

令和元年6月6日現在

機関番号：14401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K10391

研究課題名(和文) 前立腺癌に対する超寡分割定位照射の確立に関する研究

研究課題名(英文) Phase I-II study of stereotactic radiotherapy for low-intermediate risk localized prostate cancer

研究代表者

鈴木 修 (Suzuki, Osamu)

大阪大学・医学系研究科・寄附講座准教授

研究者番号：30644778

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：低-中リスク前立腺癌に対する放射線治療法の一つとして、欧米で先行開発されていた定位照射について、ロボット追尾機能を備えた放射線治療装置を用いて、日本人患者を対象として安全性及び有効性を確認する第I/II相臨床研究を主体として行った。ガイドラインで推奨される35Gy/5分割の線量から、段階的に37.5Gy、40Gyへ総線量を増加し、各線量群で25名ずつの集積を行って、治療後2年の時点でのCTCTAEVer4.0に基づいたGrade2以上の有害事象発生割合を求めた。2020年2月以降の最終解析・報告予定であるが、これまでのところ放射線治療に関連するGrade3以上の有害事象は認められていない。

研究成果の学術的意義や社会的意義

前立腺に対する放射線治療では、39回・約8週間の治療期間を要することが標準治療とされており、外来で可能な治療ではあるが、長期の治療期間は患者の負担となると考えられた。前立腺癌に対する放射線治療では一回線量を増加して、治療回数を減じた寡分割照射が生物学的に有効であるとされ、近年の治療装置の精度向上に伴い、前立腺に集中的に照射することが可能となってきた。これらを背景に5回の照射で治療を完了する定位照射が開発された。今回日本人において本治療法が安全に施行可能であることを確認できた。また線量増加による障害発生の詳細は、今後の治療開発の指標となる有用性を持つと考えられた。

研究成果の概要(英文)：We launched phase I-II study for low-intermediate risk prostate cancer of stereotactic radiotherapy using CyberKnife to examine the recommended treatment dose (phase I) and the treatment feasibility (phase II). The primary endpoints of the study is ratio of 2-year late adverse events  $\geq$  Grade2. And the secondary endpoints are 2-year biochemical control rate and QOL questionnaire analysis. The dose level tested was three levels which starts from 7Gy x 5 fractions and increase 0.5Gy/fr up to 8Gy x 5 fractions delivered on consecutive days. Each dose levels contain 25 patients each. From Jun / 2014 to Feb / 2018, 75 patients were registered. The primary endpoints of late toxicity rate at 2-year has been obtained in the 1st and 2nd dose groups. As for GU symptoms, G2 was observed in 8% and 44% of the patients in the 1st and 2nd dose groups respectively. The high incidence in the 2nd group is considered to be related to treatment dose.

研究分野：高精度放射線治療

キーワード：前立腺癌 定位放射線治療 追尾照射 有害事象 線量増加 寡分割照射

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

前立腺癌は近年増加傾向にあり、治療は進行度や患者背景により手術療法、放射線治療、ホルモン療法、PSA (prostate-specific antigen) 監視療法のいずれかの選択肢がとられる。この内、根治的治療とみなされるものは手術療法と放射線治療であり、両者の治療成績は同等とするのが一般的である。放射線治療は、体外から X 線ビームを照射する外部照射と、体内、主には前立腺内に放射性同位元素を永久的あるいは一時的に挿入する小線源治療とに大別される。それらの放射線治療法の間にも明らかに大きな治療成績の差は認められていない。

現在、前立腺に対する外部照射の標準治療法は強度変調放射線治療 (intensity modulated radiation therapy: IMRT) であるが、通常 1 日 1 回 2 Gy 照射され、総線量 74 ~ 78 Gy (37 ~ 39 回) とされることが多く、週 5 回照射にて約 8 週間の治療期間が必要となっている。この治療期間中の患者の通院負担や、医療機関の設備・人的負荷は大きい。短期間で同等の治療成績をもたらす放射線治療法の開発が望まれている。

近年、放射線物理学やコンピュータテクノロジーの発展により、放射線治療装置の高度化とそれに伴う放射線治療の高精度化が著しい。高精度放射線治療の 1 つの形が定位照射 (学術用語ではないが俗に「ピンポイント照射」とも言われる) である。

今回、ロボットアームを有する定位照射装置と、間歇的透視装置および赤外線追尾モニターをコンピュータテクノロジーにより統合的に制御することで、追尾型の定位照射が可能となった。これにより、1 回の照射線量を 2 Gy から 7 ~ 8 Gy に増加させ、全体の照射回数および全治療期間を劇的に短縮できる可能性がある。既に海外からは先行報告があるが、我が国における報告はほとんど皆無であるため、前向き臨床試験が必要と判断した。

### 2. 研究の目的

低・中リスク前立腺癌に対して、追尾機構を備えたロボット定位照射装置を用いて、少分割・短期間の放射線治療を行い、その至適線量分割を決定するとともに、安全性と有効性を評価する。

### 3. 研究の方法

研究デザインは、前向き単群線量増加 (第 1 相) 試験および前向き単群安全性・有効性確認 (第 2 相) 試験である。低・中リスク前立腺癌を有する患者のうち、基準を満たし同意を得られた患者に対して、追尾機構を備えたロボット定位照射装置を用いて、少分割・短期間の放射線治療を行い、その至適線量分割を決定するとともに、安全性と有効性を評価する。第 1 段階の線量 (1 回 7 Gy、計 5 回、総線量 35 Gy) にて 25 例を治療し、問題がなければ第 2 段階の線量 (1 回 7.5 Gy、計 5 回、総線量 37.5 Gy) にてさらに 25 例を治療し、問題がなければ第 3 段階の線量 (1 回 8 Gy、計 5 回、総線量 40 Gy) にてさらに 25 例を治療する (計 75 例)。

治療方法の概要は、以下の通りである。

(対象) 生検にてグリソンスコア 7、かつ、PSA 20 ng/ml、かつ、MRI・CT・骨シンチをすべて施行した上で T1c-2cNOMO、かつ、ホルモン療法併用なしが 1 年以内の併用。

文書による同意取得

金属マーカ留置 (3 ~ 4 個)

尿道カテーテル挿入、治療計画 CT 撮影、治療計画

尿道カテーテル挿入、照射直前 CT 撮影 回目、照射 回目

尿道カテーテル挿入 (あるいは留置中) + 照射直前 CT 撮影 + 照射、のセットを計 回、連続 5 平日にて行う

後治療なし (ホルモン不可)、スケジュールに従い経過観察、評価 (CTCAE、EPIC)

治療計画では前立腺/精嚢基部周囲の 3mm (背側 1mm) を CTV とし、PTV マージン 2mm で PTV D95 に線量投与した。また正常組織の線量制約として、他施設からの報告を参考に以下のように規定した。

- 直腸 D2cc < 35Gy, D5cc < 30Gy, V50% < 40%
- 膀胱 D10cc < 35Gy, V50% < 35cc, V100% < 5cc
- 尿道 D10% < 50Gy, D30% < 45Gy
- 大腿骨頭 V40% < 5%

### 4. 研究成果

全例で予定の放射線治療を遅滞なく終了可能であった。

35Gy による治療群では CTCAE v4.0 による急性期障害として、尿路では G2 が 5 例、G1 15 例、腸管症状では G2 0 例、G1 9 例を認めた。2 年晩期有害事象は、尿路では G2 を 2 例、G1 を 6 例、腸管症状では G2 を 0 例、G1 を 1 例に認めた。G3 以上の障害を認めなかった。

37.5Gy 群では、急性期障害として、尿路では G2 が 7 例、G1 11 例、腸管症状では G2 2 例、G1 12

例であった。晩期有害事象は、尿路ではG2を10例、G1を6例、腸管症状ではG2を2例、G1を7例に認めた。G3以上の障害を認めなかった。40Gy群では、急性期障害として、尿路ではG3が1例、G2が3例、G118例、腸管症状ではG22例、G116例であった。急性期障害について、尿路症状については、各線量群で大きな違いは認められなかった。40Gy群で入院を要した症例が認められたが、排尿障害をきっかけとした併存疾患の増悪によるものであった。腸管症状については、37.5Gy、40Gy群でG1、G2の割合がほぼ同程度となり、35Gy群よりは高率であった。これらは線量増加の影響が考えられるが、37.5Gyと40Gyの間では線量依存性が認められない結果であった。PSA値は照射後速やかに低下を認める症例が多かった。臨床的再発を来した症例が一例認められた。

#### 5. 主な発表論文等

最終解析が2020年2月となるため、論文としては未報告。

〔雑誌論文〕(計 0 件)

〔学会発表〕(計 13 件)

1. 中村亮介、鈴木修、磯橋文明、瀬尾雄二、大谷啓祐、玉利慶介、隅田伊織、井ノ上信一、黒須圭太、小川和彦 低・中リスク前立腺癌に対するサイバーナイフを用いた体幹部定位照射 35 Gy/5 fr.の2年間の安全性及び治療効果、第32回高精度放射線外部照射部会学術大会、2019
2. Osamu Suzuki, Yasuo Yoshioka, Keita Kurosu, Keisuke Otani, Shinichi Inoue, Iori Sumida, Motohide Uemura, Norio Nonomura and Kazuhiko Ogawa. Phase I-II study of stereotactic radiotherapy for low-intermediate risk localized prostate cancer - A preliminary result. 2019 Radiosurgery Society Annual Scientific Meeting, 2019
3. 鈴木修、吉岡靖生、黒須圭太、大谷啓祐、玉利慶介、水野裕一、太田誠一、井ノ上信一、隅田伊織、植村元秀、野々村祝夫、小川和彦、サイバーナイフによる低・中リスク前立腺癌に対する定位照射、第31回高精度放射線外部照射部会学術大会、2018
4. 鈴木修、吉岡靖生、黒須圭太、大谷啓祐、井ノ上信一、隅田伊織、玉利慶介、瀬尾雄二、磯橋文明、植村元秀、野々村祝夫、小川和彦、低・中リスク前立腺癌に対する定位照射臨床試験 37.5 Gy / 5分割 2年の治療成績、日本放射線腫瘍学会第31回学術大会、2018
5. 鈴木修、定位照射・小線源治療による中・高リスク前立腺癌に対する線量増加の意義、第56回日本癌治療学会学術集会 シンポジウム5、2018
6. 鈴木修、吉岡靖生、黒須圭太、太田誠一、井ノ上信一、藤田和利、植村元秀、野々村祝夫、小川和彦、前立腺癌に対する定位放射線治療 短期成績、手技、計画法、サイバーナイフ研究会、2017
7. 鈴木修、吉岡靖生、黒須圭太、大谷啓祐、玉利慶介、水野裕一、太田誠一、井ノ上信一、大久保裕史、山口廣子、隅田伊織、藤田和利、植村元秀、野々村祝夫、小川和彦、サイバーナイフを用いた低・中リスク前立腺癌に対する定位照射 I / II 相臨床試験、第30回高精度放射線外部照射部会学術大会、2017
8. 鈴木修、吉岡靖生、黒須圭太、大谷啓祐、玉利慶介、水野裕一、太田誠一、井ノ上信一、大久保裕史、山口廣子、隅田伊織、藤田和利、植村元秀、野々村祝夫、小川和彦、前立腺癌に対する定位照射 35Gy/5分割 2年の治療成績、第55回日本癌治療学会学術集会、2017
9. 鈴木修、吉岡靖生、黒須圭太、大谷啓祐、玉利慶介、水野裕一、太田誠一、井ノ上信一、大久保裕史、山口廣子、隅田伊織、藤田和利、植村元秀、野々村祝夫、小川和彦、前立腺癌に対する定位照射 35Gy/5分割 2年の治療成績、第30回日本放射線腫瘍学会学術集会、2017
10. Osamu Suzuki, Yasuo Yoshioka, Hiroko Yamaguchi, Keisuke Tamari, Kazuhiko Ogawa, Hypofractionated Stereotactic Radiotherapy for Localized Prostate Cancer - A preliminary result, The 75th Annual Meeting of the Japan Radiological Society, 2016
11. 鈴木修、吉岡靖生、黒須圭太、太田誠一、井ノ上信一、藤田和利、植村元秀、野々村祝夫、小川和彦、前立腺癌に対する定位放射線治療、日本泌尿器腫瘍学会 第2回学術集会、2016
12. 鈴木修、吉岡靖生、水野裕一、太田誠一、井ノ上信一、大久保裕史、山口廣子、隅田伊織、藤田和利、河嶋厚成、永原啓、氏家剛、植村元秀、野々村祝夫、小川和彦、低・中リスク前立腺癌に対するロボット追尾定位照射を用いた少分割放射線治療 第I/II相臨床試験、第54回日本癌治療学会学術集会、2016
13. Osamu Suzuki, Yoshioka Yasuo, Kurosu Keita, Tamari Keisuke, Mizuno Hirokazu, Ota Seiichi, Inoue Shinichi, Sumida Iori, Uemura Motohide, Nonomura Norio, Ogawa Kazuhiko, Phase I/II study of extremely hypofractionated stereotactic radiotherapy for prostate cancer, 第29回日本放射線腫瘍学会学術集会、2016

〔図書〕(計 1 件)

1. 大西洋、唐沢久美子、唐沢克行 編、学研メディカル秀潤社、がん放射線療法 2017 改定第 7 版、2017 年、p509-513 「体幹部定位放射線療法（脊椎，前立腺その他）」

〔産業財産権〕

出願状況（計 0 件）

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
出願年：  
国内外の別：

取得状況（計 0 件）

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
取得年：  
国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

## 6. 研究組織

### (1) 研究分担者

研究分担者氏名：隅田 伊織

ローマ字氏名：Sumida Iori

所属研究機関名：大阪大学

部局名：医学系研究科

職名：助教

研究者番号（8 桁）：10425431

### (2) 研究協力者

研究協力者氏名：

ローマ字氏名：

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。