

前立腺癌放射線療法の将来

福井医科大学泌尿器科学教室 (主任: 岡田謙一郎教授)

秋野 裕信, 大山 伸幸, 森 啓高

金丸 洋史, 岡田謙一郎

福井医科大学放射線科学教室 (主任: 石井 靖教授)

吉田 正徳, 石井 靖

倉敷中央病院泌尿器科 (部長: 荒井陽一)

荒 井 陽 一

TREATMENT OF PROSTATE CANCER BY RADIOTHERAPY

Hironobu AKINO, Nobuyuki OHYAMA, Hirotaka MORI,

Hirosshi KANAMARU and Kenichiro OKADA

From the Department of Urology, Fukui Medical School

Masanori YOSHIDA and Yasushi ISHII

From the Department of Radiology, Fukui Medical School

Yoichi ARAI

From the Department of Urology, Kurashiki Central Hospital

Fifty-seven patients with clinically localized prostate cancer were treated by radical prostatectomy or external radiation therapy following pelvic lymphadenectomy. Comparing the outcome of radiotherapy with that of prostatectomy in 42 T2 patients without lymph node metastasis, the 5-year cause-specific survival did not differ between the radical prostatectomy group ($n=31$) and radiotherapy group ($n=11$). The 5-year disease-free survival of the prostatectomy group, however, was superior to that of radiotherapy group ($p=0.01$). To cure patients with T2 prostate cancer, therefore, it is supposed that radical prostatectomy should be performed.

To improve the treatment outcome after radiotherapy, stereotactic radiosurgery for prostate cancer has been attempted in our institution. Phantom experiments using a linear accelerator demonstrated a round dose distribution, and high reproducibility of prostate positioning was confirmed by CT when a thermoplastic immobilization device was used to fix the pelvis. In one patient with localized prostate cancer treated by radiosurgery, acute complication has not been recognized during the 5 week follow-up. Radiosurgery may be available to treat clinically localized prostate cancer.

(Acta Urol. Jpn. 43: 461-464, 1997)

Key words: Prostate cancer, Radiotherapy, Prostatectomy, Radiosurgery

緒 言

放射線療法が局在性前立腺癌に対して根治療法たりえるか否か、従来より議論が多いところである。現在、本邦においては手術療法が主流だが、その原因としては前立腺と周囲組織の解剖が検討され、手術療法が進歩したこと¹⁾、そして放射線による治療成績が手術のそれよりも劣るのではないかと、との報告が主として泌尿器科サイドから発表されたことが挙げられる²⁾。しかし、放射線治療医からは、適正な randomized prospective study による放射線療法との比較研究はなく、手術の治療成績が優れている原因としては症例の背景因子が手術療法の方に有利に働いている

ためであるとの指摘がある³⁾。今回、放射線療法と手術療法の治療成績を自験例および文献上で比較検討し、放射線療法の局在性前立腺癌の治療における意義について検討した。また放射線療法の治療成績の向上を目的として、現在、私たちが臨床応用を目指している前立腺癌への stereotactic radiosurgery について報告する。Stereotactic radiosurgery はおもに頭蓋内腫瘍の治療に行われている方法であるが、多方向からの連続照射により周辺正常組織の線量を抑制しつつ標的に大線量の照射を行い、あたかも手術で病巣を切除したかのごとく標的を壊死に陥らせる方法である⁴⁾。

患者と方法

手術療法と放射線療法の治療成績の比較検討は、遠隔転移のない T2 または T3 癌57症例を対象とした。詳細はすでに報告しているが⁵⁾、全例で骨盤リンパ節郭清術を施行し、その後、前立腺全摘除術を33例に、放射線療法 (^{60}Co , 60~70 Gy) を24例に施行した。治療後は内分泌療法を併用せずに経過観察を行なった。Cause-specific survival, disease-free survival は Kaplan-Meier 法で算出し、再発の判定は局所再発、遠隔転移、PSA の上昇などから行なった。

前立腺癌への stereotactic radiosurgery の応用の検討においては、前立腺にほぼ球形に分布する線量分布がえられるか否かを検討するためのファントム実験と、前立腺を3次元空間内で固定するための骨盤固定具の検討を行なった。ファントム実験にはヒトの腹部 骨盤部の形状をしたファントムを使用し、放射線照射装置には Linac を用い、照射 cone は直径 1 cm とした。骨盤固定具の検討にはボランティア2名を対象とし、サーモプラスチック製固定具 (Med-Tec 社製, Hip-Fix) を用いた位置の再現性を CT スキャンで検討した。

結 果

1. 手術療法と放射線療法の比較

リンパ節転移を T2 の47例中5例 (11%) に、T3 の10例中5例 (50%) に認めた。pN0 の47例中、T3 は5例のみであり、T2pN0 症例における手術療法と放射線療法の治療成績を比較した。Disease-free survival は手術療法で良好で、放射線療法との間に有意差を認めた。($p=0.01$, Fig. 1). しかし、Cause-specific survival では両者間に差を認めなかった (Fig. 2). リンパ節転移の存在した症例における5年 disease-free survival は、手術療法で22%, 放射線療法で25%であり、両治療群とも成績は不良であった。

2. 前立腺癌への stereotactic radiosurgery の応用

ファントム実験では、照射線の中心を恥骨後面の前立腺が存在する部位に設定し、Linac の照射方向を7 arc (Fig. 3), 各 arc 当たりの照射角度を100度に設定した場合、Fig. 4 に示したように中心から半径 0.6 cm で50%線量、1 cm で10%線量のほぼ球形の線量分布がえられた。

前立腺の位置再現に際しての誤差は前後方向および頭尾方向で 1 mm 以内、左右方向で 2.5 mm 以内であった。

以上の検討から、1 cm の cone を用いた radiosurgery は臨床的に可能と判断し、臨床病期 T3c の前立腺癌症例1名に対して前立腺全摘除術の術前補助療法の一部として radiosurgery を informed consent

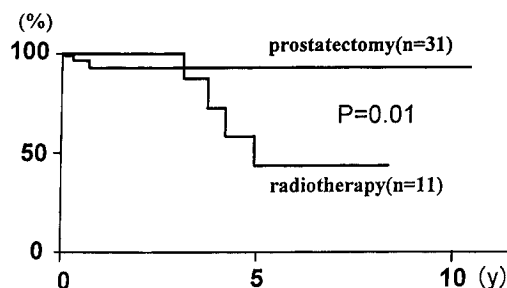


Fig. 1. Disease-free survival of patients with T2, pN0 disease.

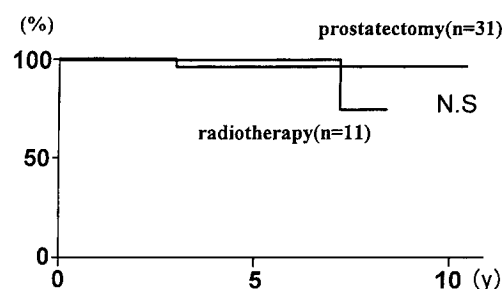


Fig. 2. Cause-specific survival of patients with T2, pN0 disease.

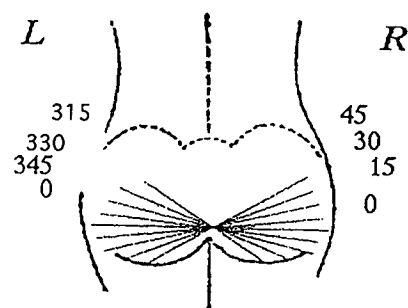


Fig. 3. Seven-field arc was designed for linear accelerator radiosurgery.

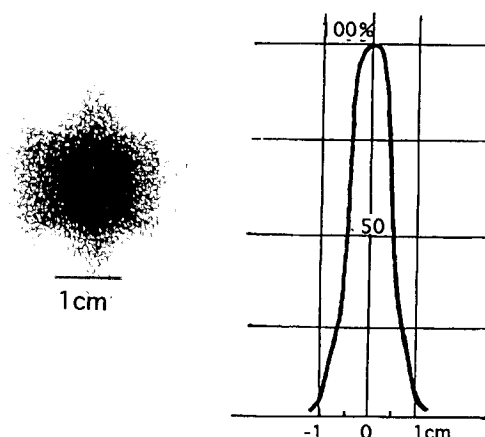


Fig. 4. Phantom data using 1 cm cone demonstrated a round dose distribution (left), and relative dose at 0.6 and 1.0 cm from the isocenter was 50% and 10%, respectively (right).

をえた後に施行した。前立腺右葉のやや膀胱側に直径 1 cm の照射領域を設定し、骨盤固定具の再現性を再確認後、ファントム実験と同様の照射方法で 20 Gy (中心線量) を照射した。現時点で照射後 5 週間を経過したが膀胱直腸の急性合併症は認めていない。

考 察

局在性前立腺癌における放射線療法と前立腺全摘除術の prospective randomized study は Paulson らによる報告⁶⁾のみで、前立腺全摘除術が根治性に優れているという結論であったが、放射線治療医からは放射線療法の優れた報告がなされている³⁾。しかし、自験例の retrospective な検討では、T2 以下の局在性前立腺癌における前立腺全摘除術後と放射線療法後の cause-specific survival は治療開始後の数年間はほぼ同等であったが、disease-free survival は手術療法が有意に高く、根治性において手術療法は放射線療法に比較して優れていた。近年の放射線療法および前立腺全摘除術の治療成績を文献的に比較すると、T カテゴリー別での放射線療法の非再発率は T1 で 70% 前後、T2 で 60% 前後であり⁷⁻¹⁰⁾、前立腺全摘除術 (T1 および T2 が対象) の 80% 前後¹¹⁻¹³⁾ に比較して不良であった。また、治療前の PSA 値で層別して検討した報告においても、手術療法の方が優れている結果であった⁷⁻¹³⁾。このように T2 以下の局在性前立腺癌における放射線療法の根治性は手術療法に比較して低く、Zietman ら⁸⁾も指摘しているように放射線療法は期待される余命が限られた症例のみが適応であると考えられた。またリンパ節転移のある症例では、手術療法、放射線療法ともに根治性は低く、内分泌療法も含めた集学的治療が必要であると考えられた。

放射線療法の根治性の低い原因としては、従来の外照射では照射領域外の病巣の存在や周辺正常組織への照射による合併症のため十分な線量が照射できなかったことなどが挙げられる¹⁴⁾が、最近、これらの欠点を解決し、放射線療法の根治性を高める目的で、3-dimensional conformal radiotherapy^{15,16)} や conformal brachytherapy^{17,18)} が欧米で検討されている。現段階での短期間の成績では従来の照射方法より優れた成績が報告されており、今後の長期成績が期待される場所である。放射線療法の根治性を手術療法に匹敵するまでに高めるには放射線照射で目的の部位をほぼ壊死状態に陥らせることが理想的であるが、このような方法としては頭蓋内腫瘍を標的とした radiosurgery⁴⁾ があり、われわれは前立腺が骨盤内で比較的、可動性に乏しいことに注目し、radiosurgery の可能性に関して検討した。前立腺は身体のほぼ中央に存在することから、放射線治療ベッドが妨げとなつて、Linac のガントリーの運行が制限されることが問

題であるが、ファントム実験では照射軌道と照射角度を工夫することによりほぼ球形に収束する線量分布が得られた。また骨盤固定具を用いることにより、前立腺を 3 次元的に固定することが可能となった。臨床例は 1 例のみであるが、急性合併症は認めておらず、今後、小病巣に対する 1 回照射による根治療法や通常の外照射後の boost としての radiosurgery の有用性に関して検討する予定である。

結 語

1. T2 以下の局在性前立腺癌における治療成績を根治性を retrospective に検討した結果から、conventional な外照射療法の根治性は前立腺全摘除術に比較して低く、放射線療法の適応としては、期待余命の限られた局在性前立腺癌に限定されるものと思われた。

2. 前立腺癌への radiosurgery の応用は可能と考えられ、今後、放射線療法の成績向上のため、それを応用する予定とする。

文 献

- 1) Walsh PC: Radical retropubic prostatectomy. In: Campbell's Urology. Edited by Walsh PC, Retik AB, Stamey TA, et al.: 6th ed., pp. 2865-2886, WB Saunders Company, Philadelphia, 1992
- 2) Stamey TA, Ferrari MK and Schmid H: The value of serial prostate specific antigen determinations 5 years after radiotherapy: steeply increasing values characterize 80% of patients. J Urol **150**: 1856-1859, 1993
- 3) Perez CA, Hanks GE, Leibel SA, et al.: Localized carcinoma of the prostate (stages T1B, T1C, and T3): review of management with external beam radiation therapy. Cancer **72**: 3156-3173, 1993
- 4) Flickinger JC, Lunsford LD and Kondziolka D: Radiosurgery. In: Radiation Oncology: Technology and Biology. Edited by Mauch PM and Loeffler JS: pp. 198-215, WB Saunders Company, Philadelphia, London, Toronto, Montreal, Sydney, Tokyo, 1994
- 5) 金丸洋史, 秋野裕信, 森 啓高, ほか: 限局性前立腺癌の治療—前立腺全摘除術と放射線療法の比較—. 泌尿紀要 **42**: 817-820, 1996
- 6) Paulson DF, Lin GH, Hinshaw W, et al.: Radical surgery versus radiotherapy for adenocarcinoma of the prostate. J Urol **128**: 502-504, 1982
- 7) Zagars GK and Pollack A: Radiation therapy for T1 and T2 prostate cancer: prostate-specific antigen and disease outcome. Urology **45**: 476-483, 1995
- 8) Zietman AL, Coen JJ, Dallow KC, et al.: The treatment of prostate cancer by conventional radiation therapy: an analysis of long-term outcome. Int J Radiat Oncol Biol Phys **32**:

- 287-292, 1995
- 9) Lee WR, Hanks GE, Sculthesiss TE, et al.: Localized prostate cancer treated by external-beam radiotherapy alone: serum prostate-specific antigen driven outcome analysis. *J Clin Oncol* **13**: 464-469, 1995
 - 10) Kuban DA, El-Mahdi AM and Schellhammer PF: Prostate-specific antigen for pretreatment prediction and posttreatment evaluation of outcome after definitive irradiation for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **32**: 307-316, 1995
 - 11) Walsh PC, Partin AW and Epstein JI: Cancer control and quality of life following anatomical radical retropubic prostatectomy: Results at 10 years. *J Urol* **152**: 1831-1836, 1994
 - 12) Catalona WJ and Smith DS: 5-year tumor recurrence rates after anatomical radical retropubic prostatectomy for prostate cancer. *J Urol* **152**: 1837-1842, 1994
 - 13) Trapasso JG, deKernion JB, Smith RB, et al.: The incidence and significance of detectable levels of serum prostate specific antigen after radical prostatectomy. *J Urol* **152**: 1821-1825, 1994
 - 14) Leibel SA, Ling CC, Kutcher GJ, et al.: The biological basis for conformal three-dimensional radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **21**: 805-811, 1991
 - 15) Corn BW, Hanks GE, Schultheiss TE, et al.: Conformal treatment of prostate cancer with improved targeting: superior prostate-specific antigen response compared to standard treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **32**: 325-330, 1995
 - 16) Leibel SA, Heimann R, Kutcher GE, et al.: Three-dimensional conformal radiation therapy in locally advanced carcinoma of the prostate: preliminary results of a phase I dose-escalation study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **28**: 55-65, 1993
 - 17) Wallner K, Roy J, Zelefsky M, et al.: Short-term freedom from disease progression after 1-125 prostate implantation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **30**: 405-409, 1994
 - 18) Blasko JC, Wallner K, Grimm PD, et al.: Prostate specific antigen based disease control following ultrasound guided lodine-125 implantation for stage T1/T2 prostatic carcinoma. *J Urol* **154**: 1096-1099, 1995

(Received on February 10, 1997)

(Accepted on April 7, 1997)