

琉球大学学術リポジトリ

限局性前立腺癌に対する I-125 密封小線源療法150例の検討

メタデータ	<p>言語:</p> <p>出版者: 琉球医学会</p> <p>公開日: 2019-11-29</p> <p>キーワード (Ja):</p> <p>キーワード (En): brachytherapy, iodine-125, prostate cancer</p> <p>作成者: 宮里, 実, 有賀, 拓郎, 前本, 均, 草田, 武朗, 芦刈, 明日香, 上間, 南海子, 宮城, 亮太, 仲西, 昌太郎, 呉屋, 真人, 村山, 貞之, 斎藤, 誠一, Miyazato, Minoru, Ariga, Takuro, Maemoto, Hitoshi, Kusada, Takeaki, Ashikari, Asuka, Uema, Namiko, Miyagi, Ryota, Nakanishi, Shotaro, Goya, Masato, Murayama, Sadayuki, Saito, Seiichi</p> <p>メールアドレス:</p> <p>所属:</p>
URL	<p>http://hdl.handle.net/20.500.12000/0002016897</p>

限局性前立腺癌に対する I-125 密封小線源療法 150 例の検討

宮里 実¹⁾, 有賀 拓郎²⁾, 前本 均²⁾, 草田 武朗²⁾, 芦刈 明日香¹⁾, 上間 南海子¹⁾,
宮城 亮太¹⁾, 仲西 昌太郎¹⁾, 呉屋 真人¹⁾, 村山 貞之²⁾, 斎藤 誠一¹⁾

¹⁾ 琉球大学大学院医学研究科医科学専攻 腎泌尿器外科学講座

²⁾ 同 放射線診断治療学講座

(2017 年 5 月 26 日受付, 2017 年 7 月 6 日受理)

Clinical analysis of brachytherapy with permanent iodine-125 seed implantation for organ-confined prostate cancer in 150 patients

Minoru Miyazato¹⁾, Takuro Ariga²⁾, Hitoshi Maemoto²⁾, Takeaki Kusada²⁾,
Asuka Ashikari¹⁾, Namiko Uema¹⁾, Ryota Miyagi¹⁾, Shotaro Nakanishi¹⁾,
Masato Goya¹⁾, Sadayuki Murayama²⁾, Seiichi Saito¹⁾

¹⁾ Department of Urology, Graduate School of Medicine, University of the Ryukyus

²⁾ Department of Radiology, Graduate School of Medical Science, University of the Ryukyus

ABSTRACT

Background: We retrospectively evaluated the outcome of brachytherapy with permanent iodine-125 seed implantation for prostate cancer. Methods: From 2009 to 2016, 150 patients (49 in low risk, 81 intermediate, 20 high), mean age 67.1 y, which were performed brachytherapy in our hospital were enrolled in this study. Results: The average prostate volume was 27.4cc, mean International Prostate Symptom Score 9 in these patients. In postplan evaluation, mean prostate V100 93.8%, D90 in brachytherapy alone 173.9Gy, combined with external beam radiation 116.8Gy, rectum V100 in brachytherapy alone 0.27cc, combined with external beam radiation 0.13cc, urethra D90 in brachytherapy alone 89.9Gy, combined with external beam radiation 64.4Gy. The biochemical progression-free survival in 5 years was 97.0% in low risk, while 96.3% in intermediate and no patients in high risk demonstrated PSA relapse during the observation. Migration of seeds was occurred in 3.3%. Adverse event was urinary retention in 2, hematuria in 2, proctitis in 2, rectal bleeding in 2, more than grade 3 was noted in only one patient. Conclusions: The outcome of brachytherapy in our hospital was safe and feasible with low side effects. *Ryukyu Med. J., 37 (1~4) 13~18, 2018*

Key words: brachytherapy, iodine-125, prostate cancer

1. 緒言

2015 年国立がん研究センターの報告によると, 前立腺癌が肺癌を抜いて男性癌罹患率の一位となった。そ

の背景には, 前立腺特異抗原 (PSA) 検診の普及に伴い, 早期癌 (限局性前立腺癌) の診断が増加したことが挙げられる。限局性前立腺癌の治療決定には, 複数の因子から総合的に判断する必要がある。前立腺癌のリスク分類がこれに相当し, 最も有名なものが D'Amico のリ

Corresponding Author: 宮里実. 琉球大学大学院医学研究科医科学専攻 腎泌尿器外科学講座, 沖縄県西原町上原207番地. Tel : 098-895-1186, Fax : 098-895-1429. E-mail : miyaz929@med.u-ryukyu.ac.jp

スク分類である¹⁾。D'Amico のリスク分類は予後と相関することが報告されており²⁾、ノモグラムよりも簡便で根治性を追求するうえでも有用なツールである。

限局性前立腺癌に対する前立腺全摘術、放射線療法、ホルモン療法は、根治性に関して治療の優劣が少なく、生命予後は他の癌腫と違い比較的良好である²⁾。しかし、このことは同時に、受けた治療の後遺症を長期に持ち続けることを意味する³⁾。したがって、各種治療が生活の質 (QOL) に及ぼす長期の結果を理解し、治療後の QOL も治療選択肢のエンドポイントとして考慮することが大切である。密封小線源療法 (以下、小線源療法) は、性機能への影響が少なく、低侵襲治療として位置づけられている。当院でも 2009 年から限局性前立腺癌に対して同治療を開始した。今回、当院における小線源療法の成績を検討した。

2. 対象と方法

2009 年から 2016 年まで当院で小線源療法を受け

た 150 例 (平均年齢 67.1 歳を検討した (Table 1)。D'Amico のリスク分類で、低リスク 49、中リスク 81、高リスク 20 例であった。Body mass index 平均 25.2、前立腺重量平均 27.4cc、初回 PSA 平均 9.2、国際前立腺症状スコア (IPSS) 中央値 9、IPSS-QOL 中央値 3、Performance status 中央値 0、Charlson comorbidity index 中央値 0 であった。各症例はリスク分類に従って治療を行った。すなわち、低リスク及び中間リスクの Gleason score (GS) 3+4 で生検陽性コア率が 34% 未満なら小線源療法単独、それ以外の中間リスク、高リスクは外照射併用とした。処方線量は、小線源療法単独 160Gy、外照射併用療法では小線源療法で 110Gy、外照射 45Gy とした。外照射は小線源療法術後 1 か月目から前立腺床に照射した。内分泌療法に関しては、中間リスクは術前のみ 3-6 か月、高リスクに関しては術前、術後を含めて 2 年間施行した。低リスクは原則として内分泌療法は施行せず、術前の前立腺縮小を目的とする場合のみに行った。PSA 再発は Phoenix の定義 (Nadir+2.0ng/ml) とし⁴⁾、明らかな bounce (男性機能が回復すること

Table 1 patient characteristics (n = 150)

Characteristics	Value
Age (years, mean±SD)	67.1±6.9
BMI (mean±SD)	25.2±3.2
PS, median (range)	0 (0-2)
Charlson comorbidity index, median (range)	0 (0-4)
initial PSA (mean±SD)	9.2±4.9
prostate volume (cc, mean±SD)	27.4±12.2
IPSS, median (range)	9 (0-28)
IPSS-QOL, median (range)	3 (0-6)
Gleason score, n (%)	
≤ 6	75 (50.0)
7	62 (41.3)
8	13 (8.7)
T stage, n (%)	
T1c	107 (71.3)
T2	42 (28.0)
T3	1 (0.7)
D'Amico risk staging, n (%)	
low	49 (32.7)
intermediate	81 (54.0)
high	20 (13.3)

BMI, body mass index; PS, performance status;
PSA, prostate specific antigen
IPSS, international prostate symptom score
QOL, quality of life

による一過性のPSA上昇)の症例は除外した。臨床再発の定義はPSA上昇を認め前立腺生検を行い陽性の場合、または画像上で新たな病巣の出現を認めた場合とした⁵⁾。

観察期間の中央値は47カ月(2-95カ月)、PSA非再発生存率をKaplan-Meier法を用いて算出した。

尚、当臨床研究は2013年ヘルシンキ宣言に基づいて遂行し、琉球大学倫理審査会の承認を得ている(承認番号:385)

3. 結果

術後1か月目に線量分布を計算するポストプランの結果をTable 2に示す。前立腺線量V100中央

値93.8%(49.4-100)、V150中央値51.2%(18.5-89.4)、D90中央値小線源療法単独173.9Gy(109.9-225)、外部照射併用116.8Gy(93.1-163.5)、直腸線量RV100中央値小線源療法単独0.27cc(0-1.54)、外照射併用0.13cc(0-1.16)、尿道線量D90中央値小線源療法単独89.9Gy(15-176.2)、外照射併用64.4Gy(7-114.1)であった。線源移動、脱落、有害事象の結果をTable 3に示す。脱落線源3例、移動線源を5例(骨盤1、腹部1、肺3)に認めた。有害事象の内訳は尿閉2、血尿2、排尿時痛13、直腸炎2、直腸出血2例で、G3以上は1例のみであった。5年PSA非再発生存率は、低リスク群で97.0%(n=1)、中リスク群96.3%(n=2)、高リスク群は経過観察中再発なしである(Fig. 1)。他因子による死亡が2例であった。

Table 2 postplan (n = 150)

Characteristics	Value
V100 (%), median (range)	93.8 (49.4-100)
V150 (%), median (range)	51.2 (18.5-89.4)
D90 prostate (Gy), median (range)	
brachytherapy	173.9 (109.9-225)
brachytherapy+external beam radiation	116.8 (93.1-163.5)
R100 (cc), median (range)	
brachytherapy	0.27 (0-1.54)
brachytherapy+external beam radiation	0.13 (0.1-1.16)
D90 urethra (Gy), median (range)	
brachytherapy	89.9 (15-176.2)
brachytherapy+external beam radiation	64.4 (7-114.1)

Vxx, the percent volumes receiving xx% of the prescribed dose

D90, the values of the minimal dose received by 90% of the volume

R100, the rectal volume in cubic centimeters that receiving 100% of the prescribed dose

Table 3 migration seeds and adverse events (n = 150)

Characteristics	Value
Migration	
yes, n (%)	5 (3.3)
no, n (%)	145 (96.7)
Site of migration	
pelvis, n	1
abdomen, n	1
lung, n	3
grade 2	
urinary retention, n (%)	2 (1.3)
miction pain, n (%)	13 (8.7)
proctitis, n (%)	2 (1.3)
rectal bleeding, n (5)	1 (0.7)
grade3	
rectal bleeding, n (%)	1 (0.7)

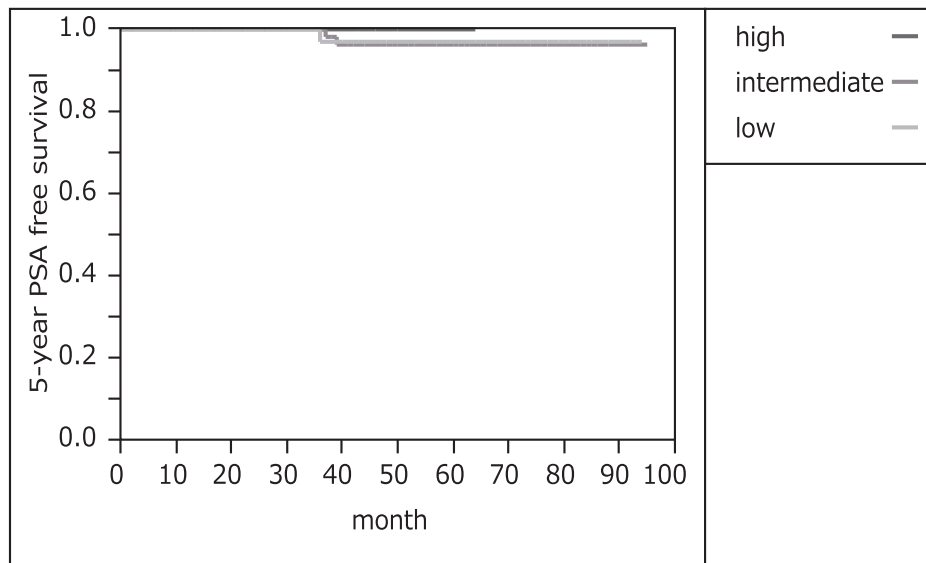


Fig.1 PSA free survival in 5 years was 97.0% in low risk, while 96.3% in intermediate and 100% in high risk.

4. 考察

限局性前立腺癌の生存率は高い。本研究において、150例のうち死亡した2例はともに他因死であった。5年PSA非再発生存率は、低リスクで97.0%、中間リスクで96.3%、高リスクで経過観察中再発なしであった。当院の小線源療法は重篤な有害事象は少なく予後は比較的良好であった。

小線源療法の理想的照射として処方線量の100%が照射される体積の割合(%)V100が用いられる⁶⁾。当院の150例における検討では、V100中央値は93.8%であった。本邦における他施設からの報告で93.8-94.8%とほぼ同じであった^{5,7)}。2009年初期のころは低リスク(ないし前述中間リスク)に限定していたため、小線源単独160Gyで治療を施行していたが、2011年以降は中間リスクにも適応を積極的に拡大したため、小線源110Gy+外照射45Gy/25frの症例が増加した。前立腺に対するD90は小線源療法単独で173.9Gy、外照射併用症例で116.8Gyで、ほぼ処方線量通りであった。

当院における小線源療法施行後の有害事象は、軽微なものが多く、その多くは排尿症状であった。排尿時痛が最も多く(13%)、12か月で治療前に回復していた。当院では、術後ルーチンとして α 遮断薬とエビプロスタットを投与している。投与期間に関しては、個々の症例で相談しながら決定している。尿閉は1.3%に見られ、一時的に導尿を要したが、すべて離脱できた。Common Terminology Criteria for Adverse Events G3の直腸出血が1例あり、アルゴ

ンレーザーでの焼灼術を要したが、R100は1.37ccと高めであった。他施設の報告では、G2以上の直腸出血の有害事象は2.82%とされているが⁷⁾、当院の検討でも2.7%とほぼ同等であった。

脱落線源や線源の移動は3.3%に見られた。脱落線源や線源の移動は、治療効果に影響ないとの報告が多い。線源の移動は、骨盤1、肺3あった。線源の移動に伴う有害事象はなかった。2015年から連結型の線源に変更し、その後線源の脱落及び移動は認めていない。

限局性前立腺癌において5年生存率は高く、治療選択において排尿機能、性機能及び健康関連QOLは大切である。当院では、術後Expanded Prostate Cancer Index Composite(EPIC)にてQOL調査を行っている。データは現在蓄積中だが、QOLに最も影響を及ぼす因子は排尿負担感であった。EPICは2000年に開発され⁸⁾、本邦でも笈ら⁹⁾がEPICの日本語バージョンを作成し、その妥当性を検証している。前立腺全摘術、外照射、小線源療法間の比較では、各治療後6年目までの長期的包括的QOLに3者間で有意差はなかったと報告されている¹⁰⁾。神経温存が70-80%のコホートでの開放およびロボット支援下前立腺全摘術と小線源療法を比較した成績では、治療後3年でも有意に小線源療法の性機能が優れていると報告されている¹¹⁾。日本人を対象とした成績でも、治療後12ヶ月で、小線源療法が両側神経温存前立腺全摘術よりも優れていると報告されている¹²⁾。本検討でも、性機能を重視する患者は小線源療法を選択している傾向がみられた。

本検討における内分泌療法は、低リスクには術前

の前立腺の縮小(40cc以下)を目的とした場合のみ、中間リスクには術前3-6か月、高リスクには術前及び術後も含めて2年を目安にしている。内分泌療法では、LH-RHアゴニストまたはアンタゴニストを用いる。有害事象としては、ホットフラッシュや骨塩量低下、性機能障害、女性化乳房、糖・脂質代謝異常などが問題になる。ホットフラッシュや骨塩量低下に伴う骨折はQOLに大きな影響を与える。さらに、長期の内分泌療法において最も注意しないといけないものに心血管合併症がある。内分泌療法の適応は、あくまでも患者のリスクとベネフィットを考量して決定されるべきで、当院の検討では、期間限定の内分泌療法のためか、重篤な有害事象を認めていない。

おわりに、限局性早期前立腺癌は増加傾向にあり、リスク分類を加味した個別化治療戦略が求められている。当院における小線源治療は、PSA非再発生存率も他の報告と比較しても遜色なく、重篤な有害事象もなかった。今後は、長期の安定した成績が課題である。

参考文献

- 1) D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, et al. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *Jama* 1998;280:969-974.
- 2) Boorjian SA, Karnes RJ, Rangel LJ, Bergstralh EJ, Blute ML. Mayo Clinic validation of the D'Amico risk group classification for predicting survival following radical prostatectomy. *The Journal of urology* 2008;179:1354-1360; discussion 1360-1351.
- 3) Potosky AL, Davis WW, Hoffman RM, et al. Five-year outcomes after prostatectomy or radiotherapy for prostate cancer: the prostate cancer outcomes study. *J Natl Cancer Inst* 2004;96:1358-1367.
- 4) Horwitz EM, Thames HD, Kuban DA, et al. Definitions of biochemical failure that best predict clinical failure in patients with prostate cancer treated with external beam radiation alone: A multi-institutional pooled analysis. *J Urology* 2005;173:797-802.
- 5) Saito S, Ito K, Yorozu A, et al. Nationwide Japanese Prostate Cancer Outcome Study of Permanent Iodine-125 Seed Implantation (J-POPS). *International journal of clinical oncology* 2015;20:375-385.
- 6) Helmick R, Tarver R, Chan R, Caldwell S. Evaluation of post-plan dosimetry using TRUS and CT after transperineal prostate seed implant. *Med Dosim* 2002;27:289-293.
- 7) Katayama N, Yorozu A, Maruo S, et al. Predictive factors of rectal toxicity after permanent iodine-125 seed implantation: Prospective cohort study in 2339 patients. *Brachytherapy* 2016;15:736-745.
- 8) Wei JT, Dunn RL, Litwin MS, Sandler HM, Sanda MG. Development and validation of the expanded prostate cancer index composite (EPIC) for comprehensive assessment of health-related quality of life in men with prostate cancer. *Urology* 2000;56:899-905.
- 9) Kakehi Y, Takegami M, Suzukamo Y, et al. Health related quality of life in Japanese men with localized prostate cancer treated with current multiple modalities assessed by a newly developed Japanese version of the Expanded Prostate Cancer Index Composite. *The Journal of urology* 2007;177:1856-1861.
- 10) Miller DC, Sanda MG, Dunn RL, et al. Long-term outcomes among localized prostate cancer survivors: health-related quality-of-life changes after radical prostatectomy, external radiation, and brachytherapy. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2005;23:2772-2780.
- 11) Malcolm JB, Fabrizio MD, Barone BB, et al. Quality of life after open or robotic prostatectomy, cryoablation or brachytherapy for localized prostate cancer. *The Journal of urology* 2010;183:1822-1828.
- 12) Namiki S, Satoh T, Baba S, et al. Quality of life after brachytherapy or radical prostatectomy for localized prostate cancer: a prospective longitudinal study. *Urology* 2006;68:1230-1236.

