前立腺がんに対する重粒子線治療

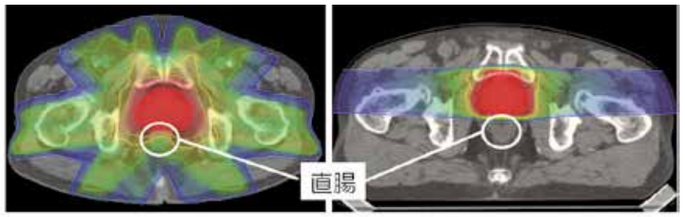
戸山 真吾（九州国際重粒子線がん治療センター 主任医長）

[概 要]

前立腺がんの治療開発経緯については、先行施設で線量を徐々に増やしながら安全性を確認する試験が主体として行われた後に照射回数を減らす試みがなされ、現在では全重粒子線施設で12回照射治療を統一して行っている。

○エックス線治療と重粒子線治療

IMRT（強度変調Ｘ線治療）　　重粒子線治療

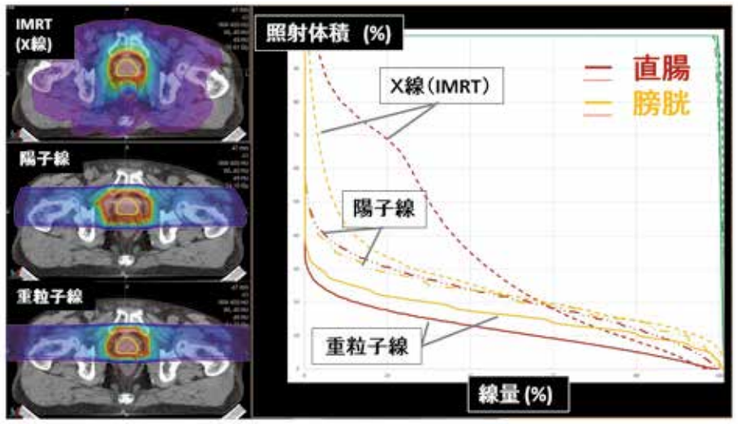


74-78 Gy/ 37-39回（-8週間）　　51.6 GyRBE/ 12回（3週間）
※周り（直腸など）への影響がより少ない
※治療期間が短い

前立腺がんにおける重粒子線治療の利点は、通常の放射線治療で用いられる強度変調放射線治療（IMRT）と比べても直腸への放射線線量が少ないというのが一番大きな特徴である。もう一つの特徴としては、治療の期間が短いことが挙げられる。

下記の図が直腸と膀胱への放射線の当たり具合を確認した研究で、やはりＸ線、陽子線と比べると重粒子線が一番少ないということが示されており、これが副作用の少ない理由である。

○強度変調Ｘ線 vs. 陽子線 vs. 重粒子線



[治 療]

重粒子線治療と手術と比較した場合、重粒子線治療は切らない治療となるので、麻酔を使用しない為、体に負担が少ないのがこの治療の大きな特徴と言える。

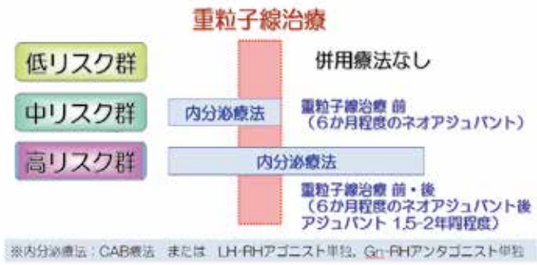
手術の場合、尿漏れという副作用があるが、重粒子線治療では少ないのが特徴であろう。

重粒子線治療のメリットとデメリット

	手術と比較	X線と比較
メリット	• 通院での治療が可能 • 身体的な負担は少ない →手術困難症例・合併症症例には向いている • 尿漏れの副作用は少ない	• より高い治療効果 • 副作用の頻度程度が少ない • 治療期間が短い
デメリット	• 治療期間がやや長い （X線治療と共通の部分） • 診断（ステージ・組織）が不正確 • 効果判定が難しい • 再発時の選択肢が少ない • 血尿・血便のリスク • ホルモン治療併用になる症例が多い	• 治療施設が限られている

Ｘ線治療と比較した場合、重粒子線治療は高い治療効果が期待出来る。また、副作用の頻度・程度が少なく、治療期間が短いことがメリットであろう。ただし、重粒子線治療が提供できる施設は全国で６箇所と治療施設が限られているという点で、地域によってはデメリットとして考えられるかもしれない。

治 療 の 概 要



治療の概要を大きく３つのグループに分けると、低リスク群（内分泌療法を行わない方）、中リスク群（内分泌療法を半年間）、高リスク群（内分泌療法を２年間程度行う）と症例の状態で分けることになる。

[期間・治療数]

1,985名（2013年８月から2018年10月）

[治 療 成 績]

初期１年間に治療を施行した134症例について治療成績を紹介する。リスク別に分けると、中リスク群と高リスク群の割合が高くなっている。これも重粒子放射線治療を受ける症例の特徴の一つと考えられる。

治療症例の概要

総数：134例
年齢：52-85歳（平均66.3歳　中央値66.0歳）

リスク	症例数	%
低リスク群	26	19.4
中リスク群	56	41.8
高リスク群	52	38.8

結　果

観察期間中央値：49.0か月（57.2-13.1か月）

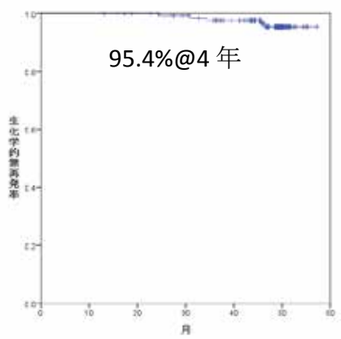
＜腫瘍制御・予後＞

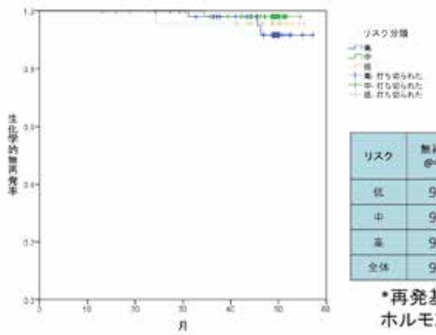
無再発	再発
129例	5例

生存	死亡
132例	2例

全て他因死（肺癌、盲腸癌）

全体の観察期間中央値で見ると49.0か月で、全症例の中で再発した方は５名、他の方は順調に経過している。４年生化学的無再発率は全体で95.4％、３つのグループに分けた場合、高リスク群症例でも91.7％と９割以上の方が順調に経過されている。





リスク	無再発率 @4y (%)	イベント
低	95.7	1*
中	98.1	1
高	91.7	3
全体	95.4	5

*再発基準前に
ホルモン治療施行

[有 害 事 象]

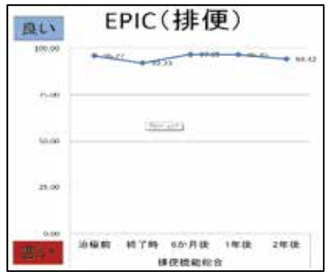
晩期有害事象を取りまとめたのが下表となる。Grade３以上の強い副作用を発症した症例は認められない。軽い症状の訴えが（薬が少し必要）あった症例で一部に見られたのみである。

晩期有害事象

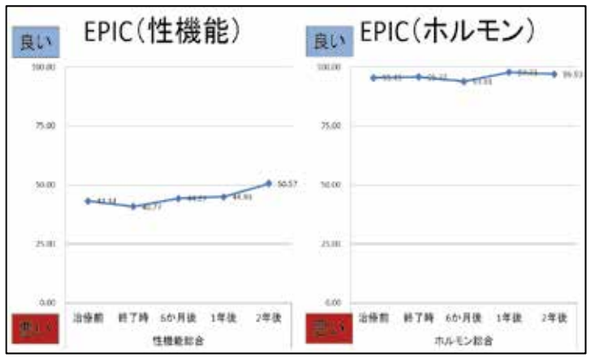
	最大grade				
	0	1	2	3	4
尿路	115 (85.8)	14 (10.4)	5(3.7) 血尿:0	0 (0)	0 (0)
消化管	121 (90.3)	11 (8.2)	2 (1.5)	0 (0)	0 (0)

前立腺癌の治療ではQOL（生活の質）も重視されている。下図がQOLを示したものであり、症状や体調に関するアンケート調査を行い、主観的なQOLを客観的に数値化したものである。

上図は、排尿のQOLを評価したものになる。グラフの上方が良く、下方に行くに従って悪いことを示す。治療終了時、一時的に排尿、尿道炎・膀胱炎等により少し悪くなっていることがうかがえるが、６ヶ月、１年後、２年後には元どおりに戻ることを示している。



上表が排便のQOLについてである。これは治療中、ほんのわずかだが、落ちたように見えるが、治療後、時間が経てば元どおりになることを示している。



上表は、ホルモン治療を施行していない患者での性機能やホルモン機能に関する結果である。性機能は、ほぼ横ばい。ホルモンの状態もほぼ変化がないことを示している。

下表の左側が、重粒子線治療と他の治療を比較した表である。この表によると、重粒子線治療であれば９割方に良い結果が出ていると言える。また、過去のＸ線治療の成績と比べ、重粒子線治療の成績がよいと言えるであろう。

また、右側の有害事象に関する他治療との比較表である。上部分がＸ線治療、下部分が重粒子線治療となるが、治療後、時間が経つにつれて、Ｘ線治療も少なくなってきているが、それと比較しても重粒子治療はとても少ないのが特徴と言える。

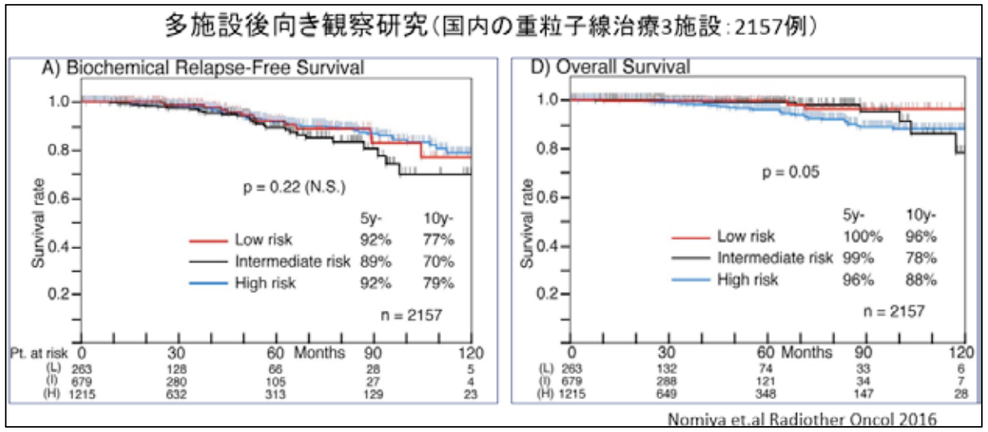
前立腺がん：他治療との比較（腫瘍制御）

報告者		治療法	線量	分割回数	内分泌療法併用	生化学的無再発生存率		
						低リスク	中リスク	高リスク
D'Amico et al.	Cancer 2002	3DX線	66.0 - 70.0 Gy	33 - 35	None	80%	65-75%	40%
Zelefsky et al.	IJROBP 2008	3DX線	64.8 - 81.0 Gy	36 - 45	29%	85%	66%	35%
Vora et al.	IJROBP 2007	3DX線	66.0 - 71.0 Gy	33 - 38	18%	89%	68%	49%
Martin et al.	Radiat Oncol 2009	IMRT	75.8 Gy	45	14% / 11% / 46%	88%	77%	28%
Zelefsky et al.	IJROBP 2006	IMRT	81.0 Gy	45	34% / 52% / 92%	85%	76%	72%
Cahlon et al.	IJROBP 2008	IMRT	86.4 Gy	48	46%	98%	85%	20%
Johansson et al.	Prostate Cancer 2011	3DX線 +陽子線	70.0 GyE	30	22% / 45% / 70%	100%	95%	74%
Mendenhall et al.	IJROBP 2014	陽子線	78.0 - 82.0 GyE	34 - 41	0% / 0% / 100%*	99%	99%	76%
Kim et al.	Acta Oncol 2013	陽子線	75.0 - 80.0 GyE	5 - 20	None	92% (4年)	90% (4年)	75% (4年)
Ishikawa et al.	Int J Radiat Oncol 2012	重粒子線	57.6 - 66.0 GyE	16 - 20	0% / 100% / 100%	98%	97%	98%
Nomiya et al.	Radiother Oncol	重粒子線	57.6 - 66.0 GyE	16 - 20	0% / 80% / 100%	92%	89%	92%

前立腺がん：他治療との比較（有害事象）

報告者		治療法	n	線量	分割回数	晩期有害事象 ≥Grade 2 直腸	晩期有害事象 ≥Grade 2 尿路
Michalski et al.	IJROBP 2005	3DCRT X線	120	78.0 Gy	39	25.0 - 26.0%	21.0 - 28.0%
			225	68.4 - 79.2 Gy	38 - 43	7.0 - 16.0%	18.0 - 29.0%
Vora et al.	IJROBP 2007		271	66.0 - 71.0 Gy	33 - 38	16.0%	21.0%
Cahlon et al.	IJROBP 2008	IMRT X線	448	86.4 Gy	48	8.0%	16.0%
Martin et al.	Radiat Oncol 2009		299	75.8 Gy	45	13.7%	12.1%
Takeda et al.	Radiat Oncol 2012		141	76.0 - 80.0 Gy	38 - 40	9.0%	6.3%
Kupelian et al.	IJROBP 2005		110	70.0 Gy	28	4.4%	5.2%
Conte et al.	IJROBP 2009		80	60.0 Gy	20	9.5%	4.0%
Martin et al.	IJROBP 2007		90	60.0 Gy	20	4.3%	10.0%
Schulte et al.	Strahlother Oncol 2010		353	75.0 GyE	39	3.5%	5.4%
Nihei et al.	IJROBP 2011	陽子線	171	74.0 GyE	37	2.0%	4.1%
Kim et al.	Acta Oncol 2013		81	75.0 - 80.0 GyE	5 - 20	16.0%	7.0%
Ishikawa et al.	Int J Radiat Oncol 2012	重粒子線	327	57.6 - 66.0 GyE	16 - 20	1.9%	6.3%
Nomiya et al.	Radiother Oncol 2016		1157	51.6 - 66.0 GyE	12 - 20	0.4%	4.6%
Tsuji et al.	IJCO 2012		216	63.0 GyE	20	2.3%	6.1%
			539	57.6 GyE	16	0.6%	1.9%
Nomiya et al.	Br J Cancer 2014		46	51.6 GyE	12	0%	0%

下表は、全国2000例超の患者さんのデータを集計したもので、左表は生化学的無再発生存率を示しているが、治療後５年後の高リスク群でも92％、他のリスク群を含めても概ね９割が生化学的無再発で生存していることを示している。右表は全生存率を示した表となるが、高リスク群でも96％の方が５年後も生存していることを示している。



炭素イオン線治療の有害事象

報告者	年	症例数	総線量	晩期有害事象≥Grade2	
				直腸	尿路
Ishikawa, et al.	2012	927	63.0-66.0 Gy(RBE) / 20回 57.6Gy(RBE) / 16回	1.9%	6.3%
Tsujii, et al.	2012	216	63.0Gy(RBE) / 20回	2.3%	6.1%
		539	57.6Gy(RBE) / 16回	0.6%	1.9%
Nomiya, et al.	2014	46	51.6Gy(RBE) / 12回	0%	0%
Nomiya, et al. (JCROS幸市氏)	2016	2157	63.0-66.0Gy(RBE) / 20回 57.6Gy(RBE) / 16回 51.6Gy(RBE) / 12回	0.4%	4.6%

上記は有害事象に関して、重粒子線治療の部分を抜き出した表である。強い副作用が出た方は腸の副作用で見ると１％前後、他の副作用でも５％程度である。

重粒子線治療のQOL（生活の質）がよい理由は、ベースに治療効果が高く、副作用が少ないことが要因であるだろう。

重粒子線治療の長所は、腫瘍に集中的に照射が出来ることである。前立腺がんの細胞は、１回の照射量を少し多めにすると効果が高いことがわかっており、回数を減らし、効果を高めていることが、良い結果に結びついているのであろう。

現在、Ｘ線治療と比較し、重粒子線治療がどの程度治療成績が良いかを検証するために、高リスク群を対象とし、臨床試験を進めているところである。

[評　価]

当センターの治療成績は、重粒子線治療における先行施設の臨床試験や多施設の集計と比較しても遜色はない。従来のＸ線治療と比較しても、副作用が少なく、治療成績も良好であると考えている。

特に高リスク群においては、Ｘ線治療よりも高い治療成績が期待されることから現在、多施設前向き臨床試験で検証中である。

まとめとなるが、重粒子線治療は、他の手術や小線源治療と異なり、入院や麻酔が不要で、身体的な負担がとても少ない治療である。Ｘ線治療と比較しても、治療効果は良好で副作用が少なく、治療回数も少ないことから、日常生活や生活の質への影響が少ない治療と考えている。

[適応症例]

※適応症例については、巻末の資料を参照。