化死亡率為每十萬人口183.5人，其中前列腺癌排在第七位，死亡人數1,096人，佔全部癌症死亡人數的2.6%，標準化死亡率則為每十萬男性人口中有6.4人^[5]；全球發病率的差異反映了診斷標準的差異^[5-8]。

攝護腺癌在美國的發病率，和攝護腺癌死亡率與>65歲老年男性、與年齡因素高度相關，也是美國男性癌症死亡的第二大原因，大約65%的攝護腺癌在診斷時屬於臨床癌症的晚期，且大約只有1/2患者在手術時是僅侷限於攝護腺；因此將近2/3的攝護腺癌，在第一次轉移時已經擴散到攝護腺以外的組織。

根據衛生福利部的統計，最近10年來國人攝護腺癌的發生率從男性十大癌症之第9名上升到第6名（粗發生率17.58/100,000人），死亡率也從男性癌病死因之第12名上升到第7名（死亡率6.06/100,000人），均明顯呈現逐年增加之情形；每5年發生率約增加2~3倍；目前標準化發生率佔所有癌症第五位，死亡率則為第七位；2017年時美國約有160,000名男性被診斷為攝護腺癌，當時國內已經有330萬攝護腺癌患者仍在治療當中；與白人男性相比，非裔美國男性的發病率最高，攝護腺癌的侵襲性更強；目前尚未有高度有效的，關於如何預防攝護腺癌的證據被提出。

攝護腺癌的一個顯著特徵是它與老化也密切相關；事實上衰老是前列腺癌唯一最重要的風險因素，儘管稱之為攝護腺上皮內瘤(prostatic intraepithelial neoplasia, PIN)的癌前病變，亦可以在20多歲的男性中被發現，並且在50多歲的男性中相當常見^[9]，但臨床上可明顯檢測到的攝護腺癌通常要到60~70歲。

此外癌前病變的發生率（據統計約1/3男性曾有攝護腺PIN）明顯高於攝護腺癌的發生率（約佔1/9的男性），因此與非惡性癌前病變相關的形態學變化，相當常見並且發生在生命較早期（40~50歲），但由於年紀老化（60~70歲）因素，老年男性人口進展到侵襲性癌症，在一般人群中發生的機會相對較少，類似於身體其他部位，產生的惡性上皮癌發生率一樣並不常見，而飲食和環境因素被認為在攝護腺癌發生率中有著關鍵的作用^[10]。

然而最近的證據，比較亞洲男性與美國男性的癌前病變的相對發生率，是否確實存在差異，提出了質疑 (Miller 2000)；種族或飲食的影響可以從移民當中看出來，非洲裔美國人的發病率大約是中國上海男性發病率的60倍，雖然這種差異部分是受到診斷率提升、和篩檢普及化的影響；而1990年~1992年非裔美國人的死亡率，比香港的死亡率高了12倍；儘管存在這些差異，亞洲飲食的西化的地區的死亡率增長速度，比世界其他任何地方都快；此外觀察亞裔移民與美國人生活方式相關的環境影響，作為攝護腺癌的發生機率，提供了有力的證據，而日裔美國人的發病率是居住在日本的日本人的43倍，數據顯示出移民的飲食習慣提高了風險模式^[11]。

攝護腺特異性抗原臨床上的應用

Prostate specific antigen(簡稱PSA, 攝護腺特異性抗原)，是一種僅由攝護腺上皮細胞分泌的絲氨酸蛋白酶；正常攝護腺、良性攝護腺增生及攝護腺癌組織，皆會分泌PSA，因此單獨使用PSA是無法明確判別是BPH或攝護腺癌，根據美國癌症協會在2018年提出的攝護腺癌指引，正常健康男性血液中的血清攝護腺特定抗原數值小於4 ng/ml，若患者的血清攝護腺特異性抗原大於10 ng/ml，則有超過50%的機率患有攝護腺癌，30%~50%的良性前列腺增生患者血清PSA濃度升高，具體取決於前列腺的大小和阻塞程度，以及25%~ 92%的前列腺癌患者的PSA濃度增加，具體取決於腫瘤體積；血清PSA的測量是可用於監測前列腺癌進展和治療反應的最敏感標誌物，但其對前列腺癌早期檢測和分期的價值尚不清楚，美國FDA已同意對於50歲以上男性每年應用PSA結合肛門指診檢查，有助於早期診斷攝護腺癌，因此PSA已廣泛運用於各項健康檢查中，PSA雖然改善了攝護腺癌的偵測率，但其敏感性(sensitivity)和特異性(specificity)仍不足以成為篩檢攝護腺癌的工具，僅當作癌症患者化療或術後追蹤的參考指標^[12]。

雖然攝護腺癌很常見，但許多攝護腺癌病程的症狀不顯著和不佳的篩檢及早發現，可能使攝護腺癌發現時已經骨轉移，威脅治療預後，仍然是男性中癌症死亡的第三大原因；造成攝護腺癌的原因迄今未知；男性的致病危險因子包括了年齡、遺傳、種族、節食、生活習慣、藥物等其中較為明確；攝護腺癌之相關危險因子為年齡及家族病史^[13]，其他相關危險因子如：種族、吸菸習慣、身體活動、脂肪攝取、蔬菜及水果攝取、鎘暴露、農耕及農業化學品暴露、性行為及BRCA1/BRCA2基因等之研究尚未有一致性的結果^[9]；攝護腺癌在45歲以下是少見的，危險性隨著年齡而增加，而平均被檢測出來的年齡是70歲上下；不過許多人終其一生不知道自己患有攝護腺癌，一項對中國、德國、以色列、牙買加、瑞典以及烏干達的其他死因男性進行屍體解剖研究發現，50歲以上男性中30%攝護腺內存在癌細胞，而70歲以上者比

率甚至高達80%^[14]；有研究顯示一般空氣汙染或是慢性疾病如糖尿病等，會增加攝護腺癌的風險，但是糖尿病用藥metformin會降低攝護腺癌發生機會，因此糖尿病是否會增加攝護腺癌的發生率目前沒有定論。

癌症分級(Gleason grading system)：

自從2011年以來，攝護腺在癌症臨床症狀診斷方面，取得了有意義的進步，和增加治療選擇，使得去勢抗性的攝護腺癌，也有第一線治療(去勢)失敗之後的治療選擇，如：免疫療法、放射物質治療。傳統上將診斷分為低、中級和基於Gleason score總和的高風險等級，PSA數值和臨床Gleason grading system分期為攝護腺癌分級中，最常使用的分級系統，此系統是將腫瘤切片置於顯微鏡下，依據細胞分化的成熟度，將其分成1~5級，分化最成熟的為1級，分化最不成熟的則為5級，而此系統從攝護腺癌組織切片中，取前兩大面積者的級數相加而成Gleason score：總分從2~10分；Gleason score在7以上的病人預後明顯比Gleason score在6以下的病人來得差^[15]。

攝護腺癌屬於在初期，很少有明顯症狀的一種癌症，多半都是在腫瘤已經很大且壓迫到膀胱或尿道時，才會出現頻尿、解尿困難、排尿時有疼痛及燒灼感，甚至血尿等；不過由於良性攝護腺肥大也會有類似的症狀，所以有時也很難以這些症狀來判斷是否罹患攝護腺癌，當攝護腺癌發生遠端轉移的時候，最常轉移到骨骼，此時多半會引起骨頭疼痛，或壓迫神經引起神經痛的症狀，嚴重的話還會有病理性骨折情形。

由於攝護腺癌症狀的差異性，更多的診斷系統不斷被發展出來，像是2014年歐洲共識會議修訂版，病理分級為五級，這個新的grade分級標準，主要是它通過Gleason score重新制定切片的診斷，例如：量表為切片Gleason score：3 + 3診斷為grade 1，其次更精確地匹配通過區分Gleason score：3 + 4判斷腫瘤為grade 2，和Gleason score：4 + 3 (grade 3) 和Gleason score：4 + 4，3 + 5和5 + 3 (grade 4)，Gleason score：4 + 5，5 + 4和5 + 5 (5級)^[16]。

攝護腺癌的鑑別診斷和症狀，透過風險分級(grade)的改進，變得越來越精確，以及生物指標(PSA)的進展，現在有多種針對診斷患者攝護腺癌的生物指標，例如：結合型PSA，與 α 1-Antichymotrypsin(PSA-ACT)及 α 2-Macroglobulin等抗蛋白酶形成複合體的生物指標可供監控，準確度已經大大提升，尤其是攝護腺特異性抗原(PSA)低於10 ng/mL且Gleason評分為3 + 3的初期腫瘤患者；在治療方面，傳統手

術、放射線治療仍是局部攝護腺癌的主要治療方法，但副作用像是：泌尿系統症狀和性功能障礙等，可能會影響生活品質。

前列腺癌預防與治療：

文獻有提及三種膳食抗氧化劑與降低患前列腺癌的風險有關：硒、維生素E和茄紅素，在硒和維生素E最初旨在解決其他腫瘤的不適，臨床試驗中觀察到了在一項研究中，皮膚癌復發風險增加的男性，被隨機分配到每天服用200微克的硒或安慰劑組，儘管對皮膚癌沒有影響，但接受硒的這一組中，攝護腺癌的發病率降低67%，但這些研究在這些物質的攝取並沒有達到統計上顯著的差異^[17]。

轉移性癌症以化療作為初始治療，而現在出現標靶藥物與單獨的雄性素去勢療法相比，可以增加5年存活率，新型的注射藥物荷爾蒙去勢療法和標靶藥物，也已證明對轉移性攝護腺癌，比對傳統荷爾蒙療法有效，攝護腺10年死亡風險範圍從3%~18%，而接受傳統化療的男性，10年死亡率在33%或更高。

對於某些基因遺傳的男性可能需要兩種治療方式合併治療，臨床診療指引建議同時使用ADT(androgen deprivation therapy)和接受放射線治療，尤其那些疾病預後不佳的患者；隨著輻射劑量的增加，臨床隨機試驗已經證實了對攝護腺腫瘤的好處（例如：接受ADT的患者，6個月腫瘤的控制、疾病進展與存活率等）；以及中長期（24個月）ADT對於接受手術治療的男性，臨床隨機試驗結果亦支持輔以放射線治療，對局部病理組織切片腫瘤呈現陽性的好處；因此在輔助放射治療之前應該與患者討論治療的選擇性與益處。最近一項臨床試驗，患者進行隨機臨床試驗，加上ADT和放射治療對化療中的患者的手術後復發的影響，同時進行ADT和放射治療顯著降低單獨放射線治療轉移機率和死亡率。雄激素剝奪療法(ADT)仍是治療轉移性攝護腺癌的男性第一線治療方式，然而這種治療與毒性有關，除了生理不良反應（如：骨礦物質密度降低、代謝變化、性功能障礙、潮熱）、心臟病和認知功能障礙已經有被報導；而統合分析發現ADT與心血管死亡增加之間沒有聯繫，但臨床試驗數據的事後分析證實，心臟已有健康問題的患者可能存在發病率；一項統合分析報告了間歇性ADT與連續ADT相比，具有較佳的癌症存活率和生活品質，在治療休息期間恢復代謝上的變化，一些報告提到身體機能(例如：骨骼健康)或性功能有所改善^[16-20, 21]。

治療對ADT無反應的轉移性攝護腺癌，近日有免疫療法，Denosumab是一種作用

於接受器的人的單株抗體核因子配體激活劑(NF- κ B, B細胞中kappa輕鏈啟動者), 促進破骨細胞形成和散佈; 與Zoledronic acid相比, 去勢復發性攝護腺癌的預防性治療癌症骨轉移denosumab(對NF- κ B配體(RANK)具有親和力); 延長癌細胞骨轉移時間3.6個月。

另外放射性鐳223是一種 α -粒子選擇性結合在骨轉移的癌細胞, 和首次發生骨骼相關疾病的時間, 與安慰劑組相比, 延長總生存期中位數為5.8個月^[19], 放射性鐳223也改善了癌症患者整體的生活品質, 多管齊下的治療方式和精準醫學(DNA基因突變(如: BRCA1、BRCA2)修復)可能是轉移性攝護腺癌未來的治療趨勢; 最近研究顯示, 區域淋巴結轉移的男性患者, 可能除了ADT治療之外, 還可以從放射性鐳的治療中受益^[19]; 此外放射性鐳223局部治療可能適用於淋巴結陽性疾病, 並且可能對於轉移灶數量有限的男性有效; 根據研究雄性素受體變異的患者, 可用於選擇更有效的治療方法(例如: docetaxel、enzalutamide、abiraterone acetate); 另外ADT加Docetaxel和Estramustine組合與鐳223隨機臨床試驗, 對比局部治療前單獨使用ADT(87%放療, 6%前列腺切除術), 可以降低癌細胞轉移組約29%^[20,21]。

臨床鑑別診斷：良性攝護腺增生(benign prostate hyperplasia, BPH)

良性攝護腺肥大是指泌尿道周圍的前列腺體增生肥大壓迫尿道, 會造成下泌尿道症候群, 是50歲以上的男性常見的問題, 也就是俗稱的良性攝護腺增生, 下泌尿道症候群可分為刺激性(如: 解尿急迫感、頻尿、夜間解尿次數增加); 和阻塞性(如: 解小便時需較多時間或較出力才能解出、尿柱變細、斷斷續續解尿、解完小便後仍有尿意)兩大類^[14]。

表一、國際攝護腺症狀評分表IPSS(International Prostate Symptom Score)^[1]

排尿狀況評分表						
	從來沒有	五次中少於一次	少於一半的時候	大概一半一半	超過一半的時候是	幾乎是
1.膀胱不能將尿液完全排乾淨： 在過去一個月中，每當您小便排完的時候，是否經常感到膀胱裡的尿液並未完全排盡？	0	1	2	3	4	5
2. 排尿的次數： 在過去一個月中，每當您小便完，是否不到兩小時又想去小便？	0	1	2	3	4	5
3. 間歇尿症狀： 在過去一個月中，當您在小便的時候，是否經常發現小便斷斷續續，不能連貫？	0	1	2	3	4	5
4. 尿急的症狀： 在過去一個月中，在您尿急時，是否無法暫時憋尿，一定要馬上去廁所解尿？	0	1	2	3	4	5
5. 排尿無力的症狀： 在過去一個月中，您是否經常覺得排尿無力，尿流變細？	0	1	2	3	4	5
6. 逼尿的症狀： 在過去一個月中，您是否經常覺得在開始排尿時，必須肚子用力逼尿才能排出小便？	0	1	2	3	4	5
7. 夜尿症： 在過去一個月中，從您上床睡覺直到早上睡醒時，您要起床解小便多少次？	沒有	一次	二次	三次	四次	五次或以上
症狀評分的總評分=						

隨著臺灣飲食習慣西化、生活方式改變，越來越多的中老年人受到攝護腺肥大的困擾；全世界泌尿專科醫師，共通使用的國際攝護腺症狀評分表(International Prostate Symptom Score, IPSS)，用來評估任何攝護腺肥大或排尿障礙最常見的問卷；基本上有七個問題、一題5分，所以滿分(最嚴重)是35分；完全正常是0分；填完評量後把分數相加即可得總分：0-7分代表症狀輕微，8-19分代表中等程度症狀，20-35分代表嚴重症狀^[18]。

七個問題又可分為二大類，第1、3、5、6題是有關「排空尿液」的功能，第2、4、7題是有關「儲存尿液」的功能，由此可了解病人主要是以排空、儲存、或兩者皆有哪一方面出問題？(表一)

結語

根據衛生福利部統計，攝護腺癌的發生率與死亡率均呈逐漸增加現象，國家衛生研究院建議我國50歲以上男性，每年應接受例行肛門指診及PSA檢查，而若家族中有攝護腺癌患者，應從45歲便開始進行每年例行檢查；合併肛門指診(digital

rectal examination, DRE)與攝護腺特定抗原(prostate specific antigen, PSA)檢查,是目前公認最佳早期偵測攝護腺癌的診斷工具,專家一致建議50歲以上男性每年應接受例行肛門指診;而對於治療後之攝護腺癌患者,建議前5年每半年追蹤一次PSA,若無異常則之後每年追蹤一次,其中任一項(PSA數值或肛門指診理學檢查)不正常時,都應考慮攝護腺切片檢查;前列腺癌的診斷與治療的進步,提高了基層醫師篩檢的意願,患者亦能透過癌篩,早期診斷早期治療。

參考文獻：

1. Heidenreich A, Aus G, Bolla M, et al. EAU guidelines on prostate cancer. *European urology* 2008; 53(1): 68-80.
2. Bashir, MN. Epidemiology of prostate cancer. *Asian Pacific journal of cancer prevention* 2015; 16(13): 5137-41.
3. 吳俊賢、林嘉祥。預防攝護腺癌的實證醫學。 *台灣醫學* 2015; 19(6): 614-8.
4. Yamada Y, Beltran, H. Clinical and biological features of neuroendocrine prostate cancer. *Current Oncology Reports* 2021, 23(2): 1-10.
5. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: a cancer journal for clinicians* 2018; 68(6): 394-424.
6. Kimura T, Egawa S. Epidemiology of prostate cancer in Asian countries. *International journal of urology* 2018; 25(6): 524-31.
7. Rawla P. Epidemiology of prostate cancer. *World journal of oncology* 2019; 10(2): 63.
8. 衛生福利部國民健康署癌症登記報告。最後瀏覽日：2021/07/30。取自：
<https://www.hpa.gov.tw/Pages/List.aspx?nodeid=269>
9. Brawley OW. Prostate cancer epidemiology in the United States. *World journal of urology* 2012; 30(2): 195-200.
10. Pernar CH, Ebot EM, Wilson KM, Mucci LA. The epidemiology of prostate cancer. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine* 2018; 8(12): a030361.
11. Brawley OW. Trends in prostate cancer in the United States. *Journal of the National Cancer Institute Monographs* 2012; (45): 152-6.

12. Sartor O, de Bono JS. Metastatic prostate cancer. *New England Journal of Medicine* 2018; 378(7): 645-57.
13. Ganesh B, Saoba SL, Sarade MN, Pinjari SV. Risk factors for prostate cancer: An hospital-based case-control study from Mumbai, India. *Indian journal of urology: IJU: journal of the Urological Society of India* 2011; 27(3): 345.
14. Dotson SJ, Howard MD, Aung M, Keenan JA, Jolly PE. The Epidemiology of Prostate Cancer in Western Jamaica: Risk Factors, Knowledge, Attitudes and Practices. *West Indian Medical Journal* 2016; 65(1): 60.
15. Litwin MS, Tan HJ. The diagnosis and treatment of prostate cancer: a review. *JAMA* 2017; 317(24): 2532-42.
16. 黃柏仁、邱逸淳。攝護腺癌早期診斷指引：摘譯 2014 年美國泌尿科醫學會評論。北市醫學雜誌 2015; 12(3): 1-8.
17. 黃昭淵。攝護腺癌病人的生活建議。台灣醫學 2015; 19(6): 609-13.
18. Giri VN, Knudsen KE, Kelly WK, et al. Role of genetic testing for inherited prostate cancer risk: Philadelphia Prostate Cancer Consensus Conference 2017. *Journal of Clinical Oncology* 2018; 36(4): 414.
19. Sartor O, Vogelzang NJ, Sweeney C, et al. Radium-223 safety, efficacy, and concurrent use with abiraterone or enzalutamide: first US experience from an expanded access program. *The oncologist* 2018; 23(2): 193.
20. Heinlein CA, Chang C. Androgen receptor in prostate cancer. *Endocrine reviews* 2004; 25(2): 276-308.
21. 張嘉哲、鍾立民。去勢療法抗性攝護腺癌近期治療指引與藥物介紹。臨床醫學月刊 2019; 84(3): 613-22.