



|              |   |
|--------------|---|
| Title        | 前立腺癌  |
| Author(s)    | 秋元, 哲夫  |
| Citation     | 日本医学放射線学会雑誌. 2002, 62(5), p. 202-205  |
| Version Type | VoR   |
| URL          | <a href="https://hdl.handle.net/11094/17532">https://hdl.handle.net/11094/17532</a> |
| rights       |   |
| Note         |   |

*The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA*

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

## 前立腺癌

秋元 哲夫

群馬大学医学部放射線医学教室

### Current Status of Radiation Therapy —Evidence-based Medicine (EBM) of Radiation Therapy—

#### Prostate Cancer

Tetsuo Akimoto

The incidence of prostate cancer has been increasing gradually in Japan, and the optimal use of radiation therapy is important to improve therapeutic outcome and quality of life. The clinical trials conducted by RTOG and EORTC have made it clear that dose escalation results in improvement of the local control rate in early stage localized prostate cancer and androgen ablation in combination with radiation therapy improves biochemical control and the progression-free survival rate in locoregionally advanced prostate cancer. To select optimal patients for dose escalation study and to determine the optimal use of androgen ablation, it has become clear that the Gleason score and pretreatment PSA value provide valuable information in addition to clinical stage. In terms of prophylactic irradiation to pelvic lymph nodes, there has been no definitive evidence that prophylactic irradiation of clinically or pathologically uninvolved pelvic lymph nodes improves the overall survival rate. Brachytherapy including 125-I or 103-Pd permanent implants and high-dose-rate brachytherapy is now widely used in the treatment of prostate cancer, but clear indications have not yet been determined because of the lack of clinical trials.

In this paper, we summarize evidence concerning the role of radiation therapy in the treatment of prostate cancer and also describe the biological basis of prostate cancer, which influences the optimal selection of treatment modalities.

Research Code No.: 608

Key words: Prostate cancer, Radiation therapy,  
Brachytherapy

Received Feb. 27, 2002

Department of Radiology and Radiation Oncology,  
Gunma University School of Medicine

本論文は、日本医学放射線学会誌編集委員会が企画し、執筆依頼した。

別刷請求先  
〒371-8511 群馬県前橋市昭和町3-39-22  
群馬大学医学部放射線医学教室  
秋元 哲夫

### はじめに

前立腺癌は、米国では年間約18万例の新鮮例が診断され悪性腫瘍のなかで第2位の死亡率である。わが国でも食生活やライフスタイルの欧米化で増加傾向にある。治療方針の確立は急務であるが、本邦では内分泌療法が病期にかかわらず多くの症例で行われ、手術療法、放射線治療、内分泌療法の適応が明確でないのが現状である。早期の前立腺癌の治療成績は前立腺全摘術と放射線治療ではほぼ同等の成績が得られており、さらに3次元原体照射やIntensity Modulated Radiation Therapy (IMRT)などの照射技術が画期的に向上し、高い線量を安全に照射できるようになってきた。小線源治療もマイクロセレクトロンを用いた高線量率組織内照射がわが国でも普及し始めており、欧米で既に多くの症例で行われている<sup>125</sup>Iや<sup>103</sup>Pdの永久刺入による小線源治療も、近い将来わが国でも可能となる。このような治療手段の拡大は治療成績の向上に大きなメリットとなるが、その適切な運用にはこれまでの前立腺癌の治療成績の十分な解析と疾患の自然史を含めた理解が必要である。そこで本稿では、前立腺癌の治療方針の現在までのエビデンスを、特に放射線治療の役割を中心にまとめたいと考えている。

### 前立腺癌治療のなかでの放射線治療

放射線治療の適応はRadiation Therapy Oncology Group (RTOG)による多くの無作為試験により徐々に明らかになってきているが、多くは放射線治療に関する線量と局所制御、内分泌療法の併用の効果ならびに有害事象などを検討したもので放射線治療と前立腺全摘術、または内分泌療法といった異なる治療法の成績を比較した大規模な臨床試験がない。そのため、局所限局型の早期前立腺癌に対しては年齢や患者の状態、症状などにより、またはその施設の放射線腫瘍医と泌尿器科医の力関係などにより治療法が決定されているのが現状である。どのような因子が治療法の決定に影響しているかをT1-2の3,073例の前立腺癌症例で検討した報告では、全体の治療法の選択の比率は前立腺全摘術47.6%，放射線治療23.4%，内分泌療法10.5%，経過観察

18.5%という結果で前立腺全摘術が最も多く選択されていた<sup>1)</sup>。しかし、前立腺全摘術と放射線治療が選択された症例の比較では年齢が高いほど、また前立腺特異抗原(PSA)が高い症例ほど、放射線治療が選択されている傾向がみられた。これは、同一の病期であっても対象症例が治療法により大きく異なり、治療成績の解釈には注意を要することを示している。

また治療法(<sup>125</sup>I or <sup>103</sup>Pd永久刺入、外照射、前立腺全摘術)による治療後の生活の質(QOL)の比較を多くの症例で行った検討では、性機能・消化器系または尿路系のすべての点で<sup>125</sup>Iまたは<sup>103</sup>Pdによる永久刺入術が最も不良で、前立腺全摘術と外照射はほぼ同等の結果であった<sup>2)</sup>。Day surgeryが可能、入院期間が短いまたは費用が安いなど他の治療法に比較して利点が指摘されているが、治療後のQOLも治療法の選択に際して考慮すべきであることを示す結果である。いずれにしても、これら治療法の選択因子、治療後のQOLの検討は多くの症例を用いて検討されている点では信頼性が高いが、retrospectiveな検討であるためバイアスは避けられない。今後prospectiveな臨床試験により異なる治療法の選択の明確な指針が示されることが期待される。

#### 線量増加と局所制御・治療成績 (放射線治療単独の適応について)

放射線治療の技術・機器の進歩により高い線量を安全に、また正確に照射できるようになってきたため、局所限局前立腺癌に対して線量増加による局所制御率の向上が検討されてきた。RTOGはじめ多くの施設での臨床試験で線量増加による治療成績の向上が明らかとなってきたが、線量増加により治療成績の向上が得られる、つまりdose responseが必ずしもすべての症例で成り立つわけではないことも分かってきた。Hanksらは照射前のPSA値を10ng/ml以下、10~19.9ng/ml、20ng/ml以上で分けてdose responseの有無を生化学的無病生存(bNED)をエンドポイントに検討し、PSAが10~19.9ng/mlならびに20ng/ml以上の症例でdose responseが得られるのに対して、10ng/ml以下の症例では認められなかつたとしている<sup>3)</sup>。ただし、PSAが20ng/ml以上の症例の1/3~1/2はリンパ節や遠隔再発を呈し、局所療法のintensityを上げても制御できない可能性が高いと報告している。同様の結果は他の検討でも得られており<sup>4)~7)</sup>、線量増加で恩恵を受けられる最適な症例はT1-T3、PSA値10~19.9ng/mlでGleason score(GS)2~7の範囲の症例と考えられる(Fig. 1)。しかし、その後の検討でPSAが10ng/ml以下の症例でもT2B-3、GS 7~10、perineural invasion(+)のいずれかの因子を有する症例でdose responseが認められたと報告されている<sup>8)</sup>。しかし、いずれの報告でもT3-4でGSが8~10と高いハイリスク症例では局所の線量を上げても転移などで再発する症例が多く内分泌療法などのsystemic therapyの必要性が考えられている。つまり、今までdose escalation studyで得られた結果は、1)PSA 10ng/ml以下で

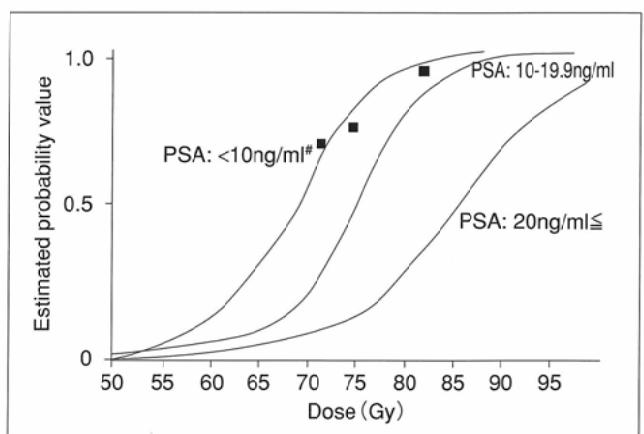


Fig. 1 Dose-response curves based on bNED for pretreatment PSA grouping <10ng/ml<sup>8)</sup>, 10~19.9, and ≤20ng/ml<sup>3)</sup>.  
#: The patients with PSA less than 10ng/ml and (T2B~3 or Gleason score 7~10 or perineural invasion +)

GS 2~6の症例は70~72Gy程度の照射により多くの症例で高い局所制御が得られる、2)PSA 10ng/ml以下でGS 7~10の症例、またはPSAが10~19.9ng/mlでT1-3の症例ではさらに線量を上げると局所制御率の向上が得られる、3)PSAが20ng/ml以上またはT3-4でGSが8~10と高いハイリスクの症例ではsystemic diseaseの性格を有する可能性があり内分泌療法などの併用が治療成績向上に必要、というのが現在までのコンセンサスと考えられる。

#### 骨盤リンパ節照射の必要性と意義

上記の線量増加と局所制御の向上に関する重要なポイントの一つは照射野である。臨床的にN0と診断されても潜在的なリンパ節転移がみられる頻度はT1: 8%, T2: 20~30%, T3: 30~40(%), と考えられ、前立腺部のみへの放射線治療単独ではリンパ節転移例を制御できない<sup>9), 10)</sup>。骨盤リンパ節への照射の意義については、RTOG75-06で病理学的な転移陽性例を対象に照射単独による骨盤リンパ節照射の効果が検討され、10年生存率が29%，無病生存率が7%と骨盤リンパ節転移例に対してはたとえ骨盤リンパ節を照射しても照射単独ではその成績は不良であると報告されている<sup>11)</sup>。またRTOG77-06のT1B-2N0例を対象に骨盤予防照射と前立腺部のみへの照射を比較した検討でも、両群に有意差はみられず放射線単独での予防照射の意義は認められなかった<sup>12)</sup>。そこで、内分泌療法を骨盤予防照射に併用するRTOG85-31、またRTOG86-10が行われた：どちらも骨盤を含めた照射(44~46Gy)で放射線単独群と放射線・内分泌療法併用群を比較しているが、RTOG85-31は照射終了直前から、RTOG86-10は照射2カ月前からという違いがある<sup>13), 14)</sup>。どちらの結果も局所制御率、無病生存率が内分泌療法併用例で有意に向上したと報告している。これらの結果は、骨盤リンパ節転移例の制御には内分泌療法が必要であることを示す結果であるが、比較している両群ともに骨盤

Table 1 Preliminary results of RTOG 94-13 reported by Roach et al<sup>15)</sup>

|     | WP+NHT | PO+NHT | WP+AHT | PO+AHT |
|-----|--------|--------|--------|--------|
| PFS | 61     | 45     | 49     | 47(%)  |
| OS  | 88     | 83     | 81     | 82(%)  |

WP: whole pelvis, PO: prostate only, NHT: neoadjuvant hormone therapy (leuprolide or goserelin was administered 2 months before and during radiation therapy), AHT: adjuvant hormone therapy (leuprolide or goserelin was administered for 4 months following the completion of radiation therapy).

PFS: progression free survival, OS: overall survival

リンパ節への照射を行っているため、骨盤リンパ節への照射の有用性を示唆するものではない。

昨年の米国放射線腫瘍学会(ASTRO)でRoachらがRTOG 94-13の結果を報告している<sup>15)</sup>。これは、全骨盤照射例または前立腺部のみの照射に、neoadjuvantまたはadjuvantの内分泌療法を併用した4群を比較した無作為試験である。その結果では、全骨盤照射にneoadjuvantの内分泌療法を併用した群が他の3群に比較して有意にprogression free survivalが良好であったというものである(Table 1)。観察期間が十分でなく生存率の向上も有意差はみられていないpreliminaryな結果ではあるが、前立腺部のみの照射に比較して骨盤照射の有効性を示唆する初めての報告である。

### 内分泌療法併用の意義と必要性

内分泌療法は上述したようにわが国では欧米に比較して多くの症例で行われているが、明確な基準をもって行われているとはいえない。欧米と日本の患者の性機能への影響の考え方の相違が背景にあると考えられるが、エビデンスに基づく選択ではなく決して望ましいものではない。

内分泌療法の併用の意義についても、EORTCならびにRTOGで多くのトライアルが行われ解析結果が報告されている<sup>16)</sup>。RoachらがRTOG75-06, RTOG77-06, RTOG83-07, RTOG85-31, RTOG86-10の5つのトライアルをGSとT因子でリスクを以下の4群に分けてメタアナリシスで検討している<sup>17)</sup>。Group 1: GS2~6, T1-2Nx, Group 2: GS 2~6, T3Nx, or GS 2~6, N+, or GS 7, Group 3: T3Nx, GS 7, or N+, GS 7, or T1-2Nx, GS 8~10, Group 4: T3Nx, GS 8~10, or N+, GS 8~10。言い換えるとGroup 1はGSの低い局所限局癌、Group 2はGSが低い局所進行癌、Group 3はGSが比較的低い局所進行癌かGSが高い局所限局癌、Group 4はGSが高い局所進行癌、である。これら4群の放射線治療単独の成績は別の報告で検討されているが、その10年原病生存率はGroup 1: 86%, Group 2: 75%, Group 3: 62%, Group 4: 34%，とGroup 4で非常に不良である<sup>18)</sup>。同じリスクグループで内分泌療法併用の効果を検討した結果では、Group 2のうちT3症例が短期の内分泌療法で、Group 3ならびに4で長期の内分泌療法の併用で治療成績の向上が得られたと報告されている<sup>17)</sup>。Group 1は放射線単独に比較して内分泌療法併用の意義は明らかで

Table 2 Treatment modalities according to T-stage and Gleason score

|               |      | T stage |           |         |        |
|---------------|------|---------|-----------|---------|--------|
|               |      | 1       | 2         | 3       | 4      |
| Gleason score | 2~7  | RT      | RT*       | RT*+Hor | RT+Hor |
|               | 8~10 | RT*     | RT*+(Hor) | RT+Hor  | RT+Hor |

RT: radiation therapy, Hor: hormone therapy, \*: indication for dose escalation when pretreatment PSA is 10~19.9ng/ml

はなかった。

これらの結果は、1)治療法選択にGSが重要である、2)GS 8~10の症例またはT3の局所進行癌には内分泌療法の併用の意義が大きい、ことを示すものである(Table 2)。GSが8~10でもT1-2の症例ではこの報告でもdose escalationの適応である可能性を指摘しており、放射線単独と内分泌療法併用の適応例がきれいに線引きできるわけではない。GSが2~6のT3症例を含め、適応の境界にある症例の治療については今後のまたは現在進行中の臨床試験の解析が必要である。

### 前立腺癌の生物学的特性と放射線治療

#### (小線源治療の現状を含め)

放射線治療の役割や適応以外で重要な点は、放射線生物学の知識に基づいた放射線治療の1回線量や分割の問題である。これらは外照射のみでなく、線量を安全に集中できる組織内照射やIMRTの線量分割決定にも重要である。前立腺癌は増殖が穏やかで増殖細胞が少ないことが指摘されていたが、この点を明らかにすることを目的とした前立腺癌の $\alpha/\beta$ 比を検討した報告が相次いでいる。Brenner and Hallらは、 $\alpha/\beta$ 比が1.5Gyと他の腫瘍より低く、late responding tissueと同じようにふるまう可能性があることを報告した<sup>19)</sup>。その後もKingまたはFowlerらも、ほぼ同様の $\alpha/\beta$ 比であることを報告している<sup>20), 21)</sup>。今年になりBrennerらが同一施設で均一な治療法で治療された成績を解析し1.2Gyであったと報告した<sup>22), 23)</sup>。これらの結果から、前立腺癌の放射線治療には1.8~2.0Gyの1回線量より2.5~3.0Gyが有利、または低線量率の<sup>125</sup>Iや<sup>103</sup>Pdの永久刺入術より1回線量を高くした高線量率組織内照射の単独、または外照射併用が高い効果が期待できるといったことがいわれている<sup>24)</sup>。現状ではこれらの治療戦略をサポートするデータはないが、IMRTなど局所に高い線量を安全に照射できる技術の進歩により、従来のように有害事象のリスクを高くすることなく1回線量の高い治療が行えるようになってきた。それゆえ、放射線生物学の知見に根ざした治療戦略を立証するための臨床試験が期待される。

<sup>125</sup>Iや<sup>103</sup>Pdを用いた永久刺入術は、わが国では依然行うことができないが欧米で既に治療成績が解析されている。多くの症例を集積しているBlaskoらのグループはT1-2, GS 2

～6, PSA<10ng/mlの低リスク症例で前立腺全摘術に匹敵する85～90%の高いbNEDが得られること<sup>25)</sup>、またはハイリスク症例には外照射を併用しても現状では単独治療と比較して良好な成績が得られないことなどを報告している<sup>26)</sup>。高線量率組織内照射についても単独治療として、または外照射との併用で行われており、その安全性と高い局所制御

が報告されている<sup>27)</sup>。これら的小線源治療が、今までの外照射単独や内分泌療法併用の成績にどのようなインパクトを与えるかを検討した多施設共同試験は現在までないが、放射線治療成績向上に寄与する可能性が高く、治療手技・線量配分などを含め適応症例が明確にされることが期待される。

## 文 献

- 1) Harlan LC, Potosky A, Gilliland FD, et al: Factors associated with initial therapy for clinically localized prostate cancer: prostate cancer outcome study. *J Natl Cancer Inst* 93: 1864-71, 2001
- 2) Wei JT, Dunn RL, Sandler HM, et al: Comprehensive comparison of health-related quality of life after contemporary therapies for localized prostate cancer. *J Clin Oncol* 20: 557-566, 2002
- 3) Hanks GE, Hanlon AL, Schultheiss TE, et al: Dose escalation with 3D conformal treatment: five year outcomes, treatment optimization, and future directions. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 41: 501-510, 1998
- 4) Pollack A, Smith LG, von Eschenbach AC: External beam radiotherapy dose response characteristics of 1127 men with prostate cancer treated in the PSA era. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 48: 507-512, 2000
- 5) Pollack A, Zagars GK, Smith LG, et al: Preliminary results of a randomized radiotherapy dose-escalation study comparing 70Gy with 78Gy for prostate cancer. *J Clin Oncol* 18: 3904-3911, 2000
- 6) Fiveash JB, Hanks G, Roach M, et al: 3D conformal radiation therapy (3DCRT) for high grade prostate cancer: A multi-institutional review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 47: 335-342, 2000
- 7) Purdy JA, Michalski JM: Does the evidence support the enthusiasm over 3D conformal radiation therapy and dose escalation in the treatment of prostate cancer? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 51: 867-870, 2001
- 8) Pinover WH, Hanlon AL, Horwitz EM, et al: Defining the appropriate radiation dose for pretreatment PSA < 10ng/ml prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 47: 649-654, 2000
- 9) Fowler JE Jr, Whitmore WF Jr: The incidence and extent of pelvic lymph node metastases in apparently localized prostatic cancer. *Cancer* 47: 2941-2945, 1981
- 10) Gervasi LA, Mata J, Easley JD, et al: Prognostic significance of lymph nodal metastases in prostate cancer. *J Urol* 142: 332-336, 1989
- 11) Hanks GE, Buzydowski J, Sause WT, et al: Ten-year outcomes for pathologic node-positive patients treated in RTOG 75-06. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 40: 765-768, 1998
- 12) Asbell SO, Martz KL, Shin KH, et al: Impact of surgical staging in evaluating the radiotherapeutic outcome in RTOG #77-06, a phase III study for T1BN0M0(A2) and T2N0M0(B) prostate carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 40: 769-782, 1998
- 13) Pilepich MV, Winter K, John MJ, et al: Phase III radiation therapy oncology group (RTOG) trial 86-10 of androgen deprivation adjuvant to definitive radiotherapy in locally advanced carcinoma of the prostate. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 50: 1243-1252, 2001
- 14) Lawton CA, Winter K, Murray K, et al: Updated results of the phase III Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) trial 85-31 evaluating the potential benefit of androgen suppression following standard radiation therapy for unfavorable prognostic carcinoma of the prostate. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 49: 937-946, 2001
- 15) Roach M, Lu JD, Lawton LC, et al: A phase III trial comparing whole-pelvic (WP) to prostate only (PO) radiotherapy and neoadjuvant to adjuvant total androgen suppression (TAS): Preliminary analysis of RTOG 9413. *Proc 43rd Annual ASTRO Meeting*, p.3, 2001
- 16) Bolla M, Gonzalez D, Warde P, et al: Improved survival in patients with locally advanced prostate cancer treated with radiotherapy and goserelin. *N Engl J Med* 337: 295-300, 1997
- 17) Roach M 3RD, Lu J, Pilepich MV, et al: Predicting long-term survival, and the need for hormonal therapy: a meta-analysis of RTOG prostate cancer trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 47: 617-627, 2000
- 18) Roach M, Lu J, Pilepich MV, et al: Four prognostic groups predict long-term survival from prostate cancer following radiotherapy alone on radiation oncology group clinical trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 47: 609-615, 2000
- 19) Brenner DJ, Hall EJ: Fractionation and protraction for radiotherapy of prostate carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 43: 1095-1101, 1999
- 20) King CR, Fowler JF: A simple analytic derivation suggests that prostate cancer alpha/beta ratio is low. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 51: 213-214, 2001
- 21) Fowler J, Chappell R, Ritter M: Is alpha/beta for prostate tumors really low? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 50: 1021-1031, 2001
- 22) Brenner DJ, Martinez AA, Edmundson GK, et al: Direct evidence that prostate tumors show high sensitivity to fractionation (low alpha/beta ratio), similar to late-responding normal tissue. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 52: 6-13, 2002
- 23) Martinez AA, Pataki I, Edmundson G, et al: Phase II prospective study of the use of conformal high-dose-rate brachytherapy as monotherapy for the treatment of favorable stage prostate cancer: a feasibility report. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 49: 61-69, 2001
- 24) Fowler JF, Chappell RJ, Ritter MA: The prospects for new treatments for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 52: 3-5, 2002
- 25) Ragde H, Blasko JC, Grimm PD, et al: Interstitial iodine-125 radiation without adjuvant therapy in the treatment of clinically localized prostate carcinoma. *Cancer* 80: 442-453, 1997
- 26) Blasko JC, Grimm PD, Sylvester JE, et al: The role of external brachytherapy with I-125/Pd-103 brachytherapy for prostate cancer. *Radiother Oncol* 57: 272-278, 2000
- 27) Kestin LL, Martinez AA, Stromberg JS, et al: Matched-pair analysis of conformal high-dose-rate brachytherapy boost versus external-beam radiation therapy alone for locally advanced prostate cancer. *J Clin Oncol* 18: 2869-2880, 2000