

# 「ハイリスク症例に対する 密封小線源療法の可能性」

講演：Nelson N. Stone, MD

Professor of Urology & Radiation Oncology,  
The Mount Sinai School of Medicine, USA

監修：齊藤 史郎 先生

独立行政法人 国立病院機構  
東京医療センター 泌尿器科 医長

## 監修者の言葉

独立行政法人 国立病院機構 東京医療センター  
泌尿器科 医長  
齊藤 史郎 先生



シード線源永久挿入による前立腺癌密封小線源療法は国内で開始されて5年が経過しますが、その普及はめざましく、現在全国90以上の施設で実施され、これまでに計9000例を超す治療が行われています。本治療は侵襲が少なく、アメリカでの長期間の観察にてその有効性と安全性が確認されていますが、その適応に関しては意見の分かれるところでもあります。一般には低リスク症例に関しては的確なる手技にて治療を行えば、手術、外照射療法、小線源療法、いずれの方法による治療成績にも差がないことが示されています。その中で、小線源療法は手術よりも治療侵襲が少なく、他の放射線治療よりも効率的で安定した線量分布が得られることから、直腸や尿道での障害が生じにくく、また性機能の維持も高率に期待できる治療法として認識されています。

ヨウ素125を用いた小線源療法においては、処方線量を144Gyとして、前立腺周辺に3mm程度のマージンをとった領域に照射が及ぶことが推奨されていますが、低リスク症例においては腫瘍悪性度、病巣範囲の両面から考慮して、小線源療法単独での治療で十分な有効性が得られるものと思われれます。臨床病期分類でのT factor、PSA値、Gleasonスコアが高まることはリスクの上昇であり、すなわち腫瘍悪性度および病巣の進展の可能性を高めています。そのため、リスクの高い症例においては小線源単独での治療では不十分だと考えられ、線量の増加と照射野の拡張を目的とした外照射の併用が行われています。また、病巣の縮小および放射線の効果の向上をねらったホルモン療法の併用も有効とされています。

米国 Mount Sinai大学のDr. Stoneは数多くの経験から、リスクの高い症例に対してはBiologically Effective Dose (BED)を高くした放射線治療が最も治療効果が高いと考えておられ、高いBEDを得るためには小線源と外照射の併用が最も効率的であるとしています。ここでは「ハイリスク症例に対する密封小線源療法の可能性」を語ったDr. Stoneの講演“Best Approach for High Risk Prostate Cancer”の主旨を紹介いたしますが、これは大変興味深い内容であり、今後の国内における高リスク前立腺癌に対する治療選択の考え方に一石を投ずることになると思われれます。

# Best Approach for High Risk Prostate Cancer



## Nelson N. Stone, MD

Professor of Urology & Radiation Oncology, The Mount Sinai School of Medicine, USA

「局所進行の可能性のある高リスク前立腺癌に適正治療はあるか」について考えてみましょう。例として次のような患者の治療法を考えて頂きたいと思えます。患者は55歳男性、PSA値が20、cT2cの前立腺癌で、グリソンスコア8、生検コア60%に癌が認められ、前立腺体積は28cc、性的にアクティブで、IPSS 6です。骨転移、CTスキャンは陰性で、被膜外浸潤と精嚢への浸潤について直腸内コイルMRIで陰性です(図1)。このような比較的若い患者の予後が最も大切です。健康な55歳の男性であれば、あと20~30年は生存することが期待されます。このような前立腺癌治療にはいくつかの選択肢がありますが、泌尿器科医は、ほとんどが根治的前立腺全摘除術を選ぶでしょう。また同じ質問に放射線腫瘍医は、IMRTと2年間のホルモン療法だと大半が答えるでしょう。

ですが私は、小線源療法とIMRT、そして9ヶ月間のホルモン療法の併用こそが、このような患者の治療にはベストであると信じています。

## 前立腺全摘除術

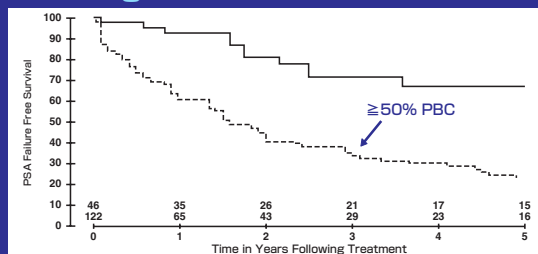
図2はUCSFのDr. Peter Carol率いる研究グループが数年前に発表した、前立腺全摘除術に関するデータです。グリソンスコアが8~10でPSA値が20以上の前立腺癌患者について、その奏効率は20%程度でした。図3は前立腺全摘除術に関する別の論文ですが、グリソンスコアが8~10で、生検コアの50%以上が陽性的前立腺癌患者の奏効率は25%前後でした。図4は、cT3の前立腺癌を調べた別の論文ですが、局所性

### Best Treatment for High Risk Patient ?

- 55 y/o with PSA 20 and cT2c prostate cancer
  - Pathology: Gleason score 8, 6/12 cores (60%) with PI, prostate volume 28 cc.
  - Sexually active and IPSS 6
  - Negative bone and CT scan
  - Negative endorectal coil MRI for ECE and SVI

図1

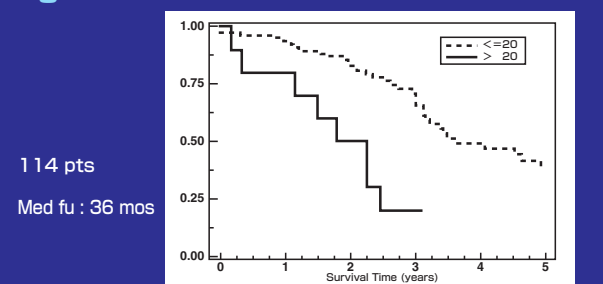
### Radical Prostatectomy for High-Grade Prostate Cancer



Kaplan-Meier plot of biochemical control as defined by PSA value of less than 0.1 ng/mL for patients undergoing radical prostatectomy for biopsy Gleason 8 or higher disease. (Solid line, PSA < 10 ng/mL and %PBC < 50%; dashed line, PSA ≥ 10 ng/mL and/or %PBC ≥ 50%.) Urology 2006 ; 68 : 367-370.

図3

### High Risk Patients with Scores of 8-10

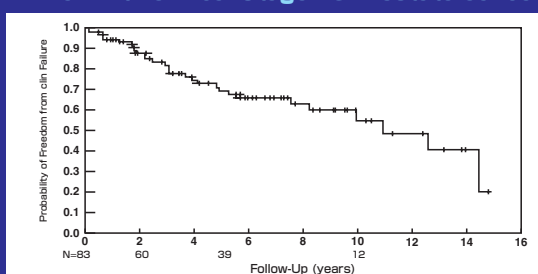


Likelihood of remaining disease-free after radical prostatectomy in patients with biopsy Gleason Score 8 to 10, as stratified by serum PSA at diagnosis as 20 ng/mL or less versus greater than 20 ng/mL.

J Urol 2003 ; 169 :157-163.

図2

### Long-Term Outcome Following Radical Prostatectomy in Men with Clinical Stage T3 Prostate Cancer



Probability of freedom from clinical failure in men with biochemical recurrence following radical prostatectomy for cT3 prostate cancer. J Urol 2006 ; 176 : 564-568.

図4

進行前立腺癌の患者は臨床的再発が多く、また図5で示すように他の疾患で死亡するよりも前立腺癌で死亡する確率の方がずっと高いのです。

## 前立腺全摘除術 + 補助放射線療法

根治的前立腺全摘除術に補助放射線療法を加えた結果はどうでしょうか。図6は2006年にJAMAに発表されたSWOG-8794のデータです。これで明らかになったのは、根治的前立腺全摘除術と補助放射線療法を受けた患者では、根治的前立腺全摘除術単独の患者より生存率が約30~35%改善されたということです。この結果より根治的前立腺全摘除術の局所再発率が30~35%であり、その残存腫瘍が放射線療法により治療されたということになります。

Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC)のDr. Michael Zelefskyは、中間~高リスク前立腺癌の場合、放射線療法の線量を上げるほど

(最高で81 Gy)優れた結果が得られることを明らかにしています。しかし81 Gyであっても、まだ12%の患者では前立腺癌が残存していました(図7)。つまり、この限局性疾患の全てを根絶するには、81 Gyでは不十分だったのです。

## ホルモン療法 + 外照射療法

長期ホルモン療法と外照射療法(LTAD+RT)を併用すればどうでしょうか。よく引用される研究で、多くの放射線腫瘍医が外照射療法と長期ホルモン療法を併用する根拠にしているものに、RTOG 9202の研究があります。これは高リスク前立腺癌に対して2年間のホルモン療法と放射線療法を併用しPSA非再発率をみたもので、線量は65~70 Gyです(図8)。2年間のホルモン療法と併用しても5年目には、50%の患者が再発しています。ここから読み取れるメッセージは、たしかにホルモンは有効かもしれませんが、不十分な放射線量を補うことはできないというものです。

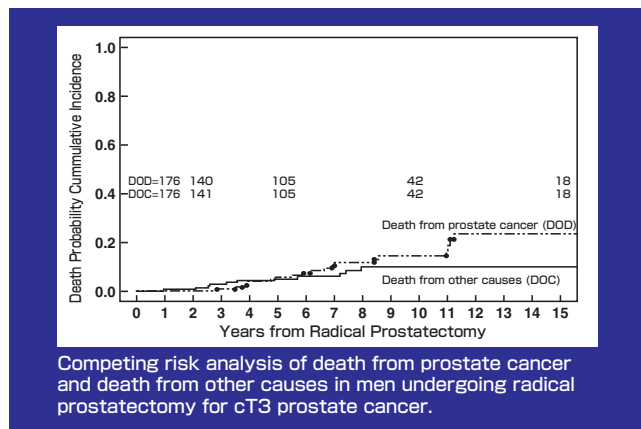


図5

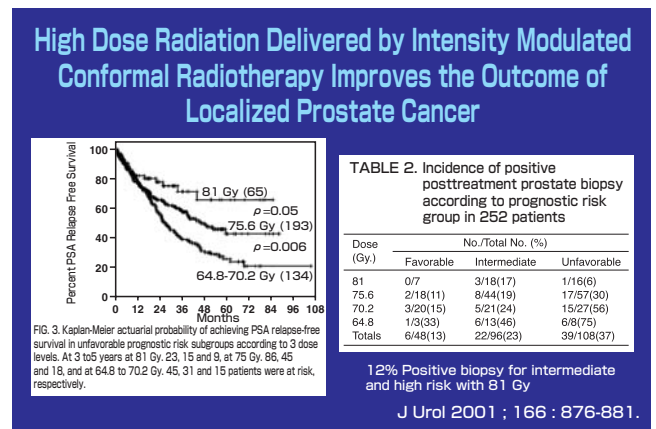


図7

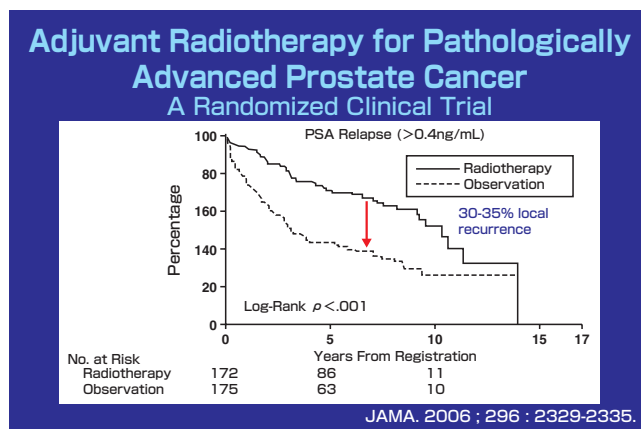


図6

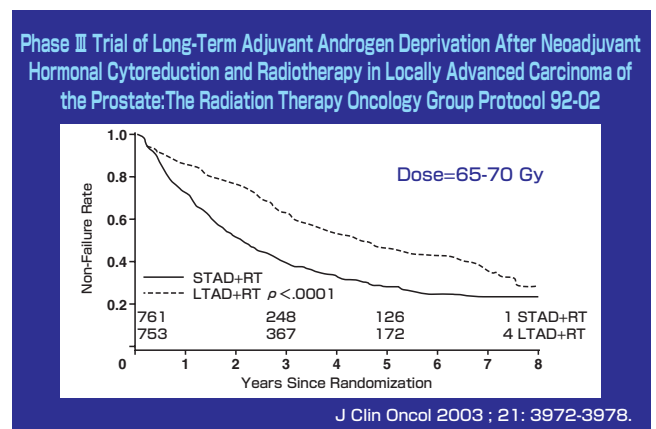


図8

## 小線源療法 + 外照射療法 + 短期ホルモン療法

ではここで、小線源療法及び外照射療法と短期ホルモン療法を組み合わせたデータを見てみましょう。Mount Sinai病院のDr. Richard Stockと私が、この併用療法に興味を持ち始めたのは1993年のことでした。そして10年間の経験を踏まえて、2004年に小線源療法と外照射の併用により総放射線量を安全に上昇させられるという結果を得ました。そしてこの研究の中で、中間～高リスク患者の86%が非再発であったことを報告しました(図9)。小線源療法と外照射の併用に関心を寄せていた研究グループは我々だけではありません。図10はVirginia大学からのデータですが、根治的前立腺全摘除術と小線源療法および外照射療法の併用を比較したところ、併用療法の方が約20%優れた転帰となっています。

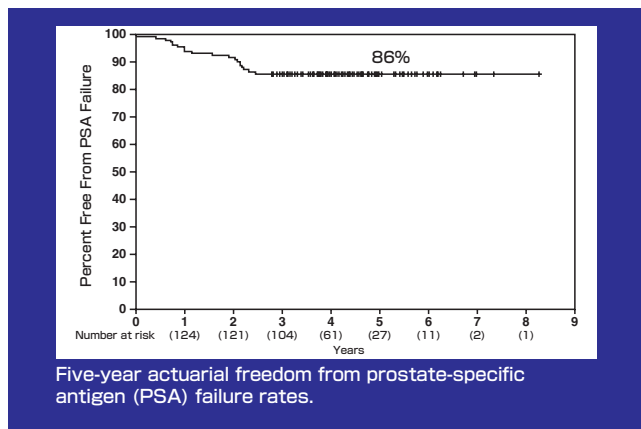


図9

## 生物学的効果線量：BEDとは

ここで生物学的効果線量 (Biologically Effective Dose: BED) を使って照射線量を比較する方法についてお話ししたいと思います。BEDを用いる意義は、これにより小線源療法と他の照射方法の比較ができることです。また、ヨウ素であろうが、パラジウムであろうが、またイリジウム192であろうが同じ基準で比較できます。ここで明らかになったのは、BEDで計算された線量が高いほど治療後のPSA制御率が高くなるということです(図11)。Cox回帰分析で調べると、PSA再発を予測する重要な因子はPSA値、グリソンスコア、そしてBEDであることが分かります(図12)。American Brachytherapy Society (ABS) が推奨している100Gyのヨウ素挿入と45Gyの外照射の併用療法がBED200Gyに匹敵します。BEDを180～200Gyあたりまで上げると、患者の98%で局所制御されます。

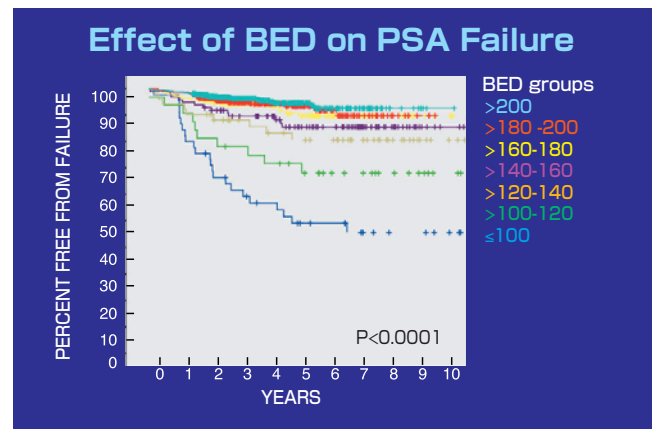


図11

## Case-matched Comparison of Contemporary Radiation Therapy to Surgery In Patients with Locally Advanced Prostate Cancer

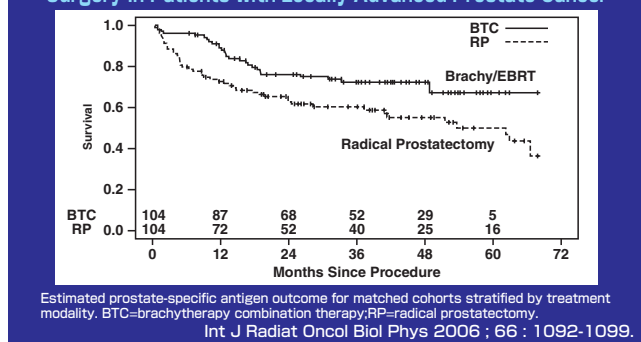


図10

## Multivariate Analysis of Factors Affecting PSA Failure

Factor	p Value	Exp(B)	95% confidence interval for Exp(B)	
			Lower	Upper
Age	0.303	1.16	0.877	1.52
Treatment group	0.225	0.749	0.469	1.19
Stage	0.103	1.59	0.911	2.79
Risk group	0.326	1.27	0.79	2.03
Hormonal therapy	0.178	0.637	0.331	1.23
PSA	0.012	1.45	1.08	1.93
Gleason score	0.000	1.72	1.29	2.31
BED	0.000	0.741	0.652	0.843

Abbreviations: BED=biologically effective dose; PSA=prostate-specific antigen.

図12

## 高線量放射線療法

では最初の症例に戻しましょう。55歳でPSA値が20以上、グリソンスコアが8の前立腺癌患者です。これはInternational Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics (Red Journal)に発表される予定のデータですが、グリソンスコアが7~10の前立腺癌に関する重要な研究です。このデータは6ヶ所の施設、Mount Sinai、MSKCC、Mayo Clinic、Cleveland Clinic、UCSF、New York Prostate Instituteのデータです。約6000例の患者のうち845例はグリソンスコア7で、233例は8~10でした。グリソンスコアが8~10の患者をサブグループ解析すると、BEDが220以下では61%、220超では86%が生化学的非再発という結果でした(図13)。

非常に高い線量として220Gy超の群を設定しました。グリソンスコアが8~10で、かつPSAが20を超

える患者では、BED220Gy超であった患者の86%が非再発でした(図14)。

## 追加短期ホルモン療法の有効性

このような高線量が照射された患者で短期ホルモン療法が有効かを考えます。非常に高い線量において、短期ホルモン療法は有効であり生化学的非再発率は

### Advantage of HT with Dose > 220 Gy

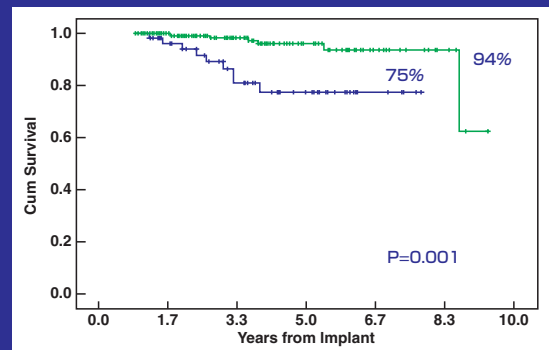


図15

### 5-Year bFFF for Gleason 8-10 by 2 Dose Groups

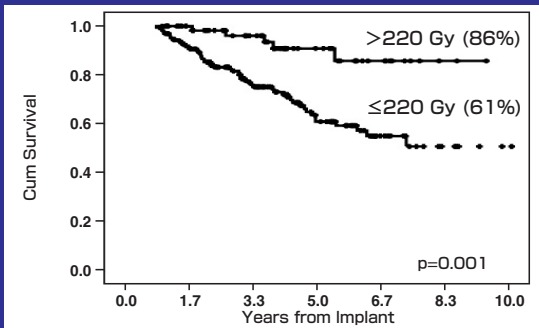


図13

### Freedom from Metastases Gleason 8-10 by Dose Group

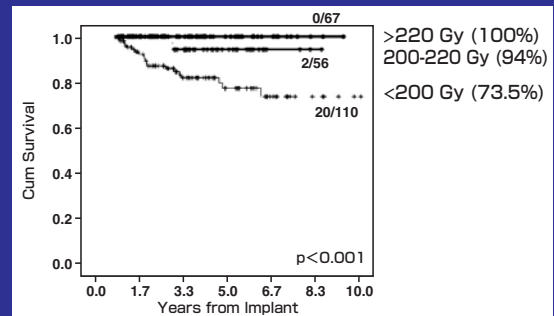


図16

### 5-Year bFFF for Gleason 8-10 and PSA > 20 ng/mL by BED

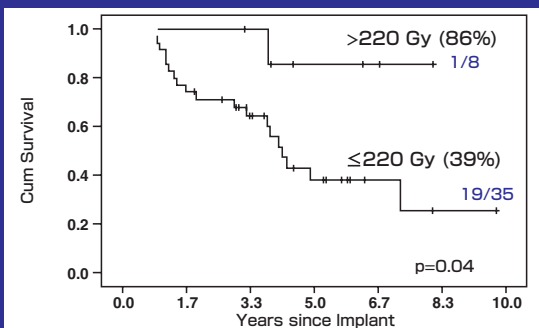


図14

### Cox Regression for Freedom from Distant Metastases

Covariates	Sig.	Hazard Ratio	95.0% CI for Exp(B)	
			Lower	Upper
Age	.420	1.018	.974	1.064
Gleason score	.000	2.090	1.455	3.001
PSA	.065	1.013	.999	1.026
Supplemental EBRT	.000	.172	.074	.401
Hormones	.193	1.613	.785	3.314
Implant Date	.354	1.000	1.000	1.000
BED Groups	.000			
BED Group 1	.001	31.790	4.113	245.691
BED Group 2	.027	11.197	1.323	94.785

図17

94%とホルモン療法を行わなかった75%よりも高くなりました(図15)。転移についてはどうでしょう。図16はグリソンスコアが8~10の患者に対する高線量放射線療法の効果を示したもので、照射線量が高いほど非転移となる確率が高くなっています。Cox回帰分析を行うと、外照射とBEDが重要でした(図17)。グリソンスコアが8~10の患者での5年全生存率を調べたところ、照射線量が高いほど生存率が高くなりました(図18)。Cox解析ではやはり補助的な外照射療法とBEDが重要で、グリソンスコアとPSAは因子ではありませんでした(図19)。

## ハイリスク前立腺癌への戦略

このことが示すように、高グレードの前立腺癌患者では局所疾患を根絶させれば転移は起きず、前立腺癌で死ぬこともなくなるわけです。このように220Gy超という高線量のBEDを得るためには、45Gyの外照射療法、さらにヨウ素での小線源療法にてD90を130Gyにする必要があります。また、短期のホルモン療法を併用すればさらに効果が高まります。このような130Gyのヨウ素と45Gyの外照射( $\alpha/\beta = 2$ )の併用療法で得られる線量に匹敵するBEDを外照射療法だけで得ようとする、117Gyが必要になり、とても実行できるものではありません。

220Gy以上のBEDを得るためにこのような併用療法を行うとなると、これがたして安全なのか、直腸に損傷を与えないのか、という問題を考えなければなりません。図20はRTOGで報告している直腸での有害事象の発生率ですが、88.7%には消化管疾患はなく、10.6%にグレード1~2の有害事象を認めました。

4例(0.7%)にグレード3~4の損傷があり、これは潰瘍と瘻孔でしたが、これら4例のうち3例が220Gy未満で、1例は220Gy以上でした。つまり、直腸の有害事象の発生とBEDには関連はありませんでした。

## トリモダリティーによるハイリスク症例の攻略

結論ですが、小線源療法に外照射療法と9ヶ月のホルモン療法を併用することで局所制御率は98%となり、高リスクの前立腺癌にはこれがベストな治療法と考えられます。高いBEDが照射されるためには小線源療法は必要であり、また高いBEDを照射してもその安全性は増悪しません。

### Cox Regression 5-Year Survival for Gleason 8-10

Covariates	Sig.	Hazard Ratio	95.0% CI for Exp(B)	
			Lower	Upper
Age	.535	1.340	.531	3.379
Gleason score	.129	1.051	.986	1.122
PSA	.136	.965	.921	1.011
Clinical Stage	.626	1.082	.788	1.485
Supplemental EBRT	.048	.282	.080	.991
Hormones	.421	1.497	.560	4.007
Implant Date	.517	1.000	1.000	1.000
BED Groups	.013			
BED Group 1	.338	2.718	.352	21.023
BED Group 2	.004	4.489	1.612	12.498

27/233 (11.6%) died

図19

### 5-Year Survival for Gleason 8-10

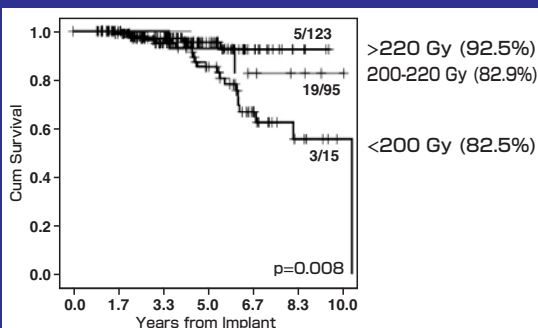
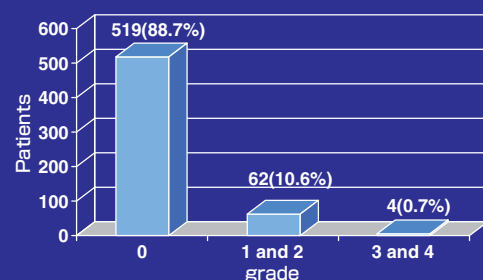


図18

### RTOG Rectal Morbidity



No association between rectal morbidity and BED, 3 of the 4 grade 3-4 injuries occurred at a dose <220 Gy

図20

# Mt.Sinai大学 Dr.StoneのHigh Risk前立腺癌に対する治療戦略

## —トリモダリティによるHigh Risk 症例の攻略—

トリモダリティ：小線源療法、外照射療法、ホルモン療法 (HT) を組み合わせる。

精嚢生検 (SV) の結果により Adjuvant HT の期間を変化させる。

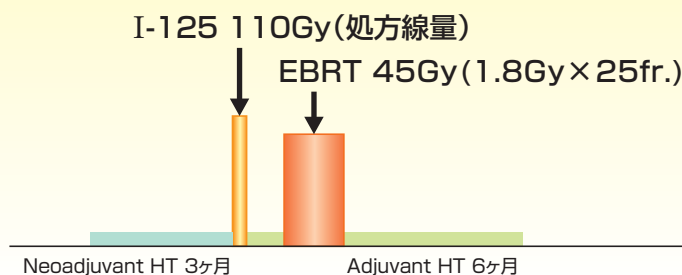
外照射 (EBRT) は小線源療法 (I-125) 後に施行しており、I-125+EBRT にて D90>220Gy (BED 換算) を目標としている。

### Mt. Sinai大学におけるHigh Risk前立腺癌の定義

**PSA>20ng/mL・グリソンスコア 8-10・T2c, T3**

上記のいずれかひとつを満たせばHigh Risk前立腺癌としている。

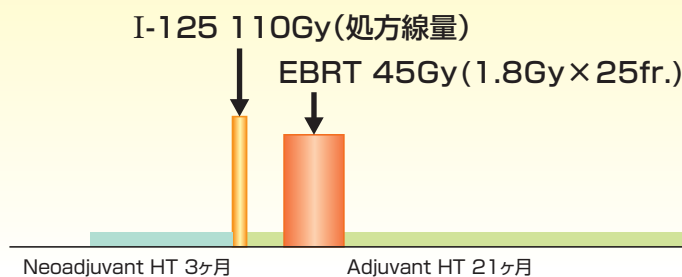
#### SV- (精嚢生検陰性)



#### SV- (精嚢生検陰性)

Neoadjuvant HT	: 3ヶ月
I-125(処方線量)	: 110Gy
EBRT(1.8Gy×25fr.)	: 45Gy
Adjuvant HT	: 6ヶ月

#### SV+ (精嚢生検陽性・骨盤内リンパ節生検陰性)



#### SV+ (精嚢生検陽性)\*

Neoadjuvant HT	: 3ヶ月
I-125(処方線量)	: 110Gy
EBRT(1.8Gy×25fr.)	: 45Gy
Adjuvant HT	: 21ヶ月

\*精嚢生検陽性症例は骨盤内リンパ節生検を施行し陰性が確認された患者を治療対象とする

#### 参考

Mt. Sinai大学において小線源単独療法を施行する場合、下記の指標を目標として計画している。

1. 処方線量      160Gy
2. D90            180-190Gy (前立腺体積90%に照射されている線量)
3. V150          50%以下(240Gy照射されている前立腺体積)
4. 尿道D30      150%以下=240Gy以下(尿道体積30%に照射されている線量)
5. 直腸V100    1.3cc以下(160Gy照射されている直腸体積)