

令和 5 年 5 月 23 日現在

機関番号：32409

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2018～2022

課題番号：18K07642

研究課題名（和文）高リスク前立腺癌に対する手術療法と高線量率組織内照射に関する前向き研究

研究課題名（英文）A prospective observational study of comparison between radical prostatectomy and radiation therapy for high risk prostate cancer

研究代表者

小山 政史（Oyama, Masafumi）

埼玉医科大学・医学部・教授

研究者番号：70276351

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：われわれの施設では高リスク前立腺癌に対してこれまで、根治的前立腺全摘術および拡大リンパ節郭清術、術前ADT、放射線外照射、および高線量率組織内放射線照射によるトリモダリティ治療、および術前ADTおよび強度変調放射線治療による併用療法の3つの方法を適応してきた（現在は異なる）。本研究ではこれらの3つの治療について、後ろ向き研究（成果1）と前向き研究（成果2）を行った。後ろ向き研究では、これらの3つの治療における5年および7年全生存率に差は認められなかったことなどを報告した。前向き研究においては、目標とする症例の組み入れが行えなかったが、現在可能な範囲で解析を進めている。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究により、高リスク前立腺癌あるいは超高リスク前立腺癌に対するネオアジュバントアンドロゲン除去療法+高線量率小線源治療+放射線外照射治療を併用の有用性が示された。今後、超高リスク前立腺癌に対するあらたな治療法の検討が必要であることが再認識できたという点で、本研究の社会的意義は高い。

研究成果の概要（英文）：At our institution, we have been treating high-risk prostate cancer with (1) radical prostatectomy and extended lymph node dissection, (2) trimodality therapy with preoperative ADT, external-beam radiation, and high-dose-rate tissue irradiation, and (3) combination therapy with preoperative ADT and intensity-modulated radiotherapy (currently different). (currently different). In this study, we conducted a retrospective study (Outcome 1) and a prospective study (Outcome 2) of these three treatments. The retrospective study reported no difference in 5-year and 7-year overall survival rates for these three treatments. The prospective study did not include the target number of patients, but is currently being analyzed to the extent possible.

研究分野：前立腺癌

キーワード：前立腺癌

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

前立腺癌は、限局癌であれば外科手術や放射線治療により根治可能であるが、前立腺を超えて進展する局所進行癌や転移癌では根治が困難となる。近年は血清前立腺特異抗原 (PSA) の測定によるスクリーニングが検診等で行われるようになり、多くの前立腺癌患者が限局癌の段階で診断されるようになった。しかし、根治が困難と判断された患者には、男性ホルモン遮断療法 (androgen deprivation therapy, ADT) が行われるが、多くの症例は ADT が無効な去勢抵抗性前立腺癌に進展し癌死に至る。したがって、前立腺癌死を防ぐためには前立腺癌を可及的に早期の段階で検出し、その根治を目指すことが重要となる。

当院における前立腺癌診断の流れは以下のとおりである。PSA 高値の患者には最初に前立腺の核磁気共鳴画像検査 (MRI)を行い、前立腺癌を疑わせる病変の有無および臨床病期を確定する。前立腺癌を疑わせる病変がある場合には前立腺生検 (ランダム生検あるいは MRI/US fusion prostate biopsy) を行い、病理組織化学的に前立腺癌の確定診断を行う。前立腺癌が検出された場合には、コンピューター断層撮影 (CT) および骨シンチグラフィにより、リンパ節転移の有無および遠隔転移の有無を確認する。限局癌あるいは根治が見込める局所進行癌の患者には、根治的治療を検討する。

臨床的に明らかな転移の無い患者では低リスク、中リスクあるいは高リスクの 3 つに分類する (National Comprehensive Cancer Network [NCCN] 分類)。低リスクは、治療前の PSA が 10 ng/mL より低い、臨床的病期 (T-病期) が T2a 以下 (前立腺片側の 2 分の 1 以下)、および生検病理のグリソンスコア (腫瘍細胞の浸潤パターンや構造異型により前立腺癌の形態をパターン 1-5 の 5 段階に階層化し、最も優位なパターンとそれより劣勢なパターンを合計した値) が 6 以下の場合である。中リスクは、治療前 PSA が 10 ng/mL 以上 20 ng/mL 以下、臨床的病期が T2b (前立腺片側の 2 分の 1 をこえ広がるが両側には及ばない) - T2c (両葉への進展)、あるいはグリソンスコアが 7 のいずれかの場合である。高リスク (超高リスクを含む) は、治療前 PSA が 20 ng/mL より高い、臨床的病期が T3a (前立腺両側に進展) 以上、あるいはグリソンスコアが 8 以上の場合である。当院では、特に高リスク前立腺癌の根治に注力しており、この方法として、根治的前立腺全摘術および拡大リンパ節郭清術、術前 ADT、放射線外照射、および高線量率組織内放射線照射によるトリモダリティー治療 (トリモダリティー治療)、および術前 ADT および強度変調放射線治療 (intensity modulated radiation therapy) による併用療法 (nADT+IMRT) の 3 つの方法を適応してきた (現在は異なる)。前述のリスク分類における高リスク群については、放射線単独療法よりも ADT を併用した放射線療法が有意に生存率の改善をもたらすことが複数のランダム化比較試験やメタアナリシスで示されている。近年では、放射線治療と同様に手術療法においても、術前 ADT により再発率のみならず生存率が改善すると報告されている。

2. 研究の目的

本研究は、高リスク前立腺癌患者を対象に、上記の 3 つの治療法に関する前向きのプロトコルを作成し、病理診断、治療効果、合併症の評価 (国際前立腺症状スコア IPSS)、術後の生活の質 (EuroQol 5 Dimension; EQ-5D および FACT-P)、および勃起機能 (国際勃起機能スコア; IIEF5) の評価を前向きに行って、それぞれの治療の特性を明らかにすることで、最適な治療法を患者に提供できる体制構築を目的とした。

3. 研究の方法

A) デザイン

前立腺癌が疑われる症例を対象とする。MRI 検査を行い前立腺癌が疑われる場合には、全身麻酔あるいは腰椎麻酔下 (患者希望により選択) にて従来からのランダム前立腺生検を行う。必要な症例 (MRI 画像を見て採取し難い場合) には従来法ではなく、最新の MRI/US fusion prostate biopsy system (高感度 MRI と高分解能 US による標的生検) を用いたテンプレート生検を施行して、MRI 診断と病理診断との整合性を確認する。その際、整合性が確認できない症例を分子生物学的に検討できるように、MRI 上の病変部位の 2 か所から追加生検を行い、これらから凍結ブロックを作成する。研究用血液は、当院にて血液から DNA と RNA 抽出を行い、アンドロゲン受容体遺伝子のスプライシングバリエーション 7 型 (AR-V7) などの検出などを行う。なお、この検討からは胚細胞遺伝子変異の解析は行わない。以上の結果を可能な限り初診後 28 日以内に確認し、転移のない高リスク前立腺癌を以後の研究対象とし、根治的前立腺全摘術および拡大リンパ節

郭清術 (15 例)、放射線外照射および高線量率組織内放射線照射 (15 例)、IMRT (15 例) のいずれを行うか、患者の希望により決定する。では、手術までの待機時間が長いなどの理由で必要があれば ADT を行う。その場合には ADT の期間は半年とする。 - の治療においては、術前 ADT (リュープロレリン酢酸塩、ゴセレリン酢酸塩、あるいはデガレリクス酢酸塩) を開始する。ADT 開始後約 170 日から 180 日の間を目安に放射線治療が終了する。において根治的前立腺全摘術および拡大リンパ節郭清術を行った後、前立腺組織のうち病理診断に不要となる部位から 3 - 4 mm 厚の前立腺横断面の凍結ブロックを作成する。生検および前立腺全摘後に作製された凍結ブロックは、分担研究機関である慶應義塾大学医学部泌尿器科学教室・医化学教室に送付し、特殊なステロイドイメージング解析、メタボローム解析、表面増強ラマンイメージングによるがん病巣抽出解析などを行う。 - の治療後は、血液・尿検査、身体所見、前立腺と骨盤内リンパ節の腫瘍評価 (非造影 MRI) および質問票の評価を必要に応じて定期的に行う。再発病変が検出される場合には組織生検を行う。 と の放射線治療後は 2 年間 ADT を継続する。

B) 調査項目

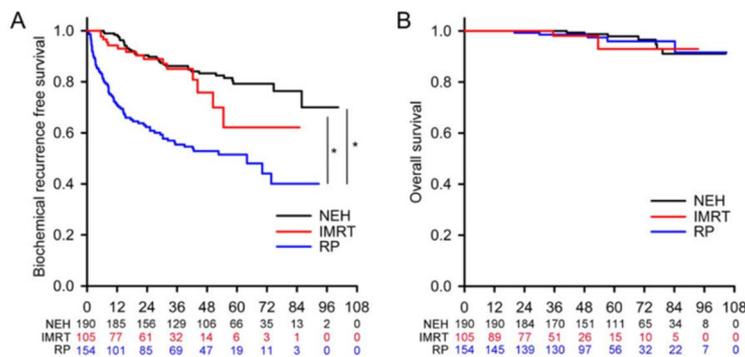
患者背景：生年月日、身長・体重、血圧、脈拍、血算、血清クレアチニン、血清尿素窒素、総ビリルビン、アスパラギン・アミノトランスフェラーゼ (AST)、アラニン・アミノトランスフェラーゼ (ALT)、アルカリフォスファターゼ、LDH、ナトリウム、カリウム、クロール、カルシウム、アルブミン、C 反応性蛋白質 (CRP)、PSA、テストステロン、尿検査、生検病理グリソンスコア、前立腺体積、手術検体グリソンスコア、MRI による腫瘍評価、CT、骨シンチグラフィ、EQ-5D および FACT-P による QOL 評価、IPSS による排尿状態の評価、IIEF5 による勃起機能評価

4. 研究成果

成果 1 (後ろ向き研究)

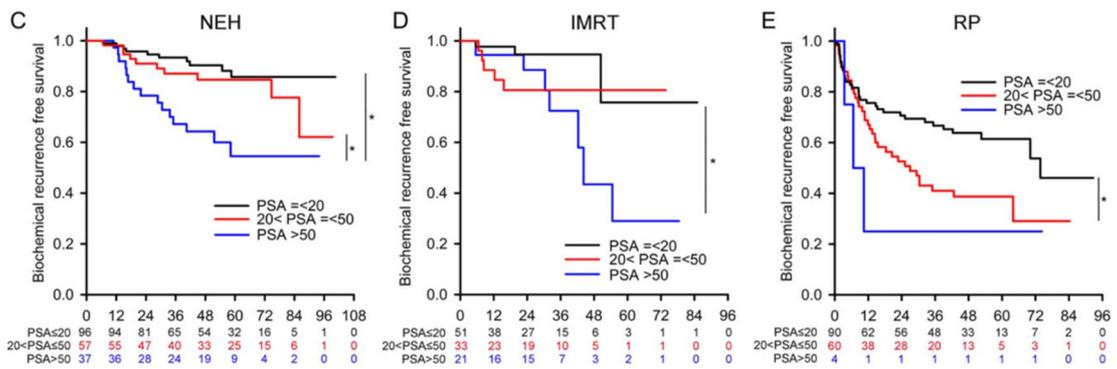
2007 年 4 月より 2012 年 12 月までの間に、NCCN ガイドラインに基づき、高リスク (超高リスク含む) 限局性 PCa と診断された患者を対象とした (PSA 値 0.20 ng/ml、生検 GS 0.8 および/または cT3a 以上)。患者は、ネオアジュバント ADT 後に 3D-CRT と高線量率小線源治療 (HDR-BT) の併用療法を受けた患者 (NEH 群、n=192) 根治的前立腺全摘除術を施行した患者群 (RP 群、n=167) または IMRT 治療を受けた群 (IMRT 群、n=109) の 3 群に分けられた。治療は基本的に患者の好みで決定されたが、前立腺肥大症の患者は (前立腺体積が 50mL 以上) あるいは重度の排尿症状を持つ患者は HDR-BT の適応外とした。

RP の 5 年 biochemical recurrence free survival (PSA 再発のない survival) は 51.5% で、NEH (79.2%、 $P < 0.5\%$) や IMRT (6.0%、 $P < 0.001$) より低かった (下図 A)。なお、PSA 再発の定義は手術 (RP) と放射線治療 (NEH と IMRT) で異なる。NEH 群、IMRT 群、RP 群の 5 年および 7 年 OS は、それぞれ 97.9/91.1, 92.9/92.9, 95.9/95.9% と同程度だった (下図 B)。3 つの治療法で治療した患者の cT ステージ、生検 GS、bRFS に有意差はなかった。



NEH 治療を受けた患者 (図 1C) において、高 iPSA 群 (PSA > 50 ng/ml) の 5y-bRFS 率は、低 iPSA 群 (PSA ≤ 20 ng/ml; 85.7%, n = 96, $P < 0.001$) および中 iPSA 群 (20 ng/ml < PSA ≤ 50 ng/ml; 84.7%, n = 57, $P = 0.012$) に比べ、有意 (54.7%, n = 37) に低値であった。中 iPSA 群の bRFS は、低 iPSA 群と同様であった ($P = 0.314$)。IMRT で治療した患者 (図 D) の 5y-bRFS 率は、低 iPSA 群 (n=51) で 75.7%、中 iPSA 群 (n=33) で 80.6%、高 iPSA 群 (n=21) で 29.0% であった。bRFS は、低 iPSA 群と高 iPSA 群の間でのみ有意差を認めた ($P = 0.022$)。

RP 治療を受けた患者 (図 E) では、カーブは層別化されているようであった：低 iPSA 群 (n = 90) で 61.4%、中 iPSA 群 (n = 60) で 38.7%、高 iPSA 群 (n = 4) で 25.0%。



多変量解析では、年齢が若いこと、PSAが高いことがNEH群における独立したPSA再発のリスク因子であった一方、PSAが高いことがRP群における独立したPSA再発リスクであった。

成果 2 (前向き研究)

目標症例の達成は行えなかったが、最近、前立腺全摘除術がロボット支援手術に変わったこと、施設の問題により小線源治療を行わなくなったこと、IMRTに使用する機器が高性能のものに変わったことなど、治療にかかわる変化が大きく、組み入れを終了した。現在、限られた症例数ではあるが、これらの症例から得られたデータをもとに解析方法を再検討しているところである。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Shirotake Suguru, Umezawa Yuta, Okabe Takashi, Kaneko Go, Kanao Kent, Nishimoto Koshiro, Oyama Masafumi	4. 巻 9
2. 論文標題 A case of castration-resistant prostate cancer with liver metastases achieved a complete response by docetaxel chemotherapy	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Translational Andrology and Urology	6. 最初と最後の頁 819 ~ 823
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21037/tau.2020.01.20	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yamane Tomohiko, Fukushima Kenji, Shirotake Suguru, Nishimoto Koshiro, Okabe Takashi, Oyama Masafumi, Seto Akira, Kuji Ichiei	4. 巻 35
2. 論文標題 Test-retest repeatability of quantitative bone SPECT/CT	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Annals of Nuclear Medicine	6. 最初と最後の頁 338 ~ 346
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12149-020-01568-2	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Shirotake Suguru, Makino Soichi, Suzuki Kenjiro, Araki Ryuichiro, Kosaka Takeo, Nishimoto Koshiro, Oyama Masafumi, Kato Shingo	4. 巻 49
2. 論文標題 Clinical outcome of high dose rate brachytherapy with external beam radiotherapy for high-risk prostate cancer: a single institutional retrospective study	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Japanese Journal of Clinical Oncology	6. 最初と最後の頁 87 ~ 91
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/jjco/hyy174	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計4件（うち招待講演 0件/うち国際学会 2件）

1. 発表者名 金子剛, 近藤秀幸, 岡部尚志, 城武卓, 西本紘嗣郎, 小山政史
2. 発表標題 当院における去勢抵抗性前立腺癌骨転移症例に対するRadium 223の使用経験
3. 学会等名 第107回日本泌尿器科学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 梅澤佑太, 城武卓, 岡部尚志, 金子剛, 西本紘嗣郎, 小山政史
2. 発表標題 ドセタキセル療法によって肝転移の臨床的完全奏効が得られた去勢抵抗性前立腺癌の一例
3. 学会等名 第107回日本泌尿器科学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Go Kaneko, Koshiro Nishimoto, Suguru Shirotake, Hideyuki Kondo, Takashi Okabe, Yukio Kageyama, Tetsuo Monma, Masafumi Oyama
2. 発表標題 Therapeutic outcomes of the LH-RH antagonist for metastatic prostate cancer: Multi-institution Prospective Study
3. 学会等名 16th Urological Association of Asia 2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Takashi Okabe, Hideyuki Kondo, Soichi Makino, Suguru Shirotake, Koshiro Nishimoto, Shingo Kato, Masafumi Oyama
2. 発表標題 Clinical outcome of high dose rate brachytherapy and radical prostatectomy focused on local cancer control for high risk prostate cancer
3. 学会等名 16th Urological Association of Asia Congress (国際学会)
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分担 者	西本 紘嗣郎 (Nishimoto Koshiro) (00365363)	埼玉医科大学・医学部・准教授 (32409)	

6. 研究組織（つづき）

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	城武 卓 (Shirotake Suguru) (10528805)	埼玉医科大学・医学部・准教授 (32409)	
研究分担者	加藤 真吾 (Kato Shingo) (00370875)	埼玉医科大学・医学部・教授 (32409)	
研究分担者	荒木 隆一郎 (Araki Ryuichiro) (00168006)	埼玉医科大学・医学部・講師 (32409)	
研究分担者	小坂 威雄 (Kosaka Takeo) (30445407)	慶應義塾大学・医学部（信濃町）・講師 (32612)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関