

前立腺癌IMRTの初期治療成績

植田, 稔
九州がんセンター放射線治療科

阿部, 円香
九州がんセンター放射線治療科

稲盛, 真人
九州がんセンター放射線治療科

國武, 直信
九州がんセンター放射線治療科

<https://doi.org/10.15017/1932634>

出版情報：福岡醫學雑誌. 109 (1), pp.8-14, 2018-03-25. 福岡医学会
バージョン：
権利関係：



原 著

前立腺癌 IMRT の初期治療成績

九州がんセンター 放射線治療科

植 田 稔, 阿 部 円 香, 稲 盛 真 人, 國 武 直 信

Report of the Initial Outcome of Intensity-Modulated Radiation Therapy for Prostate Cancer

Minoru UEDA, Madoka ABE, Masato INAMORI and Naonobu KUNITAKE

Department of Radiation Oncology, National Hospital Organization Kyushu Cancer Center

Abstract

Purpose : We started curative irradiation using intensity-modulated radiation therapy (IMRT) for prostate cancer from 2010. Forty eight patients who underwent IMRT at a total dose of 74Gy/37Fr were examined retrospectively for their efficacy and safety.

Materials and methods : Forty eight patients who underwent 74Gy/37Fr IMRT at our hospital from July 2012 to July 2014 were retrospectively examined. The details of patients were as below. T factor : T1/T2/T3/T4=25/15/7/1, Risk classification (NCCN) : low/intermediate/high/locally advanced very high=5/27/11/5, Age : 53 to 84 years old (median 73), Prostate specific antigen (PSA) before IMRT : under0.008 to 42.687 (median 6.450), Hormonal therapy : with/without =14/34. The observation period was 1.7 to 39 months (median 24.4). The treatment method was fixed 7 fields of IMRT for 45 cases, volumetric modulated arc therapy (VMAT) for 3 cases. In principle, planning target volume (PTV) mean prescription was used for planning. We examined for clinical/biochemical recurrence, and acute/late adverse events (CTCAE ver. 4.0) retrospectively.

Results : No primary disease death was occurred. No clinical recurrence was observed, but biochemical recurrence was detected in one (2.1%). Adverse events as acute phase injuries, Grade 1-2 of frequent urination in 35 (72.9%), miction pain in 7 (14.6%), and Grade 2 of dysuria in one (2.1%) were observed. Grade 1 of rectal bleeding was appeared in 2 (4.2%) as late adverse events. No serious acute and late adverse effects ($\geq$ Grade 3) were occurred.

Conclusion : Our clinical results of 74Gy/37Fr IMRT showed favorable efficacy and safety compared with past reports, however the observation period was rather short. Based on this results, IMRT is currently performed with the increased total dose of 78Gy/39Fr for intermediate and high risk prostate cancer.

Key words : prostate cancer, Intensity - Modulated Radiation Therapy (IMRT)

は じ め に

前立腺癌の放射線治療においては、治療成績向

上のために線量増加が重要であるが、同時に高線量の放射線治療を行うと直腸出血などの有害事象が問題となる。2000年頃より本邦においても行

Corresponding author :

Minoru UEDA

National Hospital Organization Kyushu Medical Center, 1-8-1, Jigyohama, Chuo-ku, Fukuoka 810-8563, Japan

Tel : +81-92-852-0700 Fax : +81-92-847-8802

Madoka ABE

Department of Radiation Oncology, National Hospital Organization Kyushu Cancer Center, 3-1-1, Notame, Minami-ku, Fukuoka 811-1395, Japan

Tel : +81-92-541-3231 Fax : +81-92-542-8503

われるようになった Intensity - modulated radiation therapy (IMRT)¹⁾ により、腫瘍の形状に合わせたビームを形成することで、有害事象を減らしながら高線量を投与することが可能となった。

本邦における前立腺癌放射線治療（外照射）では、現在通常 1 回 2.0Gy で 3-dimensional conformal radiotherapy (3D-CRT) では 70-72Gy, IMRT では 74-78Gy が投与されている²⁾ ことが一般的である。

我々の施設でも 2010 年より前立腺癌に対して IMRT を開始した。2012 年 7 月より全症例への投与線量を 74Gy とし、以後安全性、有効性を確認しながら段階的に線量増加に取り組んできた。2017 年 11 月現在、中/高リスク群に対して 78Gy を投与している。

目 的

当施設において 2012 年 7 月～2014 年 7 月までに IMRT を用いた総線量 74Gy/37Fr の根治的放射線治療を行った 48 例について、その有効性・安全性を retrospective に検討した。

対 象 と 方 法

対象

2012 年 7 月～2014 年 7 月までに当施設で IMRT 74Gy/37Fr を施行した前立腺癌 48 症例。年齢：中央値 73 (53-84) 歳、IMRT 前 PSA：中央値 6.450 (計測限界以下 < 0.008-42.687) ng/ml, T 因子：T1/T2/T3/T4 = 25/15/7/1, リスク分類 NCCN³⁾：低/中/高リスク/超高リスク = 5/27/11/5, 内分泌治療法の有無：有/無 = 14/34。観察期間は中央値 24.4 (1.7-39) ヶ月だった (表 1)。治療計画は原則 planning target volume (PTV) mean 処方とし、線量制約は、「PTV mean dose $\geq$ 100%」, 「Dose max < 107%」, 「直腸 V60Gy < 5 cc, V65Gy < 3 cc」, 「処方線量の 50% (37Gy) が直腸正中より後方に超えない」, 「膀胱 V37Gy < 50%」で設定し、個々の症例において調整を加えた。コンソーリングについては、低、中リスク群では前立腺+精嚢基部、高リスク群では前立腺+精嚢基部より 1 cm 頭側までを、T3b 症例は前立腺+精嚢全体を clinical target volume (CTV) とし、PTV = CTV + margin (背側のみ 5 mm, 腹側, 頭尾側, 側方は 8

表 1 患者背景

年齢 (歳)	53-84
	中央値 73 歳
臨床病期	
cT1c	25 例
cT2a	8 例
cT2b	4 例
cT2c	3 例
cT3a	3 例
cT3b	4 例
cT4	1 例
NCCN リスク分類	
低リスク群	5 例
中リスク群	27 例
高リスク群	11 例
超高リスク群	5 例
IMRT 前 PSA (ng/ml)	
	中央値 6.450ng/ml
	≤ 10 37 例
	10.1～19.9 9 例
	20～100 2 例
生検 Gleason Score	
3 + 3	6 例
3 + 4	22 例
4 + 3	9 例
3 + 5	2 例
4 + 4	6 例
4 + 5	3 例
内分泌療法	
有	14 例
無	34 例
観察期間 (ヶ月)	1.7-39
	中央値 24.4ヶ月

mm) -rectum (margin と重なる直腸) とした。直腸は肛門から S 状結腸移行部までを、膀胱は全体を描出した。治療前処置として、計画 CT 撮像 2 週間前より、下剤内服にて排便コントロールを施行。毎回の治療前には排尿後に 300 cc 飲水させ、30 分後に膀胱容量を超音波装置で確認した。また、Cone Beam Computed Tomography (CBCT) で直腸ガスを確認し、ガス貯留を認めたら 16Fr ネラトンカテーテルを用いてガス抜きを行った。線量分布および dose volume histogram (DVH) の 1 例を図 1 に示した。また 48 例全例の DVH 分析を表 2 に示した。治療機器は 2012 年 7 月～2014 年 2 月までの 45 例が ONCOR Impression Plus (SIEMENS 社) を用いて固定 7 門 IMRT を施行した。2014 年 3 月以降の 3 例が、

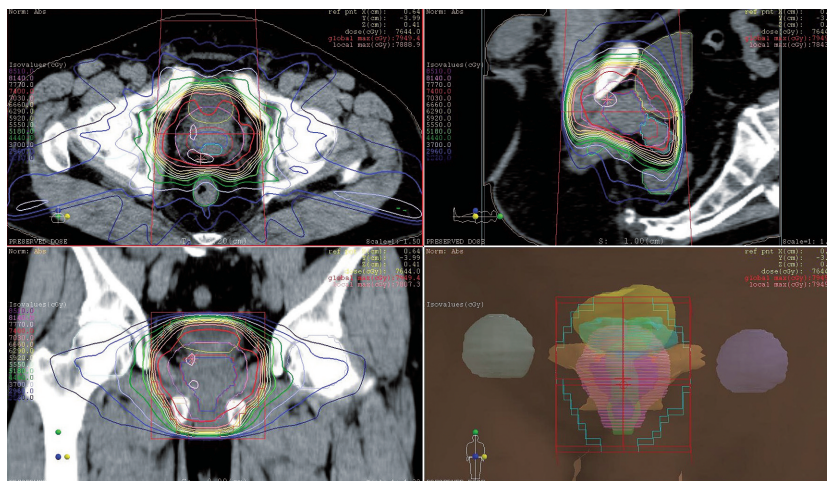


図 1-1 固定7門10MV-XrayのIMRT

左上) 水平断 右上) 矢状断 左下) 冠状断 右下) Beams Eye View
線量分布は、赤が処方100% (74Gy) のライン、黄が85% (62.9Gy) のライン、緑が70% (51.8Gy) のライン

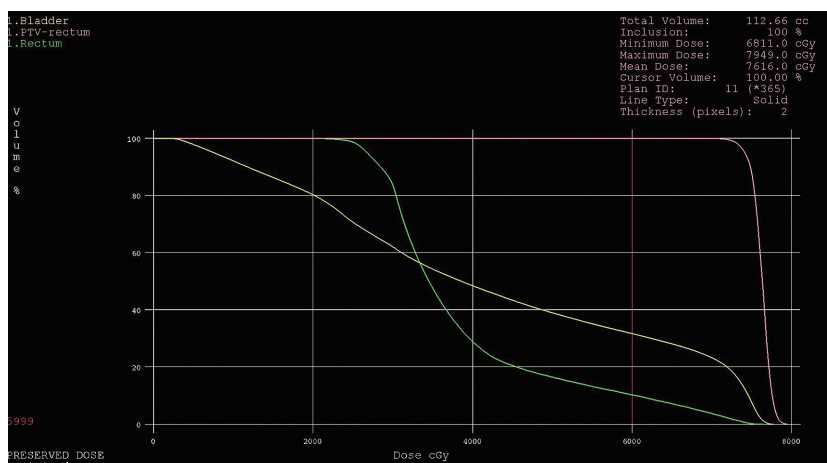


図 1-2 1) 代表的線量分布と2) Dose Volume Histogram (DVH)

PTV (赤), Bladder (黄), Rectum (緑)

PTV mean = 102.9%, PTV D95 = 100%, Rectum V60 = 3.17cc,
V65 = 2.21cc, Bladder V50=38.9%

TrueBeam STx (Varian Medical Systems 社) を用いて volumetric modulated arc therapy (VMAT) を施行した。計画装置については、2012年7月から2014年2月まで XiO (Ver. 4.5, 4.8) を用いた。2014年3月以降は Eclipse (Ver. 13.6) を用いた。計算アルゴリズムについては XiO は Superposition 法、Eclipse は AAA 法を用いた。

方法

検討項目は、臨床再発、生化学的 (= PSA :

Prostate-specific antigen) 再発、急性期・晩期有害事象 (CTCAE ver. 4.0) について retrospective に検討した。臨床再発は CT/MRI や骨シンチなどの画像所見で局所もしくはリンパ節転移・遠隔転移ありと判断された症例と定義し、PSA 再発は放射線治療後の PSA 最低値 (nadir) から > 2ng/ml 以上の上昇を認めた症例と定義した⁴⁾。急性期有害事象は頻尿・排尿時痛・排尿困難について、晩期有害事象は直腸出血について観察した。

表2 48例のDVH分析：PTV, Rectum, Bladder の値

	PTVD95 (%)	PTVmean (%)	Dose max (%)	RecV60 (cc)	RecV65 (cc)	BraV50 (%)
1	99.2	102.4	106.9	2.70	1.22	68.5
2	97.4	101.8	107.6	1.78	0.47	52.6
3	98.4	101.6	108.1	1.97	0.61	24.4
4	96.5	101.6	108.0	0.65	0.08	28.7
5	97.9	101.9	107.2	1.48	0.43	27.2
6	96.1	101.6	108.2	0.87	0.16	17.3
7	98.3	102.8	107.7	1.35	0.26	38.7
8	98.9	102.3	107.2	0.73	0.07	48.9
9	98.9	101.6	110.2	0.65	0.12	62.0
10	99.1	102.3	108.2	3.40	1.89	75.5
11	100.5	103.3	108.5	1.98	0.45	14.0
12	97.2	101.7	107.7	0.88	0.10	23.7
13	94.9	102.1	108.9	1.56	0.14	20.6
14	97.4	102.2	109.1	1.11	0.07	81.1
15	98.0	103.2	109.0	1.33	0.29	66.9
16	99.7	102.2	108.4	0.71	0.13	92.5
17	98.7	101.0	106.4	6.03	3.83	14.8
18	96.2	100.4	105.7	2.59	1.55	32.3
19	97.1	101.7	107.5	2.61	1.39	64.5
20	100.0	102.1	107.3	5.51	3.78	51.1
21	96.7	101.2	106.0	1.90	0.71	49.4
22	96.1	101.1	107.1	1.18	0.23	93.2
23	99.6	102.4	107.4	2.92	1.61	76.6
24	99.5	102.4	107.3	4.11	2.74	61.3
25	98.2	101.2	107.3	5.12	3.22	71.0
26	98.8	101.7	107.9	3.77	2.19	88.3
27	98.3	101.2	107.0	2.32	1.20	47.8
28	96.5	102.0	107.3	1.36	0.23	47.4
29	100.0	102.5	107.1	2.03	1.19	44.8
30	98.6	101.7	107.6	4.07	1.64	87.3
31	97.5	101.2	107.0	5.02	3.15	67.4
32	98.0	101.5	107.6	3.32	1.77	60.9
33	98.2	101.8	107.1	3.17	1.71	45.7
34	96.9	102.4	108.0	1.65	0.60	71.5
35	100.0	102.9	107.4	3.17	2.21	38.9
36	97.5	100.3	105.7	4.90	2.93	46.9
37	97.2	101.6	107.4	4.11	2.00	45.1
38	97.7	100.7	104.6	2.13	0.93	39.9
39	96.2	100.8	107.4	4.49	1.82	43.1
40	97.7	101.1	108.0	3.31	1.72	57.2
41	96.5	100.2	107.3	2.01	0.80	39.5
42	97.2	101.2	107.0	2.84	1.65	59.5
43	97.6	101.4	106.3	2.80	1.87	38.4
44	98.7	101.9	106.7	4.40	2.98	52.6
45	97.3	101.5	107.5	4.64	2.28	42.5
46	96.7	100.5	106.8	4.53	3.17	10.5
47	98.4	101.3	106.6	4.43	3.08	11.3
48	95.5	100.2	106.4	4.93	2.74	22.3

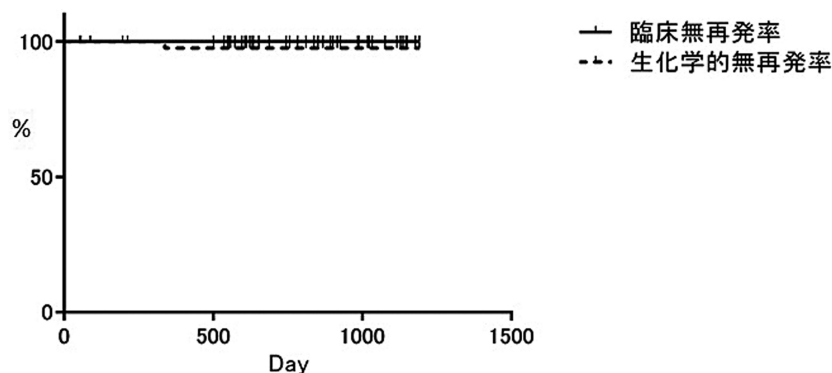


図2 臨床無再発率および生化学的無再発率

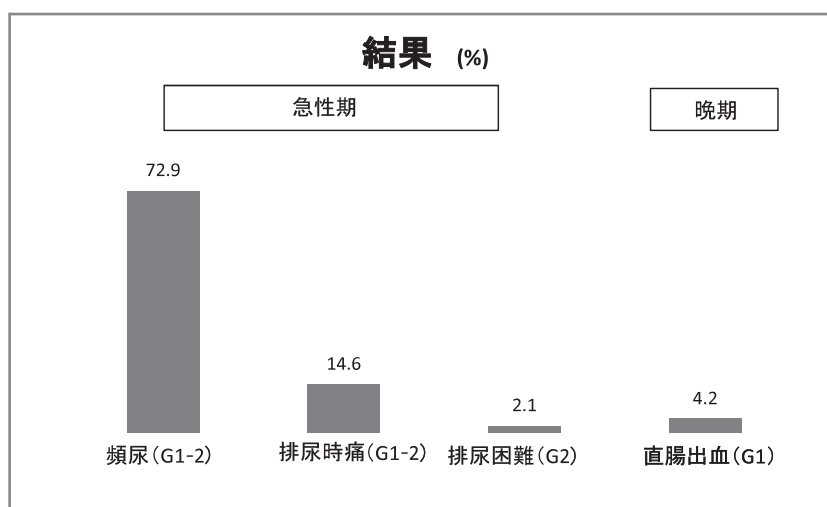


図3 有害事象の頻度

結 果

原病死は認められなかった。臨床再発は認められなかったが、PSA再発が1例(2.1%)に発生した。Kaplan-Meier法による2年臨床無再発生存率は100%、2年PSA非再発生存率は97.6%であった(図2)。有害事象は、急性期障害としてはGrade 1-2の頻尿が72.9%、Grade 1-2の排尿時痛が14.6%、Grade 2の排尿困難が2.1%に観察された。また、晩期障害としてはGrade 1の直腸出血が4.2%で観察された(図3)。Grade 3以上の重篤な急性期障害は認められなかった。晩期障害についても現時点でGrade 3以上の有害事象は認められていない。

考 察

前立腺癌の放射線治療では、高線量投与により

腫瘍コントロールが改善し、同時に遠隔転移の危険性が減少する⁵⁾⁶⁾と言われており、治療成績向上のため線量増加が検討されてきた。

本邦では1990年頃より3D-CRTを用いた放射線治療が施行され始めた。有害事象を考慮すると3D-CRTでは60-70Gy程度の投与線量が限界とされ、Cahlonら⁶⁾は70Gyを越えると直腸出血や肛門痛などの副作用頻度が15-35%に上昇すると報告しており、英国の臨床試験では74Gyの3D-CRTでは直腸のGrade 2-3有害事象が18-26%という結果が出ている⁷⁾。これに対して2000年頃より施行されるようになったIMRTでは、腫瘍の形状に合わせたビームを形成することで有害事象を減らしながら高線量を投与することが可能となり、線量増加の取り組みが進み、現在では74-78Gyが投与されるようになった。

検索し得た範囲内のIMRTについての本邦で

表3 IMRT の報告と自験例のまとめ

列 1	山本ら	河野ら	竹原ら	大関ら	柴田	Wilcoxetal	自験
線量	70Gy/74Gy	74Gy	72Gy/74Gy/76Gy	74Gy/70Gy	78Gy	70Gy	74Gy
PSA 再発	3.4% (2 年)	31.4% (58ヶ月)	2.8% (19ヶ月)	10% (3 年)	7% (3 年)	4.3% (5 年)※	2.1% (2 年)
臨床再発	-	2.9% (58ヶ月)	-	-	2% (3 年)		0% (2 年)
急性期障害							
頻尿	21.7% (G1)/0% (G2)	14.2% (G2)	47% (G1)	30.6% (G1)	50% (G1)/22% (G2)	-	73% (G1)/0% (G2)
排尿障害	-	-	42% (G1)	18.3% (G1)/4.1% (G2)	44% (G1)/15% (G2)	-	2.1% (G1)/2.1% (G2)
直腸出血	4.3% (G1)/4.3% (G2)	11.4% (G2)	-	-	-		0% ()
晩期障害							
直腸出血	0%	0%	2.8% (G3)	0%	11% (G1)/2% (G2)	GU: 27.7% (G1)/2.1% (G2) GI: 11.2% (G1)/3.4% (G2)	4.2% (G1)

GU: Genitourinary ※ relapse

GI: Gastrointestinal

の報告^{8)~12)}において、臨床再発は3年から5年で2%台であった。PSA再発は、2年で2.8-3.4%と良好な成績のものもあれば、3年から5年で7-31.4%と報告しているものもあった(表3)。我々の施設では2年臨床再発0%、2年PSA再発2.1%であり、母数の違いや、病期の違い、ホルモン療法併用の有無、観察期間の短さなどから単純な比較は困難であるが、現時点では概して良好な成績が得られていると考えられる。PSA再発を認めた1例は74歳、治療前評価はcT2a, cStage I, PSA17.1ng/ml, Gleason Score 3+4の中リスク群であり、治療開始後11ヶ月での再発であった。再発後はホルモン療法により救済されている。

河野ら⁹⁾は31.4%のPSA再発を報告しているが、再発した11例中9例がPSA $\geq$ 20ng/ml, 8例がGleason Score $\geq$ 8で、8例が両方の条件を満たした高リスク群であったことから、全例74Gyで治療されていることから、高リスク群へのさらなる線量増加が必要と考え、さらにはホルモン療法の併用や骨盤リンパ節への照射も考慮すべきと結論付けていた。

ホルモン療法併用は、超高リスク群に対して全例ネオアジュバント療法として施行されていた。高リスク群では5/11人が施行されていた。また中リスク群の3/27人、低リスク群の1/5人がホルモン療法を併用されていた。本邦におけるホルモン療法の位置づけとしては、現在では高リスク群・超高リスク群に対しては、2-3年の長期ホルモン療法併用(ネオアジュバント、同時併用、アジュバント)が標準治療となっている。我々の施

設ではIMRT開始当初、ホルモン療法併用のエビデンスが少なかったこともあり高リスク群へのホルモン療法併用を全例には行っていなかった。現在では、高リスク群には6ヶ月のネオアジュバントのホルモン療法後にIMRTをホルモン療法併用で行い、アジュバント治療2-3年を標準的に行っている。

大関ら¹⁰⁾は、IMRT単独群とホルモン療法併用群で、PSA非再発率がそれぞれ81.7%と95.8%と報告している。統計学的有意差はないもののホルモン療法の有効性を示唆する結果である。

急性期障害である頻尿については、14.2-72%、排尿障害については22.4-59%といずれも報告^{8)~12)}にはばらつきがあるが、両者ともGrade 1-2であり、治療終了とともに改善がみられている。晩期障害である直腸出血については、竹原ら¹¹⁾が1例のみGrade 3の直腸出血を報告しているが、その他の緒家の報告では、Grade 1-2の出血が0-11%程度である^{8)~12)}(表3)。

Zelevskyら¹³⁾は、81Gyの3D-CRTと比較し、同線量のIMRTではGrade 2-3の直腸出血が10%から2%へと減少したと報告しており、IMRTにおける有害事象の少なさを示唆している。また、3D-CRTでは、膀胱、腸への線量が耐容線量を越えずに前立腺へ高線量を安全かつ十分に投与できていなかったとしている。

Wilcoxら¹⁴⁾は70GyのIMRTでG2の腸管有害事象が2.1%、G2の尿路有害事象が3.4%と報告しており、G3以上の有害事象は認めていない。

我々の施設での成績は、急性期有害事象は

Grade 1-2 の頻尿が 72.9%, Grade 1-2 の排尿時痛が 14.6% で, Grade 2 の排尿困難が 2.1% であった。晩期有害事象である直腸出血は, Grade 1 のみが 4.2% でみられた。いずれも緒家の報告と同等であった。最長観察期間が 39 ヶ月と短期であるが, 現時点では臨床再発, PSA 再発, 有害事象いずれも過去の報告と比較して遜色のない結果が得られていると考えられる。観察期間の短さを考慮して, PSA 再発, 臨床再発, 晩期有害事象の発生については, 更なる観察を行う必要があると考えている。

結 論

当院で行った 74Gy/37Fr の IMRT の有効性・安全性を立証した。

これらの結果をふまえ, 2017 年 1 月より高リスク群前立腺癌に対して 2017 年 7 月より中/高リスク群に対して 78Gy/39Fr の放射線治療を行っている。

参 考 文 献

- 1) 幡野和男, 此枝紘一, 遠山尚紀, 小玉卓史, 小林将行, 小丸淳, 深澤賢, 植田健: 放射線治療「IMRT」Japanese Journal of Endourology 28 : 215-219, 2015.
- 2) 中村和正, 大賀才路, 佐々木智成, 山口俊博, 吉武忠正, 浅井佳央里, 稲盛真人, 塩山善之, 本田浩: 前立腺がんの治療, 放射線治療: 臨床と研究, 92 巻 5 号 45-49, 2015.
- 3) NCCN Guidelines version 3., 2016, 前立腺癌.
- 4) 前立腺癌取扱い規約, 第 4 版, 2010, 金原出版.
- 5) Zelefsky MJ, Levin EJ, Hunt M, Yamada Y, Shippy AM, Jackson A and Amols HI : Incidence of late rectal and urinary toxicities after three dimensional conformal radiotherapy and intensity-modulated radiotherapy for localized prostate cancer. Int J. Radiation Oncology Biol Phys. 70 : 1124-1129, 2008.
- 6) Cahlon O, Hunt M and Zelefsky MJ : Intensity-Modulated Radiation Therapy : Supportive Data for Prostate Cancer. Semin Radiat Oncol 18 : 48-57, 2008.
- 7) Dearnaley DP, Sydes MR, Graham JD, Aird EG, Bottomley D, Cowan RA, Huddart RA, Jose CC, Matthews JH, Millar J, Moore AR, Morgan RC, Russell JM, Scrase CD, Stephers RJ, Syndikus I and Parmar MK : Escalated-dose versus standard-dose conformal radiotherapy in prostate cancer : first results from the MRC RT01 randomised controlled trial : Lancet Onco 18 : 475-487, 2007.
- 8) 山本義明, 三角拓, 西嶋淳, 宮近義浩, 長尾一公, 原貴彦, 坂野滋, 松山豪泰, 沖本智昭, 松永尚文: ハイリスク前立腺癌に対する内分泌療法併用強度変調放射線療法 (IMRT) の初期治療経験, 西日泌尿. 73 : 362-365, 2011.
- 9) 河野直明, 邵啓全, 津川拓也, 村田喜代史, 野間和夫, 本多恵理子, 橋本恵次, 近藤康雄, 牛田博, 岡本圭生, 岡田裕作: Stage C 前立腺癌に対する内分泌ホルモン療法併用強度変調放射線治療 (IMRT) の中期治療成績, 滋賀医科大学雑誌, 26 : 6-12, 2013.
- 10) 大関孝之, 安富正悟, 小池浩之, 江左篤宣, 福田礁一, 山田優二: 限局性および局所進行性前立腺癌に対する強度変調放射線治療 (IMRT) の初期成績, Jpn J Urol 103 : 685-690, 2012.
- 11) 竹原浩介, 鶴崎俊文, 与儀安男, 小幡史郎: 前立腺癌に対する強度変調放射線治療 (IMRT) の短期治療成績, Jpn J Urol Surg 20 : 1585-1589, 2007.
- 12) 柴田徹: 強度変調放射線治療 (IMRT) - 当施設における IMRT の運用と治療実績を中心に, Radiotherapy Today 78-81, 2011.
- 13) Zelefsky MJ, Fuks Z, Happersett L, Lee HJ, Ling CC, Burman CM, Hunt M, Wolfe T, Venkatraman ES, Jackson A, Skwarchuk M and Leibel SA : Clinical experience with intensity modulated radiation therapy (IMRT) in prostate cancer. Radiother Oncol 55 : 241-249, 2000.
- 14) Wilcox SW, Aherne NJ, Benjamin LC, Wu B, Silva TC, McLachlan CS, McKay MJ, Last AJ and Shakespeare TP : Long-term outcomes from dose-escalated image-guided intensity-modulated radiotherapy with androgen deprivation : encouraging results for intermediate- and high-risk prostate cancer Onco Targets and Therapy 7 : 1519-1523, 2014.

(Received for publication December 18, 2017)