

前立腺癌に対する密封小線源治療成績と再発症例の検討

酒徳 直明, 三輪聡太郎, 佐藤 両, 越田 潔
 国立病院機構金沢医療センター泌尿器科

OUTCOME OF LOW-DOSE-RATE BRACHYTHERAPY IN PATIENTS WITH PROSTATE CANCER AND THE CHARACTERISTICS OF PATIENTS WITH RECURRENCE

Naoaki SAKATOKU, Sotaro MIWA, Ryo SATO and Kiyoshi KOSHIDA
The Department of Urology, Kanazawa Medical Center

In our hospital, 553 patients with clinically localized prostate cancer underwent low-dose-rate (LDR) brachytherapy between March 2007 and December 2019. The patients were stratified based on the following prognosis according to the D'Amico risk classification criteria: low-risk and intermediate-risk groups (PSA <10, ≤T2a, GS: 3 + 4 (≤30%)) were treated with LDR brachytherapy without supplemental extra beam radiotherapy (EBRT), while some patients in the high- and intermediate-risk groups were treated with LDR and supplemental EBRT. The 5- and 10-year overall survival rates were 94.8 and 85.5%, disease-specific survival rates were 99.8 and 97.7%, and biochemical recurrence-free survival rates were 95.7 and 90.7%. By risk stratification, the 5- and 10-year biochemical recurrence-free survival rates were 98.0 and 98.0% (low risk), 96.1 and 89.6% (intermediate risk), and 90.6 and 77.3% (high risk). The LDR outcome was generally good, but, 32 recurrence cases were observed. In the recurrent group, 9 patients did not undergo the recommended therapeutic strategy and 26 patients did not undergo preoperative magnetic resonance imaging.

(Hinyokika Kyo 69 : 1-6, 2023 DOI: 10.14989/ActaUroJap_69_1_1)

Key words : Prostate cancer, Recurrent patients

緒 言

前立腺癌密封小線源治療 (low-dose-rate brachytherapy: LDR) は本邦で2003年9月より承認されており, 当施設においても2007年3月より導入し, 2021年10月までに600例以上の症例を経験した。

LDR の治療戦略を考える上で術前リスク分類は重要であり, 低リスク症例や一部の中間リスク症例に対しては単独治療が行われるが, 中間リスクや高リスク症例に対しては外照射やホルモン療法を併用することで高い有効性を示すことが知られている¹⁾。

2007年3月から2019年12月までの間に施行した553例のうち, 再発症例を32例認めた。今回, 再発症例を後方視的に検討し, その問題点と課題について検討を行った。

対象と方法

2007年3月から2019年12月までに当施設で前立腺癌に対して小線源療法を施行した553例を対象とした。全例, 前立腺生検を行い組織学的に前立腺癌であることを確認した。

基本的治療方針は D'Amico 分類を用いて患者を3群に分け治療方法を選択した。低リスクでは小線源単

独療法を, 中間リスク以上では外照射併用小線源療法を行った。ただし中間リスクの中で Gleason score (GS) 3 + 4 (生検検出率30%以下), かつ PSA <10 ng/ml, かつ病期分類 T2a 以下の場合には小線源単独療法を行った。2015年12月以降からは高リスクかつ Gleason pattern (GP) 5 を含む症例に対して術後2~3年のホルモン療法を行った (Fig. 1)。

全生存率, 疾患特異的生存率, PSA 非再発率, リスク別非再発率を比較検討した。

治療前 T 分類により外照射併用の有無が変わる可能

Low-risk group	LDR 145 Gy
Intermediate-risk group (A) PSA <10, ≤T2a, GS: 3 + 4 = 7 (≤30%)	LDR 145 Gy
Intermediate-risk group except (A)	LDR 110 Gy + EBRT 40-45 Gy
High-risk group (≈2015/12)	LDR 110 Gy + EBRT 40-45 Gy
High-risk group included Gleason pattern 5 (2015/12-)	LDR + EBRT + adjuvant hormone therapy (2-3 years)

LDR: low-dose-rate brachytherapy, EBRT: external beam radiotherapy.

Fig. 1. Treatment strategies for patients with prostate cancer who underwent low-dose-rate brachytherapy.

性がある PSA <10 かつ GS \leq 3+4 の症例に対して、術前 MRI の有無による PSA 非再発率を比較検討した。

PSA 再発の定義は Phoenix の定義に従い、PSA の最低値から 2 ng/ml 以上の上昇 (nadir + 2 ng/ml) とした。

生存率は Kaplan-Meier 法を用い、log rank 検定で比較を行った。P<0.05 を統計学的に有意差ありとした。

Table 1. Patient characteristics

Age	69 (51-85)	N = 553
Follow-up (years) Lost to follow-up 108	Median 5.79	
Clinical stage	T1c	376
	T2a	130
	T2b	28
	T2c	16
	T3a	1
	T3b	2
Gleason score	6	216
	3+4	142
	4+3	96
	8	73
	9	20
	10	4
	PIN	1
	Intraductal cancer	1
PSA at diagnosis (ng/ml)	Median 5.51 (0.67-84.44)	
	\leq 10	447
	10-20	77
	\geq 20	29
Positive core rate	20 (7.1-100)	
Prostate volume	20.06 (3.14-47.9)	
Neoadjuvant hormone therapy	+	205
	-	348
D'amico risk classification	Low	191
	Intermediate	243
	High	119
Preoperative MRI	+	104
	-	449
EBRT	+	206
	-	347

PIN: prostatic intraepithelial neoplasia, EBRT: external beam radiotherapy.

統計解析には EZR を使用した。EZR は R および R コマンダーの機能を拡張した統計ソフトウェアであり自治医科大学附属さいたま医療センターのホームページで無償配布されている。

結 果

553例の臨床学的特徴を Table 1 に示す。

低リスクは191人、中間リスクは243人、高リスクは119人だった。T分類評価の DRE (digital rectal examination), TRUS (transrectal ultrasonography) は全例に施行されていたが MRI は104例 (18.8%) にもみ施行されていた。MRI は開始当初は主治医判断や紹介元で施行されていたが、2019年4月以降は生検前にはほぼ全例に施行されていた。

治療成績を示す。フォローアップ期間の中央値は5.8年 (最小値~最大値 0.08~13.6年)、全体の5年全生存率は94.8%、疾患特異的生存率は99.8%、PSA 非再発率95.7%、10年全生存率は85.5%、疾患特異的生存率は97.7%、PSA 非再発率は90.7%であった (Fig. 2)。

またリスク別5年 PSA 非再発率は低リスク98.0%、中間リスク96.1%、高リスク90.6%だった。10年 PSA 非再発率は低リスク98.0%、中間リスク89.6%、高リスク、77.3%だった (Fig. 3)。

再発症例の一覧を Table 2 に示す。

再発は32例で低リスクに5例、中間リスクに14例、高リスクに13例認めた。高リスクの1例は小線源治療後に脳転移を認めたが再発確認時の PSA は感度以下であった。再発症例のうち、外照射を併用するべきリスク分類であったにも関わらず、行われていなかった症例 (プロトコル逸脱症例) を9例認めた。また再発症例のうち、術前 MRI が施行されていなかった症例を26例 (81.3%) 認めた。

T分類により外照射併用の有無が変わる可能性がある PSA <10 かつ GS \leq 3+4 の症例は317例あったが、MRI 施行例と未施行例では再発率に有意差を認めなかった (p=0.124) (Fig. 4)。

考 察

小線源治療が始まった当初は低リスクのみが対象であったが、その後中間リスクや高リスクに対しても対象を広げるようになった¹⁾。ただしリスクの高い症例においては小線源単独の治療 (145 Gy) では効果は不十分と考えられ、線量の増加や照射野の拡張を目的とした外照射の併用や病巣の縮小と放射線治療との相乗効果を狙ったホルモン療法の併用が治療成績の向上に有用である。

われわれの施設は2007年よりすべてのリスク群を対象に小線源治療を開始し2016年に316例の治療成績を

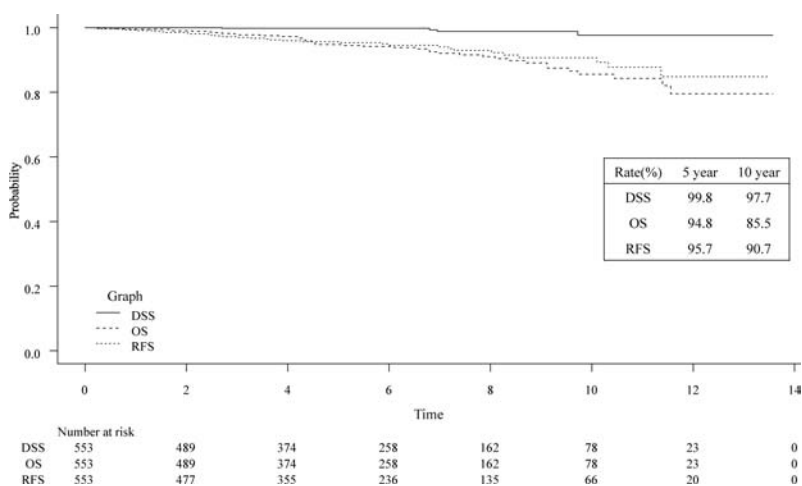


Fig. 2. Kaplan-Meier estimator of overall survival rate (OS), disease-specific survival rate (DSS), and biochemical recurrence-free survival rate (RFS) of all patients.

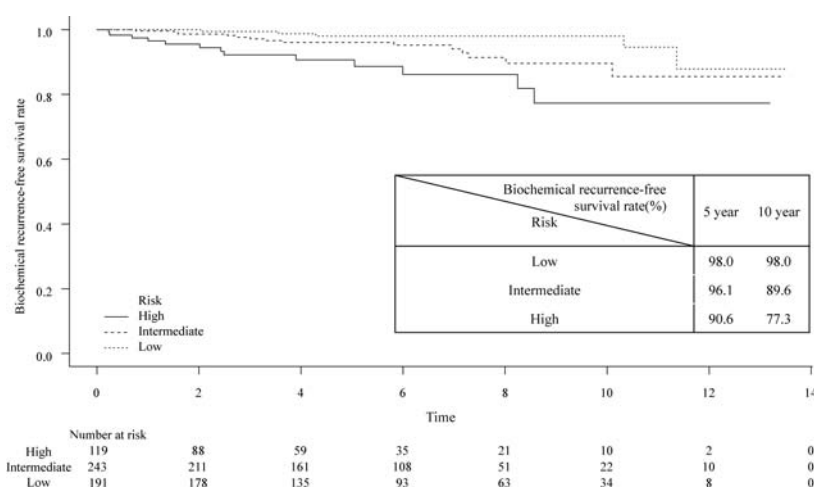


Fig. 3. Kaplan-Meier estimator of biochemical recurrence-free survival rate following D'Amico's risk classification.

まとめ, その有用性と GP5 を含む高リスク症例が予後不良であることを示した⁴⁾.

今回553例の結果も他施設^{13,14)}と比較して遜色なく, 全体としては良好な長期治療成績(中央値5.8年)であった.

再発を認めた32例を後方視的に検討すると, 本来外照射を併用するべきリスク分類であるにも関わらず, 併用されていない症例(プロトコル逸脱症例)を9例認めた. プロトコル逸脱症例は全例主治医判断で単独療法が選択されており, 多くが中間リスク(1例のみ高リスク)と診断されたことが要因ではないかと推測されたが詳細は不明であった. いずれも術前MRIは未施行であった.

また再発症例中, 5例が低リスクであり, そのうち4例はMRI未施行であった. 再発症例中MRI未施行例が26例(81.3%)あった(Table 2).

小線源治療は上述のように術前リスク分類により治療方針が決定するため⁵⁾, 厳密なリスク分類が求めら

れる.

リスク分類は診断時の iPSA (initial PSA), GS, 病期分類で構成されるが, iPSA や GS が比較的客観性が保たれているのに対して, DRE や TRUS を用いた T 分類は主観が入りやすいことが知られている.

一方, MRI は前立腺の構造や形態, 周囲臓器との関係について明確に描出するため T 分類の評価法として客観的で信頼性の高い検査であることが知られている²⁾. また, 生検前であれば前立腺癌のスクリーニングとしても有用であることが知られている.

Hambrock らは, ADC 値は GP, いわゆる癌悪性度と逆相関であると報告し⁷⁾, 国内からの報告においても, 小林らは GS 8, 9 の病変は GS 6, 7 の病変に対して ADC 値が有意に低く, ADC 値で前立腺癌の悪性度を予測できる可能性を示唆している⁶⁾.

MRI の有効性については上述のとおりで, 当施設においても2019年4月以降はほぼ全例に対して前立腺生検施行前に MRI を施行しているが, 449例

Table 2. Clinical characteristics of recurrent patients

Age	iPSA	Gleason score	GS	stage	Risk classification	Preoperative MRI	Noadjuvant HT	Adjuvant HT	EBRT (Gy)	Protocol deviations	Nadir PSA	Recurrence PSA	RFS (year)	Death	Cause of death	OS (year)
65	7.63	3+3	6	T1cN0M0	Low	-	-	-	0	-	0.63	2.91	10.3	-	-	13.1
64	2.2	3+3	6	T1cN0M0	Low	-	-	-	0	-	0.28	2.38	11.4	-	-	12.9
77	7.51	3+3	6	T2aN0M0	Low	-	CAB	-	0	-	-	2.48	4.3	-	-	7.7
79	4.01	3+3	6	T1cN0M0	Low	-	CAB	-	0	-	-	2.15	3.6	-	-	5.3
68	5.35	3+3	6	T1cN0M0	Low	+	-	-	0	-	0.73	2.83	2	-	-	3.1
84	10.9	3+3	6	T1cN0M0	Intermediate	-	-	-	0	+	0.19	105.73	7.2	-	-	11.1
61	8.54	3+3	6	T2bN0M0	Intermediate	+	GnRH antagonist	-	0	-	0.81	3.49	2.7	-	-	10
59	10.88	3+3	6	T1cN0M0	Intermediate	-	GnRH agonist	-	0	+	-	5.51	0.8	-	-	5.4
67	9.39	3+4	7	T2aN0M0	Intermediate	-	-	-	0	-	0.64	3	3.6	+	Cerebral infarction	4.3
81	10.18	3+4	7	T1cN0M0	Intermediate	-	CAB	-	0	+	-	2.54	8	+	Primary unknown cancer	11.4
58	3.34	3+4	7	T1cN0M0	Intermediate	-	-	-	0	-	0.34	2.42	2.6	-	-	11.7
70	5.44	3+4	7	T2aN0M0	Intermediate	-	-	-	0	-	1.03	4.26	1.5	-	-	2.8
67	17.58	3+4	7	T2aN0M0	Intermediate	-	-	-	45	-	0.36	2.77	3	-	-	3.5
71	16.8	4+3	7	T2aN0M0	Intermediate	-	-	-	40	-	3.43	5.48	1.6	-	-	11.4
73	5.96	4+3	7	T2aN0M0	Intermediate	-	-	-	0	+	0.27	2.53	7	-	-	10.9
74	10.34	4+3	7	T2bN0M0	Intermediate	-	-	-	0	+	0.6	2.82	5.8	-	-	10.7
66	5.8	4+3	7	T1cN0M0	Intermediate	-	-	-	0	+	0.1	3.07	10.1	-	-	10.3
68	7.43	4+3	7	T2aN0M0	Intermediate	-	-	-	0	+	0.12	2.29	7.3	-	-	9.7
75	7.5	4+3	7	T1cN0M0	Intermediate	-	-	-	0	+	0.53	3.04	3.3	+	Prostate cancer	6.8
70	5.73	4+3	7	T2cN0M0	High	-	-	-	45	-	1.5	3.91	2	-	-	8.3
71	3.96	4+4	8	T2aN0M0	High	-	-	-	0	+	0.69	3.5	3.9	+	Prostate cancer	9.7
75	8.3	4+4	8	T2aN0M0	High	-	CAB	-	40	-	-	2.65	1	-	-	8.4
78	22.88	4+4	8	T2bN0M0	High	+	-	-	40	-	1.25	3.43	1.3	-	-	6.4
68	18.13	4+4	8	T2aN0M0	High	-	-	-	45	-	0.69	2.95	2.5	-	-	3.5
68	2.33	4+4	8	T2aN0M0	High	-	-	+	45	-	-	0.04	2.4	-	-	2.5
74	26.06	4+5	9	T2bN0M0	High	-	Bicalutamide	-	40	-	1.34	6.23	6	-	-	11.9
57	32.06	4+5	9	T1cN0M0	High	-	-	-	40	-	-	61.41	0.2	-	-	11.8
74	62.23	4+5	9	T2bN0M0	High	-	CAB	-	40	-	-	2.29	0.7	+	Prostate cancer	2.7
62	6.91	4+5	9	T2aN0M0	High	+	-	-	40	-	1.51	4.26	5	-	-	10.2
73	55.72	4+5	9	T2bN0M0	High	+	CAB	-	45	-	-	2.44	8.6	-	-	9.5
73	12.75	5+4	9	T2aN0M0	High	-	CAB	-	45	-	-	3.02	8.2	-	-	8.2
56	12.81	5+5	10	T1cN0M0	High	+	-	-	40	-	3.41	6.89	0.2	+	Prostate cancer	6.9

GS : Gleason score, HT : hormonal therapy, EBRT : external beam radiotherapy, RFS : recurrence-free survival, OS : overall survival, CAB : combined androgen blockade therapy.

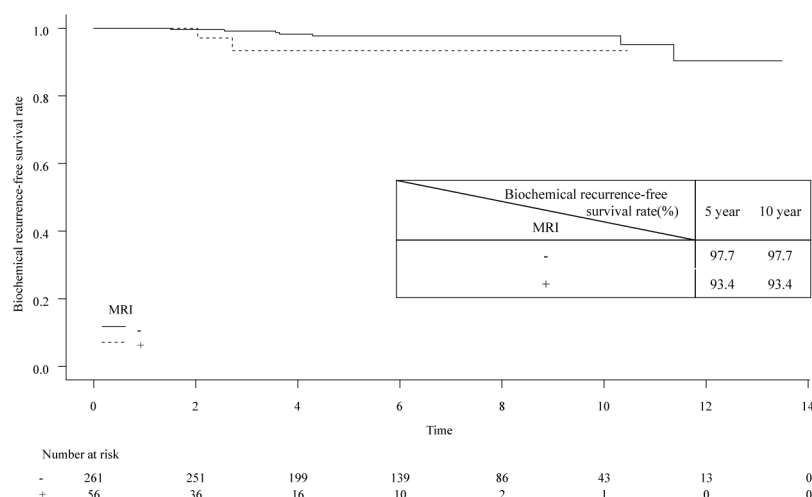


Fig. 4. Kaplan-Meier estimator of biochemical recurrence-free survival rate for PSA < 10 and GS $\leq 3 + 4$ patients with or without preoperative MRI.

(81.2%) が MRI 未施行であった。再発32例中、26例に術前 MRI が施行されていなかった結果を踏まえ、われわれは術前 MRI が小線源治療成績に有用であったかを Kaplan-Meier 法を用いた log rank 検定で検討した。結果は PSA < 10 ng/ml, GS $\leq 3 + 4$ の317症例において MRI 施行群、未施行群の PSA 再発率に有意差は認められなかった (P=0.124)。この検討は後方視的検討であり、またどちらの群も治療成績が良好なため有意差がつきにくいことや、MRI 未施行群 (261例) と比較して MRI 施行群 (56例) の数が少なく、また MRI 施行群の観察期間 (中央値2.68年) も短いため、両群間に偏りがあった可能性がある。

また推測の域は出ないが MRI 未施行の低リスク、中リスク症例の中には MRI により T2b 以上と診断された可能性や生検前の MRI により high grade の癌組織が局所に描出された可能性がある。当院の患者背景を見直すと MRI を施行した104例中、9例 (8.7%) が TRUS, DRE では T2a 以下であったが、MRI で T2b 以上と評価され、治療方針が小線源単独療法から外照射併用療法に変更となっていた。

MRI 未施行で小線源単独療法を施行した238例 (PSA < 10 ng/ml, GS $\leq 3 + 4$) の中には実際7例の再発患者を認めたが、仮に MRI で T2b 以上と評価をされていれば外照射併用が選択されていたかもしれない。

今回の検討により小線源治療が根治治療の選択肢として有効であることが示されたが、再発症例の検討から厳格な治療方針の選択がさらに治療成績を向上させる可能性があった。

特に術前 MRI の有用性の評価についてはさらなる症例の蓄積が必要と思われた。

結 語

前立腺小線源療法の長期治療成績および再発症例の検討をした。治療成績は良好であったが再発例には外照射併用小線源療法が望ましいにも関わらず、小線源単独療法を施行された症例や術前 MRI 評価されなかった症例が存在していた。厳格な術前診断や治療選択がさらなる治療成績向上につながる可能性がある。

文 献

- 1) 斉藤史郎, 矢木康人, 西山 徹, ほか: 放射線治療 Brachytherapy (小線源療法). *Jpn J Endourol* **28**: 207-214, 2015
- 2) 日本泌尿器科学会編. 前立腺癌診療ガイドライン. 2016版. 金原出版, 2016
- 3) NCCN 腫瘍学診断ガイドライン 前立腺癌2019年 第4版
- 4) Makino T, Miwa S and Koshida K: Impact of Gleason Pattern 5 on outcomes of patients with prostate cancer and iodine-125 prostate brachytherapy. *Prostate Int* **4**: 152-155, 2016
- 5) Konaka H, Egawa S, Saito S, et al.: Tri-Modality therapy with I-125 brachytherapy, external beam radiation therapy, and short- or long-term hormone therapy for high-risk localized prostate cancer (TRIP): study protocol for a phase III, multicenter, randomized, controlled trial. *BMC Cancer* **12**: 110, 2012
- 6) 小林博仁, 北村香介, 水上齊之助, ほか: 拡散強調画像による前立腺癌局在診断: 前立腺全摘標本における癌部, 非癌部組織ならびに Gleason score と ADC 値の比較. *日泌尿会誌* **104**: 489-495, 2013
- 7) Hambrock T, Somford DM, Huisman HJ, et al.: Relationship between apparent diffusion coefficients at 3.0-T MR imaging and Gleason grade in peripheral zone prostate cancer. *Radiology* **259**: 453-461, 2011

- 8) Onik G, Miessau M and Bostwick DG: Three-dimensional prostate mapping biopsy has a potentially significant impact on prostate cancer management. *J Clin Oncol* **27**: 4321-4326, 2009
- 9) Esther H J Hamoen, Maarten de Rooij, J Alfred Witjes, et al.: Use of the Prostate Imaging Reporting and Data System (PI-RADS) for prostate cancer detection with multiparametric magnetic resonance imaging: a diagnostic meta-analysis. *Eur Urol* **67**: 1112-1121, 2015
- 10) Dix DB, McDonald AM, Gordetsky JB, et al.: How would MRI-targeted prostate biopsy alter radiation therapy approaches in treating prostate cancer? *Urology* **122**: 139-146, 2018
- 11) Eklund M, Jäderling F, Discacciati A, et al.: MRI-targeted or standard biopsy in prostate cancer screening. *N Engl J Med* **385**: 908-920, 2021
- 12) 森 亘平, 三好康秀, 米山脩子, ほか: 前立腺生検における生検前 MRI の有用性についての検討. *泌尿紀要* **62**: 9-14, 2016
- 13) Goy BW, Burchette R, Soper MS, et al.: Ten-year treatment outcomes of radical prostatectomy vs external beam radiation therapy vs brachytherapy for 1,503 patients with intermediate-risk prostate cancer. *Urology* **136**: 180-189, 2020
- 14) Buckstein M, Carpenter TJ, Stone NN, et al.: Long-term outcomes and toxicity in patients treated with brachytherapy for prostate adenocarcinoma younger than 60 years of age at treatment with minimum 10 years of follow-up. *Urology* **81**: 364-369, 2013

(Received on December 29, 2022)
(Accepted on August 22, 2022)