

前立腺癌に対する三次元原体照射 (3D-CRT) の経験

神田 敏博¹, 中込 一彰¹, 後藤 修一¹, 飯島 光晴²¹県西部浜松医療センター泌尿器科, ²県西部浜松医療センター放射線治療科

THREE-DIMENSIONAL CONFORMAL RADIATION THERAPY FOR PROSTATE CANCER IN HAMAMATSU MEDICAL CENTER

Toshihiro KANDA¹, Kazuaki NAKAGOMI¹, Syuichi GOTO¹ and Mituharu IJIMA²¹The Department of Urology, Hamamatsu Medical Center²The Department of Radiology, Hamamatsu Medical Center

We retrospectively evaluated acute and late radiation morbidity and short-term PSA relapse-free survival of 53 patients with localized prostate cancer who received three dimensional radiation therapy (3D-CRT) that targeted prostate and seminal vesicles in Hamamatsu Medical Center from 1999.10 to 2005.4. The total dose was increased from 70 to 74 Gy in increments of 2.0 Gy. We divided these patients into two groups who received 70-72 Gy or 74 Gy. Then we analyzed whether there were differences between those two groups in acute radiation morbidity. We also analyzed late radiation morbidity in the 70-72 Gy group. Acute radiation morbidity and late morbidity were described according to the RTOG acute radiation morbidity scoring criteria 1995 and RTOG/EORTC late radiation morbidity scoring scheme 1995, respectively. No acute grade 3 or 4 toxicity and no late grade 4 toxicity was observed. Late grade 3 rectal bleeding was observed in only one patient who received 70 Gy. Acute toxicity was well tolerated and did not correlate with total dose.

(Hinyokika Kyo 53 : 9-12, 2007)

Key words : Three dimensional radiation therapy, Radiation morbidity, Prostate cancer

結 言

限局前立腺癌の治療の選択肢の1つとして根治的の外部放射線照射があげられるが、照射線量の増加に伴い、より優れた治療成績を認めることが報告されている。線量の増加と副作用の軽減の2つの目的を達成するため、近年三次元原体照射が行われている。本邦において、局所前立腺癌に対する三次元原体照射による線量増加と有害事象の関係に関する報告はほとんど存在しない。われわれは1999年10月から2005年4月の間に53例に対し70 Gyから74 Gyまで段階的に照射線量を増加させながら前立腺局所に対し三次元原体照射を行った。照射線量と有害事象の関係および短期治療成績に関して報告する。

対 象 と 方 法

対象は1999年10月から2005年4月の間に、70 Gyから2 Gyずつ74 Gyまで段階的に照射線量を増加させながら、三次元原体照射を行った局所前立腺癌53例である。平均年齢は70.6歳、治療前平均PSA値は19.6 ng/mlでcT1cが19例、T2が15例、T3が18例であった (Table 1)。照射は10 MVの直線加速器を用い、5～6門照射で70～74 Gy/35～37 Fr/7～8 wkにて行った。照射は排尿後に行い、照射の際に固定具は使

用しなかった。CTV (Clinical target volume) を前立腺および一部精嚢とした。前立腺後面は放射性直腸障害を防ぐため、CTVに加えるmarginを5 mmとし、また、前立腺後面以外は1 cmのmarginを加えてPTV (Planning target volume) を設定した。PTVすべてが計画線量の95%以上の照射量となるように設定し照射を行った。53例中44例に照射前に酢酸リユープロレリン 3.75 mgの4週毎投与およびビカルタミド 80 mgまたは酢酸クロルプロマジン100 mg経口連日投与によるホルモン療法の併用を行った。平均の併用期間は12.5カ月であった。70～72 Gyおよび74 Gyの2群にわけ、三次元原体照射による急性期副作用の検討を行った。Table 1に示すように74 Gy群は経過観察期間中央値が11.5カ月と不十分であるため晩期副作用および短期治療成績の検討は70～72 Gy群にのみ行った。なお、急性期、晩期副作用はそれぞれRTOG acute radiation morbidity scoring criteria 1995およびRTOG/EORTC late radiation morbidity scoring scheme 1995を用い分類を行った¹⁾。短期治療成績はPSA nadirを放射線療法前のホルモン療法中止後、反応性と考えられる一過性のPSA上昇を認めた症例は以降のPSA最低値をnadirとし、中止後も一過性のPSAの上昇を認めなかった症例およびホルモン療法を施行しなかった症例は経過中のPSA最低値をnadir

Table 1. Characteristics of 53 patients

	70-72 Gy	74 Gy	P
N	33	20	
Median age (range)	71.3 (58-80)	69.7 (62-76)	0.27
Median follow-up months (range)	32.6 (4-64)	11.5 (0-21)	<0.001
Clinical stage (%)			
T1	10 (30.3)	9 (45.0)	0.28
T2	7 (21.2)	8 (40.0)	0.14
T3	15 (45.5)	3 (15.0)	0.02
T4	1 (3.0)	0 (0)	0.43
Grade (%)			
G1	2 (6.1)	5 (25.0)	0.048
G2	21 (63.6)	12 (60.0)	0.79
G3	10 (30.3)	3 (15.0)	0.21
Pretreatment PSA (ng/ml)	19.9 (2.7-108)	21.7 (5.7-50)	0.69
Risk group (%)			
Low	1 (3.0)	2 (10.0)	0.29
Intermediate	14 (42.4)	14 (70.0)	0.051
High	18 (54.5)	4 (20.0)	0.01
Hormone therapy N (%)	26 (78.8)	18 (90.0)	0.29
Median duration months (range)	14 (2-80)	10 (3-53)	0.46
Pretreatment TUR-P (%)	0 (0)	2 (10.0)	0.06

G1 : Gleason score 2-4 or well differentiated. G2 : Gleason score 5-7 or moderately differentiated. G3 : Gleason score 8-10 or poorly differentiated. Risk Group Low : Patients with favorable prognostic indicators (G1 or G2, PSA < 10, T1 or T2). Intermediate : One of the prognostic indicators with higher value. High : Two or more prognostic indicators with higher values.

と定義した。American Society of Therapeutic Radiation Oncology Consensus に基づき, nadir からの 3 点連続 PSA 上昇を生化学的再発とし, 照射線量, T 分類, 組織学的分化度, Risk group それぞれに関して層別化し, 生化学的再発率の検討を行った。なお, risk group 分類は T3 以上, PSA が 20 ng/ml 以上, G3 を予後不良因子として, 1 つの因子も有さないものを low risk group に, 1 つの因子を有するものを intermediate risk group に, 2 つ以上の因子を有するものを high risk group に属するものとした。

結 果

70~72 Gy 照射群および 74 Gy 照射群両群の患者背景を Table 1 に示す。段階的に照射線量を増加させたことから観察期間が 74 Gy 群で有意に短かった。また, T3 が 70~72 Gy 群にて有意に多く, G1 の高分化腺癌が 74 Gy 群にて有意に多かった。これにより high risk group に属する患者数が 70~72 Gy 群にて有意に多かった。70~72 Gy 群, 74 Gy 群における急性期副作用の発生率を Table 2 に, 70~72 Gy 群の晩期副作用発生率を Table 3 に示す。急性期副作用は 70~72, 74 Gy 群いずれにおいても grade 3 以上の重篤な副作用は認められず, 全例目標線量を照射可能であっ

Table 2. Acute radiation-induced morbidity according to each group

		70-72 Gy (%)	74 Gy (%)	P
GU toxicity	Grade 1	45.4	45.0	0.97
	Grade 2	24.2	35.0	0.40
	Grade 3-4	0	0	—
GI toxicity	Grade 1	21.2	40.0	0.14
	Grade 2	15.2	15.0	0.99
	Grade 3-4	0	0	—

GU : Genitourinary. GI : Gastrointestinal.

Table 3. Late radiation-induced morbidity according to each group

		70-72 Gy (%)
GU toxicity	Grade 1	30.3
	Grade 2	15.2
	Grade 3-4	0
GI toxicity	Grade 1	15.2
	Grade 2	12.1
	Grade 3	3.0 (n=1)
	Grade 4	0

た。Grade 1, 2 の比較的軽度な副作用においても両群間の発生率に有意差は存在しなかった (Table 2)。

晩期副作用では 70 Gy 照射群の 1 例に grade 3 の直腸出血を認めた以外は grade 3 以上の重篤な副作用を認めなかった. Grade 1, 2 の副作用も 10~30% の発生率と十分に耐えられるものであった (Table 3). Grade 3 の晩期直腸出血を認めた症例は特に合併症を有さない cT3 症例で, 9 カ月のホルモン療法を施行した後, 70 Gy の照射を行い, 急性期より断続的に grade 2 の直腸出血を認め, 照射終了 24 カ月後直腸出血に対してアルゴンレーザーによる凝固療法を行った. その後十分な止血効果を得られなかったため大腸内視鏡下に出血点のクリッピングを行った. 照射終了後 35 カ月経過した現在, ほとんど下血なく経過している.

短期治療成績に関しては, 1 年生化学的非再発率は 88.1%, 2 年生化学的非再発率は 75% であった. Table 4 に示すとおり, T3, high risk group にて再発率が高い傾向を認めたが, 各群の観察期間に差があるため今後の観察が必要であると考えられた.

考 察

Hanks ら²⁾, Zelefsky ら³⁾, Pollack ら⁴⁾らは局所前立腺癌に対する放射線療法による制癌率は, 線量に依存して高くなることを報告している. しかし従来の照

射法では, Hanks ら⁵⁾, Lawton ら⁶⁾が報告するように, 70 Gy を超える照射線量により晩期障害が増加することが知られ, 十分な線量を照射することができなかった. 直腸, 膀胱などの正常組織への照射線量を少なくすることで有害事象を減少させ, かつ前立腺, 精嚢などの照射線量を増加させることで制癌率の向上を図る手法として, 三次元原体照射, IMRT (Intensity Modulated Radiation Therapy) などが導入されている. 三次元原体照射による線量増加に伴う有害事象の発生率の変化に関する報告は欧米では多いが, 本邦においては調べうる限りにおいて存在しなかった.

Zelefsky ら⁷⁾, Chou ら⁸⁾は三次元原体照射を用いてそれぞれ 64.8 Gy から 81.0 Gy まで, 66.0 Gy から 79.2 Gy まで段階的に照射線量を増加させた. なお, Zelefsky らは 81.0 Gy 照射群の最後の 9 Gy の照射を直腸前面に照射しないよう計画された. 急性期副作用については, 下部消化管, 泌尿生殖器両者において, 照射線量と発症率に相関関係は認めなかった. Schultheiss ら⁹⁾もまた, 従来の照射方法を用いた症例も含め, 68.4 Gy から 72 Gy まで照射線量を増加させたが急性期副作用は増加しなかった. これらの報告と同様に, 70~72, 74 Gy の 2 群に分けて行ったわれわ

Table 4. Short-term PSA relapse-free survival according to each subgroup

		N	Median follow-up (month)	Biochemical recurrence (%)
Total radiation dose	70 Gy	20	38.5	35.0
	72 Gy	13	23.5	7.7
Clinical stage	T1	10	25.9	20
	T2	7	33.6	0
	T3	15	34.5	40
	T4	1	64	0
Grade	G1	2	57.5	0
	G2	21	29.2	28.6
	G3	10	34.7	20
Risk group	Low	1	21.7	0
	Intermediate	14	18.9	7.1
	High	18	32.3	38.9

Table 5. Reported articles of acute radiation-induced morbidity

Authors	Zelefsky, et al. (1999) ⁷⁾	Chou, et al. (2000) ⁸⁾	Present study
N	743	52	53
Total radiation dose (median dose · Gy)	64.8-81 (73)	66-79.2 (73.8)	70-74 (72)
GU (%)	Grade 0	27	27
	Grade 1	40	45
	Grade 2	33	28
	Grade 3-	0	0
GI (%)	Grade 0	44	57
	Grade 1	29	28
	Grade 2	27	15
	Grade 3-	0	0

Table 6. Reported articles of late radiation-induced morbidity

Authors		Zelevsky, et al. (1999) ⁷⁾	Sandler, et al. (1995) ¹⁰⁾	Hanks, et al. (2002) ²⁾	Present study
N		743	721	229	33
Total radiation dose (median dose · Gy)		64.8-81 (73)	59.4-80.4 (68.4)	67-81 (74)	70-72 (70.8)
GU (%)	Grade 1	—		—	30.3
	Grade 2	7	—	7.9	15.2
	Grade 3			1.3	0
	Grade 4	1.5		0	0
GI (%)	Grade 1	—		—	25.2
	Grade 2	9	11.4	25.3	12.1
	Grade 3	0.6	1.7	1.7	3
	Grade 4	0.1	0.3	0	0

れの検討においても、急性期副作用の発症率は線量増加と相関して増加することはなく、また、副作用の発症率はこれらの報告とほぼ同等で、grade 3 以上の重篤な急性期副作用を認めなかった (Table 5)。

晩期副作用に関して諸家により報告されている副作用発生率とわれわれの経験した晩期副作用発生率を Table 6 に示す。Zelevsky ら⁷⁾は照射終了3年以上経過して晩期副作用が新規に認められた症例はなく、また Sandler ら¹⁰⁾は照射終了2年以内に大半の晩期副作用が発生すると報告している。われわれの施設において、74 Gy 照射群は平均観察期間11.5カ月と晩期副作用の検討には不十分であるが、70~72 Gy 照射群では経過観察期間中央値32.8カ月と比較的十分であると考えられる。70~72 Gy 照射群の晩期副作用発生率は諸家の報告とほぼ同等である。前述のように、急性期副作用は G3 以上のものを認めず、晩期副作用は G3 の直腸障害を1例に認めたのみであり、70~72 Gy を前立腺局所に比較的安全に三次元原体照射を施行できると考えられた。一方 Sandler ら¹⁰⁾、Hanks ら²⁾はそれぞれ 59.4 Gy から 80.4、67 Gy から 81 Gy まで三次元原体照射の線量を増加させ、晩期直腸障害を中心とした副作用が線量に相関して増加すると報告している。同様に Zelevsky ら⁷⁾は grade 2 以上の晩期下部消化管障害が 70.2 Gy 以下では約7%の発生率であったが、75.6 Gy 以上にて約15%の発生率まで増加したと報告している。われわれの施設における 74 Gy 群の晩期副作用の検討は今後のさらなる経過観察が必要だが、照射線量増加に伴う晩期直腸障害を中心とした副作用の発生率の推移と局所癌制御率の推移を検討し、最適な照射線量を追及することが重要であると考えられた。

文 献

- 1) Cox JD, Stetz J and Pajak TF: Toxicity criteria of the radiation therapy oncology group (RTOG) and European organization for research and treatment of cancer (EORTC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys*

31: 1341-1346, 1995

- 2) Hanks GE, Hanlon AL, Epstein B, et al.: Dose response in prostate cancer with 8-12 years' follow-up. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **54**: 427-435, 2002
- 3) Zelevsky MJ, Leibel SA, Gaudin PB, et al.: Dose escalation with three-dimensional conformal radiation affects the outcome in prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **41**: 491-500, 1998
- 4) Pollack A and Zagars GK: External beam radiotherapy dose response of prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **39**: 1011-1018, 1997
- 5) Hanks GE: ASTRO 1984 Presidential Address. Optimizing the radiation treatment and outcome of prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **11**: 1235-1245, 1985
- 6) Lawton CA, Won M, Pilepich MV, et al.: Long-term treatment sequelae external beam irradiation for adenocarcinoma of the prostate: analysis of RTOG studies 7506 and 7706. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **21**: 935-939, 1991
- 7) Zelevsky MJ, Cowen D, Fuks Z, et al.: Long term tolerance of high dose three-dimensional conformal radiotherapy in patients with localized prostate carcinoma. *Cancer* **85**: 2460-2468, 1999
- 8) Chou RH, Wilder RB, Ji M, et al.: Acute toxicity of three-dimensional conformal radiotherapy in prostate cancer patients eligible for implant monotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **47**: 115-119, 2000
- 9) Schultheiss TE, Ree WR, Hunt MA, et al.: Late GI and GU complication in the treatment of prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **37**: 3-11, 1997
- 10) Sandler HM, Mclaughlin PW, Haken PKT, et al.: Three dimensional conformal radiotherapy for the treatment of prostate cancer: Low risk of chronic rectal morbidity observed in a large series of patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **33**: 797-801, 1995

(Received on May 30, 2006)

(Accepted on September 1, 2006)