

シンポジウム 1: ハイリスク前立腺癌に対する治療戦略 game changer

川崎医科大学における高リスク前立腺癌に対する
外照射併用高線量率組織内照射の治療成績の検討

川崎医科大学泌尿器科

藤井智浩*・宮地禎幸・常 泰輔・覚前 蕉・中塚騰太
森中啓文・平田啓太・杉山星哲・清水真次朗・大平 伸
海部三香子・永井 敦

(受付日: 2021 年 5 月 6 日)

抄録:

高リスク限局性前立腺癌に対する根治療法として、前立腺全摘除術および拡大リンパ節郭清とアンドロゲン遮断療法併用の放射線療法（外照射）が推奨されている。

当院では 1997 年 8 月から限局性前立腺癌に対し外照射併用高線量率組織内照射（external beam radiotherapy; EBRT + high-dose-rate brachytherapy; HDR-BT）による治療を開始し、高リスク限局性前立腺癌に対し EBRT + HDR-BT を施行した症例は 398 例であり、今回その治療成績について検討を行った。

癌特異生存率は、5 年で 99.2%、10 年で 97%、15 年で 91.7%であり、全生存率は、5 年で 95.9%、10 年で 89.8%、15 年で 75.8%であった。全体の biochemical recurrence-free survival (BFS) は、5 年で 80.9%、10 年で 70.3%、15 年で 63.9%であり、グリソンスコア別の BFS に差は認めなかった。T stage 別の BFS は 4 つの stage で差を認め、stage が高くなるにつれて低下していた。合併症で Grade 3 以上のものに関しては、尿路系では尿道狭窄症が最も多く 25 例 6.2%、ついで血尿が 2.7%であった。消化器系では、直腸炎と直腸潰瘍が 2 例ずつ 0.5%、直腸穿孔を 1 例 0.2%に認めた。

高リスク前立腺癌に対する EBRT + HDR-BT は、安全に施行可能であり有用な治療法と思われた。

(西日泌尿. 84: 2-8, 2021)

キーワード: 前立腺癌, 高リスク, 放射線治療, 高線量率組織内照射

緒 言

高リスク限局性前立腺癌に対する根治療法として、手術療法と放射線療法がある。当院では 1997 年 8 月から限局性前立腺癌に対し EBRT + HDR-BT による治療を開始し、現在までに高リスク限局性前立腺癌 398 例に対し施行した。今回、治療法の変遷と治療成績について検討を行った。本研究において利益相反はなく、川崎医科大学倫理委員会の承認を得ている（承認番号: 5044-00）。

対 象 と 方 法

対象は、1997 年 8 月～2019 年 10 月の間に NCCN 分類で高リスク前立腺癌と診断し外照射併用 HDR-BT を施行した 398 例で、検討を行った。

当院での高線量率組織内照射の protocol の変遷を示す (Table 1)。

当初は組織内照射を 4-5 回に分けて行っていたが、2006 年から組織内照射は 2 分割照射となり、前立腺 bed には 98Gy 相当の線量を照射している。

現在の protocol を示す (Fig. 1)。以前はハイリスク群全例に両側閉鎖リンパ節のみの staging lymphadenectomy を行ったのち、pN0 を確認後施行していたが、現

* 〒701-0192 岡山県倉敷市松島 577
TEL 086-462-1111, FAX 086-463-4747

在は施行していない。まず局所麻酔，TRUSガイド下に放射線治療用吸収性組織スペーサを注入留置し（Fig. 2），その1週間後に，脊椎麻酔下，TRUSガイド下にアプリーケーターニードルを留置し，線量分布を計算後，brachytherapy を $10\text{Gy} \times 2$ 分割照射で行い（Fig. 3），その後 EBRT を 3Gy で 13 分割照射を行っている。また EBRT に関しては，従来 3D conformal radiation therapy (3D-CRT) を行っていたが，2016 年 10 月より intensity modulated radiation therapy (IMRT) を im-

age guide 下に行い加療を行っている。

推定値としての中央値および P 値はエクセル統計にて解析し，P 値 < 0.05 を有意差ありと判定した。生存時間解析の生存率は Kaplan-Meier 法にて，各群間の統計解析は log-rank test にて解析した。今回，がんによる死亡をイベントとした生存率を癌特異生存率と定義し検討を行った。

Table 1 Transition of radiation therapy at our hospital

	1997-2001	2001-2006	2006-
HDR-BT	22Gy/4fr.	24Gy/4fr.	20Gy/2fr.
EBRT	41.8Gy/19fr.	36.8Gy/16fr.	39Gy/13fr.
BED	82Gy	82Gy	98Gy

BED: biological effective dose
fr.: fraction

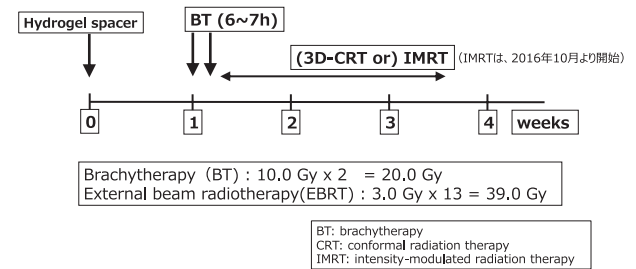


Fig. 1 Current protocol

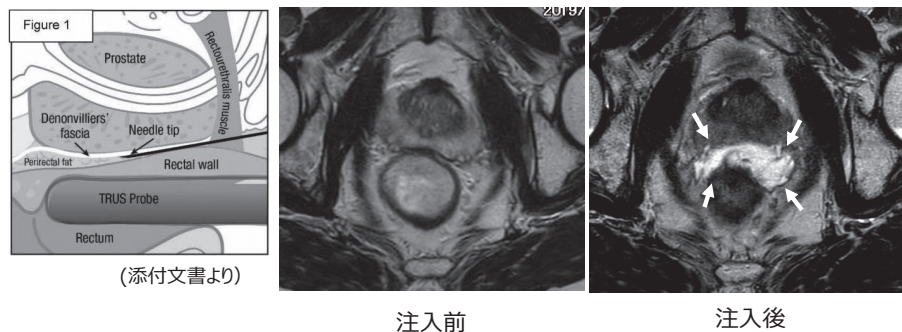


Fig. 2 Hydrogel spacer

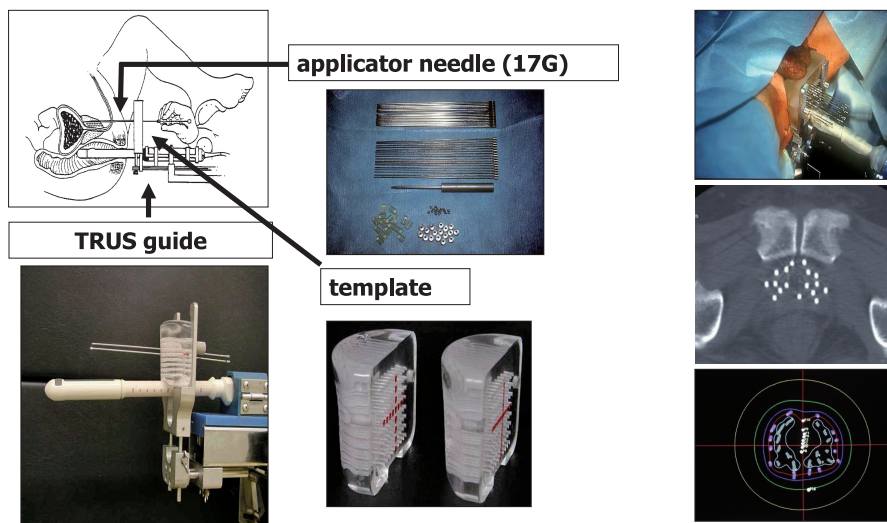


Fig. 3 High-dose-rate brachytherapy

結 果

年齢は38～81歳，中央値69歳，初診時のPSA値は2.2～290 ng/ml，中央値13.6 ng/ml，臨床病期はT1c：32例，T2a：87例，T2b：68例，T2c：39例，T3a：119例，T3b：50例，T4：3例で，T3以上の症例も多く含まれていた。グリソンスコアは，6以下が37例，7が106例，8以上が255例であった。放射線治療前に閉鎖リンパ節のみのリンパ節郭清を行い，転移がないことを確認し治療を行った症例は，255例，64.1%であった。前立腺体積の30 ml以下への縮小を目的としたホルモン療法

は268例，67.3%に行った。観察期間の中央値は97.5カ月であった（Table 2）。

癌特異生存率は，5年で99.2%，10年で97%，15年で91.7%であり（Fig. 4），全生存率は，5年で95.9%，10年で89.8%，15年で75.8%であった（Fig. 5）。全体のBFSは，5年で80.9%，10年で70.3%，15年で63.9%であり（Fig. 6），グリソンスコア別のBFSに有意差は認めなかった（Fig. 7）。T stage別のBFSは，4つのstageで有意差を認め，stageが高くなるにつれ低下していた（Fig. 8）。初診時のPSA値別のBFSは，PSA値が高くなるにつれ低下していた（Fig. 9）。ネオアジュバ

Table 2 Characteristics of patients (n = 398)

年齢：38～81歳（中央値69）
初診時 PSA 値：2.2～290 ng/ml（中央値13.6）
臨床病期：
T1c：32例，T2a：87例，T2b：68例，T2c：39例，T3a：119例，T3b：50例，T4：3例
Gleason score：
6以下：37例，7：106例，8以上：255例
放射線治療前に閉鎖リンパ節のみの郭清を施行しpN0の確認後治療施行：255例（64.1%）
前立腺体積縮小を目的とした3～9カ月のネオアジュバントホルモン療法：268例（67.3%）
観察期間：1～221カ月（中央値97.5）

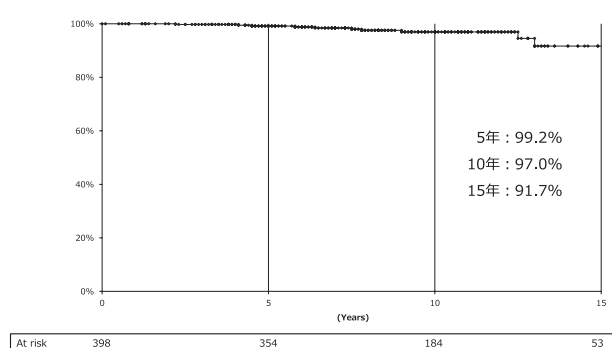


Fig. 4 Cause-specific survival

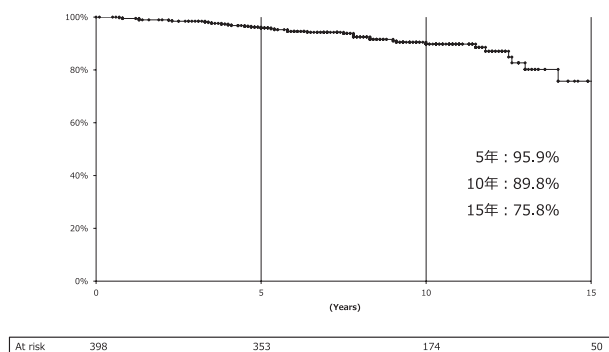


Fig. 5 Overall survival

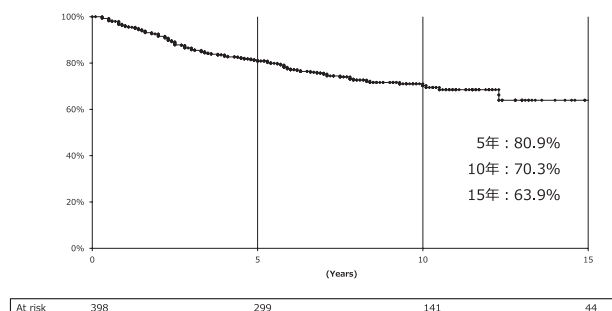


Fig. 6 Biochemical recurrence-free survival (全体)

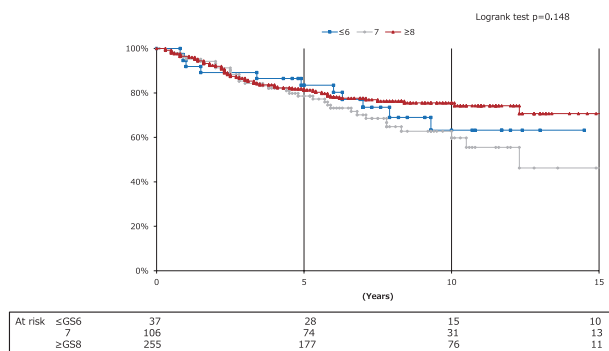


Fig. 7 Biochemical recurrence-free survival (GS別)

ントホルモン療法の有無での BFS に有意差は認めなかった (Fig. 10)。

合併症は、早期合併症として頻尿、排尿痛、尿意切迫感など CTCAEv4.0 Grade 1~Grade 2 のものを約 80% に認めた。重複するものもあるが、頻尿が約 40%、ついで排尿痛、尿意切迫感であった。晩期合併症で Grade 3 以上ものに関しては、5 年の時点で尿路系では尿道狭窄症が最も多く 25 例 6.2%、ついで血尿が 11 例 2.7%であった。消化器系では、直腸炎と直腸潰瘍が 2 例ずつ 0.5%、直腸穿孔を 1 例 0.2%に認めた (Table 3)。

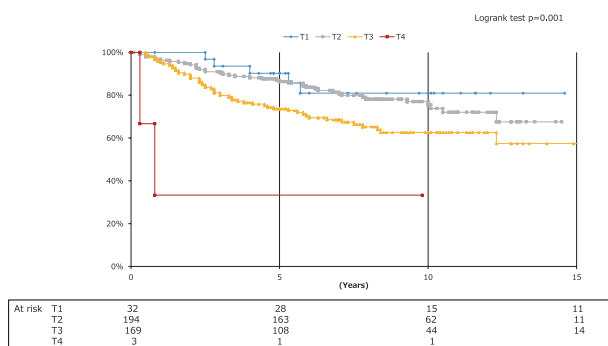


Fig. 8 Biochemical recurrence-free survival (T stage 別)

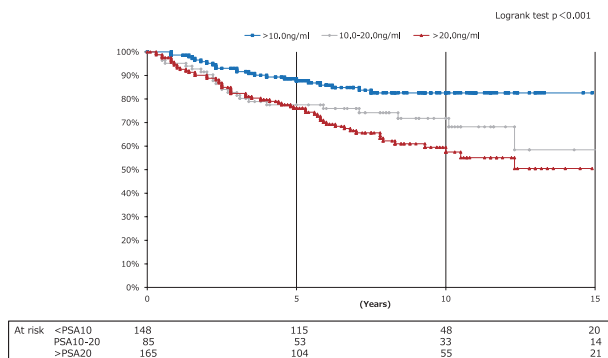


Fig. 9 Biochemical recurrence-free survival (初診時 PSA 値別)

考 察

当院では、1997 年 8 月より限局性前立腺癌に対し、外照射併用 HDR-BT を開始し、方法、手技をいくつか変更し現在に至っている。Protocol の変遷に関しては、前立腺 bed への総線量の異なる 2006 年前の症例とその後の症例において、全生存率に差は認めなかったが、BFS は、2006 年前の症例は 5 年で 71.7%、10 年で 59.8%、後の症例は 5 年で 83.5%、10 年で 74%と有意差を認め (P = 0.008)、改善していた。また当初、組織内照射 4-5 回を 2 日間に分けて行っていたが、合併症である尿道狭窄症を約 4 割程度と高頻度に認め、アプリケーション針の相対的なずれによるものと判断し、それを改善するため留置針留置が短期間である現在の protocol、組織内照射 2 回、1 日間に至っている。今回のリンパ節廓清に関しては、両側閉鎖リンパ節のみの staging lymphadenectomy を行ったのち、pN0 を確認後施行していたが、リンパ節転移は約 5%程度しか認められず、郭清範囲も不十分と判断し、現在は施行していない。

高リスク限局性前立腺癌は、他のリスク限局性前立腺癌に対し有意に死亡率が高く、ゆえに最適の治療法の選択が望まれる。高リスク限局性前立腺癌に対する根治療

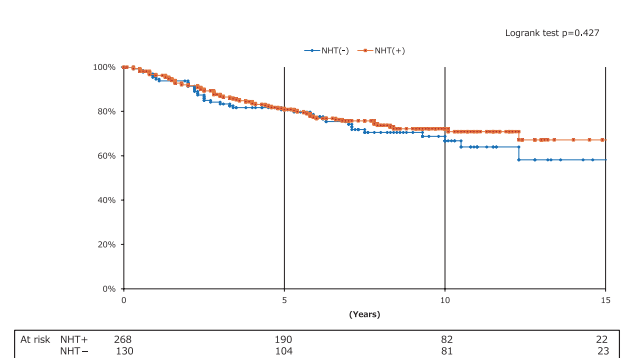


Fig. 10 Biochemical recurrence-free survival (NHT 有無)

Table 3 合併症 (CTCAE v 5.0)

早期合併症

頻尿、排尿時痛、尿意切迫感、血尿、血便、下痢、肛門痛など
(G1~G2) 約 8 割程度

晩期合併症

GU (G3) 尿道狭窄症 25 例 (6.2%)
血尿 11 例 (2.7%)
GI (G3) 直腸炎 2 例 (0.5%)
直腸潰瘍 2 例 (0.5%)
直腸穿孔 1 例 (0.2%)

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events

法として、手術療法と放射線療法が行われ、手術療法としては主にリンパ節廓清を含む前立腺全摘除術が行われている。放射線療法として、EBRT 単独療法と EBRT と brachytherapy を併用した brachytherapy-based radiotherapy が行われているが、手術療法と比較し、brachytherapy-based radiotherapy は同等の生存率が報告され¹⁾、放射線療法に関しては、EBRT 単独群と EBRT + brachytherapy 群の randomized control study での比較において、EBRT + brachytherapy 群の方が、優れた BFS が報告されている^{2)~4)}。Brachytherapy-based radiotherapy に関して、Hoskin ら³⁾は、低、中、高の全リスクを対症とし、BFS は 5 年で 75%、10 年で 46%、Vigneault ら⁵⁾も全リスクの対症で、BFS は 5 年で 94.6%、10 年で 92.5%と報告している。自験例は、今回、高リスク群のみの検討であるが、BFS は 5 年で 80.9%、10 年で 70.3%であり良好な結果であった。

Brachytherapy-based radiotherapy の合併症に関しては、早期合併症として Grade 2 までの頻尿、排尿痛、尿意切迫感などが自験例では 8 割程度と高頻度で認められたが、対症療法にて保存的に改善することが多かった。Grade 3 以上の晩期合併症として、Hoskin ら³⁾は、5 年で尿路系 26%、消化器系 7%、Zwahlen ら⁶⁾は 5 年で尿路系 7.1%、消化器系 0%と報告している。自験例は、尿路系では尿道狭窄症が最も多く 25 例、6.2%であった。尿道狭窄症の発生部位は、外尿道括約筋のやや末梢側で、その原因は、長時間刺入留置したアプリータ針の相対的なずれによるものに起因していた。治療にはブジーもしくは内尿道切開術を行ったが、中には難治性になる症例もあり今後の課題である。ついで合併症として血尿を 2.7%に認めた。消化器系では、直腸炎と直腸潰瘍が 2 例ずつ 0.5%、直腸穿孔を 1 例 0.2%に認めたが、諸家らの報告と比較しても許容範囲内であると思われた。合併症軽減のため、2016 年 10 月から EBRT を IMRT/IGRT とし、周囲臓器への照射量の減少を目指し、さらに 2019 年 1 月から放射線治療用吸収性組織スペーサ (Space OAR システム) を留置し加療を行い、直腸および周囲組織へのさらなる放射線照射量の軽減を目指している。Space OAR システムを留置することにより、直腸への照射量が平均 74%減少したとの報告や⁷⁾、Grade 2 以上の晩期直腸合併症が 0%であり、排尿障害、性機能においても有意に改善したと報告されている⁸⁾。また Space OAR システムの留置によって、前立腺の直腸側まで十分な線量が照射でき、直腸ガスが貯留しても直腸との距離を一定に保て、前立腺への照射線量を増加できる可能性もあり、今後も Space OAR システムを用

いて加療を行う予定である。

高リスク前立腺癌の放射線外照射後のアジュバント療法としてのホルモン療法の必要性に関しては、主に中間・高リスク症例に対する 5 つの比較試験 (RTOG 7506, 7706, 8307, 8531, 8610) がある。グリソンスコアが 8~10、グリソンスコアが 7 で N (+) または T3 の高リスク症例では、長期ホルモン療法の併用が全生存率を改善することが示された⁹⁾。また高リスク症例に対する 70Gy の照射と 3 年間のゴセレリン投与は 10 年全生存率を有意に改善した (58.1% vs 39.8%, $p < 0.001$) との報告があり¹⁰⁾、前立腺 bed への 70Gy までの線量照射では、アジュバントホルモン療法は有効と思われる。一方、自験例では、前立腺 bed へは 82~98G と高照射線量であり、アジュバントホルモン療法なしでも BFS は 5 年で 80.9%、10 年で 70.3%、全生存率は 5 年で 95.9%、10 年で 89.8%と良好な成績であった。従ってアジュバントホルモン療法の必要性は限定的である。現在は、high risk 症例に対し、HDR-BT + IMRT 後、ホルモン療法を 2 年間施行することによる治療効果の検討を行っているところである。

放射線治療後の性機能に関しては、Talcott ら¹¹⁾は低線量率組織内照射 (low-dose-rate brachytherapy : LDR-BT) + EBRT による治療で、治療前は full erection が可能であった患者の 63%に complete erectile dysfunction (ED) が発生すると報告し、Potters ら¹²⁾は、LDR-BT 単独治療群と LDR-BT + EBRT 併用療法群を比較し、5 年の follow で potency を温存できたのは単独治療群 76%、併用療法群 56%であったと報告している。Robinson ら¹³⁾によるメタアナリシスでは、2 年までの検討で、小線源治療の勃起機能維持ハザード比は勃起機能維持を 1.0 とすると 0.76 であり、LDR-BT + EBRT 0.6、EBRT 単独 0.55、神経温存根治的前立腺摘除術 0.34、神経非温存前立腺摘除術 0.25、cryotherapy 0.13 とされている。短期の成績では手術療法より放射線療法の方が性機能温存において優位性があると思われる。

放射線治療による勃起機能低下について Goldstein ら¹⁴⁾は、放射線治療後 14 カ月で、erectile function が低下し、陰茎の Doppler 検査にて血流低下、血管造影にて pudendal artery の狭窄像を認めたと報告している。Mulhall ら¹⁵⁾は、動脈血流の低下と陰茎海绵体超音波検査にて 80%の症例で静脈からの leak を認め、その部位は大部分が陰茎脚部であったと報告している。このように放射線照射による ED は、勃起に関与する血管系への障害が主な原因と考えられる。

一方、Merrick ら¹⁶⁾は、LDR-BT + EBRT で neuro-

vascular bundle (NVB) への放射線照射量と ED は関連しないと報告している。また、PDE5 阻害薬が勃起機能維持に有用であるが、海綿体の線維化は経年により進むため、PDE5 阻害薬に対する反応性が落ちることに留意して治療を行う必要があるとの報告がある¹⁷⁾。Fisch ら¹⁸⁾は、陰茎近位部（尿道球部）に照射される放射線線量が治療後の ED の発症頻度と関連するとし、より高線量での照射後に ED の発症頻度が高いと報告している。一方で、陰茎近位部への放射線照射線量は ED と関連はないとする報告も存在する¹⁹⁾。放射線照射による性機能障害は、これらいくつかの病因が複合的に関連していると推測される。今後、当院においても放射線療法後の性機能に関して検討する予定である。

結 語

当院における高リスク前立腺癌に対する EBRT + HDR-BT の治療成績の検討を行った。治療成績、合併症に関して良好な結果であり、有用な治療法であると思われる。現在も治療法の改善を検討しており、さらなる治療成績の改善を目指している。

文 献

- 1) Ennis, R. D. et al.: Brachytherapy-based radiotherapy and radical prostatectomy are associated with similar survival in high-risk localized prostate cancer. *J. Clin. Oncol.* **36**: 1192-1198, 2018.
- 2) Sathya, J. R. et al.: 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**: 1192-1199, 2005.
- 3) Hoskin, P. J. et al.: Randomised trial of external beam radiotherapy alone or combined with high-dose-rate brachytherapy boost for localised prostate cancer. *Radiother. Oncol.* **103**: 217-222, 2012.
- 4) Morris, W. J. et al.: Androgen suppression combined with elective nodal and dose escalated radiation therapy (the ASCENDE-RT Trial): An analysis of survival endpoints for a randomized trial comparing a low-dose-rate brachytherapy boost to a dose-escalated external beam boost for high- and intermediate-risk prostate cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **98**: 275-285, 2017.
- 5) Vigneault, E. et al.: High-dose-rate brachyther-

- apy boost for prostate cancer treatment: different combinations of hypofractionated regimens and clinical outcomes. *Radiother. Oncol.* **124**: 49-55, 2017.
- 6) Zwahlen, D. R. et al.: High-dose-rate brachytherapy in combination with conformal external beam radiotherapy in the treatment of prostate cancer. *Brachytherapy.* **9**: 27-35, 2010.
 - 7) Mariados, N. et al.: Hydrogel spacer prospective multicenter randomized controlled pivotal trial: dosimetric and clinical effects of perirectal spacer application in men undergoing prostate image guided intensity modulated radiation therapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **92**: 971-977, 2015.
 - 8) Hamstra, D. A. et al.: Continued benefit to rectal separation for prostate radiation therapy: final results of a phase III trial. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **97**: 976-985, 2017.
 - 9) Roach, M. 3RD et al.: Predicting long-term survival, and the need for hormonal therapy: a meta-analysis of RTOG prostate cancer trials. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **47**: 617-627, 2000.
 - 10) Bolla, M. et al.: External irradiation with or without long-term androgen suppression for prostate cancer with high metastatic risk: 10-year results of an EORTC randomised study. *Lancet Oncol.* **11**: 1066-1073, 2010.
 - 11) Talcott, J. A. et al.: Long-term treatment related complications of brachytherapy for early prostate cancer: a survey of patients previously treated. *J. Urol.* **166**: 494-499, 2001.
 - 12) Potters, L. et al.: Potency after permanent prostate brachytherapy for localized prostate cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **50**: 1235-1242, 2001.
 - 13) Robinson, J. W. et al.: Meta-analysis of rates of erectile function after treatment of localized prostate carcinoma. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **54**: 1063-1068, 2002.
 - 14) Goldstein, I. et al.: Radiation associated impotence. A clinical study of its mechanism. *JAMA.* **251**: 903-910, 1984.
 - 15) Mulhall, J. et al.: The hemodynamics of erectile dysfunction following external beam radiation for prostate cancer. *J. Sex. Med.* **2**: 432-437, 2005.

- 16) Merrick, G. S. et al.: A comparison of radiation dose to the bulb of the penis in men with and without prostate brachytherapy-induced erectile dysfunction. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **50**: 597-604, 2001.
- 17) Teloken, P. E. et al.: Predictors of response to sildenafil citrate following radiation therapy for prostate cancer. *J. Sex. Med.* **6**: 1135-1140, 2009.
- 18) Fisch, B. M. et al.: Dose of radiation received by the bulb of the penis correlates with risk of impotence after three-dimensional conformal radiotherapy for prostate cancer. *Urology*. **57**: 955-959, 2001.
- 19) Van der Wielen, G. J. et al.: Dose-volume parameters of the corpora cavernosa do not correlate with erectile dysfunction after external beam radiotherapy for prostate cancer: results from a dose-escalation trial. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **71**: 795-800, 2008.

TREATMENT RESULTS OF HIGH-DOSE-RATE BRACHYTHERAPY COMBINED WITH EXTERNAL BEAM RADIATION FOR HIGH-RISK PROSTATE CANCER AT KAWASAKI MEDICAL SCHOOL

TOMOHIRO FUJII, YOSHIYUKI MIYAJI, TAISUKE JO, SHO KAKUMAE,
TOTA NAKATSUKA, HIROFUMI MORINAKA, KEITA HIRATA, SEITETSU SUGIYAMA,
SHINJIRO SHIMIZU, SHIN OHIRA, MIKAKO KAIFU AND ATSUSHI NAGAI

Department of Urology, Kawasaki Medical School, Kurashiki, Japan

Abstract :

Total prostatectomy and radiotherapy (external irradiation) combined with extended lymphadenectomy and androgen-blocking therapy have been recommended as radical therapies for high-risk localized prostate cancer.

We have been performing high-dose-rate brachytherapy (HDR-BT) for localized prostate cancer in our hospital since August 1997. Among these cases, external irradiation combined with HDR-BT was performed in 398 cases of high-risk localized prostate cancer, and the treatment outcomes were examined in this study.

Cause-specific survival rates were 99.2% at 5 years, 97% at 10 years, and 91.7% at 15 years, and the overall survival rates were 95.9%, 89.8%, and 75.8%, respectively. The overall biochemical recurrence-free survival (BFS) rate was 80.9% at 5 years, 70.3% at 10 years, and 63.9% at 15 years, and there was no difference in the BFS according to the Gleason score. Differences in the BFS according to T-stage were observed in four stages, and it decreased as the stages progressed. With regard to grade 3 or higher complications, urethral stenosis was the most common complication in the urinary system (n = 25; 6.2%), followed by hematuria (2.7%). In the digestive system, proctitis and rectal ulcer were observed in 2 cases (0.5%) and rectal perforation in 1 case (0.2%).

The combination of external irradiation and high dose-rate intra-tissue irradiation in high-risk prostate cancer patients seems to be a safe and effective therapy. (Nishinohon J. Urol. **84**: 2-8, 2021)

key words : prostate cancer, high risk, radiotherapy, high-dose rate brachytherapy