

マーカー金球による位置補正を併用した前立腺 3 次元 原体外照射療法 (3D-CRT) の照射方法と短期安全性

香川大学医学部泌尿器科 (主任: 笥 善行教授)

武田 繁雄, 島田 治, 佃 文夫
乾 政志, 桑田 善弘, 笥 善行

香川大学医学部放射線科
三谷 昌弘, 高島 均

THREE DIMENSIONAL CONFORMAL RADIOTHERAPY (3D-CRT) FOR LOCALIZED PROSTATE CANCER UNDER FIELD ADJUSTMENT WITH IMPLANTED GOLD MARKERS: EARLY CLINICAL OUTCOME

Shigeo TAKETA, Osamu SHIMADA, Fumio TSUKUDA,
Masashi INUI, Yoshihiro KUWATA and Yoshiyuki KAKEHI
From the Department of Urology, Faculty of Medicine, Kagawa University
Masahiro MITANI and HITOSHI TAKASHIMA
From the Department of Radiology, Faculty of Medicine, Kagawa University

Three dimensional conformal radiotherapy (3D-CRT) for localized prostate cancer under field adjustment with gold marker implantation was performed according to the treatment strategy based on the clinical risk factors to the patients who chose external beam radiotherapy. The treatment strategy contains indications for laparoscopic staging lymphadenectomy and neoadjuvant combined androgen blockade (CAB). This protocol was applied to 19 patients at Kagawa University Hospital from July 2001 to December 2003.

The patients were divided into high-risk group ($n=14$): T3-4N0M0 or PSA ≥ 20 ng/ml or Gleason sum ≥ 8 or suspicious node, and low-risk group ($n=5$): T1c-2bN0M0 and PSA < 20 ng/ml and Gleason sum ≤ 7 and no suspicious nodes. Basically, high-risk patients underwent laparoscopic staging lymphadenectomy prior to radiotherapy. One of the 14 patients had a positive node and underwent endocrine therapy. The high-risk group received neoadjuvant CAB for 3 to 4 months, followed by gold marker implantation. One patient chose endocrine therapy at this point. Low-risk patients underwent marker implantation without endocrine therapy. Every patient successfully completed planned irradiation. The changes of prostate volume and serum PSA after neoadjuvant CAB were significant {28.7 ml to 15.7 ml ($p=0.004$) and 53.9 ng/ml to 1.4 ng/ml ($p=0.023$), respectively}. Only one patient in the high-risk group had biochemical failure. No grade 3 or 4 adverse events occurred in NCI-CTC grading. The analysis of gravity center migration of the implanted gold markers in the first 8 patients showed that the planned safety margin might not be wide enough to avoid neighboring organ irradiation. These results suggested that 3D-CRT under field adjustment with implanted gold markers contributes to both higher efficacy and lower morbidity.

(Acta Urol. Jpn. 50 : 611-616, 2004)

Key words: Prostate cancer, 3D-CRT, Field adjustment with implanted marker

緒 言

放射線外照射は、限局性前立腺癌に対する根治を目的とした治療法の 1 つとして施行されてきており、組織内照射のみでは治療しえない病期 C に対しても有用な治療手段であるが、従来の方法では治療後 5 年以降に、15~25% で直腸出血などの晩発性有害事象が発生するという問題があった^{1,2)}。一方、74~76 Gy 以上

の照射で有意に生化学的再発が抑制されるとの報告があり、厳密な照射計画に基づいた前立腺 3 次元原体外照射療法 (3D-CRT: three dimensional-conformal radiotherapy) による dose-escalation が一般的になりつつある³⁾。また、より照射線量を増強させた IMRT (intensity modulated radiotherapy) の導入も少数施設であるが開始されている。このような背景から、前立腺に対する放射線外照射において有害事象を

極力回避する必要があるが、より重要視されるようになった。Shimizu らは前立腺、膀胱の照射目標近傍にマーカーを埋め込み、real-time tracking で IMRT を行うことで、positioning error や臓器の移動に対する有用性を報告した⁴⁾ われわれも2001年7月より前立腺 3D-CRT における照射精度の向上を目的としてマーカー金球の前立腺内埋め込みを行ってきた。マーカー金球による位置補正を併用した前立腺 3D-CRT が、安全性や照射精度の向上に貢献しているかを検討する。

対象と方法

1. 対象

2001年7月より2003年12月に、香川大学医学部附属病院で臨床病期Cまでの限局性前立腺癌と診断された112例中、放射線治療を選択された19例（54～78歳、平均69.7歳）を対象とし、マーカー金球埋め込みに関しての目的および有害事象を説明し、埋め込みにかかる経費は研究費にて賄うことに文書で同意頂いた後、施行した。

2. 危険因子に基づいた治療戦略

われわれは限局性前立腺癌の危険因子に基づいた分類を作成して、3D-CRT 前立腺外照射療法の治療方針に用いている (Fig. 1)。Low risk と考えられる群

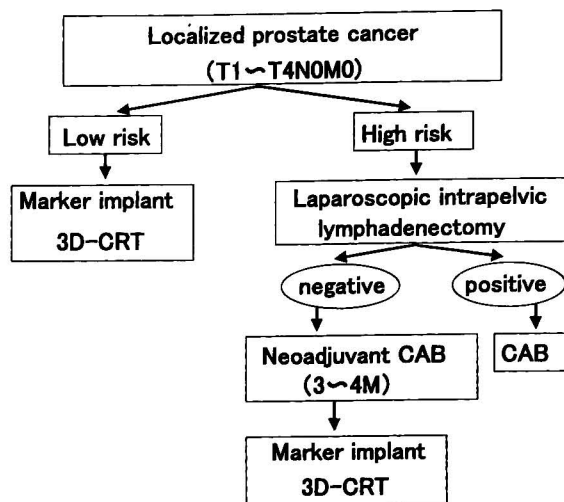


Fig. 1. Treatment strategy for localized prostate cancer patients who select external beam radiotherapy. High-risk group patients undergo laparoscopic staging lymphadenectomy and neoadjuvant CAB prior to radiotherapy.

としては、『T1c～T2bN0M0 かつ PSA <20 ng/ml かつ Gleason sum ≤7 かつ N 因子疑いなし』を条件とし、一方、high risk と考えられる群としては、『T3～4N0M0 または PSA ≥20 ng/ml または Gleason sum ≥8 または N 因子疑いあり』を条件として 2 群

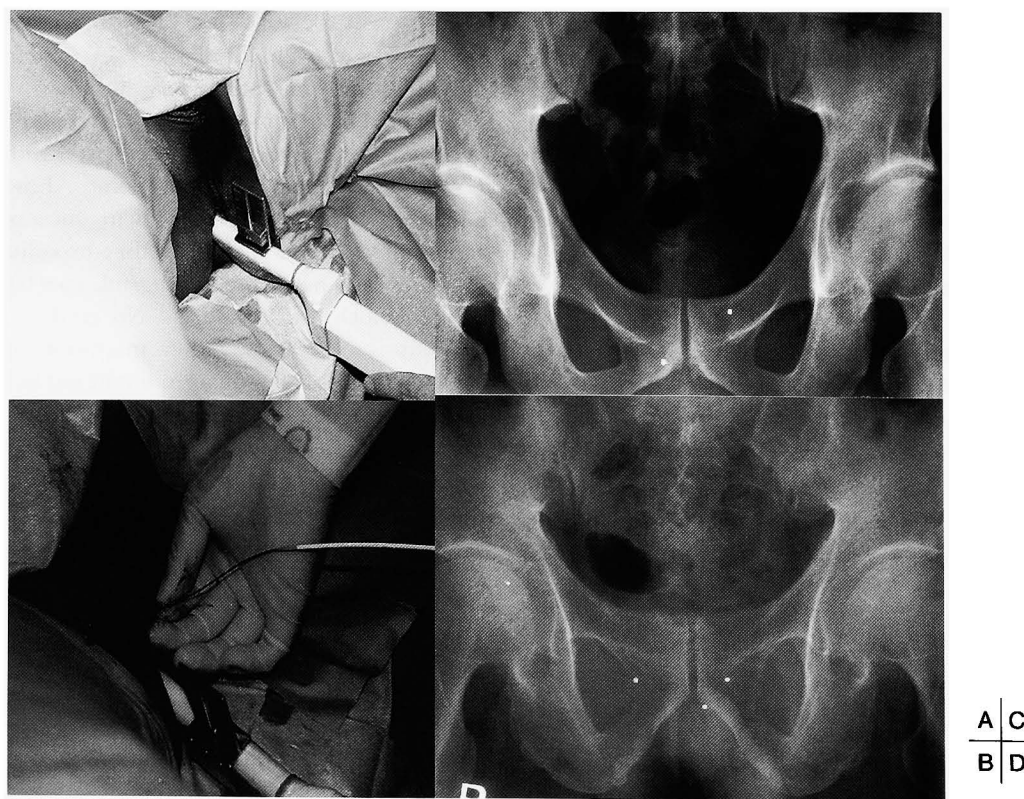


Fig. 2. Methods of gold marker implant. The gold markers were implanted transperitoneally into the prostatic gland under TRUS guidance (A, B). Plain X-p demonstrates successful implant in 2 cases (C, D).

に分類した。Low risk と考えられた症例では、マーカー埋め込み後に外照射療法を単独で施行した。High risk と考えられた症例では neoadjuvant CAB [LHRH analogue (酢酸リュープロレリンまたはゴセレリン) + 非ステロイド性抗アンドロゲン剤] を 3 ~ 4 カ月行った後、マーカー金球埋め込みを行い、外照射療法を施行した。

3. マーカー金球埋め込み方法

マーカー金球の留置は、経会陰的前立腺生検と同様に、腰椎麻酔下、碎石位で、経直腸超音波ガイド下に行った。会陰より 18 G 穿刺針に被せた 5.5 Fr カテーテルイントロデューサー (メディキット社) を、狙った場所まで導き、穿刺針を抜いてカテーテルイントロデューサーの内腔を通して直径約 2 mm の 99.99 % 金球を専用の内筒で留置した。留置場所は当初、左右のうち一側の尖部と対側膀胱頸部の 2 箇所としたが、現在は側葉のうち大きい方の外側被膜下を目標に加え、一症例あたり 3 個を留置することで立体としての認識がより容易になるようにしている (Fig. 2)。留置の時期は少なくとも照射開始 3 週間以上前とし、治療計画用 CT 撮影時には穿刺留置による炎症や腫脹などの影響が残らないよう配慮した。

4. 前立腺 3D-CRT の方法

マーカー留置後、計画 CT を撮影し治療計画を作成した。この際、実際の治療前と同じように、排便排ガス後で、かつ排尿からは 15 分以上たった状態で撮影を行った。左右各 3 門での計画で、1 日 2 Gy、週 5 日、計 50 Gy までは、マージンを左右および腹背に 10 mm、頭尾に 15 mm として開始した。50 Gy からは、マージンを左右および腹背に 5 mm、頭尾に 10 mm として、施行している。計画照射線量は当初 68 Gy より開始し、現在 74 Gy まで dose-escalation している。また照射期間中、各個人の体型で作製したボディフレームを用いて位置の誤差を少なくするよう工夫している。治療開始時期の数日間照射前に lineacgraphy でマーカー位置を確認し、治療計画位置と異なる場合は、位置の微調整を行った。

5. Neoadjuvant CAB 療法の各種パラメーターへの影響

Neoadjuvant CAB を施行後 3D-CRT 前立腺外照射が終了している 17 症例について、1) Neoadjuvant CAB の前立腺容積への影響、2) Neoadjuvant CAB の PSA への影響、3) 照射症例の PSA の推移、を調べた。

6. マーカー重心の測定

初期の 8 症例でマーカー重心の測定を行い、前立腺の移動を推定した。

7. 有害事象

照射中および終了後 3 カ月までの有害事象を

(NCI-CTC に準拠して) 調べた。

8. 統計学的解析

Neoadjuvant CAB 治療前後、3D-CRT 前後の各種パラメーターの評価は Paired T-test を用いた。

結 果

1. リスク別治療経過

2001 年 7 月より 2003 年 12 月までに限局性前立腺癌で、前立腺 3D-CRT を選択された 19 症例中で、high risk 群は 14 例 (年齢: 54 ~ 74 歳, 平均 68.3 歳) で、low risk 群は 5 例 (年齢: 66 ~ 78 歳, 平均 73.6 歳) であった。両群間で病期、Gleason score、PSA を比較すると high risk 群で高かった。Low risk 分類で、直腸癌のため超低位前方切除術を受けていた症例では、骨盤内リンパ節生検を行ってから neoadjuvant CAB を施行し、照射線量は 66 Gy とした。一方、high risk と考えられた 14 例のうち、初期の 2 例、紹介時すでに他院で内分泌治療を受けていた 2 例および生体腎移植を受けていた 1 例の計 5 例を除いた 9 例で、腹腔鏡下骨盤内リンパ節生検を閉鎖リンパ節に対して施行した。そのうち 1 例 (11%) がリンパ節転移陽性のため内分泌治療となった。残りの 8 例で、neoadjuvant CAB を 3 ~ 4 カ月行った後、マーカー金球を留置し外照射療法を施行した。この段階で 1 例が内分泌治療の継続を希望され、照射を行わなかった (Table 1)。

2. Neoadjuvant CAB 療法の影響

High risk 群 12 例中 11 例と low risk 群での 1 例では、3 ~ 4 カ月の neoadjuvant CAB 療法を行った。これらの症例では、CAB 前後で前立腺超音波推定容積が、平均 28.7 ml から 15.7 ml へ有意に減少し ($p=0.004$)、血清 PSA 値は、平均 53.9 ng/ml から 1.4 ng/ml へと有意に減少した ($p=0.023$)。前値の 10% 以下に減少が見られなかった症例が 1 例 (8%) あり、経過を厳重に観察中である。

3. 照射全症例の PSA の推移

High risk 群の 1 例 (6%) で照射終了後血清 PSA が ASTRO の定義に基づき再燃と判断され⁶⁾。内分泌治療を再開した。Neoadjuvant CAB を行った症例で初診時 PSA が高かった症例では、照射終了時期より一過性に PSA が上昇したが、徐々に低下する傾向が見られた。

3. マーカー重心の移動

前立腺の位置移動については、前立腺が骨盤底に位置することから、肺や肝などには呼吸変動を受けにくく、ほとんど動かないように思われている。しかし、CT 画像で前立腺が直腸内のガスの有無により、腹背方向へ移動することがあり、膀胱充満によっても位置がわずかながら移動することが危惧されたため、埋め込んだマーカーの立体的な動きを 8 症例につ

Table 1. Characteristics of patients who selected 3D-CRT. The patients were classified into the high-risk group (age: 54-74, mean 68.3, median 71) or the low-risk group (age: 66-78, mean 73.6, median 75). T stage, Gleason score and PSA were significantly higher in the high-risk group

High risk group							
No.	Age	Stage	Gleason score	PSA (ng/ml)	LN sampling	Pathological	Dose (Gy)
1	54	T3b	8 (4+4)	32.3	—	N	68
2	77	T2b	8 (4+4)	39.9	—	N	70
3	76	T2a	7 (4+3)	20.0	○	N	70
4	59	T2b	8 (4+4)	42.0	—*	N	70
5	75	T2a	8 (4+4)	18.8	○	N	74
6	59	T3a	7 (4+3)	110.0	○	N	74
7	70	T2b	9 (5+4)	18.1	○	P	—
8	65	T3b	9 (4+5)	144.0	○	N	74
9	60	T3a	10 (5+5)	37.3	—**	N	74
10	71	T3a	9 (4+5)	8.4	—*	N	74
11	71	T3a	9 (4+5)	81.6	○	N	—***
12	74	T3a	7 (4+3)	14.9	○	N	74
13	74	T2b	9 (5+4)	125.4	○	N	74
14	71	T2b	9 (4+5)	48.9	○	N	74

Low risk group							
No.	Age	Stage	Gleason score	PSA (ng/ml)	LN sampling	Pathological	Dose (Gy)
1	74	T1c	7 (4+3)	15.7	—	N	70
2	75	T2a	6 (3+3)	13.4	○†	N	66
3	78	T2a	7 (3+4)	5.9	—	N	74
4	66	T1c	6 (3+3)	18.2	—	N	74
5	75	T1c	7 (4+3)	11.3	—	N	74

—*: prior androgen deprivation, —**: underwent renal transplantation, —***: selected endocrine Tx.

○†: underwent low anterior resection of rectum.

いて解析した。照射直前に Lineacgraphy を2方向で撮影し、マーカー位置を確認したところ、左右方向や頭尾方向へも移動していることがわかった。極端にマーカーの移動が見られたのは、骨肉腫のため腸骨を

切除されていた症例で、咳をすることでも大きく位置移動が見られた (Fig. 3)。特殊なこの症例を除いても、X (左右)、Y (腹背)、Z (頭尾) 方向に、最大 1.7, 1.8, 2.4 mm の移動が見られ、セーフティマー

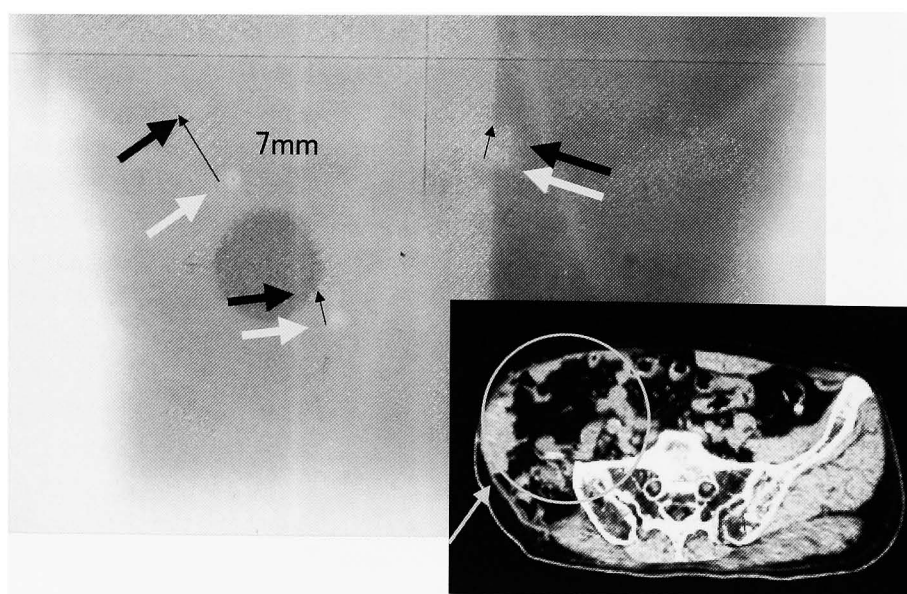


Fig. 3. The marker remarkably migrated in a patient who underwent partial resection of right iliac bone due to chondrosarcoma in 1988.

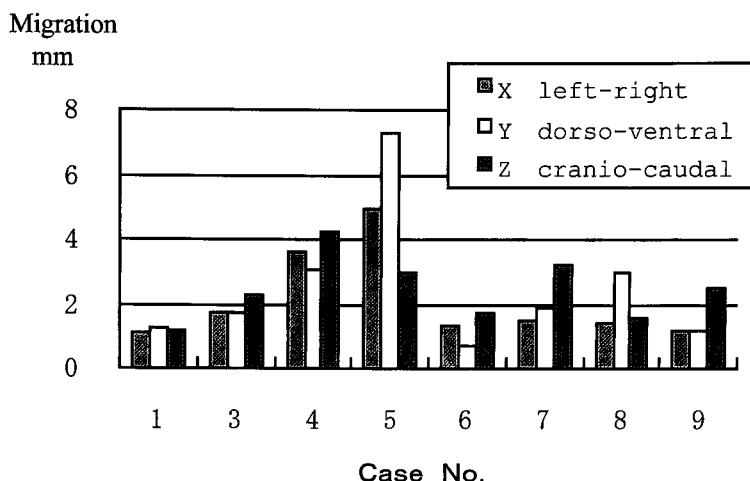


Fig. 4. Gravity center migration of the implanted gold markers; X-axis: left-right, Y-axis: dorsoventral, and Z-axis: craniocaudal. No. 5 was the case in which markers markedly migrated along X and Y-axis. The maximum migration of implanted markers in 3-axis except case No. 5 were 1.7, 1.8, 2.4 mm, respectively.

Table 2. Adverse events according to NCI-CTC grade are shown. There was no complication greater than grade 3 during and three months after radiotherapy

	Proctitis	Dysuria	Urinary frequency
Grade 1	4	3	5
Grade 2	3	0	1
Grade 3	0	0	0
Grade 4	0	0	0
Total	7 (41%)	3 (18%)	6 (35%)

ジンは最大 2 SD (95% 信頼区間) としてそれぞれ 7.2, 6.1, 8.5 mm の移動を考慮すべきというデータを得た (Fig. 4).

4. 照射開始から終了後 3 カ月までの有害事象

照射終了後 3 カ月までの有害事象 (NCI-CTC) に関しては, 頻尿は grade 1 が 5 例, 平常時の 2 倍の排尿回数で grade 2 が 1 例, 排尿痛は grade 1 が 3 例, 直腸炎は grade 1 が 6 例, 坐剤の処方方を要した grade 2 が 2 例に見られた (Table 2). いずれも grade 1 または 2 で, 症状が重複している症例は 2 例であった.

考 察

前立腺癌に対する外照射療法は, 晩期有害事象としての直腸障害が, 20% 発生するとの報告がある^{1,2)} 根治性と有害事象の減少を狙って, 3D-CRT や IMRT が実用化され, 70~80 Gy の照射線量の報告も散見されてきた. 直腸の耐用線量は 60~70 Gy といわれていることから, 計画線量の正確な照射がさらに重要になってくる. 前立腺は, 骨盤底に位置し, 呼

吸変動を受けにくく, ほとんど動かないように思われるが, 今回マーカーの移動を測定することで, 前立腺が移動していること, 移動距離には個人差があること, 骨盤骨の切除術の既往などがあればさらに大きく移動することがわかった. われわれは, 照射計画として 50 Gy まではマージンを 10~15 mm とっており, その後マージンを 5~10 mm として, 前立腺部に boost 照射で 74 Gy を目標としている. 隣接臓器の耐用線量を考慮するとマージンを狭めた場合にも, 照射位置の補正が必要であることを意味する.

Neoadjuvant CAB を施行することの影響としては, 精囊および前立腺の容積 CTV (clinical target volume) の縮小効果と被膜外浸潤の抑制効果が期待できる⁷⁾ 文献的には, 放射線治療に関連した排尿などの早期有害事象出現があったものの, 多変量解析では相関が見られなかったという報告⁴⁾があり, 期間を含め, 治療効果や有害事象の発生などに一定の consensus はまだ得られていない. 性機能に関する評価については, 放射線治療による低下はあるものの, neoadjuvant CAB を受けた群と受けなかった群で有意差がないという報告⁵⁾があるが今回は検討していない.

3 カ月までの有害事象についても NCI-CTC grade 1 の頻尿 排尿痛が 8 例, grade 2 の頻尿が 1 例, grade 1 の直腸炎が 5 例, grade 2 の直腸炎が 2 例に見られたのみで, 高度な有害事象が少なかったのは, この位置の調整が有用であったと考える. 今後十分な観察期間における治療成績, QOL の変化を解析していきたい.

結 語

マーカー金球による位置補正を併用した前立腺3次元原体外照射療法(3D-CRT)は、安全性と、照射精度の向上に寄与していると考えられた。

文 献

- 1) Huang EH, Pollack A, Levy L, et al.: Late rectal toxicity: dose-volume effects of conformal radiotherapy for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **54**: 1314-1321, 2002
- 2) Michalski JM, Winter K, Purdy JA, et al.: Preliminary evaluation of low-grade toxicity with conformal radiation therapy for prostate cancer on RTOG 9406 dose level I and II. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **56**: 192-198, 2003
- 3) Symon Z, Griffith KA, McLaughlin PW, et al.: Dose escalation for localized prostate cancer: substantial benefit observed with 3D conformal therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **54**: 384-390, 2003
- 4) Shimizu S, Shirato H, Kitamura K, et al.: Use of implanted marker and real-time tracking of the marker for the positioning of prostate and bladder cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **48**: 1591-1597, 2000
- 5) Chen CT, Valicenti RK, Lu JD, et al.: Does hormonal therapy influence sexual function in men receiving 3D conformal radiation therapy for prostate cancer? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **50**: 591-595, 2001
- 6) Consensus statement: guidelines for PSA following radiation therapy. American Society for Therapeutic Radiology and Oncology Consensus Panel. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **37**: 1035, 1997
- 7) Bolla M, Gonzalez D, Warde P, et al.: Improved survival in patients with locally advanced prostate cancer treated with radiotherapy and goserelin. *N Engl J Med* **5**: 295-300, 1997

(Received on March 24, 2004)

(Accepted on June 15, 2004)