

限局性・局所進行前立腺癌に対する 放射線外部照射 併用高線量率組織内照射

松延, 亮
国立病院機構福岡東医療センター放射線科

塩山, 善之
九州大学大学院医学研究院臨床放射線科学分野

上原, 智
国立病院機構九州がんセンター放射線科

大賀, 才路
九州大学大学院医学研究院臨床放射線科学分野

他

<https://doi.org/10.15017/17901>

出版情報：福岡醫學雑誌. 101 (4), pp.75-83, 2010-04-25. 福岡医学会
バージョン：
権利関係：



限局性・局所進行前立腺癌に対する 放射線外部照射併用高線量率組織内照射

- ¹⁾ 国立病院機構 福岡東医療センター 放射線科
²⁾ 九州大学大学院医学研究院 臨床放射線科学分野
³⁾ 国立病院機構 九州がんセンター 放射線科
⁴⁾ 国立病院機構 九州医療センター 放射線科
⁵⁾ 国立病院機構 九州医療センター 泌尿器科

松延 亮¹⁾, 塩山 善之²⁾, 上原 智³⁾, 大賀才路²⁾, 渥美和重⁴⁾,
松村泰成⁴⁾, 坂本直孝⁵⁾, 吉川正博⁵⁾, 井口厚司⁵⁾, 本田 浩²⁾

High-Dose-Rate Brachytherapy with External Beam Radiotherapy for Localized or Locally Advanced Prostate Cancer

Akira MATSUNOBU¹⁾, Yoshiyuki SHIOYAMA²⁾, Satoru UEHARA³⁾, Saiji OHGA²⁾,
Kazushige ATSUMI⁴⁾, Taisei MATSUMURA⁴⁾, Naotaka SAKAMOTO⁵⁾,
Masahiro YOSHIKAWA⁵⁾, Atsushi IGUCHI⁵⁾ and Hiroshi HONDA²⁾

¹⁾ Department of Radiology, National Hospital Organization Fukuoka Higashi Medical center

²⁾ Department of Clinical Radiology, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University

³⁾ Department of Radiology, National Hospital Organization Kyushu Cancer center

⁴⁾ Department of Radiology, National Hospital Organization Kyushu Medical center

⁵⁾ Department of Urology, National Hospital Organization Kyushu Medical center

Abstract Purpose : To evaluate the therapeutic outcomes and late toxicities in patients treated by high-dose-rate brachytherapy (HDR-BT) with external beam radiotherapy (EBRT) for localized or locally advanced prostate cancer. Materials and Methods : From May 2004 to September 2008, 86 men were treated by HDR-BT with EBRT for localized or locally advanced prostate cancer at the National Hospital Organization Kyushu Medical center. The median EBRT and HDR-BT doses were 40Gy and 30Gy, respectively. Result : With a median follow-up of 24 months, the 3-year overall, disease specific, and biochemical relapse-free survival rates in all patients were 97.3%, 100%, and 83.6% respectively. The 3-year biochemical relapse-free survival rate of the patients categorized to low or intermediate risk group (91.8%) was significantly better than that of the patients categorized to the high risk group (74.3%) ($p = 0.042$). There was no significant difference of biochemical relapse-free survival regarding to the other clinical factors (age, T-stage, Gleason score, initial prostate-specific antigen level, neoadjuvant hormone therapy, and total dose of EBRT and HDR-BT). Late Grade2 and Grade3 gastrointestinal toxicities were observed in 8 patients (9.3%) and 2 patients (2.3%), respectively. Late Grade2 genitourinary toxicities were observed in 12 patients (13.9%). There was no patient suffered from late Grade3 or greater genitourinary toxicities. Conclusion : HDR-BT with EBRT can be safe and effective for localized or locally advanced prostate cancer.

Key words : prostatic cancer, external beam radiotherapy, high-dose-rate brachytherapy

は じ め に

近年本邦では生活の欧米化，人口の高齢化，前立腺特異抗原（PSA）によるスクリーニング検査の普及により，前立腺癌の罹患率は増加している．放射線治療は，手術と並ぶ前立腺癌に対する根治治療の一つである．組織内照射（高線量率および低線量率）は，三次元原体照射（3DCRT），強度変調放射線治療（intensity modulated radiotherapy; IMRT）等の外部照射とともに，有効な放射線治療法の一つとして位置づけられている．国立病院機構九州医療センターでは，限局性・局所進行前立腺癌に対して，2004年からイリジウム 192 を用いた高線量率組織内照射を行っている．高線量率組織内照射は，低線量率組織内照射と比較して，線量分布の最適化が可能，被膜外浸潤や精嚢浸潤，前立腺外病変に対応可能，術者の技術に大きく依存しない，遮断された部屋での隔離が不要，医療従事者や家族への被曝がない，線源脱落の心配がない，治療後体内に線源が残らない等の利点を持っている．今回，国立病院機構九州医療センターで施行した限局性・局所進行前立腺癌に対する外部照射併用高線量率組織内照射の治療成績と晩期有害事象をレトロスペクティブに解析し，その有用性と安全性について検討したので報告する．

対 象 と 方 法

国立病院機構九州医療センターにおいて 2004 年 5 月から 2008 年 9 月前立腺癌と診断され，外部照射と高線量率組織内照射を施行し，治療後 6 ヶ月以上の観察期間を得た 86 例を対象とした（Table 1）．年齢は 55～79 歳（中央値 70 歳），病期分類（UICC 2002 年）の内訳は T1c 51 例，T2a 10 例，T2b 8 例，T2c 6 例，T3a 7 例，T3b 4 例であった．初診時の前立腺特異抗原（PSA）は 2.6～81.0ng/ml（中央値 9.9ng/ml），Gleason score は 4～10（中央値 7），リスク分類は D'Amico の分類により，low risk 群（T1-T2a かつ PSA ≤ 10ng/ml かつ Gleason score 2-6），high risk 群（T3 以上または PSA > 20ng/ml または Gleason score 8 以上），上記以外を intermediate risk 群と分類し，その内訳は low risk 群 8 例，intermediate risk 群 48 例，high risk 群 30 例であった．

Table 1 Patient characteristics (n=86)

Characteristics	n
Age (years old)	
≤ 60	10
61-70	64
≥ 71	12
T stage	
T1c	51
T2a	10
T2b	8
T2c	6
T3a	7
T3b	4
Gleason score	
2-6	24
7	44
8-10	18
Initial PSA (ng/ml)	
< 10	43
10-20	30
> 20	13
Risk group (D' Amico)	
low	8
intermediate	48
high	30
Neoadjuvant hormonal therapy	
+	47
-	39
Content	
LHRH analog	22
MAB	19
Antiandrogen	5
Orchiectomy	1

PSA : Prostate-specific antigen, LHRH : luteinizing hormone-releasing hormone,
MAB : maximum androgen blockade

放射線治療は全例外部照射と高線量率組織内照射を併用した．外部照射には三菱製リニアック EXL-20DP または Siemens 製リニアック ONCOR Impression を用い，高線量率組織内照射にはイリジウム 192（MicroSelectoron: Nucletron 社製）を使用した．組織内照射を先行した一例を除いて，全例，外部照射終了後 2～3 週間後に高線量率組織内照射を施行した．外部照射としては，小骨盤領域または前立腺部（前立腺＋精嚢）に対して，10MVX 線を用い，前後対向二門，前後左右四門照射，あるいは回転照射にて，

24~50Gy/12~30 分割 (中央値 40Gy/20 分割) が行われた。高線量率組織内照射に関しては、30Gy/5 分割/2 日が 50 例、25Gy/5 分割/2 日が 10 例、18Gy/2 分割/1 日が 19 例、15Gy/2 分割/1 日が 7 例であった。外部照射および組織内照射の線量分割については、2006 年 4 月までは、主に外部照射 40~50Gy/20~30 回 + 組織内照射 25~30Gy/5 分割/2 日が用いられ、2006 年 5 月以降は、主に外部照射 39~45Gy/13~15 回 + 組織内照射 15~18Gy/2 分割/1 日で行われたが、初期においては、放射線腫瘍医の臨床的判断で変更された症例も多かった。

高線量率組織内照射の刺入方法を Fig. 1 に示す。腰椎麻酔下に高位碎石位をとり、経直腸超音波ガイド下にテンプレートを用いて会陰経由でアプリーター針を刺入した。アプリーター針によるアーチファクトを避けるため、アプリーター針の刺入は、前立腺前縁部から開始した。また、治療後の尿道狭窄を避けるために、尿道からは 1 cm 以上の距離を保つように、辺縁部を中心に刺入した。また、精嚢浸潤が疑われる症例は精嚢まで刺入を行った。横断面の最大描出断面にてアプリーター針を確認後、矢状断で膀胱内まで針を刺入した。刺入後 CT を撮影し、治療計画装置 PLATO (Nucletron 社製) で線量分布を作成した。前立腺被膜 (T3 症例では精嚢) を評価点として線量分布を作成し、尿道線量が評価線量の 100% 以下、直腸前壁の線量が評価線量の 75% 以下となるように、可能な限り線量分布を最適化した (Fig. 2)。

術前内分泌治療は、high risk 群または治療前の前立腺体積が 30cc 以上、あるいは経直腸エコーで恥骨の干渉のため腹側の刺入が不十分になると判断された症例に適応され、全体の 47 例 (54%) に施行された。その内訳は LHRH アナログ単独 22 例、MAB (maximum androgen blockade) 19 例、抗アンドロゲン剤 5 例、精巣摘除術 1 例であった。術前内分泌治療の期間は、3~6 ヶ月間であった。放射線治療後に補助内分泌療法は施行されなかった。

治療後の経過観察は、3 ヶ月毎に、問診、理学所見および前立腺特異抗原 (PSA) 測定にて行った。生化学的再発の診断には、Phoenix の定義を用い、PSA nadir より 2 ng/ml 以上の上昇が認め

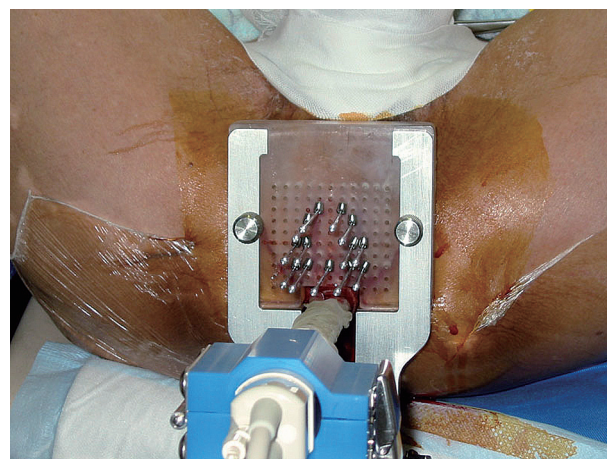


Fig. 1 Method of high-dose-rate brachytherapy. Metallic catheters were inserted into the prostate through the peritoneum using transrectal ultrasound guidance.

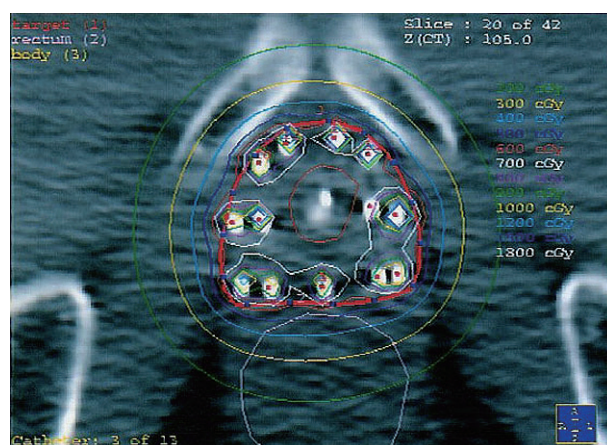


Fig. 2 Dose distribution in high-dose-rate brachytherapy.

られた場合とした。照射後 6 ヶ月以降の晩期有害事象については CTCAE version 4.0 により評価を行った。生存率解析は Kaplan-Meier 法を用い、有意差検定には Log-rank 検定を用い、 $p < 0.05$ を統計学的に有意差ありとした。

結 果

観察期間は 6~61 ヶ月 (中央値 24 ヶ月)。観察期間中の死亡は 2 例で、いずれも他因死 (間質性肺炎 1 例、胃癌 1 例) であった。全症例の 3 年全生存率は 97.3%、3 年疾患特異的生存率は 100% であった (Fig. 3)。生化学的再発は 8 例に認めた。risk 別では low risk 群 1 例、intermediate risk 群 1 例、high risk 群 6 例であった。再発症例の年齢の中央値は 71 歳、Gleason score の中央値は 7、initial PSA の中央値は 14ng/ml、外部照射の中央値は 40Gy/20 分割、高線量率組織内照射の中央値

は 30Gy/5 分割/2 日であった。治療後再発までの日数は 6～49 ヶ月（中央値 21 ヶ月）であった（Table 2）。

全症例の 3 年生化学的非再発率は 83.6%，リスク群別では，low-intermediate risk 群 91.8%，high risk 群 74.3% であった（Fig. 4）。

各臨床所見と生化学的再発率を比較すると，low-intermediate risk 群と high risk 群の間に有意差を認めた。（ $p=0.042$ ）その他の因子（年齢，臨床病期，GS, initial PSA，術前内分泌療法の有無，外部照射・高線量率組織内照射の総線量）と生化学的再発率には，統計学的有意差を認めなかった（Table 3）。

治療後 6 ヶ月以降の晩期有害事象では，Grade2 の直腸障害を 8 例（9.3%）に，Grade3 の直腸障害

を 2 例（2.3%）に認めた。Grade3 の直腸障害の内訳は，輸血を要する直腸出血が 1 例，直腸前壁の深掘れ潰瘍 1 例であり，いずれも保存的治療にて経過観察したが，後者は間質性肺炎の悪化により死亡したため，外科的処置の必要性は不明であった。Grade2 の尿路系障害を 12 例（13.9%）に認めたが，Grade3 以上の尿路系障害は認めなかった（Table 4）。尿路系障害で最も多く認められたものは尿道狭窄 10 例（11.6%）であり，治療後 10～35 ヶ月（中央値 28 ヶ月）に認められた。そのうち 7 例で尿道ブジー，3 例で内尿道切開術が施行され症状の改善を認めた。直腸，尿路系障害が見られた症例の大半は外部照射 40Gy 以上，高線量率組織内照射 25-30Gy/5 分割/2 日で行った症例であり，組織内照射の分割回数と直腸障害頻度が有意に相関した。また，統計学的な有意差はないものの， α/β 値を 2 とした場合の生物学的効果線量（Biologically effective dose: BED）が高い症例（197 Gy 以上）で多く認められる傾向にあった（Table 5）。

考 察

前立腺癌の治療方法として放射線治療は，前立腺全摘術に代わり，QOL を温存できる治療として確立されつつある。外部照射では三次元原体照射（3DCRT），強度変調放射線治療（IMRT）により，前立腺周囲臓器の線量の低減，前立腺局所への線量増加が行われ，良好な成績が報告されている¹⁾。しかし，外部照射は全治療期間が 1 ヶ月半とやや長く，また，直腸の内容や膀胱内尿量により，日々の治療時の前立腺の移動があり，治療の再現性が問題となる。一方，組織内照射は，外部照射と比べて身体的負担はやや大きいものの，全治療期間が短く，前立腺内に線源を挿入するため前立腺自体の移動による治療の影響を受けにくいという利点がある。高線量率組織内照射は，低線量率組織内照射に比較して本邦での施行施設は少ないものの，治療の適応範囲が広く，良好な治療成績が報告されつつある^{2)~4)}。また，高線量率組織内照射は，低線量率組織内照射と比較して，線量分布の最適化が容易，被膜外浸潤や精嚢浸潤等前立腺外病変にも対応可能，隔離病床が不要，医療従事者や家族への被曝がない，治療後体内に線源が残らない等の利点を持つ。外部照射併用高線

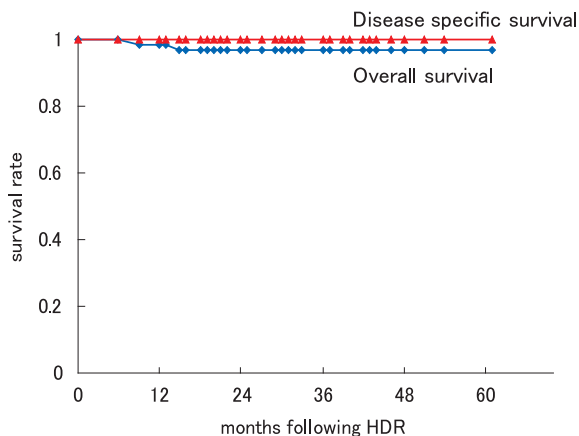


Fig. 3 Overall survival rate and disease specific survival rate for all patients (n=86). The 3-year overall survival rate and disease specific survival rate were 97.3% and 100%.

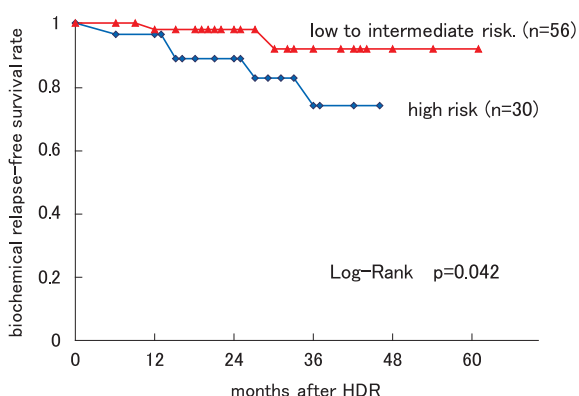


Fig. 4 Biochemical relapse-free survival rate of the low to intermediate risk group (n=56), and high risk group (n=30). The 3-year biochemical relapse-free survival rates of low to intermediate risk group and high risk group were 91.8% and 74.3%.

Table 2 Characteristics of patients with biochemical failure (n=8)

Age	T	GS	Initial PSA (ng/ml)	risk group	EBRT	HDR-BT	Timing to failure (M)
55	T1c	5	4.1	low	24Gy/12Fr	30Gy/5Fr	30
75	T1c	10	9.1	high	20Gy/20Fr	30Gy/5Fr	15
75	T3b	8	19.0	high	40Gy/20Fr	30Gy/5Fr	15
63	T3a	6	38.3	high	40Gy/20Fr	30Gy/5Fr	49
75	T2c	9	5.5	high	40Gy/20Fr	30Gy/5Fr	27
66	T1c	5	14.0	intermediate	40Gy/20Fr	30Gy/5Fr	12
77	T1c	8	14.1	high	40Gy/20Fr	25Gy/5Fr	36
57	T3b	7	71.9	high	48Gy/40Fr	25Gy/5Fr	6

GS : Gleason score, PSA : Prostate-specific antigen

EBRT : external beam radiotherapy, HDR-BT : high-dose-rate brachytherapy

Table 3 Clinical factors and the 3-year biochemical relapse-free survival rate

Clinical factor	n	3year-bRFS (%)	P value
Age (years old)			
< 70	33	82.0	0.50
≥ 70	53	83.3	
T stage			
T1, T2	75	83.2	0.13
T3	11	80.8	
Gleason score			
2-6	24	85.5	0.78
7-10	62	83.6	
Initial PSA (ng/ml)			
≤ 10	44	80.4	0.78
> 10	42	85.2	
Risk group (D' Amica)			
low, intermediate	56	91.8	0.04
high	30	74.3	
Neoadjuvant hormonal therapy			
+	47	86.9	0.57
-	39	81.0	
External radiotherapy			
< 40Gy	21	60.6	0.27
≥ 40Gy	65	86.8	
Brachytherapy			
25-30Gy/5fractions	60	81.7	0.22
15-18Gy/2fractions	26	100.0	

PSA : Prostate-specific antigen

Table 4 Late toxicities (Grade ≥ 2) according to CTCAE ver 4.0

	Grade2	Grade3	total
Gastrointestinal toxicities	8 (9.3%)	2 (2.3%)	10 (11.6%)
Genitourinary toxicities	12 (13.9%)	0 (0%)	12 (13.9%)

Table 5 Gastrointestinal and genitourinary late toxicities (Grade ≥ 2) according to the dose of external radiotherapy and brachytherapy

	Gastrointestinal	p value	Genitourinary	p value
External radiotherapy				
< 40Gy	0/21 (0%)	0.05	2/21 (9.5%)	0.53
≥ 40 Gy	10/65 (15.3%)		10/65 (15.3%)	
Brachytherapy				
25-30Gy/5fractions	10/60 (16.7%)	0.03	11/60 (18.3%)	0.08
15-18Gy/2fractions	0/26 (0%)		1/26 (3.8%)	
Total BED ₂ (Gy)				
≥ 197	8/40 (20%)	0.38	8/40 (20%)	0.38
< 197	2/46 (4.3%)		4/46 (8.7%)	

BED₂: Prescription dose expressed as biologically effective dose, calculated for an $\alpha/\beta=2$ Gy

量率組織内照射の治療成績については, Demanes らは T1-T3 前立腺癌 209 例に対して外部照射 36Gy/20 分割 + 組織内照射 22-24Gy/4 分割/2 日の治療を行い, 10 年生化学的非再発率 81%, リスク群別の 10 年生化学的非再発率として, low risk 群, intermediate risk 群, high risk 群でそれぞれ 90%, 87%, 69% と報告している⁵⁾. Galalae らは T1-T3 前立腺癌 144 例に対して外部照射 50Gy/25 分割 + 組織内照射 16-18Gy/2 分割/1 日の治療を行い, 8 年生化学的非再発率 72.9%, リスク群別の 8 年生化学的非再発率として, low risk 群, intermediate risk 群, high risk 群でそれぞれ 93%, 81%, 64% と報告している⁶⁾. 自験例における治療成績は, 3 年生化学的非再発率は全症例で 83.6%, リスク群別では low-intermediate risk 群 91.8%, high risk 群 74.3% であった. 対象や観察期間の違いもあり厳密な比較は困難であるが, 過去の報告とほぼ同等の良好な成績が得られていると考えられる.

外部照射に高線量率組織内照射を併用する意義については, まだ十分に検討されてはいないが, 外部照射併用高線量率組織内照射と外部照射単独を比較した第三相ランダム化試験が 2 つ報告されている. Hoskin らは T1-T3 前立腺癌患者 220 人を外部照射併用高線量率組織内照射群 (外部照射 35.75Gy/13 分割 + 組織内照射 17Gy/2 分割/2 日) と外部照射単独群 (55Gy/20 分割) の治療成績を比較し, 平均生化学的非再発期間は外部照射併用高線量率組織内照射群, 外部照射単独群それぞれ 5.1 年, 4.3 年であり, 併用群の方が良好であり, 晩期有害事象に有意差はなかったと報告し

ている⁷⁾. また, Sathya らは T2-T3 前立腺癌患者 138 人を対象とした比較試験において, 8 年生化学的非再発率は, 外部照射併用高線量率組織内照射群 (外部照射 40Gy/25 分割 + 組織内照射 35Gy/5 分割) で 71%, 外部照射単独群 (66Gy/33 分割) で 39% と, 併用群が有意に良好で, 治療後の生検陰性化率も有意に良好であったと報告している⁸⁾. 更には, Pieters らは, 1980 年から 2007 年までの 40 の論文のシステマティックレビューを行い, 前立腺癌に対する外部照射併用高線量率組織内照射は, 外部照射単独と比較し, 生化学的コントロール率, 全生存率ともに良好な結果であったと報告している⁹⁾.

組織内照射において, 高線量率と低線量率のどちらが優れているかを直接比較検討した報告はない. Grimm らは low risk 群前立腺癌 125 例に対する低線量率組織内照射単独の治療成績として 10 年生化学的非再発率が 87%¹⁰⁾, Sylvester らは前立腺癌 232 例に対して外部照射併用低線量率組織内照射の治療成績として 10 年生化学的非再発率は全体で 70%, リスク群別では, low risk 群, intermediate risk 群, high risk 群で, それぞれ 85%, 77%, 45% と報告している¹¹⁾. 現在, 高線量率組織内照射と低線量率組織内照射の治療法選択に関しては, コンセンサスは得られていないが, Pieters らのシステマティックレビューでは, 外部照射に組織内照射を併用する際において, 低線量率照射法に比較し高線量率照射法の優越性が示されている⁹⁾. 治療成績と侵襲性のバランスを考慮すると, low risk 群に対しては低線量率組織内照射, high risk 群に関しては外部照射併用高線量

率組織内照射が有利であると考えられる。現在、本施設（国立病院機構九州医療センター）の治療方針としては、low risk 群に対しては低線量率組織内照射単独を、intermediate risk および high risk 群に対して外部照射併用高線量率組織内照射を選択している。

今回の検討において、low-intermediate risk 群と比較し、high risk group では生化学的非再発率が有意に不良であった。その他の患者因子や治療因子に関しては、統計学的有意差は認めなかったものの、被膜外進展（T3）症例は、前立腺限局（T1-2）症例と比較して生化学的非再発率は不良な傾向があり、特に精嚢浸潤（T3b）症例では、4例中2例（50%）に生化学的再発が認められた。放射線治療において内分泌療法を併用する意義については、high risk 群に対しては、その有効性が既に証明されている¹²⁾¹³⁾。自験例では内分泌療法の有無と生化学的非再発率には有意な相関は認めなかったが、high risk 群のほとんどの症例に内分泌療法が施行されたことがその原因と考えられ、内分泌療法の意義を否定するものではない。外部照射に高線量率組織内照射を併用する場合でも、high risk 群に対しては内分泌療法を併用する必要があると考えられる。更には、high risk 群における治療成績向上のためには、総線量、線量分割法および線量分布最適化を含めた至適照射法の開発や内分泌療法の投与期間等に関しても更に検討される必要があると思われる。

高線量率組織内照射の線量増加に関して、Vargas らは intermediate-high risk 群前立腺癌に対して、外部照射 46Gy/23 分割照射後に高線量率組織内照射を low-dose 群（16.5-19.5Gy/3 分割または 16.5Gy/2 分割）と high-dose 群（17.5-23Gy/2 分割）の2群に分け治療を行い、その成績を比較している。その結果、high-dose 群は low-dose 群と比較して、生存率、生化学的非再発率ともに有意に良好で、有害事象に関して有意差を認めなかったと報告している¹⁴⁾。現在、外部照射併用高線量率組織内照射においては、外部照射 40-50Gy + 組織内照射は 18-20Gy/2 分割/1 日が多く行われているが、その線量分割法に関しては確立されたプロトコルはない。Intermediate risk 群に対しては、外部照射 39Gy/13 分割 + 高線量率組織内照射 18Gy/2 分割/1 日の

多施設臨床第 II 相試験が行われ、観察期間の中央値 26ヶ月時点の中間解析では、生化学的非再発率は 98.8%（Grade3 以上の有害事象はなし）と良好な成績が報告されている¹⁵⁾。我々は現在、high risk 群に対して、外部照射 45Gy/15Fr + 高線量率組織内照射 20Gy/2 分割/1 日の線量増加を試みているが、high risk 群に関しても多施設での前向き臨床試験の実施が待たれる。

晩期有害事象に関しては、直腸、尿路系有害事象の発生率はともに約 10%と報告されている^{16)~18)}。自験例では Grade3 以上の有害事象は 2例（2.3%）のみで、許容できる安全な治療と考えられた。Grade3 の直腸障害が見られた症例はいずれも外部照射 40Gy/20 分割後、高線量率組織内照射を 30Gy/5 分割/2 日で行った症例であった。組織内照射のアプリーターと直腸の距離は十分保たれ、線量分布上の直腸線量も許容範囲内であり、また、抗凝固剤や抗血小板剤の使用はなく出血のリスクが高い患者ではなかった。また、尿道障害についても組織内照射を 25-30Gy/5 分割/2 日で行った症例に多い傾向があり、尿道狭窄を 10例（11.6%）に認めたが、尿道ブジーや内尿道切開術にて速やかに症状は改善した。Sullivan らも、高線量率組織内照射後の尿道狭窄の大半は尿道球部の狭窄であり、尿道拡張や尿道切開等の低侵襲の治療で対処可能であると報告している¹⁹⁾。今回、組織内照射を 5 分割/2 日で行った症例に直腸、尿路系障害が多く生じた原因の一つとしては、治療中の前立腺の浮腫および刺入部の皮下浮腫によってアプリーター針の位置が尾側へ移動し、尿道、直腸線量が増加した可能性が考えられる。Simnor らは組織内照射を 3 分割/2 日間施行する際、初回計画時に比べて、アプリーター針は 2 回目では平均 7.9mm、3 回目では平均 3.9mm 尾側に移動し、各照射での修正がなければ、標的体積への線量は不足し、直腸や尿道線量は過線量となると報告している²⁰⁾。現在は、アプリーター針の尾側への移動による誤差を解消すべく、2 回目の照射の直前にも再度 CT を撮影し、線量分布を再作成することで、尿道、直腸線量を減らす工夫を行っている。

結 論

限局性・局所進行前立腺癌に対する外照射併用

高線量率組織内照射を報告した。平均観察期間が24ヶ月と短く、更なる経過観察での評価を要するが、3年生化学的非再発率83.6%、Grade3以上の晩期有害事象は2.3%と有効かつ安全な治療法であると考えられる。また high risk 群、特に T3 症例に関しては今後線量や照射方法に関して更なる検討が必要である。

参 考 文 献

- 1) Nakamura K, Mizowaki T, Imada H, Karasawa K, Uno T, Onishi H, Nihei K, Sasaki S, Ogura M and Akimoto T : External-beam radiotherapy for localized or locally advanced prostate cancer in Japan: a multi-institutional outcome analysis. *Jpn J Clin Oncol.* 38 (3) : 200-204, 2008.
- 2) Yoshioka Y : Current status and perspectives of brachytherapy for prostate cancer. *Int J Clin Oncol.* 14 (1) : 31-36, 2009.
- 3) Sato M, Mori T, Shirai S, Kishi K, Inagaki T and Hara I : High-dose-rate brachytherapy of a single implant with two fractions combined with external beam radiotherapy for hormone-naïve prostate cancer. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* 72 (4) : 1002-1009, 2008.
- 4) Hiratsuka J, Jo Y, Yoshida K, Nagase N, Fujisawa M and Imajo Y : Clinical results of combined treatment conformal high-dose-rate iridium-192 brachytherapy and external beam radiotherapy using staging lymphadenectomy for localized prostate cancer. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* 59 (3) : 684-690, 2004.
- 5) Demanes DJ, Rodriguez RR, Schour L, Brandt D and Altieri G : High-dose rate intensity-modulated brachytherapy with external beam radiotherapy for prostate cancer: California endocurietherapy's 10-year results. *International Journal of Radiation Oncology Biol. Phys.* 61 (5) : 1306-1316, 2006.
- 6) Galalae RM, Kovacs G, Schultze J, Loch T, Rzehak P, Wilhelm R, Bertermann H, Buschbeck B, Kohr P and Kimmig B : Long-term outcome after elective irradiation of the pelvic lymphatics and local dose escalation using high-dose rate brachytherapy for locally advanced prostate cancer. *International Journal of Radiation Oncology Biol. Phys.* 52 (1) : 81-90, 2002.
- 7) Hoskin PJ, Motohashi K, Bownes P, Bryant L and Ostler P : High dose rate brachytherapy in combination with external beam radiotherapy in the radical treatment of prostate cancer : initial results of a randomised phase three trial. *Radiotherapy and Oncology*, 84 (2) : 114-120, 2007.
- 8) Sathya JR, Davis IR, Julian JA, Guo Q, Daya D, Dayas IS, Lukka HR and Levine M : Randomized trial comparing iridium implant plus external-beam radiation therapy with external-beam radiation therapy alone in node-negative locally advanced cancer of the prostate. *J Clin Oncol.* 23 (6) : 1192-1199, 2005.
- 9) Pieters BR, Back DZ, Koning CCE and Zwinderman AH : Comparison of three radiotherapy modalities on biochemical control and overall survival for the treatment of prostate cancer: a systematic review. *Radiotherapy and Oncology.* 93 (2) : 168-173, 2009.
- 10) Grimm PD, Blasko JC, Sylvester JE, Meier RM and Cavanagh W : 10-year biochemical (prostate-specific antigen) control of prostate cancer with 125I brachytherapy. *International Journal of Radiation Oncology Biol. Phys.* 51 (1) : 31-40, 2001.
- 11) Sylvester JE, Blasko JC, Grimm PD, Meier R and Malmgren JA : Ten-year biochemical relapse-free survival after external beam radiation and brachytherapy for localized prostate cancer : the Seattle experience. *International Journal of Radiation Oncology Biol. Phys.* 57 (4) : 944-952, 2003.
- 12) Widmark A, Klepp O, Solberg A, Damber JE, Angelsen A, Fransson P, Lund JA, Tasdermir I, Hoyer M, Wiklund F and Fossa S : Endocrine treatment, with or without radiotherapy, in locally advanced prostate cancer (SPCG/SFUO-3) : an open randomized phase III trial. *Lancet* 373 (9660) : 301-308, 2009.
- 13) D'Amico AV, Chen MH, Renshaw AA, Loffredo RN and Kantoff PW : Androgen suppression and radiation vs radiation alone for prostate cancer : a randomized trial. *JAMA.* 299 (3) : 289-295, 2008.
- 14) Vargas CE, Martinez AA, Boike TP, Spencer W, Goldstein N, Gustafson GS, Krauss DJ and Gonzalez J : High-dose-irradiation for prostate cancer via a high-dose rate brachytherapy boost : results of a phase I to II study. *International Journal of Radiation Oncology Biol. Phys.* 66 (2) : 416-423, 2006.
- 15) 築山巖, 平塚純一, 刈谷真爾, 上原智, 土器谷卓志, 関根広, 佐藤威文 : 中リスク前立腺癌に対する外照射+ HDR-Ir 組織内照射の臨床第 II 相試験報告, 日本放射線腫瘍学会第 22 回学術大会報文集, 日本放射線腫瘍学会誌, pp.156,

- 2009.
- 16) Akimoto T, Katoh H, Kitamoto Y, Tamaki T, Harada K, Shirai K and Nakano T : Rectal bleeding after high-dose-rate brachytherapy combined with hypofractionated external-beam radiotherapy for localized prostate cancer : impact of rectal dose in high-dose-rate brachytherapy on occurrence of grade 2 or worse rectal bleeding. *International Journal of Radiation Oncology Biol. Phys.* 65 (2) : 364-370, 2006.
- 17) Ishiyama H, Kitano M, Satoh T, Kotani S, Uemae M, Matsumoto K, Okusa H, Tabata K, Baba S and Hayakawa K : Genitourinary toxicity after high-dose-rate (HDR) brachytherapy combined with hypofractionated external beam Radiotherapy for localized prostate cancer : an analysis to determine the correlation between dose-volume histogram parameters in HDR brachytherapy and severity of toxicity. *International Journal of Radiation Oncology Biol. Phys.* 75 (1) : 23-28, 2009.
- 18) Ghadjar P, Matzinger O, Isaak B, Behrensmeier F, Stroux A, Rentsch CA, Thalmann GN and Aebbersold DM : Association of urethral toxicity with dose exposure in combined high-dose-rate brachytherapy and intensity-modulated radiation therapy in intermediate- and high-risk prostate cancer. *Radiotherapy and Oncology.* 91 (2) : 237-242, 2009.
- 19) Sullivan L, Williams SG, Tai KH, Foroudi F, Cleeve L and Duchesne GM : Urethral stricture following high dose rate brachytherapy for prostate cancer. *Radiotherapy and Oncology.* 91 (2) : 232-236, 2009.
- 20) Simnor T, Li S, Lowe G, Ostler P, Bryant L, Chapman C, Inchley D and Hoskin PJ : Justification for inter-fraction correction of catheter movement in fractionated high dose-rate brachytherapy treatment of prostate cancer. *Radiotherapy and Oncology.* 93 (2) : 253-258, 2009.
- (Received for publication April 22, 2010)