

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 5 月 19 日現在

機関番号：13301

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2012～2015

課題番号：24791284

研究課題名(和文) 前立腺癌に対する小線源治療併用強度変調放射線治療における適切な臓器線量制約の確立

研究課題名(英文) Establishment of the appropriate dose constraints of the critical organs in the combination of brachytherapy and intensity-modulated radiation therapy for prostate cancer

研究代表者

熊野 智康 (Kumano, Tomoyasu)

金沢大学・大学病院・講師

研究者番号：20377386

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 1,100,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、中高リスク前立腺癌に対する小線源治療・強度変調放射線治療(IMRT)併用療法における適切な臓器線量制約を明らかにすることを目的として、同治療を施行した症例について各臓器の照射線量と有害事象出現について検討した。小線源治療およびIMRTの各々において、尿道・直腸・膀胱・小腸といった危険臓器の評価指標が一定の基準以内であれば、急性及び晩期の有害事象発現頻度は低く、重篤な障害を生じることなく安全に治療可能であることを示した。

研究成果の概要(英文)：The purpose of the study was to clarify the appropriate dose constraints of the critical organs in the combination of brachytherapy and intensity-modulated radiation therapy for intermediate/high risk prostate cancer. We examined the dose of each critical organ in the treatment planning of both treatment and the frequency of the adverse events. We showed that this combination therapy was safe without serious adverse event if satisfying the proposed dose constraints for the critical organ (urethra, rectum, bladder and bowel) in each of brachytherapy and IMRT.

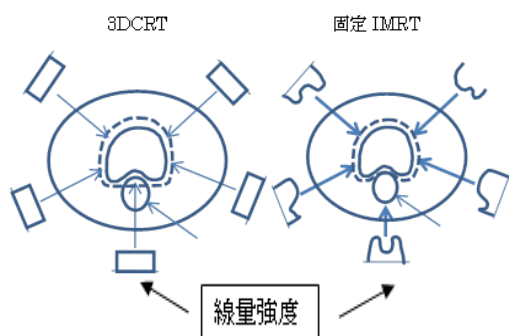
研究分野：放射線治療

キーワード：放射線治療 小線源治療 強度変調放射線治療 前立腺癌

1. 研究開始当初の背景

一般に前立腺癌は進行期分類・血中 PSA 値・病理組織でのグリソンスコアの 3 因子により、低・中・高リスクに分類され、それに応じて治療方法の選択が行われる。低リスク前立腺癌に対しては手術単独・外部照射単独・(高線量率・低線量率)小線源治療単独のいずれにおいても良好な治療成績が示されている。一方、中高リスク前立腺癌では従来の単独治療では満足すべき治療成績が得られないことが報告されており、外部照射と小線源治療の併用療法の有用性が期待されている。

前立腺癌に対する外部照射単独治療においては、従来の 3 次元原体照射 (3 Dimensional Conformal Radiotherapy; 3DCRT) と呼ばれる治療法から強度変調放射線治療 (Intensity Modulated Radiotherapy; IMRT) が中心へと変わりつつある。IMRT は治療の標的 (前立腺など) のごく近傍に保護すべき重要臓器 (直腸や膀胱など) が存在する場合に、各門の照射で線量強度を変調させることで、標的へ十分な線量を照射しつつ重要臓器への線量を軽減させることを可能とする治療技術である (下図参照)。



一方、小線源治療と併用する場合の外部照射に関しては、これまで多くの施設で 3DCRT にて行われてきたが、小線源治療単独の場合と比べ有害事象発生頻度の高さが問題とされている。そのため、小線源治療と併用する場合の外部照射においても IMRT による有害事象軽減が期待されている。

一般に IMRT では 3DCRT と比べて治療計画が複雑化するため、標的や重要臓器への線量制約を詳細に行う必要が生じる。IMRT 単独治療に関しては、直腸や膀胱・尿道といった臓器線量評価と有害事象出現の関連性について研究が進んでおり、治療計画を立てる際の適切な臓器線量基準がある程度確立されている。しかし、小線源治療併用 IMRT における適切な重要臓器線量の制約に関しては十分確立されていない。

近年、画像誘導放射線治療 (Image Guided Radiotherapy; IGRT) として治療寝台上で位置合わせ用の CT 撮像が可能な治療装置が臨床応用されており、治療直前に毎回 CT 撮像を行うことで照射部位の高い位置精度を担

保することができる。現在、我々の施設でも IGRT の施行が可能であり、その高い位置精度を確認している。従来の IGRT を使用しない方法で行う IMRT では位置精度が十分とは言えず、治療計画上の臓器線量が実際の治療において高精度に再現されている保証が乏しく、その臓器線量評価と有害事象の関連性に関しても実施施設での治療に限定された範囲でのみあてはまる側面があった。

小線源治療と IMRT の併用療法の有用性を正確に評価する際には、治療計画における重要臓器線量の適切な制約を明らかにすることが必要となるが、その際には高い位置精度の担保された IMRT で行われた治療による臓器線量評価に基づく普遍性の高い検討が必須である。当施設では高線量率小線源治療と IMRT の併用療法を多数実施してきていることに加え、IGRT を用いた極めて位置精度の高い IMRT が施行可能であり、本併用療法における普遍性の高い臓器線量制約の確立を目指すこととした。

2. 研究の目的

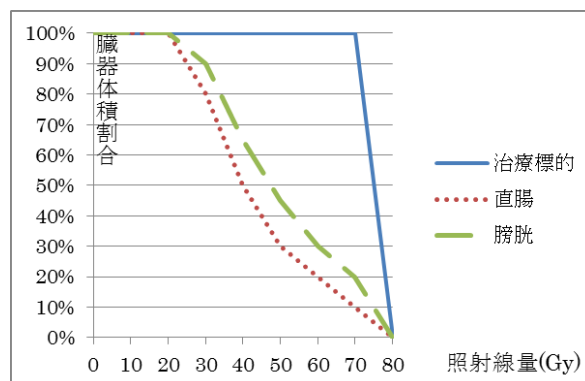
本研究は、IGRT を用いた小線源治療・IMRT 併用療法における各臓器の照射線量と有害事象出現の関連性を評価し、小線源治療併用時の IMRT における適切な線量制約を明らかにすることを目的としている。

3. 研究の方法

高線量率小線源治療および IMRT において、治療計画での線量体積ヒストグラム (下図参照) を用いて各臓器線量の評価を行うとともに、治療期間中および治療後の経過観察において CTCAE ver4.0 に基づき急性および晩期有害事象の評価を行った。その際、中リスク群と高リスク群で施行した下記の治療法ごとに評価を行った。

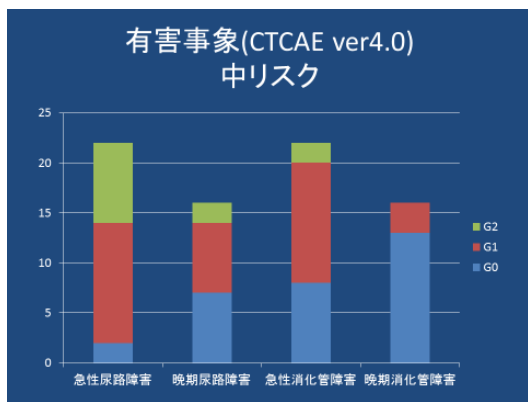
- (1) 中リスク：前立腺高線量率小線源治療と局所への IMRT
- (2) 高リスク：高線量率小線源治療と全骨盤領域を含む IMRT

「線量体積ヒストグラム」

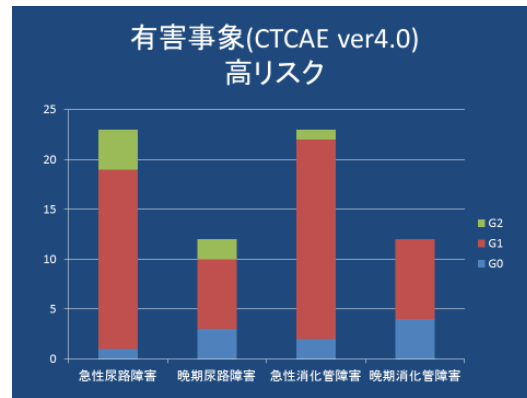


#### 4. 研究成果

(1) 中リスク前立腺癌の 22 例を対象とし、前立腺高線量率小線源治療 9.5Gy×2 回施行後、前立腺・近位精嚢に 2Gy×20 回 (D90 処方) の IMRT 施行。ホルモン療法は放射線治療前に全例施行、経過観察期間は 2~23 か月 (中央値 15 か月)。線量評価の結果は、小線源治療で尿道 V125%<1cc・直腸 V75%<1cc、IMRT で直腸 V40Gy<10%・膀胱 V40Gy<30% (2 例除く) の制約を満たし、全例で予定の治療を完遂した。grade2 の急性尿路障害・消化管障害をそれぞれ 8 例・2 例、に認めた。12 か月以上経過観察可能であった 16 例のうち、grade2 の晚期尿路障害を 2 例で認めた。Grade3 以上の急性および晚期の有害事象は認めず。上述の臓器線量制約を満たす治療を行うことで安全に施行できると考えられた。



(2) 高リスク前立腺癌の 23 例を対象とし、前立腺高線量率小線源治療 9.5Gy×2 回/1 日施行後、骨盤リンパ節領域を含め 2Gy×23 回 (Dmean 処方) の IMRT 施行。ホルモン療法は放射線治療前に全例施行、放射線治療終了後は 13 例で施行。経過観察期間は 1~25 か月 (中央値 12 か月)。線量評価の結果は、小線源治療で尿道 V125%<1cc・直腸 V75%<1cc、IMRT で V45Gy<10% (2 例除く)・膀胱 V45Gy<50% (2 例除く)・PTV を除く腸管腔 V40Gy<35% (2 例除く) の制約を満たした。1 例で急性尿路症状により外部照射を 40Gy にて終了、その他は全例で予定の治療を完遂した。grade2 の急性尿路障害・消化管障害をそれぞれ 4 例・1 例に認めた。12 か月以上経過観察可能であった 12 例のうち、grade2 の晚期尿路障害を 2 例で認めた。Grade3 以上の急性および晚期の有害事象は認めず。上述の臓器線量制約を満たす治療を行うことで、前立腺癌に対する骨盤リンパ節領域を含めた IMRT も比較的 safely に施行可能で、特に従来の治療法で問題となることが多い消化管障害の軽減に有用と考えられた。



以上から、中高リスク前立腺癌に対する小線源治療併用時の IMRT に関して、短期的な評価に基づいた適切な線量制約が明らかとなった。この成果は小線源治療・IMRT 併用療法の安全な実施につながり、中高リスク前立腺癌に対して有効性が示されている小線源治療・IMRT 併用療法の更なる普及に結びつくことが期待される。ただし、前立腺癌の治療効果や安全性の十分な評価には更なる長期的な経過観察が求められ、今後も研究の継続が必要である。

#### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[学会発表] (計 7 件)

- ① 水畑美優 熊野智康 前立腺癌に対する全骨盤 IMRT の治療経験 日本医学放射線学会第 159 回中部地方会 2016 年 1 月 30 日 名古屋市立大学 (愛知県・名古屋市)
- ② 熊野智康 前立腺組織内照射を円滑に進めるために 第 103 回日本泌尿器科学会総会 教育シンポジウム (招待講演) 2015 年 4 月 19 日 ANA クラウンプラザホテル金沢 (石川県・金沢市)
- ③ 熊野智康 当院における前立腺癌に対する高線量率組織内照射併用 IMRT の経験 日本医学放射線学会第 157 回中部地方会 2015 年 2 月 1 日 名古屋大学医学部鶴友会館 (愛知県・名古屋市)
- ④ 熊野智康 前立腺癌に対する骨盤リンパ節領域への強度変調放射線治療 (IMRT) の初期経験 日本放射線腫瘍学会第 27 回学術大会 2014 年 12 月 11 日 パシフィコ横浜 (神奈川県・横浜市)
- ⑤ 熊野智康 中高リスク前立腺癌に対する IMRT 併用高線量率組織内照射の治療経験 日本放射線腫瘍学会小線源治療部会第 16 回学術大会 2014 年 5 月 31 日 幕張メッセ国際会議場 (千葉県・千葉市)
- ⑥ 熊野智康 高リスク前立腺癌に対する IMRT 併用高線量率組織内照射の初期経

験 日本放射線腫瘍学会題 26 回学術  
大会 2013 年 10 月 19 日 リンクステ  
ーションホール青森 (青森県・青森市)  
⑦ 熊野智康 前立腺癌に対する強度変調  
放射線治療 (IMRT) 併用高線量率組織内  
照射の初期経験 日本放射線腫瘍学会  
小線源治療部会 第 15 回学術大会  
2013 年 5 月 17 日 九州大学医学部百  
年講堂 (福岡県・福岡市)

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

熊野 智康 (KUMANO, Tomoyasu)  
金沢大学・大学病院・講師  
研究者番号 : 20377386

### (2) 研究分担者

なし

### (3) 連携研究者

なし

### (4) 研究協力者

高仲 強 (TAKANAKA, Tsuyoshi)  
高松 繁之 (TAKAMATSU, Shigeyuki)  
水野 英一 (MIZUNO, Ei-ichi)  
柴田 哲志 (SHIBATA, Satoshi)  
藤田 真司 (FUJITA, Shinji)  
水畑 美優 (MIZUHATA, Miyu)  
並木 幹夫 (NAMIKI, Mikio)  
溝上 敦 (MIZOKAMI, Atsushi)  
小中 弘之 (KONAKA, Hiroyuki)  
北川 育秀 (KITAGAWA, Yasuhide)  
倉田 雄一 (KURATA, Yu-ichi)  
上田 伸一 (UEDA, Shin-ichi)