

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 1 日現在

機関番号：83901
研究種目：若手研究(B)
研究期間：2013～2014
課題番号：25871226
研究課題名(和文) 前立腺癌に対する画像誘導下強度変調放射線治療における危険臓器線量制約の確立

研究課題名(英文) Establishment of dose volume constraints of organs at risk in image-guided intensity-modulated radiation therapy for prostate cancer

研究代表者
富田 夏夫 (Tomita, Natsuo)

愛知県がんセンター(研究所)・疫学・予防部・研究員

研究者番号：60643781
交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 1,600,000円

研究成果の概要(和文)：安全で有効性の高い治療の実現を目的に、前立腺癌に対し画像誘導下強度変調放射線治療の普及が期待されている。前立腺癌の放射線治療において最大の問題は直腸障害である。今回の検討では画像誘導下強度変調放射線治療による直腸障害は7.4%認められた。直腸障害を認めた群と障害を認めなかった群間で直腸線量に有意差を認め、解析の結果、70G、60Gy照射される直腸体積を少なくともそれぞれ10%以下、18%以下にする必要性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：The availability of image-guided intensity-modulated radiation therapy is expected for prostate cancer. The late rectal toxicity is the most important problem in high-dose external beam radiation therapy for prostate cancer. Late rectal toxicity was 7.4% after image-guided intensity-modulated radiation therapy in this study. The result of this study indicates that the risk of late rectal toxicity correlates with the rectal volume exposed to high doses of image-guided intensity-modulated radiation therapy, and the percentage of the rectum covered by 70 Gy and 60 Gy are needed to keep below at least 10% and 18%, respectively.

研究分野：放射線治療

キーワード：前立腺癌 強度変調放射線治療 直腸障害 線量制約 画像誘導下放射線治療

1. 研究開始当初の背景

(1) 近年の放射線治療機器の進歩はめざましく、安全で有効性の高い治療の実現を目的に、前立腺癌に対し画像誘導下強度変調放射線治療 (以下 IG-IMRT) の普及が期待されている。前立腺癌の放射線治療において最大の問題は直腸障害である。従来法による放射線治療では直腸出血が 20%程度出現しており、直腸被爆線量上昇に伴い直腸出血のリスクが増加することが判明している。IG-IMRT では標的部位に対する正確な照射を実現するとともに直腸の被爆線量を低減し、従来法における直腸線量制約を満たすことが可能である。しかし IG-IMRT においても依然直腸障害は問題であり、IG-IMRT に適合した直腸線量制約の指標が必要である。

(2) 特に高齢者に多い前立腺癌は、高齢化社会及び PSA 検診普及を背景に急激な増加を認めている。本邦の前立腺がん罹患率は 2020 年頃には男性第 1 位になると予想されている。“切らずに治す” 低侵襲性という利点を有する放射線治療は、限局期前立腺癌の治療の主軸になっていく可能性がある。したがって今後普及の期待される IG-IMRT の適切な放射線治療計画の確立は極めて重要である。

2. 研究の目的

本研究の目的は、前立腺癌に対する高精度放射線治療である IG-IMRT における、直腸線量制約を中心とした適切な放射線治療計画の指標作成である。具体的には以下のことを検討する。

(1) 過去に前立腺癌に対し IG-IMRT を施行された症例における直腸の有害事象について評価する。さらに直腸有害事象と線量分布や線量体積ヒストグラムとの関係について解析し、IG-IMRT における直腸合併症予防のための線量制約を明らかにする。直腸以外の有害事象についても評価し特記すべきものについては直腸同様に線量制約の作成を試みる。

(2) IG-IMRT の治療成績を明らかにし、癌制御率と標的体積の線量体積ヒストグラムとの関係について解析し、癌制御率の観点からも適切な治療計画について明らかにする。

(3) 前立腺癌に対し IG-IMRT を施行された症例における直腸有害事象と文献的に直腸障害のリスクファクターとされる腹部手術歴や

抗凝固薬内服、糖尿病の有無の患者背景因子との関係について明らかにする。

3. 研究の方法

(1) 2006 年から 2012 年度中までに限局期前立腺癌で当院で IG-IMRT で治療された症例の臨床データ、放射線治療計画データ、経過観察中に認められた合併症及び癌制御率のデータを取得する。具体的な取得データは、生化学的無再発率、臨床的無再発率、生存率、有害事象は Radiation Therapy Oncology Group morbidity grading scale を用いて Grade0 から 4 までに評価、患者背景因子として年齢、病期、糖尿病の有無、抗凝固薬内服の有無、腹部手術の既往、放射線治療計画データとして、処方線量、各種直腸線量 (平均線量、最高線量、V70、V60、V40、V20) である。

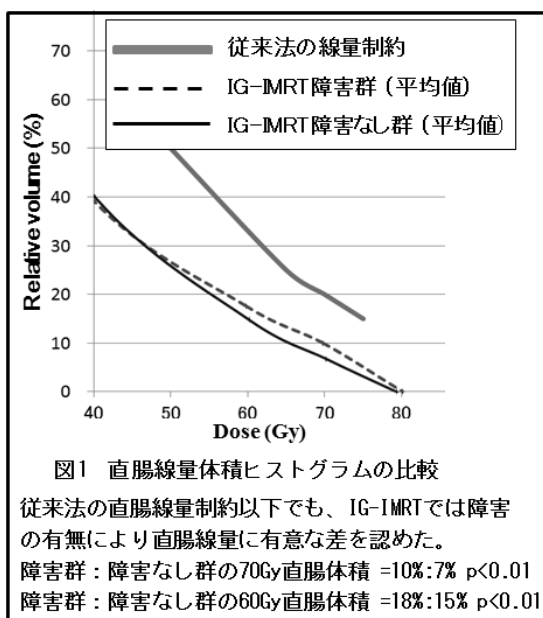
(2) 上記のデータベースを使用し、臨床データ、放射線治療計画データと合併症の状況及び癌制御率との関連を解析し、高精度放射線治療である IG-IMRT における、合併症予防を主目的とする適切な放射線治療計画の指標作成を目的とする。

IG-IMRT における直腸線量制約の指標作成については、Grade2 以上の直腸出血を認めた症例を障害群、Grade1 以下であった症例を障害なし群とし、上記の放射線治療計画データ及び患者背景因子と直腸障害の関連を解析する。生化学的無再発率を中心とする前立腺癌の臨床的な癌制御率と処方線量との関連を解析する。直腸障害を認めなかった群では、直腸線量を低下させる余り肝腎の標的体積への線量投与や内部の線量均一性、さらに癌制御について犠牲になっていないか調査する必要がある。

4. 研究成果

(1) 今回解析した 241 例の検討では IG-IMRT による前立腺癌治療の Grade2 レベル、Grade3 レベルの直腸障害はそれぞれ 6.6%、0.8%であった。Grade2 レベル以上の直腸障害に与える因子としては、直腸の最高線量や V70、V60 などの高線量域の関与及び年齢が示唆されたが、多変量回帰分析では有意な因子は認めなかった。

従来法における直腸線量制約は全体によく守られていたがやはり直腸障害は一定頻度認めていた。Grade2 レベル以上の直腸障害をきたした全ての症例においても従来法における直腸線量制約を満たしており、さらにそのような低い直腸被爆線量の中でもやはり障害を認めた群と障害を認めなかった群間で直腸線量に有意差を認めた(図 1)。今後症例を重ねてさらに検討していく予定である。



(2) 2000年から2010年に当院で限局期前立腺癌に外部照射(従来法とIG-IMRT)で治療された442例の5年PSA無再発率は88.5%、5年臨床的無再発率は97.9%であった。生存状況も良好と思われた。

PSA再発のリスク因子として、Gleason score、生検陽性率、RT後補助内分泌療法期間が考えられた。臨床的再発のリスク因子としてはGleason scoreが可能性として考えられた。内分泌治療期間はPSA再発を遅らす傾向はあったが、臨床的再発を遅らすことはできていなかった。

(3) 2000年から2010年に当院で限局期前立腺癌に外部照射で治療された422例中43例でPSA再発を認めた。PSA再発43例中9例に臨床的再発を認めた。臨床再発時期はPSA再発と同時に9例中6例と最多であり、また臨床再発時PSA中央値も2.88ng/mlと低かった。

PSA再発後の臨床的再発のリスク因子としては、T-stage、RT後にPSA再発するまでの期間が有意であった。

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)

[雑誌論文](計 5 件)

Kimura K, Tomita N, Shimizu A, Sato Y, Makita C, Kodaira T. A case of severe hemoptysis after stereotactic body radiotherapy for peripherally located stage I non-small cell lung cancer. Jpn J Radiol. 査読有、in press.

DOI: 10.1007/s11604-015-0423-4

Tomita N, Kodaira T, Teshima T, Ogawa K, Kumazaki Y, Yamauchi C, Toita T, Uno T, Sumi M, Onishi H, Kenjo M, Nakamura K. Japanese structure survey of high-precision radiotherapy in 2012 based on institutional questionnaire about the patterns of care. Jpn J Clin Oncol. 査読有、44、2014、579-586.

DOI: 10.1093/jjco/hyu041

Hirata K, Kodaira T, Tomita N, Ohshima Y, Ito J, Tachibana H, Nakanishi T, Fuwa N. Clinical efficacy of alternating chemoradiotherapy by conformal radiotherapy combined with intracavitary brachytherapy for high-risk cervical cancer. Jpn J Clin Oncol. 査読有、44、2014、556-563.

DOI: 10.1093/jjco/hyu048

Tomita N, Soga N, Ogura Y, Hayashi N, Shimizu H, Kubota T, Ito J, Hirata K, Ohshima Y, Tachibana H, Kodaira T. Preliminary analysis of risk factors for late rectal toxicity after helical tomotherapy for prostate cancer. J Radiat Res. 査読有、54、2013、919-924.

DOI: 10.1093/jrr/rrt025

Goto Y, Kodaira T, Furutani K, Tachibana H, Tomita N, Ito J, Hanai N, Ozawa T, Hirakawa H, Suzuki H, Hasegawa Y. Clinical outcome and patterns of recurrence of head and neck squamous cell carcinoma with a limited field of postoperative radiotherapy. Jpn J Clin Oncol. 査読有、43、2013、719-725.

DOI: 10.1093/jjco/hyt066

〔学会発表〕(計 5 件)

富田 夏夫 当院における前立腺癌放射線治療後 PSA 再発の予後に関する検討
第 157 回日本医学放射線学会中部地方会、
2015 年 2 月 1-2 日、名古屋大学(愛知県名古屋市)

富田 夏夫 当院における前立腺癌に対する放射線治療の中期成績 日本放射線腫瘍学会第 27 回学術大会、2014 年 12 月 11-13 日、パシフィコ横浜会議センター(神奈川県横浜市)

富田 夏夫 当院における前立腺癌に対する放射線治療の中期成績 第 155 回日本医学放射線学会中部地方会、2014 年 2 月 2 日、愛知県がんセンター(愛知県名古屋市)

富田 夏夫 Evaluation of Urinary Outcomes by International Prostate Symptom Scores (IPSS) in Intensity Modulated Radiation Therapy Combined with Androgen Deprivation Therapy for Prostate Cancer
第 55 回米国放射線腫瘍学会、2013 年 9 月 23-25 日、アトランタ(米国ジョージア州)

富田 夏夫 前立腺癌に対する内分泌治療併用強度変調放射線治療における IPSS による排尿機能の評価 第 72 回日本医学放射線学会総会、2013 年 4 月 11-13 日、パシフィコ横浜会議センター(神奈川県横浜市)

6. 研究組織

(1)研究代表者

富田 夏夫(Tomita Natsuo)

愛知県がんセンター(研究所)・疫学・予防部・
研究員

研究者番号：60643781

(2)研究協力者

尾瀬 功(Oze Isao)

愛知県がんセンター(研究所)・疫学・予防部・
研究員

研究者番号：584509