

原 著

神奈川県立がんセンターにおける前立腺癌に対する 重粒子線治療の初期経験

堤 壮 吾¹⁾, 野 宮 琢 磨²⁾, 安 井 将 人¹⁾, 野 口 剛¹⁾,
梅 本 晋¹⁾, 瀧 田 盛 仁³⁾, 佐 藤 由 佳 里³⁾, 野 中 哲 生²⁾,
溝 口 信 貴²⁾, 中 山 優 子²⁾, 岸 田 健¹⁾

¹⁾ 神奈川県立がんセンター 泌尿器科

²⁾ 神奈川県立がんセンター 放射線治療科

³⁾ 神奈川県立がんセンター 治験管理室

要 旨:【目的】限局性前立腺癌に対する重粒子線治療の初期治療経験を検討し主に安全性を評価する。
【対象と方法】神奈川県立がんセンターにおいて2016年2月から2017年4月までに重粒子線治療を施行した限局性前立腺癌146例。重粒子線治療は51.6 GyE/12回/3週, 内分泌治療の追加は疾患のリスクに応じて施行した。急性期有害事象についてCTCAE ver. 4.0によって評価した。【結果】全例で重粒子線治療を完遂し得た。急性期有害事象として尿路障害Grade 1 : 24.7%, Grade 2 : 2.1%, 胃腸障害Grade 1 : 2.1%が観察されたが, いずれもGrade 3以上の副作用は認めなかった。【結語】急性期有害事象において重粒子線治療は安全な治療法と考えられた。今後長期的な有効性, 安全性を評価する必要がある。

Key words: 前立腺癌 (Prostate cancer), 重粒子線治療 (Carbon ion radiotherapy),
急性期有害事象 (Acute adverse events)

背 景

前立腺癌は2016年の男性の部位別予測がん罹患数調査では第1位となり, 人口の高齢化とともに年々増加傾向にある。前立腺に限局した癌に対しては, 手術治療, 放射線治療 (外照射, 小線源), 内分泌治療, 化学療法, PSA (prostate-specific antigen) 監視療法など多種多様な治療が存在する。これら治療の選択は病状, 患者背景, 患者の希望によって決定されるが, その際考慮すべきは有効性と安全性のバランスである。放射線治療は低侵襲な治療として高齢者を中心に前立腺癌の局所治療として行われてきたが, 近年の技術進歩により手術治療に匹敵する高い有効性も提供できる手段となっている。その中でも重粒子線治療は外照射の一つとして, 高い線量集中性と抗腫瘍効果を併せ持ち副作用が少ないのが特徴であ

る¹⁾。放射線医学総合研究所 (放医研) では1994年より前立腺癌に対して臨床試験で安全性・有効性を確認しつつ治療法が徐々に改変され, 2017年2月までに2500名を超える症例に治療が行われてきた。現在では国内5施設で重粒子線治療が行われ日本は世界最大の重粒子線治療国となっている。当院では2016年2月より前立腺癌に対する重粒子線治療を放医研のプロトコールに沿って開始しており, 今回その初期治療経験について安全性を中心に検討した。

目 的

当院において前立腺癌に対して行われた重粒子線治療の初期治療経験を振り返り安全性を評価する。
対象と方法: 2016年2月から2017年4月までに当院で重

堤 壮吾, 横浜市旭区中尾2-3-2 (〒241-8515) 神奈川県立がんセンター 泌尿器科
(原稿受付 2018年6月28日/改訂原稿受付 2018年8月3日/受理 2018年8月9日)

表1 The characteristics of 146 patients

Median age (years)		68 (range 47 - 85)
Clinical stage	T1c	31 (21%)
	T2a	45 (31%)
	T2b	26 (18%)
	T2c	24 (16%)
	T3a	16 (11%)
	T3b	4 (3%)
Median Initial PSA (ng/ml)		8.39 (range 0.192 - 187)
Gleason score	6	10 (7%)
	7	73 (50%)
	8	43 (30%)
	9	20 (14%)
	10	0 (0%)
Risk	Low	7 (5%)
	Intermediate	57 (39%)
	High	82 (56%)
ADT *	With ADT	130 (89%)
	Without ADT	16 (11%)
Median observation time (months)		6.9 (range 0.8 - 15.6)

*Androgen Deprivation Therapy

表2 Acute Toxicity by CTCAE ver. 4.0

	Grade 1	Grade 2	Grade 3
Rectum	2.1 %	0 %	0 %
Urinary	24.7 %	2.1 %	0 %
Skin	3.4 %	0 %	0 %

粒子線治療を施行した前立腺癌146例 (cT1c-T3bN0M0) を対象とした。リスク分類はD'Amico分類を使用し、低リスク群7例 (5%), 中リスク群57例 (39%), 高リスク群82例 (56%) であった。内分泌治療の併用は、原則LHRHアナログと抗アンドロゲン剤の併用によるCombined Androgen Blockade (CAB) を行い、通常の放射線外照射の標準治療と同様に、低リスク群には併用なし、中リスク群には6か月間、高リスク群には24か月間の治療とした。重粒子線は1日1回4.3GyE, 3週間で合計12回 (総線量51.6GyE) 照射した。急性期有害事象について検討し、CTCAE ver. 4.0を用いて評価した。

結 果

全146症例において重粒子線照射は完遂できていた。観察期間中央値は6.9か月 (0.8-15.6か月) で、現時点で

再発例および死亡例を認めていない (表1)。治療後3か月以内の急性期有害事象は、尿路障害では頻尿または尿意切迫感が主で、Grade 1 : 36例 (24.7%), Grade 2 : 3例 (2.1%) であった。胃腸障害ではGrade 1 : 3例 (2.1%) のみであった。尿路、胃腸障害以外に皮膚障害を認めた症例があったがGrade 1 であった (表2)。

考 察

放医研の臨床試験の報告と同様に、当院ではGrade 3以上の急性期有害事象は認めなかった²⁾。従来のX線外照射の報告ではGrade 3以上の急性期有害事象は尿路障害が0-0.7%, 胃腸障害が0-4.2%と報告されており、重粒子線治療では尿路・胃腸障害ともに重篤な副作用がより少ないことが確認された。特に胃腸障害はGrade 1-2に関しても従来のX線外照射に比べ少なく (表3)³⁻⁶⁾、重粒子線治療の利点であると考えられた。今回は初期経験の解析であるため晩期有害事象については解析できていないが、放医研などの報告によると晩期の尿路障害はGrade 2/3/4がそれぞれ4.6%/0%/0%、胃腸障害はGrade 2/3/4がそれぞれ0.4%/0%/0%であった。強度変調放射線治療 (Intensity Modulated Radiation Therapy: IMRT) の晩期有害事象はGrade 2-4

表3 Comparison of acute toxicity according to RT method

Author	Paper	Treatment	Total dose	N	Acute Toxicity (%)			
					Grade1-2		Grade3-	
					Rectum	Urinary	Rectum	Urinary
Madsen et al.	IJROBP 2007	SBRT	33.5 GyE/5 fr	40	39	48.5	0	1
Dearnaley et al.	Lancet 2012	IMRT	74 GyE/37 fr	149	30.6	10.9	0	1.4
			60 GyE/20 fr	147	26.9	13.2	0.7	4.2
			57 GyE/19 fr	148	24.5	10.2	0.7	0.7
Martin et al.	Radiat Oncol 2009	IMRT	79.8 GyE/42 fr	259	61	83.7	0	0
Takeda et al.	Radiat Oncol 2012	IMRT	76-80 GyE/38-40 fr	141	21.4	68.5	0	0
Nomiya et al.	BJC 2014	Carbon	51.6 GyE/12 fr	46	0	78	0	0
当院		Carbon	51.6 GyE/12 fr	146	2.1	26.8	0	0

の尿路障害が30%、Grade 2 - 4の胃腸障害が5.8%と報告されており、重粒子線治療は晩期障害についてもより優れていると考えられる⁷⁾。またX線照射では膀胱癌などの二次癌発生の可能性が示唆されているが⁸⁾、重粒子線治療ではその良好な線量分布から、二次癌を含めた晩期有害事象の低減を期待できる可能性がある。前立腺癌治療における有効性に関してはIshikawaらによると、重粒子線治療の5年PSA非再発率は低/中/高リスク群で89.6%/96.8%/88.4%（原則として高リスクには長期ホルモン療法を併用）であり⁹⁾、Nomiyaらによると5年PSA非再発率は低/中/高リスク群で92%/89%/92%、10年PSA非再発率は77%/70%/79%と報告されており、高リスク群でも高い有効性を維持している事が特徴である¹⁰⁾。一方IMRTでは、5年PSA再発率は低/中/高リスク群で85-98%/67-85%/70-78%と高リスクで有効性が低下している報告が多い^{1, 11-12)}。以上より重粒子線治療ではリスクに関わらず良好な治療成績が得られ、特に高リスク群でIMRTに比べ治療成績がより優れている可能性がある。このように前立腺癌に対する重粒子線治療は、優れた線量集中性により高い線量を安全に照射することから、良好な治療成績と低い副作用発生率の両立が期待できると言える。さらに、重粒子線は高い生物効果も併せ持っており、その特徴を利用することで良好な治療成績に加えて、治療期間の短縮化も実現しており、通常の外照射で7-8週要する治療が3週間で可能となっている。短期間で副作用が少なく、かつ良好な生存率、非再発率が得られるという有用性に加え、本年4月より前立腺癌についての健康保険適応が認められ費用の面でも遜色ない治療法となったため、今後は限局性前立腺癌治療の第一選択として考慮すべき治療であると言えるだろう。

結 語

限局性前立腺癌に対する重粒子線治療の急性期有害事象は許容範囲であり、安全な治療法と考えられる。今回は治療初期経験の報告のため観察期間は不十分であるが、今後さらなる症例集積および経過観察を続け長期的な成績を評価する必要がある。

文 献

- 1) Shioyama Y, Tsuji H, Suefujii H, et al: Particle radiotherapy for prostate cancer. International journal of urology : official journal of the Japanese Urological Association, **22**(1): 33-39, 2015.
- 2) Nomiya T, Tsuji H, Maruyama K, et al: Phase I/II trial of definitive carbon ion radiotherapy for prostate cancer: evaluation of shortening of treatment period to 3 weeks. Br J Cancer, **110**(10): 2389-2395, 2014.
- 3) Madsen BL, Hsi RA, Pham HT, Fowler JF, Esagui L, Corman J: Stereotactic hypofractionated accurate radiotherapy of the prostate (SHARP), 33.5 Gy in five fractions for localized disease: first clinical trial results. Int J Radiat Oncol Biol Phys, **67**(4): 1099-1105, 2007.
- 4) Dearnaley D, Syndikus I, Sumo G, et al: Conventional versus hypofractionated high-dose intensity-modulated radiotherapy for prostate cancer: preliminary safety results from the CHHiP randomised controlled trial. Lancet Oncol, **13**(1): 43-54, 2012.
- 5) Martin JM, Bayley A, Bristow R, et al: Image guided dose escalated prostate radiotherapy: still room to improve. Radiat Oncol, **4**: 50, 2009.
- 6) Takeda K, Takai Y, Narazaki K, et al: Treatment outcome of high-dose image-guided intensity-modulated radiotherapy using intra-prostate fiducial markers for

- localized prostate cancer at a single institute in Japan. *Radiat Oncol*, **7**: 105, 2012.
- 7) Sveistrup J, af Rosenschöld PM, Deasy JO, et al: Improvement in toxicity in high risk prostate cancer patients treated with image-guided intensity-modulated radiotherapy compared to 3D conformal radiotherapy without daily image guidance. *Radiation oncology*, **9** (1): 44, 2014.
- 8) Shiota M, Yokomizo A, Takeuchi A, et al: Secondary bladder cancer after anticancer therapy for prostate cancer: reduced comorbidity after androgen-deprivation therapy. *Oncotarget*, **6** (16): 14710 – 14719, 2015.
- 9) Ishikawa H, Tsuji H, Kamada T, et al: Carbon-ion radiation therapy for prostate cancer. *International journal of urology : official journal of the Japanese Urological Association*, **19**(4): 296 – 305, 2012.
- 10) Nomiya T, Tsuji H, Kawamura H, et al: A multi-institutional analysis of prospective studies of carbon ion radiotherapy for prostate cancer: A report from the Japan Carbon ion Radiation Oncology Study Group (J-CROS). *Radiother Oncol*, **121** (2): 288 – 293, 2016.
- 11) Michalski J, Winter K, Roach M, et al: Clinical outcome of patients treated with 3D conformal radiation therapy (3D-CRT) for prostate cancer on RTOG 9406. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, **83**(3): e363 – e370, 2012.
- 12) Cahlon O, Zelefsky MJ, Shippy A, et al: Ultra-high dose (86.4 Gy) IMRT for localized prostate cancer: toxicity and biochemical outcomes. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, **71** (2): 330 – 337, 2008.

Abstract

EARLY STAGE EXPERIENCE WITH CARBON ION RADIOTHERAPY FOR PROSTATE CANCER AT THE KANAGAWA CANCER CENTER

Sohgo TSUTSUMI¹⁾, Takuma NOMIYA²⁾, Masato YASUI¹⁾, Go NOGUCHI¹⁾,
Susumu UMEMOTO¹⁾, Morihito TAKITA³⁾, Yukari SATO³⁾, Tetsuo NONAKA²⁾,
Nobutaka MIZOGUCHI²⁾, Yuko NAKAYAMA²⁾, Takeshi KISHIDA¹⁾

¹⁾ *Department of Urology, Kanagawa cancer center*

²⁾ *Department of Radiation Oncology, Kanagawa cancer center*

³⁾ *Department of Clinical Trial Management, Kanagawa cancer center*

Objective: To examine early stage safety and other outcomes of carbon ion radiotherapy for localized prostate cancer. **Subjects and methods:** The subjects were 146 patients with localized prostate cancer who underwent carbon ion radiotherapy at the Kanagawa Cancer Center from February 2016 to April 2017. Carbon ion radiotherapy of 51.6 GyE was administered 12 times over 3 weeks, with hormone therapy added depending on the disease risk. Acute adverse events were assessed using the Common Terminology Criteria for Adverse Events ver. 4.0. **Results:** Carbon ion radiotherapy was successfully completed in all patients. The acute adverse events observed were urinary tract disorders of grades 1 (24.7%) and 2 (2.1%), and gastrointestinal disorders of grade 1 (2.1%). No events of grade 3 or higher were observed. **Conclusion:** Carbon ion radiotherapy can be considered a safe therapeutic method from the standpoint of acute adverse events. Long-term efficacy and safety should be investigated going forward.